

■ HALO-KATSAUS | VERKOSSA ENSIN

KAJ METSÄRINNE

dosentti, ylilääkäri
TYKS, medisiininen toimialue,
nefrologia ja dialyysihoidot
vastuualue

TIMO MÄKIKALLIO

dosentti, vastuualuejohtaja
OYS, kardiologian vastuualue

NEILL BOOTH

erikoistutkija
THL/Finohta

HELI MAJAMAA

dosentti, arviointiyliääkäri
Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

JAANA ISOJÄRVI

informaatikko
THL/Finohta

RISTO P. ROINE

dosentti, arviointiyliääkäri
HUS, Yhtymähallinto
risto.p.roine@hus.fi



LIITEAINEISTO
pdf-versiossa

www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 33/2013

VERTAISARVIOITU



Munuaisvaltimon sympaattinen denervaatio hoitoresistentin verenpainetaudin hoidossa

- Munuaisvaltimon sympaattinen denervaatio laskee tehokkaasti verenpainetta potilailla, joilla on hoitoresistentti verenpainetauti.
- Teho näyttää säilyvän ainakin kaksi vuotta, mutta pidemmän aikavälin teho on osoittamatta, samoin kuin turvallisuus. Vaikutusta potilaiden ennusteeseen tai verenpainetaudin aiheuttamiin komplikaatioihin ei ole kunnolla tutkittu.
- Toimenpiteeseen ei ole liittynyt merkittäviä sivuvaikutuksia.
- Munuaisvaltimon sympaattisen denervaaation käyttäminen muiden potilasryhmien kuin hoitoresistenttiä verenpainetauti sairastavien hoidossa ei nykytiedon valossa ole aiheellista, ellei kyseessä ole kliininen tutkimus.
- Koska toimenpiteen kustannukset ovat suuret, potilasvalinta ja seuranta on tehtävä erikoissairaanhoidossa verenpaineen hoitoon perehtyneessä yksikössä.

Verenpainetaudin vakiintunut hoito käsittää lääkkeettömän elintapahoidon lisäksi lääkehoidon, jonka potilaan ennustetta parantava vaikutus on kiistattomasti osoitettu (1). Pienelle osalle potilaista lääkehoidolla ei saada riittävää vaikutusta, ja verenpainetauti määritellään hoitoresistentiksi silloin, kun potilaan systolinen verenpaine ei laske alle 160 mmHg:n (diabeetikolla alle 150 mmHg:n), vaikka käytössä on samanaikaisesti vähintään kolme verenpaineläkettä (joista yksi diureetti) ja hoitomyöntyyvyys on varmistettu. Amerikkalaisen tutkimuksen mukaan 1,9 %:lla vastikään diagnoosin saaneista potilaista verenpainetauti kehittyi hoitoresistentiksi keskimäärin 1,5 vuoden kuluessa hoidon alkamisesta (2), ja hoitoresistentin verenpainetaudin esiintyvyyden on Yhdysvalloissa raportoitu olevan 12,8 % kaikista verenpaineläkitystä saavista (3). Kroonisen verenpainetaudin lääkekorvauksiin oikeutettuja ja Suomessa yhteensä noin puoli miljoonaa, joten amerikkalaislukujen perusteella laskettuna myös meillä hoitoresistenttiä verenpainetauti sairastavia potilaita on todennäköisesti useita kymmeniätuhansia.

Sympaattisen hermoston yliaktiivisuus on yksi verenpainetaudin etiologisista tekijöistä. Munuaisen afferentit ja efferentit sympaattiset hermot, jotka kulkevat päävaltimoiden adventiakerroksessa, osallistuvat verenpainetaudin kehittymiseen ja jatkumiseen. Kirurginen sympatektomia on tehokas vaikean verenpainetau-

din hoitokeino, ja sitä on käytetty etenkin ennen lääkehoidon kehittymistä. Kirurgisen sympatektomian vaihtoehtona vaikean, hoitoresistentin verenpainetaudin hoidossa on viime aikoina tutkittu perkutaanista munuaisvaltimon sympaattista denervatiota, mutta lievempää verenpainetauti sairastavien potilaiden hoidossa siitä ei toistaiseksi ole kokemuksia. Tämä korostaa toimenpidettä edeltävän kliinisen toiminnan tärkeyttä: hoitomyöntyyvyys tulee tarkistaa ja mahdollinen sekundaarinen verenpainetauti sulkea pois.

Menetelmän kuvaus

Denervaatiokatetri viedään reisivaltimopunktion tai rannepunktion kautta angiografisesti munuaisvaltimoon ja yhdistetään radiotaajuusgeneraattoriin. Sen jälkeen molempien munuaisvaltimoiden alueelle tehdään pienienergiasta radiotaajuutta käyttäen ablaatiokäsittely (kuvat 1 ja 2). Toimenpiteeseen liittyy viskeraalista kipua, jota hoidetaan suoneen annettavalla rauhoite- ja kipulääkityksellä. Potilaille on annettu yleisesti 2 500–5 000 yksikköä fraktioimantonta hepariinia, mutta Suomessa ei aktivoitua hyttymisaikaa ole yleensä mitattu. Myös enoksapariinia on käytetty. Kaikki potilaat saavat asetyylisalisyylihappoa 100 mg päivittäin kolme kuukauden ajan toimenpiteen jälkeen, ellei sille ole vasta-aiheita.

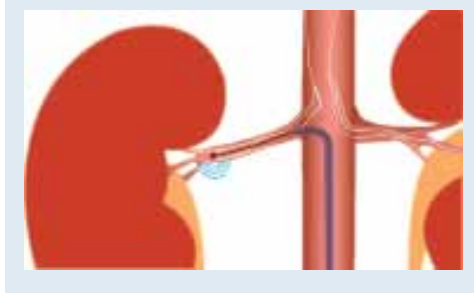
Toimenpide kestää 30–60 minuuttia.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Psaty BM, Smith NL, Siskowick DS ym. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739–45.
- 2 Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ ym. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635–42.
- 3 Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011;57:1076–80.
- 4 Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA ym. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903–9.
- 5 Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G ym. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1163–70.
- 6 Brandt MC, Mahfoud F, Reda S ym. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:901–9.
- 7 Mahfoud F, Cremers B, Janker J ym. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60:419–24.
- 8 Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Böhm M, Hoppe UC. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1956–65.
- 9 Krum H, Schlaich M, Whitbourn R ym. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275–81.
- 10 Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911–7.
- 11 Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E ym. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011;58:559–65.
- 12 Hering D, Mahfoud F, Walton AS ym. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1250–7.
- 13 Zuern CS, Rizas KD, Eick C ym. Effects of renal sympathetic denervation on 24-hour blood pressure variability. *Front Physiol* 2012;3:134.

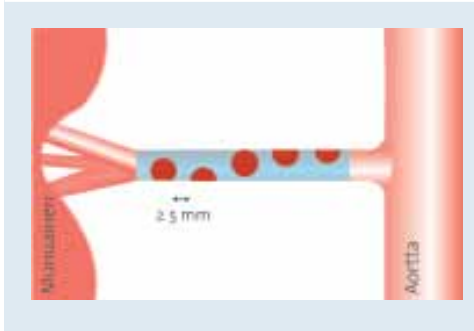
KUVA 1.

Denervatiokatetri paikallaan munuaisvaltimossa ja toimenpide on alkamassa.



KUVA 2.

Viisi käsittelyä annettu koko valtimon pituudelle noin 5 mm:n välein.



Arviointitutkimuksen menetelmät

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen avulla arviointi munuaisvaltimon sympaattisen denervointi vaikutavuutta ja turvallisuutta hoito-resistentin verenpainetaudin hoidossa. Kirjallisuushaku tehtiin marraskuussa 2012 Medline-, Cochrane-, ja CRD-tietokannoista. Hakustrategiat on esitetty artikkelin sähköisessä versiossa (Liitetaulukko 1, www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 33/2013).

Mukaan otettavien tutkimusten vähimmäispotilasmääräksi määriteltiin 10 potilasta ja seurannan minimikestoksi kuusi kuukautta. Vertailuasetelmaksi hyväksyttiin myös ennen–jälkeen-vertailu, koska varsinaisia kontrolloituja tutkimuksia oli vähän.

Kirjallisuushaku tunnisti 314 artikkelia. Kahden kirjoittajan tekemän artikkelien tiivistel-

miin perustuvan alustavan seulonnan jälkeen lähempään tarkasteluun valittiin 13 hoidon vaikuttavuutta ja 2 kustannusvaikuttavuutta käsittelevää artikkelia.

Lopullisen valinnan mukaan tulevista vaikutavuustutkimuksista tekivät kaikki kirjoittajat yhdessä artikkelien kokotekstiversioiden pohjalta. Mukaan otettiin 13 artikkelia, jotka raportoivat kahden satunnaistetun tutkimuksen (4,5), kolmen osittain vertailevan tutkimuksen (6,7,8) ja kahdeksan potilassarjan (9–16) tuloksia.

Vertailu kolmeen aikaisempaan järjestelmälliseen katsaukseen (17,18,19) osoitti, että kirjallisuushaku oli tunnistanut yhtä lukuun ottamatta kaikki aikaisemmissa katsauksissa referoidut artikkelit ja oli siten onnistunut. Kirjallisuushaussa tunnistamatta jäänyt artikkeli (20) käsitteli munuaisvaltimon sympaattisen denervointi vaikutusta verenpaineeseen ja glukoosiaineenvaihduntaan, mutta se ei seuranta-aikansa puolesta täyttänyt mukaanottokriteereitä.

Mukaan hyväksytyjen artikkelien laadun ja validiteetin arvioi kaksi kirjoittajista käyttäen muunneltuja Guyattin ym. (21) kuvaamia kriteerejä.

Tutkimustieto

HALO-katsaukseen hyväksytyjen tutkimusten tutkimusasetelmien, päätulosten ja päätelmien yhteenvedo on taulukossa 1 ja yksityiskohtaisempi kuvaus tutkimuksista artikkelin sähköisen version Liitetaulukossa 2.

Satunnaistetussa tutkimuksessa oli yhteensä 65, vertailututkimuksissa 244 ja potilassarjoissa noin 400 denervatiohoidon saanutta potilasta. Osin tutkimusartikkeleissa on raportoitu samojen potilaiden tuloksia useamman kerran.

Teho ja vaikuttavuus

Tulokset verenpaineen laskun osalta olivat melko yhteneväiset. Systolisen paineen yli 10 mmHg:n lasku saavutettiin 80–90 %:lle potilaista. Suurimmissa tutkimuksissa (4,6,7,10,12, 16) verenpaineen lasku oli kuuden kuukauden kohdalla keskimäärin 29/11 mmHg (vaihteluväli 25–32/8–12 mmHg). Ainoastaan kahdessa tutkimuksessa oli 12 kuukauden seuranta-aika (10,12), ja toisessa verenpaineen lasku oli vuoden kohdalla 23/11 mmHg ja toisessa 33/19 mmHg. Alkuperäisestä potilasmäärästä oli tässä vaiheessa tosin vain 30–40 % mukana. Pisin raportoitu seuranta-aika on 24 kuukautta, ja tut-

- 14 Ahmed H, Neuzil P, Skoda J ym. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:758–65.
- 15 Kaltenbach B, Franke J, Bertog SC, Steinberg DH, Hofmann I, Sievert H. Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: a pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:335–9 (verkossa ensin 13.8.2012).
- 16 Ukena C, Mahfoud F, Spies A ym. Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2012 (verkossa ensin 20.8.2012).
- 17 Reichel M, Zechmeister-Koss I. Renal denervation in patients with essential hypertension. Decision Support Document 45 / Update 2012. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) 2012.
- 18 Horizon Scanning Technology Prioritising Summary: Renal sympathetic denervation for the treatment of resistant hypertension. Adelaide: Australia and New Zealand Horizon Scanning Network 2010.
- 19 Interventional Procedures Programme: Percutaneous transluminal radiofrequency sympathetic denervation of the renal artery for resistant hypertension. Manchester: National Institute for Health and Clinical Excellence 2012.
- 20 Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I ym. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940–6.
- 21 Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's guides to medical literature II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993;270:2598–601. B. What were the results and how will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994;271:59–63.
- 22 Dorenkamp M, Bonaventura K, Leber AW ym. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:451–61.
- 23 Geisler BP, Egan BM, Cohen JT ym. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1271–7.

SIDONNAISUDET

Kirjoittajat ovat ilmoittaneet sidonnaisuutensa seuraavasti (ICMJE:n lomake):
Kaj Metsärinne, Timo Mäkilä, Neill Booth, Heli Majamaa, Jaana Isojärvi, Risto P. Roine: Ei sidonnaisuuksia.

kimuksessa edelleen jatkavien potilaiden (12 % alkuperäisistä) verenpaineen lasku oli tuolloin 32/14 mmHg (10). Myös aortan sentraalisessa painetasossa saatiin samaa luokkaa oleva, tilastollisesti merkitsevä 29/7 mmHg:n verenpaineen lasku (6). Jostain syystä vaikutus 24 tunnin vuorokausirekisteröinnissä mitattuun verenpaineeseen oli paljon pienempi (12,13): systolisen paineen muutos kuuden kuukauden kohdalla näissä kahdessa tutkimuksessa oli 7 mmHg (149 vs. 142 mmHg; $p = 0,086$) ja 5 mmHg (159 vs. 154 mmHg; $p = 0,24$).

Heringin tutkimuksessa (12) oli 15 munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta (estimoitu GFR keskimäärin 31 ml/min eli vaikea munuaisten vajaatoiminta), jotka hyötyivät verenpaineen kannalta toimenpiteestä samalla tavalla kuin muutkin munuaistoiminnan huonontumatta. Muissakaan tutkimuksissa ei nähty munuaistoiminnan huonontumista, pikemminkin päinvastoin, ja yhdessä tutkimuksessa (6) vasemman kammion massa pieneni munuaisvaltimon sympaattisen denervaation seurauksena.

Pienessä 10 uniapneapotilaan tutkimuksessa (11) nähtiin tilastollisesti merkitsevä pieneminen sokerirasituksen jälkeisessä plasman glukoositasossa, HbA_{1c}-tasoissa ja apnea-hypopneaindeksissä.

Turvallisuus

Toimenpiteeseen liittyviä tai sen jälkeisiä haittavaikutuksia raportoitiin hyvin vähän. Yksittäistapauksina esiintyi femoraalisen pistoskohdan pseudoaneurysmia ja kaksi munuaisvaltimon dissekaatiota ilman myöhäisvaikutuksia sekä varjoaineilyherkkyyttä. Vakavia haittavaikutuksia ei yhdessäkään mukaan hyväksytyssä tutkimuksessa raportoitu.

Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus

Yhden toimenpiteen hinta-arvio on Suomessa tällä hetkellä 5 700 euroa potilasta kohden. Hinta sisältää kertakäyttökateetrin, tilakustannukset, hoitohenkilökunnan ajasta aiheutuvat kustannukset, varjoainekuvaukset, poliklinikkakäynnit ja laboratoriotestien kustannukset. Toimenpiteen seurauksena ei ole odotettavissa merkitävää lääkekustannusten pienenemistä.

Menetelmän kustannusvaikuttavuudesta löytyi kaksi tutkimusta (22,23). Kustannusvaikuttavuustietojen luotettavuutta oli kuitenkin vaikea

arvioida, koska läpinäkyvää ja puolueetonta tietoa ei ollut saatavissa kummastakaan tutkimuksesta.

Tutkimusten laatu ja validiteetti

Tutkimusten validiteetti oli suhteellisen heikko, koska satunnaistettuja tutkimuksia oli vain kaksi. Kahta lukuun ottamatta kaikkia tutkimuksia oli rahoittanut munuaisvaltimon denervatiokateetrin markkinoille tuonut yhtiö. Siitä huolimatta tulokset arvioitiin pääosin kohtalaisen hyvin sovellettaviksi potilaisiin Suomessa (Liite-taulukko 3).

Käytäntö Suomessa

Yksittäisiä denervatioita on tehty Suomessa yliopistollisissa keskussairaaloissa ja ainakin Satakunnan keskussairaaloissa. Toimenpiteen tekijänä on ollut interventiokardiologi tai angiologi-radiologi, ja aiheena lienee ollut hoitoresistentti verenpainetauti. Julkaistua tietoa Suomesta ei ole, mutta meneillään on ainakin kaksi tieteellistä tutkimusta munuaisvaltimon sympaattisen denervaation vaikutuksesta verenpaineeseen hoitoresistenttiä verenpainetautia sairastavilla potilailla.

Lopuksi

Munuaisvaltimon sympaattinen denervatio tehoa noin 90 %:lla hoitoresistenttiä verenpainetautia sairastavista potilaista. Seurannassa pysyneillä potilailla teho näyttää säilyvän ainakin kaksi vuotta, joskin pitkään seurattujen potilaiden määrä on vielä varsin pieni. Verenpaineen vuorokausirekisteröinnin valossa tulokset ovat huomattavasti vaatimattomammat kuin lääkärin vastaanotolla tehdyissä mittauksissa. Tämä saattaa viitata siihen, että munuaisvaltimon sympaattinen denervatio poistaa tehokkaasti lääkärin vastaanotolla tehdyissä mittauksissa esiintyvän valkotakkivaikutuksen. Munuaisten suodatustoiminta ei näytä huonontuvan.

Julkaistu tieto ei mahdollista arviota toimenpiteen vaikutuksesta ennusteeseen, elämänlaatuun tai ns. sijaistulostapahtumiin (vasemman kammion hypertrofia, sydämen vajaatoiminnan tai mikroalbuminurian kehittyminen).

Toistaiseksi hoidon kohteena oleva potilasryhmä ovat hoitoresistenttiä verenpainetautia sairastavat. Muut mahdolliset käyttöaiheet edellyttävät lisää kontrolloituja tutkimuksia.

TAULUKKO 1.

Mukaan valitut tutkimukset ja niiden päätulokset.

RR = Verenpaine, GFR = glomerulusuodosnopeus, SD = keskihajonta, SEM = keskiarvo, PVI = keuhkolaskimon eristäminen, RD = renaalinen denervaatio.

| Tutkimus (viite) | Potilaiden määrä ja sisäänottokriteerit | Seurannan kesto | Verenpaine ennen toimenpidettä, mmHg ± SD (jos ei toisin mainittu) | Verenpaineen muutos toimenpiteen seurauksena, mmHg | Verenpaineen ≥ 10 mmHg:n lasku | Haittavaikutukset | Kommentit |
|--|--|--------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|--|
| SATUNNAISTETUT TUTKIMUKSET | | | | | | | |
| Symplicity HTN-2 Investigators 2010 (4) | 106 (52 + 54) | 6 kk | RD: 178/96 Verrokki: 178/97 | RD: -32/-12 Verrokki: 1/0 | RD: 84 % Verrokki: 35 % | Ei vakavia komplikaatioita, haittavaikutuksissa ei eroa ryhmien välillä | |
| Pokushalov 2012 (5) | 27 (14 keuhkolaskimon eristäminen (PVI) ja 13 PVI ja RD) | ≥ 1 v | 181 ± 7/97 ± 6 | PVI + RD: 25 ± 5/10 ± 2 (p < 0,001) PVI: Ei tilastollisesti merkitsevää muutosta | PVI + RD ryhmässä 100 % | Ei toimenpiteeseen liittyviä komplikaatioita | Ilman eteisvärinää 12 kk seurannassa PVI + RD 69 % PVI 29 % (p = 0,033) |
| KONTROLLOIDUT TUTKIMUKSET | | | | | | | |
| Brandt 2012 (6) | 46 potilasta, 18 verrokkia | 6 kk | RD: 180,7 ± 18,3/95,8 ± 10,1 Verrokki: 184,5 ± 22,1/98,2 ± 13,6 | RD: 1 kk: -22,5/-7,2 6 kk: -27,8/-8,8 Verrokki: Ei tilastollisesti merkitsevää RR-laskua | RD 87 % | Ei mainintaa komplikaatioista | RD-potilailla tilastollisesti merkitsevä sydämen kammioväliseinän paksuuden ja vasemman kammion massan vähentymä ja ejektiofraktion lisääntyminen. Verrokeilla ei tilastollisesti merkitseviä muutoksia. |
| Mahfoud 2012 (7) | 88 potilasta ja 12 verrokkia | 6 kk | RD: 174 ± 2/95 ± 2 Verrokki: 184 ± 7/97 ± 5 | 6 kk: -26,6/-9,7 (p < 0,001) Pulssipaineen vähenemä 6 kk: -17,5 (p < 0,001) Verrokeilla ei tilastollisesti merkitseviä muutoksia | RD-ryhmässä 83 % | Ei merkittäviä komplikaatioita 6 kk:n aikana (2 potilaalla toimenpiteen yhteydessä femoraalisen sisäänmenokohdan pseudoaneurysma, 1 potilaalla varjoaineyliherkkyys) | Renal resistive index 0 kk: 0,691 ± 0,01 3 kk: 0,674 ± 0,01 (p = 0,037) 6 kk: 0,670 ± 0,01 (p = 0,017) Ei muutosta GFR:ssä, mutta mikro- ja makroalbuminemiapotilaiden määrä väheni. |
| Brandt 2012 (8) | 110 potilasta ja 10 verrokkia | 6 kk | Aortan sentraalinen RR 167/92 | Aortan sentraalinen RR 6 kk: 141/85 | | Ei komplikaatioita | |
| POTILASSARJAT | | | | | | | |
| Krum 2009 (9) | 45 | 12 kk (20 % potilaista) | 177/101 | 6 kk: -24/-11 12 kk: -27/-17 | 87 % | Yksi toimenpiteenaikainen munuaisvaltimon dissekaatio ilman myöhäisseuraamuksia | |
| Symplicity HTN-1 Investigators 2011 (10) | 153 | 24 kk (12 kk 42 %, 24 kk 12 %) | 176/98 | 12 kk: -23/-11 24 kk: -32/-14 | 92 % | 4 toimenpiteeseen liittynyttä komplikaatiota: 3 nivustaipeen pseudoaneurysmaa ja yksi munuaisvaltimon dissekaatio ilman myöhäisseuraamuksia | |
| Witkowski 2012 (11) | 10 | 6 kk | | 6 kk: -34/-13 | | Ei mainintaa komplikaatioista | Tilastollisesti merkitsevä väheneminen myös sokerirasituksen jälkeisessä plasman glukoositasossa, HbA _{1c} -tasossa ja apnea-hypopneaindeksissä. |
| Zuern 2012 (13) | 11 | 6 kk | Systolinen RR 189 ± 23 | Merkitsevä verenpaineen vaihtelun väheneminen Vastaanottomittauksissa RR-lasku -30,4/-27,7 24 tunnin ambulatoorisessa mittauksessa ei kuitenkaan merkitsevää RR-laskua (149 ± 19 → 142 ± 18) | | Ei toimenpiteeseen liittyviä komplikaatioita | |
| Hering 2012 (12) | 15 | 12 kk (33 % potilaista) | 174 ± 22/91 ± 16 | 12 kk: -33/-19 | | Ei toimenpiteenaikaisia tai sen jälkeisiä komplikaatioita | GFR pysyi ennallaan toimenpiteen jälkeen eli merkkejä munuaisten vajaatoiminnan pahenemisesta ei ollut. |
| Ukena 2012 (16) | 136 | 6 kk (65 % potilaista) | 177 ± 2 (SEM)/ 93 ± 1 (SEM) | Syst. RR-lasku 6 kk: -28,1 ± 3,0 (SEM) | 73 %-93 % syketeriilistä riippuen | Ei vakavia komplikaatioita (8 potilaalla ohimenevä vagaalinen reaktio, 2 munuaisvaltimon pseudoaneurysmaa) | Sykkeen alenema 3 kk: 2,6 ± 0,8 (SEM) (p = 0,001) 6 kk: 2,1 ± 1,1 (SEM) (p = 0,046) PR-intervalli piteneminen 3 kk: 11,3 ± 2,5 ms (SEM) (p < 0,0001) 6 kk: 10,3 ± 2,5 ms (SEM) (p < 0,0001) |
| Kaltenbach 2012 (15) | 20 | 6 kk | 148,8 ± 6,6/83,0 ± 11,0 | 6 kk: -13,1 ± 13,6/-5,0 ± 8,3 (p < 0,01) Keskimääräinen ambulatorisesti mitattu RR-lasku 6 kk:n kohdalla 11,3 ± 8,6/4,1 ± 7,3 (p < 0,01) | 55 % | Ei toimenpiteeseen liittyviä komplikaatioita | |
| Ahmed 2012 (14) | 10 | 6 kk | 158 ± 16/88 ± 15 | -21/-11 | 100 % | Ei komplikaatioita | Viidellä 3 kk:n kohdalla tutkitulla potilaalla merkitsevä metanefriini-, normetanefriini- ja aldosteronipitoisuuksien väheneminen, mutta ei merkitsevää muutosta plasman reniiniaktiivisuudessa. |

Suomessa on tehty vain yksittäisiä denervaatioita.

EU:n alueelle suunnitellaan rekisteriä munuaisvaltimon sympaattisella denervaatiolla hoidetuista, jotta kaikki mahdollinen tieto saatisiin tehokkaammin yhteiseen käyttöön. Koska toimenpiteitä on tehty Suomessa vasta vähän, pitäisi sopia kansallisesti potilasvalinnan kriteereistä ja jatkoseurannasta, ennen kuin toi-

menpide yleistyy kysyntään vastaavaksi taloudelliseksi toiminnaksi. Toiminnan tulee rajoitua erikoissairaanhoidon, ja toimijoiden tulee varmistaa esitutkimusten asianmukaisuus ja toiminnan tulosten arviointi ja rekisteröinti, jonka koordinoivana elimenä voisi toimia esimerkiksi Suomen Verenpaineyhdistys. ■

■ **ENGLISH SUMMARY** WWW.LAAKARILEHTI.FI > IN ENGLISH

Endovascular renal denervation in the treatment of treatment-resistant hypertension

■ **ENGLISH SUMMARY**

Endovascular renal denervation in the treatment of treatment-resistant hypertension

Background

Hypertension is an established risk factor for cardiovascular diseases. The usual treatment of hypertension comprises lifestyle changes and antihypertensive medication. Treatment has unequivocally been shown to improve the prognosis of hypertensive patients. In a small minority of patients antihypertensive medication, however, does not adequately control blood pressure, and hypertension is defined as treatment-resistant when systolic blood pressure in treatment compliant patients remains elevated above 160 mmHg (in diabetics over 150 mm Hg) despite three antihypertensive medications (of which one is a diuretic).

Surgical sympathectomy is an effective means to control treatment-resistant hypertension. Endovascular renal denervation has in recent years been studied as an alternative to surgical sympathectomy. It is a minimally invasive, catheter-based procedure that employs radio frequency ablation of the renal arteries to denervate nerves of the vascular wall, and to thus reduce renal sympathetic afferent and efferent activity and lower blood pressure.

KAJ METSÄRINNE
TIMO MÄKIKALLIO
NEILL BOOTH
HELI MAJAMAA
JAANA ISOJÄRVI

RISTO P. ROINE
Group Administration, Helsinki
and Uusimaa Hospital District
E-mail: risto.p.roine@hus.fi



REFERENCES

- 1 Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD ym. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903–9.
- 2 Pokushalov E ym. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1163–70.
- 3 Brandt MC ym. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:901–9.
- 4 Mahfoud F ym. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60:419–24.
- 5 Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Böhm M, Hoppe UC. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1956–65.
- 6 Krum H ym. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275–81.
- 7 Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911–7.
- 8 Witkowski A ym. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011;58:559–65.
- 9 Hering D ym. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1250–7.
- 10 Zuern CS ym. Effects of renal sympathetic denervation on 24-hour blood pressure variability. *Front Physiol* 2012;3:134.
- 11 Ahmed H ym. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:758–65.
- 12 Kaltenbach B, Franke J, Bertog SC, Steinberg DH, Hofmann I, Sievert H. Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: a pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:335–9 (verkossa ensin 13.8.2012).
- 13 Ukena C ym. Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2012 (verkossa ensin 20.8.2012).

Aim

To establish whether endovascular renal denervation is an effective and safe option for the treatment of serious, treatment-resistant hypertension.

Methods

A systematic literature review with searches of the Medline-, Cochrane Central, Cochrane Database of Systematic Reviews- and CRD (DARE, HTA and NHS EED) –databases. Included were articles describing studies with at least 10 patients and a minimum follow-up of six months. Of the 314 articles identified by the literature search, 13 fulfilled the inclusion criteria. They reported the results of two randomized controlled trials (2–3), three partly controlled trials (4–6), and eight observational studies (7–14).

Effectiveness

The decrease in blood pressure was fairly consistent in the included studies. Systolic blood pressure decreased by more than 10 mmHg in 80–90 % of the patients. In the largest trials (2,4–5,8,10,14) the blood pressure decrease six months after the procedure averaged 29/-11 mmHg (systolic/diastolic, range 25–32/8–12 mmHg). Only two studies followed up patients until 12 months (8,10), the average blood pressure decrease in them being -23/-11 mmHg and -33/-19 mmHg, respectively. In studies employing 24-hour blood pressure monitoring, the effect of renal denervation was however much smaller (10–11). In a small study (10) renal denervation was shown to effectively lower blood pressure also in patients with renal insufficiency without affecting kidney function negatively.

Safety

Adverse events related to the procedure were rare. Isolated adverse events included pseudoaneurysms at the femoral access site and two renal artery dissections. No major adverse events were reported.

Conclusion

Most of the studies had been financially supported by the manufacturer of the treatment catheters, which needs to be taken into account when appraising the results. Renal denervation appears to be an effective treatment option in about 90% of patients with treatment-resistant hypertension. Moreover, the effect appears long-lasting although the number of patients with a long follow-up is still small. In light of ambulatory 24-hour blood pressure monitoring results, blood pressure decrease after renal denervation, however, appears more modest. Evidence regarding the effect of renal denervation on long-term prognosis, quality of life, or surrogate outcomes such as left ventricular hypertrophy, heart failure, or development of microalbuminuria, is currently still insufficient.

For the time being the use of renal denervation should be reserved for patients with treatment-resistant hypertension only. Other possible indications require additional controlled trials.

LIITETAULUKKO 1.

Hakustrategia.

Centre for Reviews and Dissemination (NHS EED, DARE, HTA) 1 viite (HTA)

| | | |
|----|--|--------|
| 1 | (hypertension) | 1 693 |
| 2 | MeSH DESCRIPTOR hypertension EXPLODE ALL TREES | 584 |
| 3 | #1 OR #2 | 1 693 |
| 4 | renal NEAR3 denervation | 3 |
| 5 | #3 AND #4 | 3 |
| 6 | MeSH DESCRIPTOR kidney | 81 |
| 7 | MeSH DESCRIPTOR renal artery | 8 |
| 8 | #6 OR #7 | 87 |
| 9 | MeSH DESCRIPTOR sympathectomy | 14 |
| 10 | MeSH DESCRIPTOR catheter ablation | 243 |
| 11 | MeSH DESCRIPTOR sympathetic nervous system | 4 |
| 12 | #9 OR #10 OR #11 | 260 |
| 13 | #3 AND #8 AND #12 | 2 |
| 14 | #5 OR #13 | 3 |
| 15 | (hypertension OR "blood pressure") AND ((renal OR kidney) AND (denervation OR sympathect*)) | 3 |
| 16 | #14 OR #15 | 3 |
| 17 | * WHERE PD FROM 15/06/2012 TO 28/11/2012 | 10 648 |
| 18 | #16 AND #17 | 1 |

Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to November 2012> ei viitteitä

| | |
|---|---|
| 1 | (hypertension or blood pressure).ti,ab. (262) |
| 2 | ((kidney or renal) and (denervat* or sympathe*)).ti,ab. (0) |
| 3 | 1 and 2 (0) |

Cochrane Central Register of Controlled Trials <November 2012>

ei viitteitä

| | |
|----|---|
| 1 | hypertension/ (12029) |
| 2 | ((renal or kidney) adj3 (sympathe* or denervat*)).ti,ab. (53) |
| 3 | 1 and 2 (12) |
| 4 | kidney/ir (0) |
| 5 | renal artery/ir (0) |
| 6 | 4 or 5 (0) |
| 7 | sympathectomy/ (71) |
| 8 | catheter ablation/ (683) |
| 9 | sympathetic nervous system/ (860) |
| 10 | 7 or 8 or 9 (1607) |
| 11 | 1 and 6 and 10 (0) |
| 12 | 3 or 11 (12) |
| 13 | (hypertension or "blood pressure").ti. (14543) |
| 14 | ((renal or kidney) adj3 (sympathe* or denervat*)).ti. (17) |
| 15 | 13 and 14 (9) |
| 16 | 12 or 15 (17) |
| 17 | limit 16 to yr="2012 -Current" (0) |

LIITETAULUKKO 1.

Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2012>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 14, 2012> 41 viitettä

- 1 hypertension/ (182792)
- 2 ((renal or kidney) adj3 (sympathe* or denervat*)).ti,ab. (3156)
- 3 1 and 2 (522)
- 4 kidney/ir (3782)
- 5 renal artery/ir (163)
- 6 4 or 5 (3894)
- 7 sympathectomy/ (7270)
- 8 catheter ablation/ (18787)
- 9 sympathetic nervous system/ (34131)
- 10 7 or 8 or 9 (59163)
- 11 1 and 6 and 10 (367)
- 12 3 or 11 (652)
- 13 (hypertension or "blood pressure").ti. (145706)
- 14 ((renal or kidney) adj3 (sympathe* or denervat*)).ti. (923)
- 15 13 and 14 (171)
- 16 12 or 15 (719)
- 17 Animals/ not (animals/ and humans/) (3719717)
- 18 16 not 17 (319)
- 19 limit 18 to ed="20120615-20121128" (41)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <November 27, 2012>

33 viitettä

- 1 (hypertension or "blood pressure").ti. (5013)
- 2 ((kidney or renal) adj3 (sympathect* or denervat*)).ti. (61)
- 3 1 and 2 (43)
- 4 limit 3 to yr="2012 - 2013" (34)
- 5 (animal* or rats or pigs or pig or rabbit or mouse or mice).ti,ab. (74569)
- 6 4 not 5 (33)

NLM PubMed, Epubs ahead of print

26 viitettä

- | | | |
|----|--|---------|
| #5 | Search (#3 AND #4) | 26 |
| #4 | Search publisher[sb] | 418 655 |
| #3 | Search (#1 NOT #2) | 32 |
| #2 | Search (animal[tiab] or animals[tiab] or rat[tiab] or rats[tiab] or rabbit[tiab] rabbits[tiab] or pig[tiab] or pigs[tiab]) | 223 877 |
| #1 | Search (((renal[tiab] OR kidney[tiab]) AND (sympathectom*[tiab] OR denervat*[tiab])) AND (hypertension[Title/Abstract])) AND (publisher[sb]) | 33 |

LIITETAULUKKO 2.

Katsaukseen mukaan valitut tutkimukset.

RR = verenpaine, GFR = glomerulusuodospisuus, SD = keskihajonta, SEM = keskivirhe, PVI = keuhkolaskimon eristäminen, RD = renaalinen denervaatio.

| Tutkimus (viite), sidonnaisuudet | Tutkimusasetelma | Potilaiden määrä ja sisäänottokriteerit | Ikä, keskiarvo ± SD (vaihteluväli) | Seuranta-aika ja seurattujen osuus | Verenpaine ennen toimen- pidettä, mmHg ± SD (jos ei toisin mainittu) | Verenpaineen muutos toimenpiteen seurauksena, mmHg | Verenpaineen ≥ 10 mmHg:n lasku | Haittavaikutukset | Kommentit |
|---|--|---|--|--|--|---|--------------------------------------|---|--|
| Krum 2009 (9) Ardian Inc. rahoittanut tutkimuksen, yksi kirjoittajista Ardianin palveluksessa ja yksi saanut Ardianilta konsultointipalkkioita | Havainnoiva etenevä tutkimus | 50 potilasta, joista 45 hoidettiin Systolinen RR ≥ 160 mmHg huolimatta ≥ 3 RR-lääkkeestä | 58 ± 9 (37-76) | 1, 3, 6, 9, 12 kk Hoidon saaneiden määrä seurannassa: 1 kk: 91 % 3 kk: 87 % 6 kk: 58 % 9 kk: 44 % 12 kk: 20 % | 177/101 | 6 kk: -24/-11 12 kk: -27/-17 | 87 % | Yksi toimenpiteenaikainen munuaisvaltimon dissekaatio ilman myöhäis seuraamuksia | |
| Symlicity HTN-2 Investigators 2010 (4) Ardian Inc. rahoittanut tutkimuksen ja useat kirjoittajista ovat saaneet apurahoja Ardianilta | Etenevä, satunnaistettu monikeskustutkimus | 106 (52 renaalinen denervaatio, 54 verrokki) Systolinen RR ≥ 160 mmHg (diabeetikoilla 150 mm Hg) huolimatta ≥ 3 RR-lääkkeestä | Denervaatio: 58 ± 12 Verrokkit: 58 ± 12 | 6 kk Sekä denervaatio- että verrokki- ryhmässä 94 % potilaista | Denervaatio 178/96 Verrokkit 178/97 | Denervaatio: -32/-12 Verrokkit: 1/0 | Denervaatio 84 % Verrokkit 35 % | Ei vakavia komplikaatioita, haittavaikutuksissa ei eroa ryhmien välillä | |
| Symlicity HTN-1 Investigators 2011 (10) Ardian Inc. rahoittanut tutkimusta, kolme kirjoittajista Ardianin palve- luksessa, kaikki kirjoittajat työsken- nelleet keskuksissa, jotka saaneet potilaskohtaisen korvauksen osallistu- misesta tutkimukseen | Havainnoiva etenevä monikeskus- tutkimus (19 keskusta Australiassa, Euroopassa ja USA:ssa) | 153 Systolinen RR ≥ 160 mmHg huolimatta ≥ 3 RR- lääkkeestä (ei diabeetikoita, ei munuaisten vajaatoiminta- potilaita eikä potilaita, joilla muu tunnettu verenpainetaudin syy kuin uniapnea tai krooninen munuaissairaus) | 57 ± 11 | 1, 3, 6, 12, 18 ja 24 kk Seurattujen hoidon saaneiden määrä: 1 kk: 90 % 3 kk: 88 % 6 kk: 43 % 12 kk: 42 % 18 kk: 25 % 24 kk: 12 % | 176/98 | 1 kk: -20/-10 3 kk: -24/-11 6 kk: -25/-11 12 kk: -23/-11 18 kk: -26/-14 24 kk: -32/-14 | 92 % | 4 toimenpiteeseen liittyntä komplikaatioita: 3 nivustaipen pseudo- aneurysmaa ja yksi munuaisvaltiomon dissekaatio ilman myöhäis seuraamuksia | Tässä mukana Krumin ym. 2009 tutkimuksen 45 potilasta + muita. |
| Witkowski 2012 (11) Ardian Inc. rahoittanut tutkimusta ja osallistunut tutkimuksen suunnitteluun, tulosten analysointiin ja tutkimusartikkelin tarkastamiseen | Havainnoiva etenevä tutkimus | 10 potilasta. Systolinen RR ≥ 160 mmHg huolimatta ≥ 3 RR-lääkkeestä ja uniapnea (AHI-indeksi > 5) | 49,5 (42,5-58,0) | 3 ja 6 kk Seurattujen määrä 100 % | 173/106 | 6 kk: -34/-13 | 100 % | Ei mainintaa komplikaatioista | Tilastollisesti merkitsevä väheneminen myös sokeri- rasituksen jälkeisessä plasman glukoositasossa, HbA _{1c} -tasossa ja apnea-hypopneaindeksissä. |
| Zuern 2012 (13) Ei sidonnaisuuksia | Havainnoiva etenevä tutkimus | 11 Systolinen RR ≥ 160 mmHg (diabeetikoilla 150 mmHg) huolimatta ≥ 3 RR-lääkkeestä | 68,9 ± 7,0 | 6 kk Seurattujen määrä 100 % | Systolinen paine 189 ± 23 | Merkitsevä verenpaineen vaihtelun väheneminen Vastaanotolla tehdyissä mittauksissa RR-lasku -30,4/-27,7 24 tunnin ambulatoorisessa mittauksessa ei kui- tenkaan tilastollisesti merkitsevää systolisen paineen laskua (149 ± 19 → 142 ± 18) | | Ei toimenpiteeseen liittyviä komplikaatioita | |
| Hering 2012 (12) Useat kirjoittajista ovat osallistuneet Medtronicin tukemiin tutkimuksiin, yksi kirjoittajista Ardian Inc (nykyään Medtronic) palveluksessa | Havainnoiva etenevä tutkimus | 15 potilasta, joilla hoito- resistenssi verenpainetauti ja munuaisten vajaatoiminta (GFR < 45 ml/min) | 61 ± 9 | 1,3, 6 ja 12 kk Seurattujen määrä: 1 kk: 100 % 3 kk: 100 % 6 kk: 53 % 12 kk: 33 % | 174 ± 22/91 ± 16 | 1 kk: -34/-14 3 kk: -25/-11 6 kk: -32/-15 12 kk: -33/-19 | | Ei toimenpiteen- aikaisia tai sen jälkeisiä komplikaatioita | GFR (ennen toimenpidettä keskimäärin 31 ml/min/1,73 m ²) pysyi ennallaan toimenpiteen jälkeen eli merkkejä munuaisten vajaatoiminnan pahenemisesta ei ollut. Vaikutukset ambulatori- sesti mitattuun verenpaineeseen marginaaliset. |

| LIITETAULUKKO 2. | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|--|---|---|--|---|---|
| Tutkimus (viite), sidonnaisuudet | Tutkimusasetelma | Potilaiden määrä ja sisäänottokriteerit | Ikä, keskiarvo ± SD (vaihteluväli) | Seuranta-aika ja seurattujen osuus | Verenpaine ennen toimen- pidettä, mmHg ± SD (jos ei toisin mainittu) | Verenpaineen muutos toimenpiteen seurauksena, mmHg | Verenpaineen ≥ 10 mmHg:n lasku | Haittavaikutukset | Kommentit |
| Brandt 2012 (6) Ardian Inc. tukenut kaikkia kirjoittajia ja yksi kirjoittajista on Medtronicin neuvonantaja | Ei satunnaistettu vertaileva tutkimus | 46 potilasta, 18 verrokkia Systolinen RR ≥ 160 mmHg (diabeetikoilla 150 mmHg) huolimatta ≥ 3 RR-lääkkeestä | Hoitoryhmä: 63,1 ± 10,2 Verrokkiryhmä: 63,0 ± 15,3 | 1 ja 6 kk Seurannasta mahdollisesti pois pudonneiden määrää ei kerrota | Hoitoryhmä: 180,7 ± 18,3/95,8 ± 10,1 Verrokkiryhmä: 184,5 ± 22,1/98,2 ± 13,6 | Hoitoryhmä: 1 kk: -22,5/-7,2 6 kk: -27,8/-8,8 Verrokkiryhmässä ei tilastollisesti merkitsevää RR-laskua. | Hoitoryhmässä 87 % | Ei mainintaa komplikaatioista | Hoidetuilla potilailla tilastollisesti merkitsevä sydämen kammioväliseinän paksuuden ja vasemman kammion massan vähentyminen ja ejektiofraktion lisääntyminen. Verrokkeilla ei tilastollisesti merkitseviä muutoksia. |
| Ukena 2012 (16) Kaikki kirjoittajat työskennelleet keskuksissa, jotka saaneet potilas-kohtaisen korvauksen osallistumisesta tutkimukseen. 5/9 kirjoittajaa saanut esitelmäpalkkioita Ardian Medtronicilta. | Havainnoiva etenevä tutkimus | 136 Systolinen RR ≥ 160 mmHg (diabeetikoilla 150 mmHg) huolimatta ≥ 3 RR-lääkkeestä | 62,2 (SEM 0,8) | 3 ja 6 kk Seurattujen määrä: 3 kk: 93 % 6 kk: 65 % | 177 ± 2 (SEM)/ 93 ± 1 (SEM) | Systolisen paineen lasku 3 kk: -25,5 ± 2,4 (SEM) 6 kk: -28,1 ± 3,0 (SEM) | 73 %-93 % syketerteiliistä riippuen | Ei vakavia komplikaatioita (8 potilaalla ohimenevä vagaalinen reaktio, 2 femoraalivaltimon pseudoaneurysmaa) | Sykkeen alenema 3 kk: 2,6 ± 0,8 (SEM) (p = 0,001) 6 kk: 2,1 ± 1,1 (SEM) (p = 0,046) PR-intervallin piteneminen 3 kk: 11,3 ± 2,5 ms(SEM) (p < 0,0001) 6 kk: 10,3 ± 2,5 ms (SEM) (p < 0,0001) |
| Pokushalov 2012 (5) Yksi kirjoittajista on Medtronicin palveluksessa. Kaksi kirjoittajista on toiminut Medtronicin konsulttina ja toinen heistä on saanut tutkimus-apurahaa Medtronicilta | Etenevä, satunnaistettu monikeskustutkimus | 27 potilasta, joista 14 satunnaistettiin PVI-toimenpiteeseen 13 PVI-toimenpiteeseen + renaaliseen denervatioon (RD) Systolinen RR ≥ 160 mmHg ja pysyvä tai usein toistuva eteisvärinä | PVI 56 ± 9 PVI + RD 57 ± 8 | ≥ 1 v Seurattujen määrä 100 % | 181 ± 7/97 ± 6 | PVI + RD: 25 ± 5/10 ± 2 (p < 0,001) PVI: Ei tilastollisesti merkitsevää muutosta | PVI + RD ryhmässä 100 % | Ei toimenpiteeseen liittyviä komplikaatioita | Ilman eteisvärinää 12 kk seurannassa PVI + RD 69 % PVI 29 % (p = 0,033) |
| Mahfoud 2012 (7) Yksi kirjoittajista Medtronicin palveluksessa, kaikki kirjoittajat saaneet tieteellistä tukea Medtronic Ardian Inc:ltä ja 10/16 kirjoittajaa esitelmäpalkkioita Medtronicilta | Havainnoiva etenevä tutkimus, jossa myös pieni kontrolliryhmä | 100 potilasta, joista 88 RD ja 12 verrokkiryhmässä Systolinen RR ≥ 160 mmHg (diabeetikoilla 150 mmHg) huolimatta ≥ 3 RR-lääkkeestä | RD 61,6 ± 1,1 Verrokkit 61,9 ± 3,6 | 3 ja 6 kk Seurannasta mahdollisesti pois pudonneiden määrää ei kerrota. | RD 174 ± 2/95 ± 2 Verrokkit 184 ± 7/97 ± 5 | 3 kk: -22,7/-7,7 6 kk: -26,6/-9,7 (p < 0,001) Pulssipaineen vähenemä 3 kk: -15,1 6 kk -17,5 (p < 0,001) Verrokkiryhmässä ei tilastollisesti merkitseviä muutoksia | RD-ryhmä 83 % | Ei merkittäviä komplikaatioita 6 kk aikana (2 potilaalla toimenpiteen yhteydessä femoraalisen sisäänmenoaukon pseudoaneurysma, 1 potilaalla varjoaineyliherkkyys) | Renal resistive index 0 kk: 0,691 ± 0,01 3 kk: 0,674 ± 0,01 (p = 0,037) 6 kk: 0,670 ± 0,01 (p = 0,017) Ei muutosta GFR:ssä, mutta mikro- ja makroalbuminemiapotilaiden määrä väheni. |
| Kaltenbach (15) | Havainnoiva etenevä tutkimus | 20 Systolinen RR 140-160 mmHg huolimatta ≥ 3 RR-lääkkeestä | 60, 6 ± 10,8 | 3 ja 6 kk Seurattujen määrä: 3 kk: 100 % 6 kk: 100 % | 148,8 ± 6,6/83,0 ± 11,0 | 3 kk: -5,7 ± 20,0/-0,6 ± 8,3 (p = 0,2) 6 kk: -13,1 ± 13,6/-5,0 ± 8,3 (p < 0,01) Keskimääräinen ambulatorisesti mitattu RR-lasku 6 kk:n kohdalla 11,3 ± 8,6/4,1 ± 7,3 (p < 0,01) | 55 % | Ei toimenpiteeseen liittyviä komplikaatioita | |
| Brandt 2012 (8) | Havainnoiva etenevä tutkimus, jossa myös pieni kontrolliryhmä | 110 RD 10 verrokkia Systolinen RR ≥ 160 mmHg (diabeetikoilla 150 mmHg) huolimatta ≥ 3 RR-lääkkeestä | RD 63,6 ± 9,9 Verrokkit 65,2 ± 7,7 | 1, 3 ja 6 kk Seurattujen määrä: 3 kk 54 % 6 kk 50 % | Aortan sentraalinen RR 167/92 | Aortan sentraalinen RR 1 kk: 149/88 3 kk: 147/85 6 kk: 141/85 | | Ei komplikaatioita | RD-potilailla merkittävä aortan systolisen paineen ja ejektiofraktion lasku viitaten sydämen työmäärän vähenemiseen, verrokkeilla ei tilastollisesti merkitseviä muutoksia. |
| Ahmed 2012 (14) Yksi kirjoittajista toiminut Biosense-Webster Inc. konsulttina ja saanut yhtiöltä tutkimusapurahaa | Havainnoiva etenevä tutkimus | 10 Systolinen RR ≥ 140 mmHg huolimatta ≥ 3 RR-lääkkeestä Kaikki denervatiot tehty tavanomaisella RFA-katetrilla (ablaatiokatetri) | 61 ± 12 | 1,3 ja 6 kk Seurattujen määrä: 1 kk: 100 % 3 kk: 100 % 6 kk: 100 % | 158 ± 16/88 ± 15 | -21/-11 | 100 % | Ei komplikaatioita | Viidellä 3 kk:n kohdalla tutkitulla potilaalla merkitsevä metanefriini-, normetanefriini- ja aldosteronipitoisuuksien väheneminen, mutta ei merkitsevää muutosta plasman reniiniaktiivisuudessa. |

| LIITETAULUKKO 3. | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Tutkimusten laatu. | | | | | | | | | | | |
| Tutkimus (viite) | TUTKIMUKSEN VALIDITEETTI | | | | | TULOKSET | | ONKO TULOKSISTA APUA HOITOPÄÄTÖKSISSÄ? | | | |
| | Satunnaistettiin potilaiden jako hoitovaihtoehtoihin? | Olivatko kaikki tutkimukseen otetut mukana loppuarvioissa ja johtopäätöksiä tehtäessä? | Olivatko potilaat, hoidon antajat ja tulosten arvioijat sokkoutettu? | Olivatko tutkittavat ryhmät samanlaisia? | Hoidettiin ryhmä samalla tavalla lukuun ottamatta tutkittavaa interventiota? | Systolisen/diastolisen verenpaineen prosentuaalinen lasku seuranta-ajan lopussa. | Kuinka tarkka hoidon vaikutusta koskeva arvio oli? | Onko vaikutus kliinisesti merkittävä? | Voidaanko tuloksia soveltaa oman potilaani tai potilasryhmäni hoitoon? | Arvioitiinko kaikkia hoidon kliinisesti merkittäviä vaikutuksia? | Ovatko hoidon todennäköiset hyödyt suuremmat kuin mahdolliset haitat, ja hoidosta aiheutuvien kustannusten arvoisia? |
| Krum 2009 (9) | Ei | Ei | Ei | Ei vertailuryhmää | Ei vertailuryhmää | 15 %/17 % | Tarkka | Todennäköisesti | Kyllä | Ei | Ehkä |
| Symplcity HTN-2 Investigators 2010 (4) | Kyllä | Ei | Ei | Kyllä | Kyllä | 18 %/13 % | Tarkka | Todennäköisesti | Kyllä | Ei | Ehkä |
| Symplcity HTN-1 Investigators 2011 (10) | Ei | Ei | Ei | Ei vertailuryhmää | Ei vertailuryhmää | 18 %/14 % | Tarkka | Todennäköisesti | Kyllä | Ei | Ehkä |
| Witkowski 2012 (11) | Ei | Kyllä | Tulosten arvioijat osin sokkoutettu | Ei vertailuryhmää | Ei vertailuryhmää | 20 %/12 % | Tarkka | Todennäköisesti | Kyllä | Ei | Ehkä |
| Zuern 2012 (13) | Ei | Kyllä | Ei | Ei vertailuryhmää | Ei vertailuryhmää | 16 %/3 % | Tarkka | Todennäköisesti | Kyllä | Ei | Ehkä |
| Hering 2012 (12) | Ei | Ei | Ei | Ei vertailuryhmää | Ei vertailuryhmää | 19 %/21 % | Tarkka | Todennäköisesti | Kyllä | Ei | Ehkä |
| Brandt, Mahfoud 2012 (6,7) | Ei | Ei tietoa | Tulosten arvioijat sokkoutettu | Kyllä | Ei tietoa | 15 %/9 % | Tarkka | Todennäköisesti | Kyllä | Ei | Ehkä |
| Ukena 2012 (16) | Ei | Ei | Tulosten arvioijat sokkoutettu | Ei vertailuryhmää | Ei vertailuryhmää | 16 %/11 % | Tarkka | Todennäköisesti | Kyllä | Ei | Ehkä |
| Pokushalov 2012 (5) | Kyllä | Kyllä | Potilaat ja tulosten arvioijat sokkoutettu | Kyllä | Kyllä | 14 %/10 % | Tarkka | Todennäköisesti | Kyllä | Ei | Ehkä |
| Mahfoud 2012 (7) | Ei | Ei tietoa | Ei | Kyllä | Kyllä | 15 %/10 % | Tarkka | Todennäköisesti | Kyllä | Ei | Ehkä |
| Kaltenbach 2012 (15) | Ei | Kyllä | Ei | Ei vertailuryhmää | Ei vertailuryhmää | 9 %/6 % | Tarkka | Todennäköisesti | Kyllä | Ei | Ehkä |
| Brandt 2012 (8) | Ei | Ei tietoa | Tulosten arvioijat osin sokkoutettu | Kyllä | Ei tietoa | 16 %/8 % | Tarkka | Todennäköisesti | Kyllä | Ei | Ehkä |
| Ahmed 2012 (14) | Ei | Kyllä | Ei | Ei vertailuryhmää | Ei vertailuryhmää | 13 %/13 % | Tarkka | Todennäköisesti | Kyllä | Ei | Ehkä |