

# RAD

Torsten Schwalm, PCI lab

**30 – 40%** av alla vuxna i den civiliserade världen är drabbats av högt blodtryck med en klar tendens till ökningen

**Drygt 50 %** av alla vuxna patienter med hypertoni når inte blodtrycks-målet vilket beror på ett flertal olika faktorer, bland annat

- Non compliance vad det gäller en helt smärfri sjukdom
- Läkemedelsbiverkningar
- Lättjan att förändra livsstilen, omöjligheten att banta, att motionera
- Faktorer som kan inte påverkas av någon läkemedelsintervention

# Resistant primär hypertension

Otillfredställande inställt hypertoni under minst 3 olika läkemedel på maximaldoseringsen och bland dem minst ett Diuretikum

De patienterna är utsatta till en mycket ökad risk för någon kardiovaskulär Händelse

Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510–26.

Men.....

Finns det något annat än bara (icke framgångsrik) behandling med piller.....?

Ju, det finns....., positiva effekten är kända sedan länge:

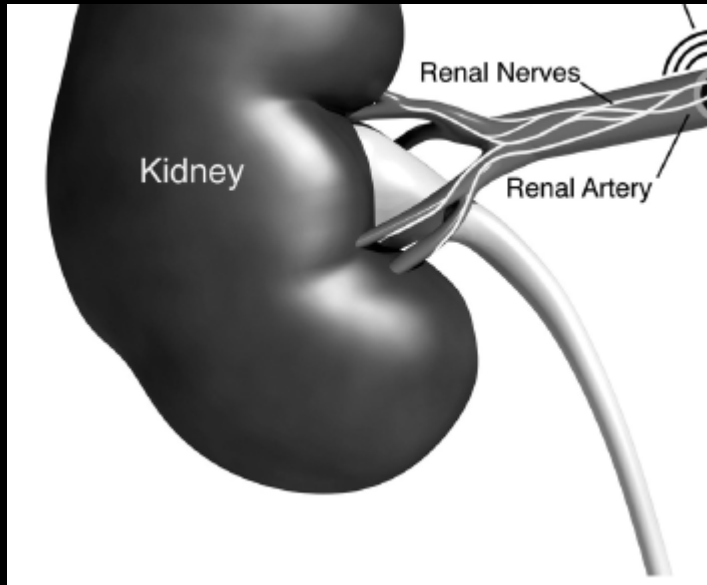
Historisk

SW Hoobler, JT Manning and WG Paine, et al. The effects of *splanchnicectomy* on the blood pressure in hypertension; a controlled study. *Circulation*, 4 (1951), pp. 173–183.

RH Smithwick and JE Thompson, *Splanchnicectomy* for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*, 152 (1953), pp. 1501–1504.

Men, ingreppet är ganska invasivt och innebär stora risker vad det gäller såväl mag- och tarmfunktionen som funktionen av urinblåsan, den sexuella funktionen och som följd uppstår ofta en uttalad postural hypotension

# Det sympatiska vegetativa njurinnervationen



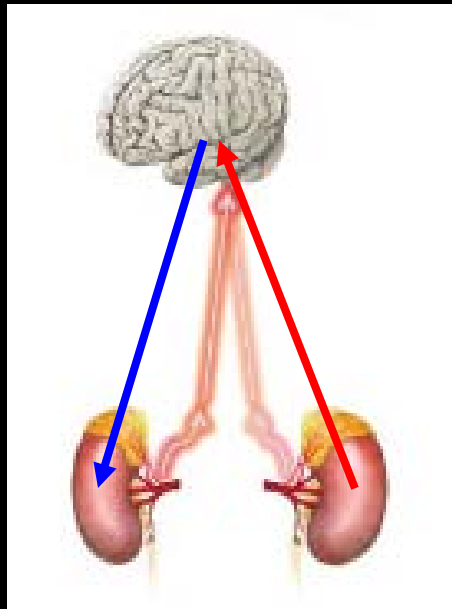
Stimulering av **efferenta** nervbanor:

Ökning av Renin koncentrationen

Natrium retention

Nedsatt renal flöde

Ökad motstånd av njurartärerna



Stimulering av **afferenta** nervbanor:

Generell ökning av sympatikotonus med

ökat BT

ökad hjärtfrekvens

ökat insulinresistance

nedsatt baroreceptorsensitivitet

vasokonstriktion med ökat systemiskt

motstånd

Den sympatiska njurinnervationen har uppenbarligen stor betydelsen för blodtrycket möjligtvis för mycket mer, sannolikt leder en denervering av de sympatiska nervtrådarna på långt sikt till

- Minskat apoptose (cellnekros under ffa katecholaminstimulering) av hjärtmuskelcellerna. En effekt som liknar möjligtvis en behandling med BB och ACE-h. / AT-1 hämmare / Renin - hämmare), förbättring av sviktbilden.
- Regression av vänsterkammarrhypertrofin
- Minskning av den generella risken av något major cardiovascular event

Finns där någon möjlighet att ta bort, selektivt, utan stora komplikationer, de sympatiska njurnervfibrerna på ett annat, smidigt sätt?

First in-men behandling, N Engl J Med 2009;361(9): 932-934:

## Renal Sympathetic-Nerve Ablation for Uncontrolled Hypertension

**TO THE EDITOR:** The renal sympathetic nerves have been identified as a major contributor to the complex pathophysiology of hypertension in both experimental models and in humans.<sup>1</sup> Patients with essential hypertension generally have increased efferent sympathetic drive to the kidneys, complications. There were no vascular or subsequent biochemical complications, and renal function was unaltered. Renal norepinephrine spillover, as assessed by the radiotracer dilution method<sup>2,4</sup> from both the left and right kidneys, was approximately three times the normal level at base-

Markus P. Schlaich, M.D.

Baker IDI Heart and Diabetes Institute  
Melbourne, VIC, Australia  
markus.schlaich@bakeridi.edu.au

Paul A. Sobotka, M.D.

Ardian  
Palo Alto, CA

Henry Krum, M.D.

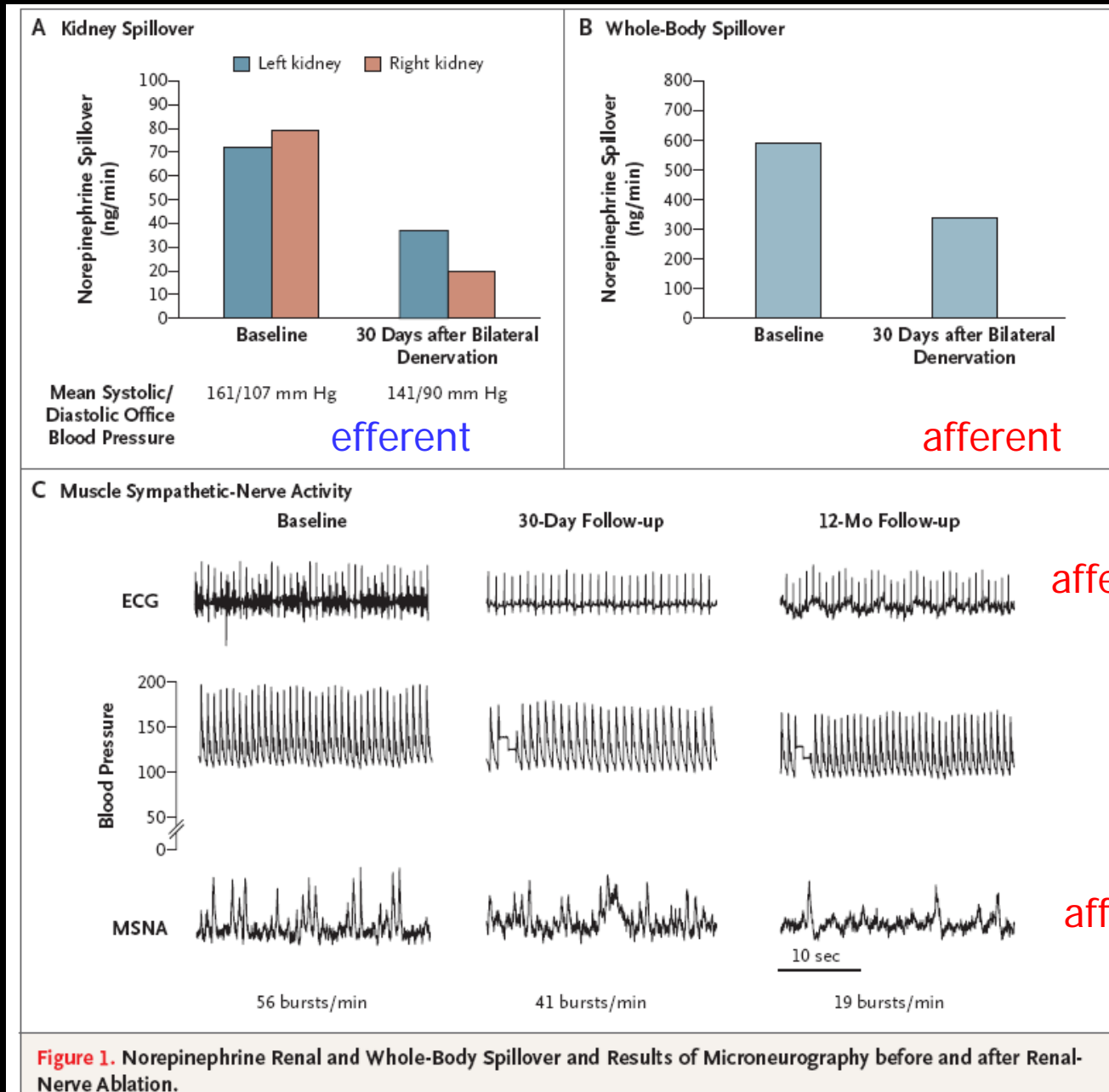
Monash Centre of Cardiovascular Research and Education  
in Therapeutics  
Melbourne, VIC, Australia

Elisabeth Lambert, Ph.D.

Murray D. Esler, M.D.

Baker IDI Heart and Diabetes Institute  
Melbourne, VIC, Australia

# Vad har hänt efter den bilaterala njurdenerveringen?



efferent

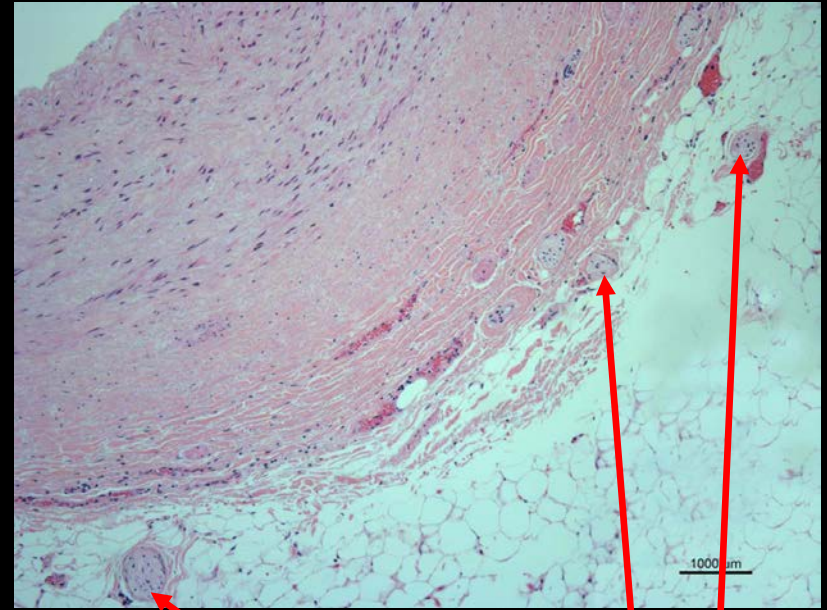
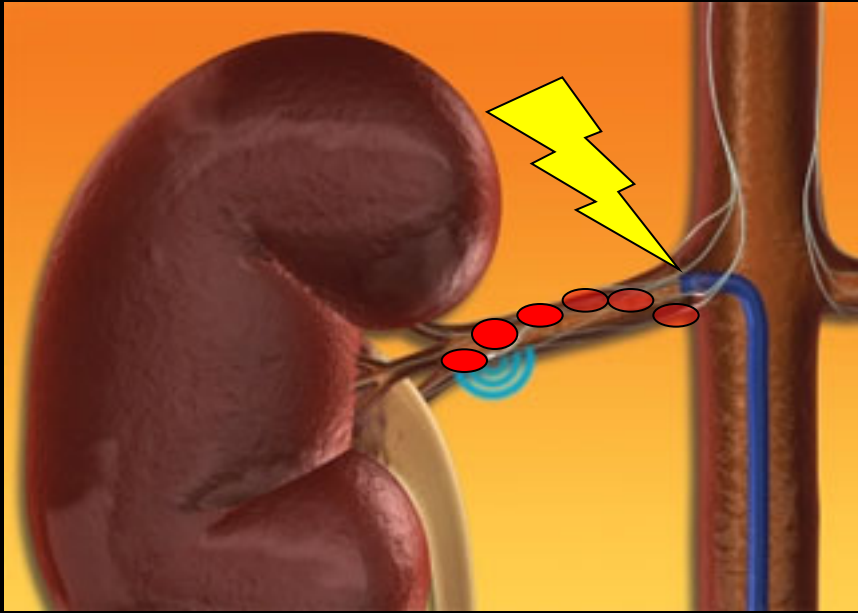
afferent

afferent

afferent



# Hur gör man.....

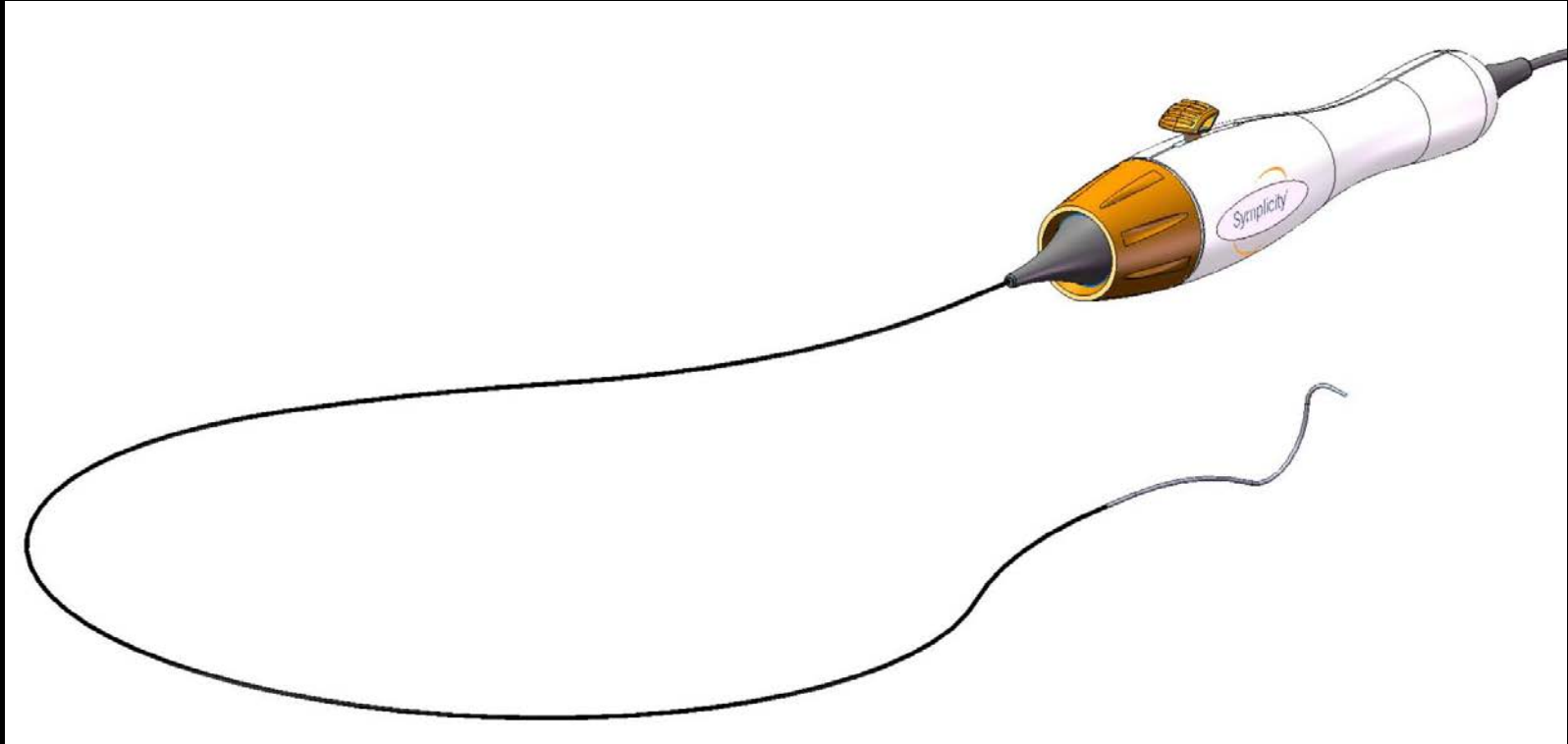


Selektiv förstöring av de vegetativa nervbanorna som ligger runt omkring njurartärerna, via

- Transfemoral acces, 6 F guide kateter läggs in i njurartären
- Placering av en särskild radiofrekvensablationskateter
- 6 gånger à 2 minuter 8 Watt Ablation enligt schema så att man täcker hela circumferensen
- Bilateralt ingrepp
- Ingen skada av njurartären, blodet kyler ner lumen och endotelet
- Termisk nekros av adventitia och nervbanorna

nervtrådarna !

Hur gör man.....



Simplicity Catheter System, Ardian Inc., Palo Alto, CA, USA

# First feasibility and safety trial:

## Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study



*Henry Krum, Markus Schlaich, Rob Whitbourn, Paul A Sobotka, Jerzy Sadowski, Krzysztof Bartus, Boguslaw Kapelak, Anthony Walton, Horst Sievert, Suku Thambar, William T Abraham, Murray Esler*

### Summary

**Background** Renal sympathetic hyperactivity is associated with hypertension and its progression, chronic kidney disease, and heart failure. We did a proof-of-principle trial of therapeutic renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension (ie, systolic blood pressure  $\geq 160$  mm Hg on three or more antihypertensive medications, including a diuretic) to assess safety and blood-pressure reduction effectiveness.

**Lancet 2009; 373: 1275-81**

Published Online

March 30, 2009

DOI:10.1016/S0140-

6736(09)60566-3

# Studiedesign av Simplicity HTN 1 trial:

**50 patienter** i 5 olika sjukhus med resistent hypertoni, systoliskt bt > 160 mmHg under minst 3 olika läkemedel i maximal doseringen, bland dem 1 diuretikum. Ingen sekundär hypertoni.

**45 patienter fick RAD**, 5 bedömdes som icke lämpligt pga anatomin av njurartärerna som fungerade som kontroll grupp

Baseline mätningar av bland annat bt, kreatininclearance / GFR och renal angiografi

Kontrollangio 14 – 30 dagar efter ingreppet, efter 6 månader MR – angio

10 patienter fick mätningen av den renala Noradrenalin koncentrationen (radioisotop dilutionsmetod) innan och efter proceduren

Uppföljning av bland annat blodtrycket (kontroll på sjukhusets mottagning, sk "office blood pressure" efter 1, 3, 6, 9 månader), 12 patienter uppföljdes med långtids bt registrering

Blodtrycksmedikationen skall bibehållas under studietiden, inga förändringar är tillåtna

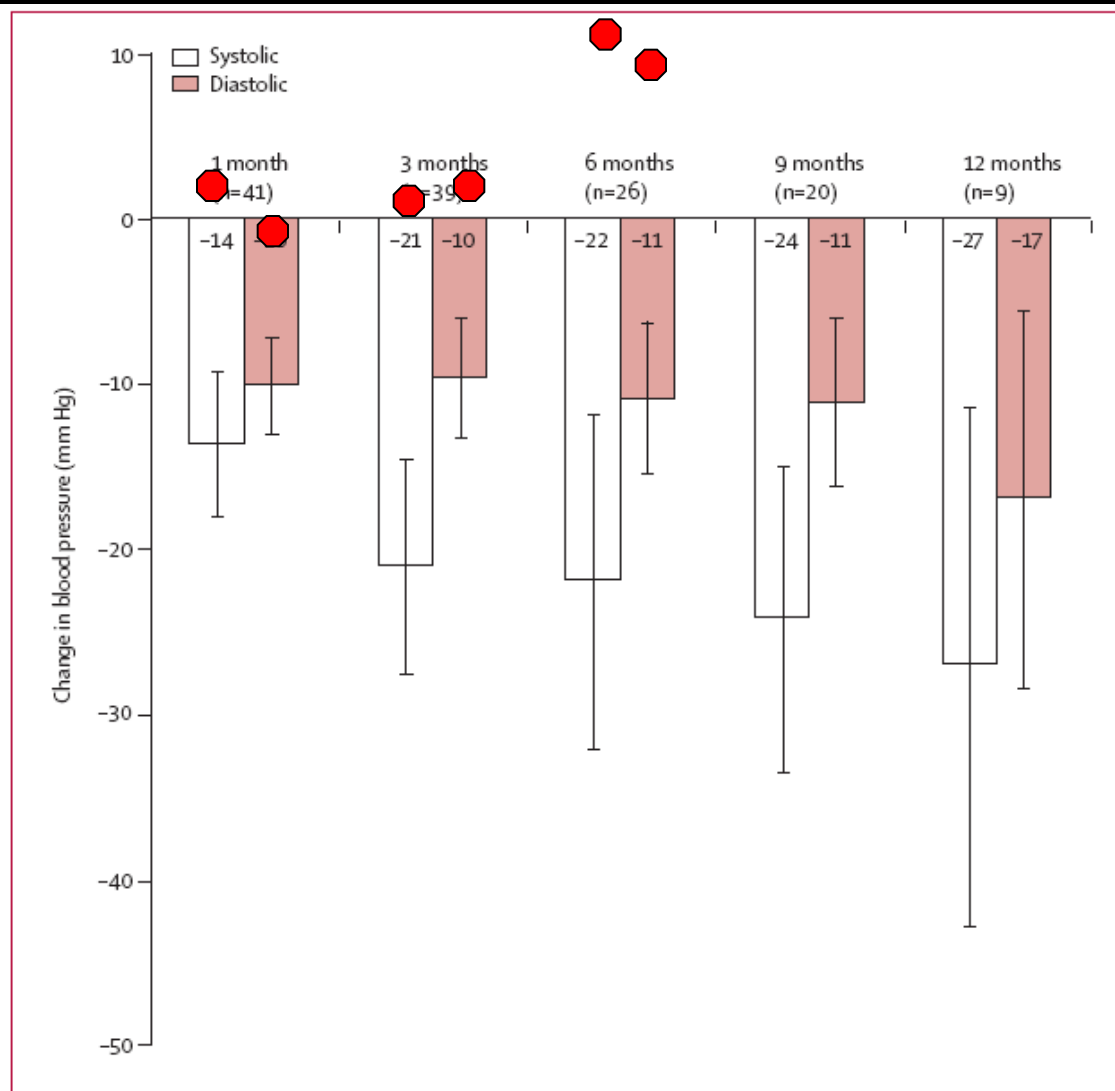
**Exklusionskriterier:** Typ 1 diabetes, signifikant vitium, pacemaker, behandling med Moxonidin, Waran, anormalitet av njuartärerna (stenos, dubbel försörjning, tidigare stentat...), minst 18 år gammal

	All patients (N=50)	Patients undergoing procedure (N=45)	Patients not eligible for procedure (N=5)
Age (years)	57 (9)	58 (9)	51 (8)
Sex (female)	21 (42%)	20 (44%)	1 (20%)
Ethnic origin (non-white)	2 (4%)	2 (4%)	0
Type 2 diabetes mellitus	16 (32%)	14 (31%)	2 (40%)
CAD	11 (22%)	10 (22%)	1 (20%)
Hyperlipidaemia	34 (68%)	29 (64%)	5 (100%)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	83 (22)	81 (23)	95 (15)
Heart rate (bpm)	73 (11)	72 (11)	79 (9)
Blood pressure (mm Hg)	177/100 (19/14)	177/101 (20/15)	173/98 (8/9)
Number of antihypertension drugs	4.7 (1.4)	4.7 (1.5)	4.6 (0.5)
ACE or ARB	47 (94%)	43 (96%)	4 (80%)
β blocker	39 (78%)	34 (76%)	5 (100%)
Calcium-channel blocker	36 (72%)	31 (69%)	5 (100%)
Vasodilator	8 (16%)	8 (18%)	0%
Diuretic	46 (92%)	43 (96%)	3 (60%)

Data are mean (SD) or number (%). ACE=angiotensin-converting enzyme inhibitor. ARB=angiotensin II receptor blocker. bpm=beats per minute. CAD=coronary artery disease. eGFR=estimated glomerular filtration rate.

**Table:** Baseline patient characteristics

# Resultaten av Simplicity HTN 1 trial: ● + 26 mmHg ● + 17 mmHg



**Figure 2: Change in office blood pressure (95% CI) at 1, 3, 6, 9, and 12 months**  
 Numbers in parentheses indicate patients who had attended each predefined visit at the time of submission of this publication.

● = kontrollgruppen (n =5)

## Ytterligare resultat av Simplicity HTN 1 trial:

- Ingen synlig försämring av njurfunktionen
- 47% reduktion av den renala Noradrenalin koncentrationen (på 10 patienter)
- 6 månaders GFR oförändrat i genomsnittet, 79 ml/min/1,73qm i början mot 83 efter 6 månader
- Bland de patienter som fick långtids blodtrycksmätningen såg man återställning av den normala blodtrycksprofilen, sk "dipper", dvs att det finns en tydlig nattlig blodtryckssänkning

### Komplikationer:

1 dissektion av njurartären som krävde stenting, ett pseudoaneurysm i lumsken

### Studieproblem:

På 6 patienter visade sig ingen förbättring av blodtrycket

Möjligt Placebo eller Hawthorne effekt av ingreppet

Inte alla fick långtids blodtryckregistrering ----- **Målet, således:** Utför en större, randomiserad studie !

# First randomised trial: Simplicity HTN-2 trial

## Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial



*Simplicity HTN-2 Investigators\**

### Summary

**Background** Activation of renal sympathetic nerves is key to pathogenesis of essential hypertension. We aimed to assess effectiveness and safety of catheter-based renal denervation for reduction of blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension.

**Methods** In this multicentre, prospective, randomised trial, patients who had a baseline systolic blood pressure of 160 mm Hg or more ( $\geq 150$  mm Hg for patients with type 2 diabetes), despite taking three or more antihypertensive drugs, were randomly allocated in a one-to-one ratio to undergo renal denervation with previous treatment or to maintain previous treatment alone (control group) at 24 participating centres. Randomisation was done with sealed envelopes. Data analysers were not masked to treatment assignment. The primary effectiveness endpoint was change in seated office-based measurement of systolic blood pressure at 6 months. Primary analysis included all patients remaining in follow-up at 6 months. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00888433.

*Lancet* 2010; 376: 1903–09

Published Online  
November 17, 2010  
DOI:10.1016/S0140-  
6736(10)62039-9

See [Comment](#) page 1878

\*Members listed at end of paper

Correspondence to:  
Prof Murray D Esler, Baker IDI  
Heart and Diabetes Institute,  
PO Box 6492, St Kilda Road,  
Central Melbourne, VIC 8008,  
Australia  
[murray.esler@bakeridi.edu.au](mailto:murray.esler@bakeridi.edu.au)



## Studiedesign av Simplicity HTN-2 trial:

106 patienter i 24 olika sjukhus med resistent hypertoni, systoliskt bt > 160 mmHg ( < 150 mmHg hos Diabetes patienter) under minst olika 3 läkemedel i maximal doseringen, bland dem 1 Diuretikum. Ingen sekundär hypertoni.

52 patienter fick RAD

Baseline mätningar av bland annat bt, kreatininclearance / GFR, Cystatin C och antagligen renal angiografi eller MR eller duplex ultraljud

Efter 6 månader MR – angio, CT – angio eller duplex

Uppföljning av bland annat blodtrycket (kontroll på sjukhusets mottagning, sk "office blood pressure" och ambulans efter 1, 3, 6 månader)

Blodtrycksmedikationen skall bibehållas under studietiden, inga förändringar är tillåtna

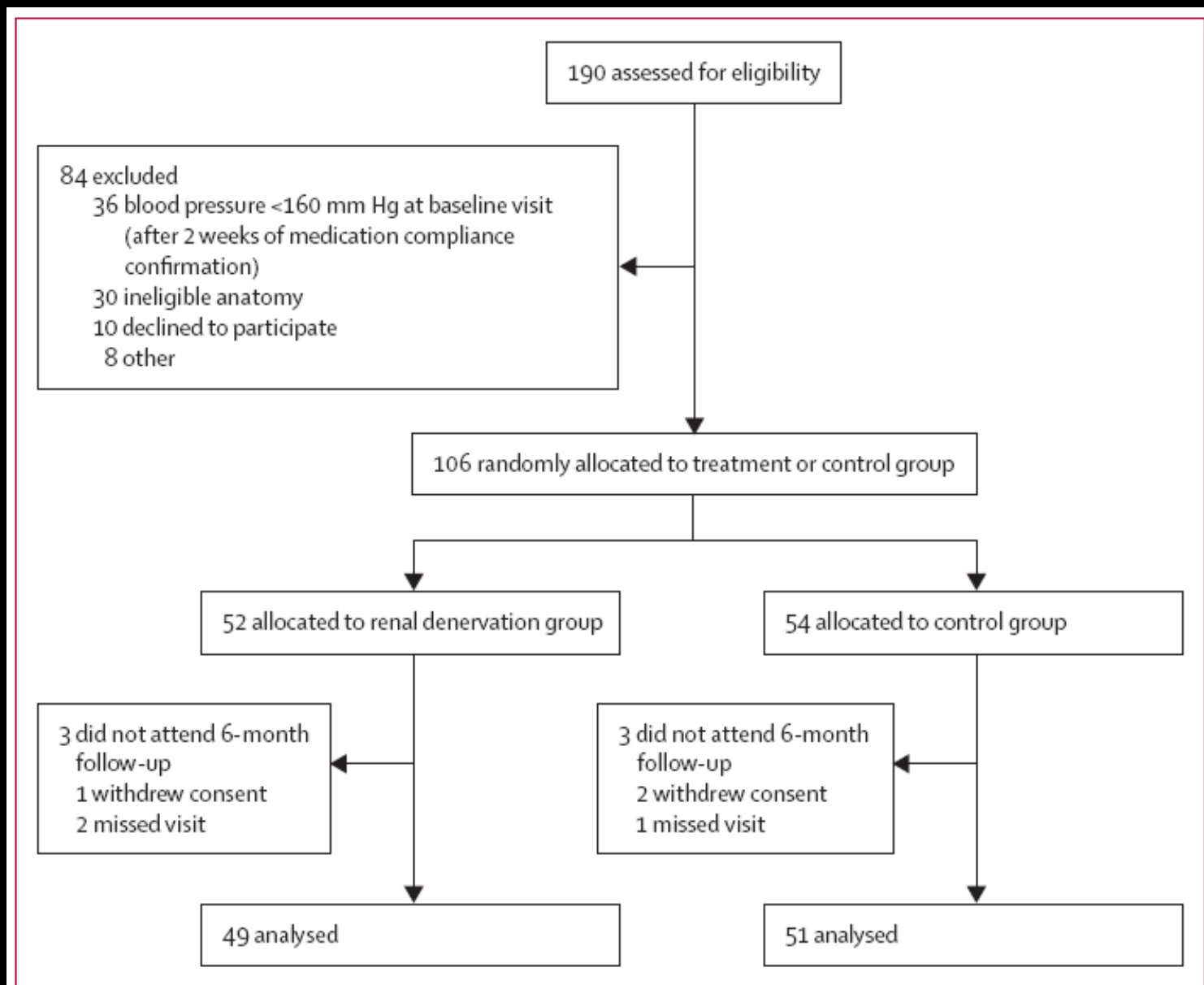


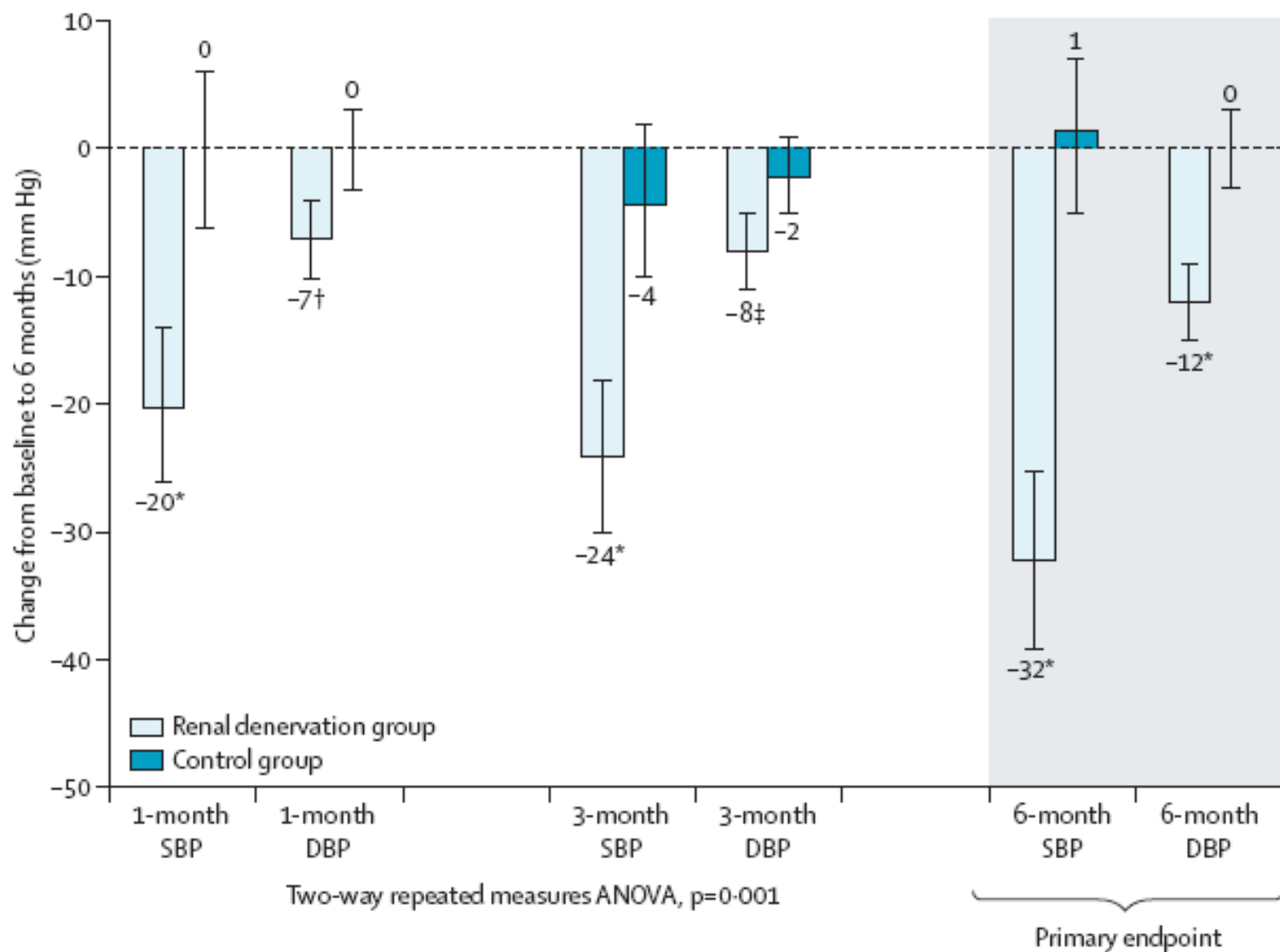
Figure 1: Trial profile

	Renal denervation group (n=52)	Control group (n=54)
Baseline systolic blood pressure (mm Hg)	178 (18)	178 (16)
Baseline diastolic blood pressure (mm Hg)	97 (16)	98 (17)
Age (years)	58 (12)	58 (12)
Sex (female)	18 (35%)	27 (50%)
Race (white)	51 (98%)	52 (96%)
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	31 (5)	31 (5)
Type 2 diabetes	21 (40%)	15 (28%)
Coronary artery disease	10 (19%)	4 (7%)
Hypercholesterolaemia	27 (52%)	28 (52%)
eGFR* (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	77 (19)	86 (20)
eGFR* 45–60 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	11 (21%)	6 (11%)
Serum creatinine (μmol/L)	91 (25)	78 (18)
Urine albumin-to-creatinine ratio (mg/g)†	128 (363)	109 (254)
Cystatin C (mg/L)‡	0.9 (0.2)	0.8 (0.2)
Heart rate (bpm)	75 (15)	71 (15)
Number of antihypertension medications	5.2 (1.5)	5.3 (1.8)
Patients on hypertension medication for more than 5 years	37 (71%)	42 (78%)
Patients on five or more medications	35 (67%)	31 (57%)
Patients receiving (drug class)		
ACE inhibitors/ARBs	50 (96%)	51 (94%)
Direct renin inhibitors	8 (15%)	10 (19%)
β blockers	43 (83%)	37 (69%)
Calcium-channel blockers	41 (79%)	45 (83%)
Diuretics	46 (89%)	49 (91%)
Aldosterone antagonist	9 (17%)	9 (17%)
Vasodilators	8 (15%)	9 (17%)
α-1 blockers	17 (33%)	10 (19%)
Centrally acting sympatholytics	27 (52%)	28 (52%)

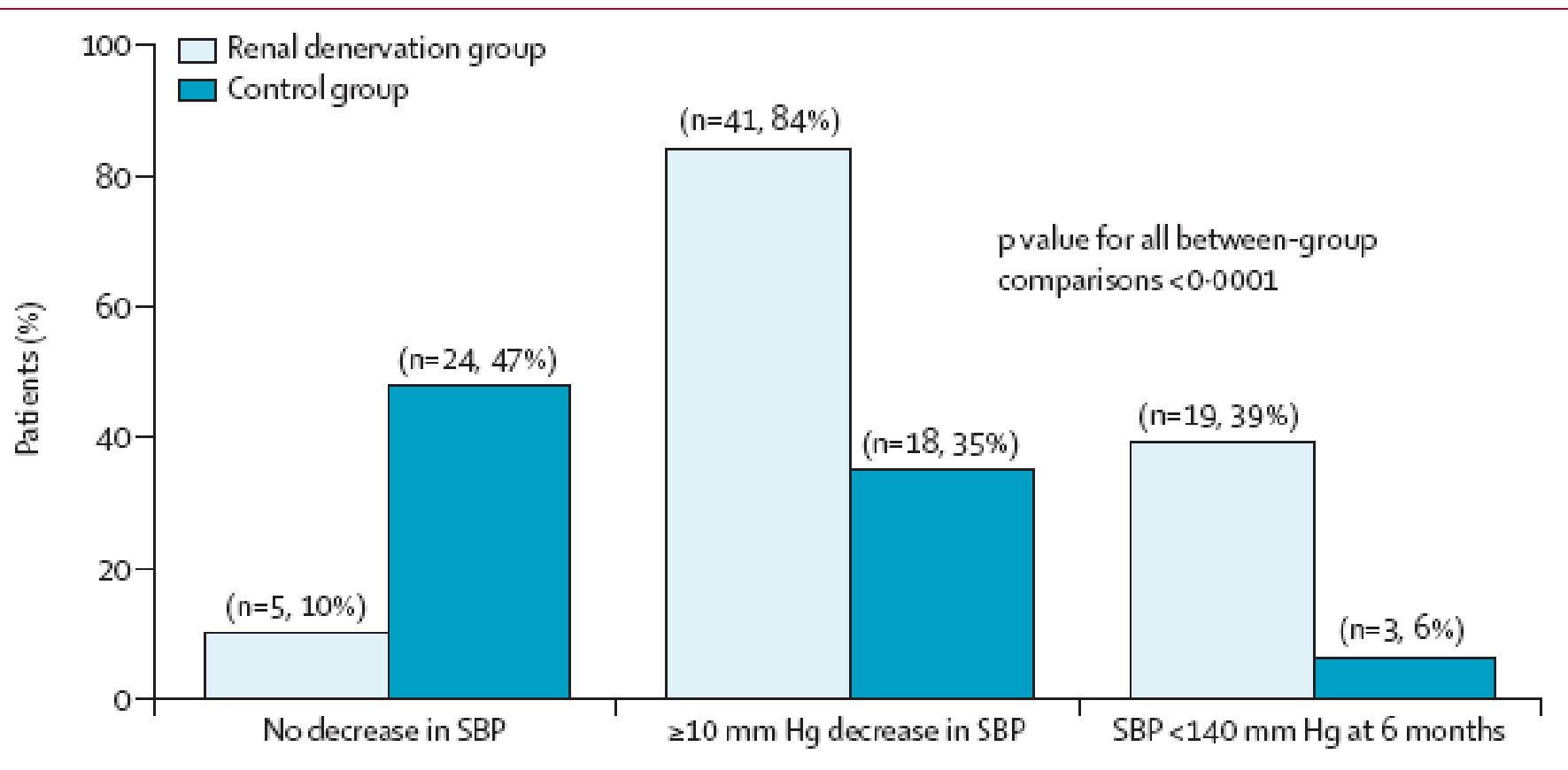
Data are mean (SD) or number (%). eGFR=estimated glomerular filtration rate. ACE=angiotensin-converting enzyme. ARB=angiotensin-receptor blocker. \*Calculated on the basis of Modification of Diet in Renal Disease Study criteria.<sup>12</sup>

†42 participants in the renal denervation group and 43 participants in the control group used for between-group comparisons with the Wilcoxon rank-sum test for two independent samples. ‡39 participants in the renal denervation group and 42 participants in the control group had data for cystatin C available at baseline.

**Table 1:** Baseline clinical characteristics, demographics, and background medications for participants assigned to renal denervation or control groups



**Figure 2: Paired changes in office-based measurements of systolic and diastolic blood pressures at 1 month, 3 months, and 6 months for renal denervation and control groups**



**Figure 3:** Proportion of patients in the renal denervation and control groups that at 6 months had no decrease in systolic blood pressure, a 10 mm Hg or greater decrease in SBP, or achieved a SBP of less than 140 mm Hg

	Renal denervation group		Control group		Difference in mean change (95% CI)	p value
	Patients (n)	Mean change (SD)	Patients (n)	Mean change (SD)		
eGFR* (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	49	0.2 (11)	51	0.9 (12)	-0.7 (-5.4 to 3.9)	0.76
Serum creatinine (μmol/L)	49	0.2 (17.6)	51	-1.1 (10.3)	1.3 (-4.5 to 7.0)	0.67
Cystatin C (mg/L)	37	0.1 (0.2)	40	0.0 (0.1)	0.0 (0.0 to 0.1)	0.31

eGFR=estimated glomerular filtration rate. \*Calculated on the basis of Modification of Diet in Renal Disease Study criteria.<sup>12</sup>

**Table 2: Baseline, change from baseline to 6 months, and difference in change in measured concentrations of eGFR, serum creatinine, and cystatin C for renal denervation and control groups**

# Simplicity HTN-2 trial

- Inga dokumenterade komplikationer
- tydligt blodtrycksminskning med alla eventuella positiva effekter

-Men,.....

igen kan Placebo eller Hawthorne effekten inte uteslutas  
Märkliga och stora skillnader mellan olika former av blodtrycksmätningen !

	Change in systolic blood pressure (mm Hg)	Change in diastolic blood pressure (mm Hg)	Office-based minus home-based (mm Hg)	Home-based minus 24-h ambulatory (mm Hg)	Office-based minus 24-h ambulatory (mm Hg)
<b>Renal denervation</b>					
Office-based (n=49)	-32 (23)	-12 (11)	..	..	..
Home-based (n=32)	-20 (17)	-12 (11)	..	..	..
24-h ambulatory (n=20)	-11 (15)	-7 (11)	..	..	..
Absolute difference	..	..	12/0	9/5	21/5
<b>Control</b>					
Office-based (n=51)	1 (21)	0 (10)	..	..	..
Home-based (n=40)	2 (13)	0 (7)	..	..	..
24-h ambulatory (n=25)	-3 (19)	-1 (12)	..	..	..
Absolute difference	..	..	1/0	-5/-1	-4/-1

Data are mean (SD).

**Table:** Intragroup comparison of blood-pressure assessment by means of office-based, home-based, and 24-h ambulatory blood pressure monitoring at 6-month follow-up visit within treatment groups

# Framtidsutsikterna och Sammanfattning:

- Attraktivt, ganska lätt utförbart ingrepp
- Saknas ännu mer vetenskap på större antal patienter
- RAD representerar sannolikt en definitiv behandling, troligen utan biverkningar
- Användningen kommer att ske sannolikt också inte bara vid resistent hypertension utan mycket tidigare
- Troligtvis ett flertal andra positiva effekter av att minska sympatikotonus vad det gäller
  - hjärtsvikt
  - insulinresitance
  - njursvikt
  - plötsligt hjärtdöd och "major cardiovascular events"