

Kateterbaseret nyredenervering til behandling af behandlings- resistent hypertension – en systematisk litteraturgennemgang

2017

Kateterbaseret nyredenervering til behandling af behandlingsresistent hypertension – en systematisk litteraturgennemgang

Copyright©:
DEFACTUM®, Region Midtjylland, 2017

Udgivet af: DEFACTUM®, Region Midtjylland, september 2017

Emneord: systematisk review, effekt, risici, sundhedsvæsen, hypertension, nyredenervering, kateterbaseret.

ISBN: 978-87-92400-85-7

Denne publikation citeres således:

Løvschall C. Kateterbaseret nyredenervering til behandling af behandlingsresistent hypertension – en systematisk litteraturgennemgang. Aarhus: DEFACTUM, Region Midtjylland, 2017.

Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Claus Løvschall

DEFACTUM

Olof Palmes Allé 15

8200 Aarhus N

Tlf. 7841 4354

E-mail: claloe@rm.dk

Hjemmeside: www.defactum.dk

Publikationen kan downloades fra www.defactum.dk.

Konklusion

- Litteraturgennemgangen resulterede i udvælgelse af ét systematisk Cochrane-review fra 2017.
- I Cochrane-reviewet findes lav til moderat evidens for, at nyredenervering ikke forbedrer kliniske effektmål ved sammenligning med standardbehandling, og på nuværende tidspunkt kan evidensen ikke understøtte brugen af nyredenervering.
- Samlet set kan der således ikke påvises nogen fordele ved nyredenervering over for standardbehandling hos patienter med resistent hypertension.

1 Introduktion

Denne systematiske litteraturgennemgang omhandler kateterbaseret nyredenervering til behandling af behandlingsresistent hypertension versus sædvanlig praksis (som omfatter: ingen behandling, farmakologisk tillægsbehandling, teknologibaseret behandling for forhøjet blodtryk og placebobehandling).

Det er tidligere i Sundhedsdirektørkredsen besluttet, at den internationalt EUnet-HTA-producerede MTV-rapport om 'Rapid assessment of renal denervation systems for treatment-resistant hypertension' (1) skulle kommenteres ved klinisk ekspert inden for området. I forbindelse med afventning af danske resultater er der imidlertid fremkommet andre undersøgelser inden for området. Denne forskning har sæt tvivl om EUnetHTA-rapportens resultater, som overvejende er baseret på observationelle studier (og små populationer). Derfor gennemføres en systematisk litteraturgennemgang inden for perioden fra rapportens slut-søgedato til december 2016. Denne analyse vil kunne bidrage med seneste internationale viden inden for området.

2 Baggrund

Resultater fra EUnetHTA-rapport

I 2013 publiceredes i regi af EUnetHTA-samarbejdet en medicinsk teknologivurdering (MTV) omhandlende kateterbaseret nyredenervering (1).

Rapporten omhandler patienter med behandlingsresistent arteriel hypertension (defineret som: vedvarende hypertension på trods af administration af mindst tre anti-hypertensive lægemidler, herunder et diuretikum) med blodtryk $\geq 140/90$ mm Hg og hvor der ikke kunne påvises anden sekundær årsag til hypertensionen. I rapporten undersøges nyredenervering, hvor efferente sympatiske nerver og afferente nerver i nyrekarvæggen overbrændes/destrueres for at reducere sympatisk aktivitet og derved reducere blodtrykket. Som sammenligningsgrundlag benyttes sædvanlig praksis, som bl.a. består af ingen behandling, yderligere farmakologisk behandling eller placebobehandling.

EUnetHTA-rapportens resultater, som er baseret på en grundig systematisk litteraturgennemgang, viste på baggrund af systematiske reviews, RCT-studier, kontrollerede, ikke-randomiserede studier og case-series, at nyredenervering er en sikker procedure på kort til mellemlangt sigt. Risici undersøges typisk ikke som primært effekt mål, og det kan ikke afvises, at nogle risici/komplikationer ikke er tilstrækkeligt rapporteret.

Hvad angår den kliniske effekt, konkluderer rapportens forfattere, at der synes at være en positiv effekt af nyredenervering (ved hjælp af Symplicity®-systemet) i forhold til reduktion af blodtryk. Effektforhold relateret til andre systemer er usikre, da disse kun er undersøgt på meget få patienter. Angående andre effektforhold i relation til Symplicity®-systemet, herunder dødelighed og kardiovaskulær morbiditet, er resultaterne inkonklusive.

Efterfølgende forskningsresultater viser imidlertid, at EUnetHTA-rapportens resultater bør opdateres, da ny evidens er fremkommet, og det er fundet nødvendigt at gennemføre en systematisk litteraturgennemgang med henblik på præsentation af seneste forskningsresultater.

Patientgruppe

Patientgruppen udgør patienter med behandlingsresistent forhøjet blodtryk. Forhøjet blodtryk (hypertension) kan defineres ved et systolisk blodtryk ≥ 140 eller som diastolisk blodtryk ≥ 90 mmHg (2). Definitionen for hypertension varierer internationalt, hvilket skal medtænkes, når der ses på prævalensen af behandlingsresistent hypertension (3). Den præcise prævalens for behandlingsresistent hypertension er ukendt, men anses for at være en almindelig klinisk lidelse (4, 5). Det europæiske selskab for hypertension (ESH) og det europæiske selskab for kardiologi (ESC) rapporterer om en prævalens mellem 5 og 30 % blandt patienter med hypertension (3), mens et studie af Persell et al. viser, at 8,9 % af amerikanske voksne personer med hypertension har resistent hypertension (5).

Forekomsten af hypertension varierer betydeligt internationalt, men ca. 20-25 % af den voksne danske befolkning har vedvarende hypertension, der er behandlingskrævende (6, 7). Ydermere stiger prævalensen med alderen, således at op imod halvdelen af alle ældre har hypertension (7, 8). Hypertension kan bl.a. være forårsaget af en række livsstilsfaktorer som stress, uhensigtsmæssig kost, rygning, nedsat fysisk aktivitet og et større regelmæssigt alkoholindtag (7). Ved mild eller moderat hypertension opleves typisk ingen symptomer, hvorimod en svær hypertension ofte vil være forbundet med svimmelhed, hovedpine, træthed, kvalme, koncentrationsbesvær, dyspnø, hjertebanken eller hævede ben (7). Symptomerne eller mangel på samme gør sig ligeledes gældende for behandlingsresistent hypertension (4).

Behandling

Ubehandlet eller utilstrækkeligt behandlet hypertension øger risikoen for iskæmisk hjertekarsygdom (7). Op mod halvdelen af patienter med behandlingsresistent hypertension er således i større risiko for øget morbiditet og kardiovaskulære hændelser end personer med kontrolleret hypertension (9). Behandlingsresistent hyper-

tension diagnosticeres, når den sædvanlige behandling, der hovedsagelig består af livsstilsændring og forskellige medicinske præparater, ikke virker efter gentagne forsøg. Det bør understreges, at diagnosen vedrører patienter, som efterlever den anviste behandling. Disse patienter kan hermed forsøges behandlet med nyredenervering (DRG-kode: KPCW10A), da sympatisk overaktivitet i forbindelse med nyrerne anses som værende en af årsagsfaktorerne ved resistent hypertension (10). Nyredenervering er en kateterbaseret behandling tilsvarende de behandlinger, der foretages for hjerterytmeforstyrrelser. Behandlingen foregår ved indførelse af et tyndt kateter via lysken til højre og venstre nyrepulsåre og foretages under lokalbedøvelse. Kateteret er forsynet med varmeelektroder, der ved stimulering kan brænde de nervetråde omkring nyrepulsårerne, som formodes værende årsagen til hypertensionen (ablationsbehandling). Kateterbaseret nyredenervering har således til hensigt at behandle hypertension blandt patienter, hvor den sædvanlige behandling ikke virker – og kan dermed forebygge følgesygdommene ved hypertension.

Det er nødvendigt med et opdateret billede af effekterne vedrørende kateterbaseret nyredenervering. Hensigten er at bidrage til videre planlægning/beslutningstagning inden for området.

Analysespørgsmål:

- Hvilke dokumenterede kort- og langsigtede effekter kan identificeres ved kateterbaseret nyredenervering til behandling af behandlingsresistent hypertension versus sædvanlig praksis.

3 Metode

Nærværende projekts analysespørgsmål er overordnet søgt afdækket og besvaret via systematisk litteraturgennemgang. Litteraturgennemgangen er baseret på nationale/internationale studier inden for området. Litteratursøgning og -vurdering er gennemført på baggrund af en i forvejen opstillet protokol (bilag 1). Der er til formålet udarbejdet specifikke søgestrategier, som opbevares som dokumentation. Søgninger er gennemført i PubMed, Embase, CINAHL og Cochrane-databasen fra juni 2013 til december 2016. Tidsgrænsen blev sat ud fra slutdato i EUnetHTA-rapporten. Udvalgelse og kvalitetsvurderinger af litteraturen er gennemført af to reviewere uafhængigt af hinanden. I undersøgelsen inkluderedes komparative studier, der sammenlignede effekten af kateterbaseret nyredenervering til behandling af behandlingsresistent hypertension versus sædvanlig praksis. Vurderede effektforhold - primære effektmål:

- Samlet dødelighed
- Kardiovaskulær dødelighed
- Kardiovaskulær morbiditet (slagtilfælde, myokardieinfarkt, hjertesvigt)
- Blodtryk (ændringer i systolisk og diastolisk blodtryk)
- Komplikationer under eller efter behandling.

Kvaliteten af studier er vurderet ved hjælp af tjeklister tilpasset det konkrete studiedesign, blandt andet AMSTAR til vurdering af systematiske reviews. Ved besvarelse af undersøgelsesspørgsmål er Grading of Recommendations Assessment, De-

velopment and Evaluation (GRADE) benyttet til vurdering af evidensgrundlaget for hvert enkelt primære effektmål. Overføringsværdien af den tilgængelige litteratur til danske forhold vurderes ligeledes.

Effektmålenes resultater præsenteres som relativ risiko (RR) eller 'mean difference' (MD) med tilhørende konfidensintervaller.

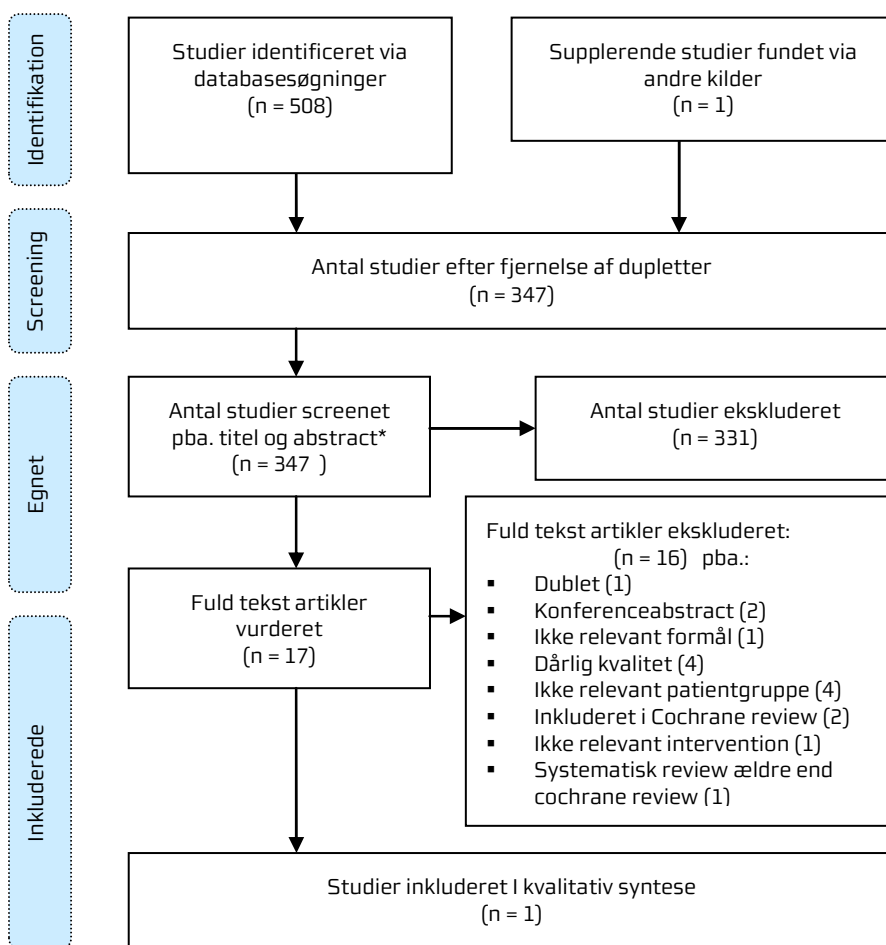
Litteratursøgning

- AU Library, Det Kgl. Bibliotek.

4 Resultater

Litteratursøgningen (bilag 1) resulterede i 1 studie, et Cochrane-review fra 2017 af Coppolino et al. (10) (figur 1). Yderligere seksten studier blev vurderet i fuldtekst, men ingen studier kunne inkluderes i dette review (referenceliste kan indhentes hos forfattere). Eksempelvis var der i fire studier ikke inkluderet en kontrolgruppe, hvorfor studierne blev ekskluderet på grund af dårlig kvalitet (høj risiko for bias), og fire studier omhandlede patienter med anden sygdom end resistent hypertension, jf. tabel 1.

Figur 1. Oversigt over udvælgelse af studier



* På baggrund af nyt Cochrane-review fra 2017 inkluderes ikke studier før 2016.

4.1 Resultater fra Cochrane-reviewet

Formål

Reviewets formål er at vurdere kort- og langtidseffekterne af kateterbaseret nyre-denervering blandt patienter med behandlingsresistent hypertension på baggrund af følgende effektmål:

- patientcentrerede effektmål, herunder kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, samlet mortalitet, hospitalsindlæggelse og livskvalitet.
- blodtryksskontrol
- kardiovaskulær og metabolisk profil
- nyrefunktion
bivirkninger, såsom bradykardi, hypotensive episoder, pseudoaneurismer i femoralarterien og nyrearteriedissektioner.

Metode

Litteratursøgningen blev foretaget i følgende databaser: the Cochrane Hypertension Group Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE and ClinicalTrials.gov i februar 2016 og resulterede i 1057 studier. Efter fuldttekstlæsning blev 12 studier inkluderet i reviewet samt 26

igangværende studier. De inkluderede studier er RCT-studier, alle udelukkende med en voksen population og med en studievarighed varierende fra 3 til 12 måneder. Nyredenerveringsproceduren blev gennemført med Symplicity®-systemet i ni ud af 12 studier.

Kvaliteten af Cochrane-reviewet er vurderet som værende høj.

Resultater

Reviewet inkluderer 12 studier med i alt 1149 patienter. I fire af studierne sammenlignes nyredenervering med placebobehandling, i et studie sammenlignes proksimal ablation (proximal ablation) med en komplet nyredenervering (complete renal artery denervation), og i de resterende studier sammenlignes nyredenervering med standardbehandlingen eller intensiveret antihypertensiv behandling.

Ingen af de inkluderede studier var designet til at kunne vurdere blandt andet mortalitet eller kardiovaskulære hændelser på grund af små populationer og kort opfølgningstid.

Tabel 1. Oversigt over reviewets hovedresultater. Nyredenervering sammenlignes med standardbehandling*

Tilstand	Resultat	Studier
Primært outcome		
Ikke-dødelig kardiovaskulær hændelse	Myokardieinfarkt (RR 1.31, 95 % CI 0.45 til 3.84) (lav kvalitet af evidens).	Fire studier med i alt 742 patienter.
	Iskæmisk slagtilfælde (RR 1.15, 95 % CI 0.36 til 3.72) (lav kvalitet af evidens).	Fire studier med i alt 823 patienter.
	Ustabil angina (RR 0.63, 95 % CI 0.08 til 5.06) (lav kvalitet af evidens).	To studier med i alt 201 patienter.
Dødelighed (All-cause mortality)	To personer døde i interventionsgruppen, mens en person i sham-gruppen døde.	Et studie med 535 patienter.
Hospitalsindlæggelse	Fem patienter i interventionsgruppen og en patient i sham-gruppen blev indlagt med pseudoaneurisme i femoralarterien. Ni patienter i interventionsgruppen og en patient i sham-gruppen blev indlagt med hjertesvigt.	Et studie med 535 patienter.
Sekundært outcome		
24-timers ambulant blodtrykmonitorering (ABPM)	Systolisk blodtryk (MD: 0.28 mmHg, 95 % CI -3.74 til 4.29) (moderat kvalitet af evidens).	Fem studier med i alt 797 patienter.
	Diastolisk blodtryk (MD: 0.93 mmHg, 95 % CI -4.50 til 6.36) (moderat kvalitet af evidens).	Fire studier med i alt 756 patienter.
Blodtryksmåling på arbejde	Systolisk blodtryk (MD -4.08 mmHg, 95 % CI -15.26 til 7.11) (moderat kvalitet af evidens).	Seks studier med i alt 886 patienter.
	Diastolisk blodtryk (MD -1.30 mmHg, 95 % CI -7.30 til 4.69) (moderat kvalitet af evidens).	Fem studier med i alt 845 patienter.
Nyrefunktion	Serumkreatinin (MD 0.01 mg/dl, 95 % CI -0.12 til 0.14) (lav kvalitet af evidens).	Tre studier med i alt 736 patienter.
	Estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) eller kreatininclearance (MD -2.09 ml/min, 95 % CI -8.12 til 3.95) (lav kvalitet af evidens).	Fire studier med i alt 837 patienter.

Bivirkninger	<p>Lav kvalitet af evidens for at nyredenervering signifikant øger tilfælde af bradykardi (6.63, 95 % CI 1.19 til 36.84).</p>	<p>Tre studier med i alt 220 patienter</p>
--------------	---	--

* En relativ risiko over 1 betyder større samlet signifikant/ikke-signifikant risiko for, at effekten optræder i gruppen af nyredenerverede.

Overordnet fremgår det af reviewet, at kateterbaseret nyredenervering ikke reducerer risikoen for alvorlige kardiovaskulære hændelser, herunder myokardieinfarkt (hjerteanfald), iskæmisk slagtilfælde og ustabil angina pectoris, når der sammenlignes med kontrolgruppen. Endvidere har behandlingen ingen klar effekt på 24-timers ambulans blodtryksmonitorering (ABPM), systolisk og diastolisk blodtryk målt på arbejde, og ingen tydelig fordel for nyrefunktionen, mens behandlingen øger risikoen for bradykardiepisoder. Omvendt er kateterbaseret nyredenervering ikke associeret med en signifikant højere risiko for andre bivirkninger, såsom femoralarterielle pseudoaneurismer, lændesmerter/smerter i siden, hypotensive eller hypertensive episoder og langsigtet hyperkaliæmi. Generelt fandtes kun sparsomme eller ingen data på dødelighed, hospitalsindlæggelse eller andre bivirkninger.

Det konkluderes således, at nyredenervering ikke er associeret med en reduktion i forekomsten af vaskulære hændelser eller med forbedret nyrefunktion sammenlignet med standardbehandling. Ligeledes er det påvist, at nyredenervering ikke er associeret med en reduktion i blodtryk.

I forhold til bivirkninger er der sammenholdt med kontrolgruppen fundet flere episoder af bradykardi blandt patienter, som havde fået nyredenervering.

Disse konklusioner er baseret på evidens af moderat til lav kvalitet.

5 Kapitelsammenfatning

Litteraturgennemgangen inkluderede et systematisk Cochrane-review fra 2017, hvori tidligere relevante studier var inkluderet – således også det danske RCT-studie fra 2016. Engelske NHS udgav ligeledes i 2016 anbefalinger vedrørende nyredenervering (11).

Cochrane-reviewet, de engelske anbefalinger og det danske studie anbefaler sammenstemt en afventende strategi i forhold til anvendelse af nyredenervering hos patienter med behandlingsresistent hypertension.

I Cochrane-reviewet findes evidens af lav til moderat kvalitet, som viser, at nyredenervering ikke forbedrer kliniske effektmål, når man sammenligner med standardbehandling, og på nuværende tidspunkt kan evidensen ikke understøtte brugen af nyredenervering. I det engelske review efterspørges yderligere undersøgelser med henblik på dels at identificere egnede kandidater til nyredenervering, dels at forbedre teknologien og demonstrere eventuel effektivitet af nyredenervering til reduktion af blodtryk og forbedring af kliniske effektforhold. Således konkluderer Mathiassen et al. (12) i det danske studie også, at yderligere klinisk brug af nyredenervering bør afvente positive resultater fra dobbeltblindede, sham-kontrollerede forsøg med multipolære ablationskatetre eller nye denervationsteknikker. Mathias-

sen et al. (12) fandt i et sham-kontrolleret studie blandt 69 patienter med behandlingsresistent hypertension ensartede reduktioner i dagtids-systolisk blodtryk mellem grupperne ved tre og seks måneder.

Samlet set kan der ikke påvises nogen fordel ved nyredenervering over for standardbehandling hos patienter med resistent hypertension.

Referencer

1. Frønsdal KB, Ringerike T et al. Renal denervation systems for treatment-resistant hypertension. Pilot rapid assessment of other health technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. EUnetHTA, 2013. Pilot ID: WP5-SB-12.
2. World Health Organization. A global brief on hypertension. World Health Day 2013. Geneva, WHO, 2013.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219.
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, 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(25):e510-26.
5. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57(6):1076-80.
6. Kronborg CN, Hallas J, Jacobsen IA. Prevalence, awareness, and control of arterial hypertension in Denmark. *J Am Soc Hypertens* 2009;3(1):19-24.e2.
7. Sandbæk A, Bladbjerg E, Stallknecht B, eds. *Sygdomslære for ikke-klinikere*. København: Munksgaard, 2014.
8. Jentzer J, Batal O, Rao S, Rahman A. Resistant Hypertension: A Comprehensive Overview. *J Hypertens* 2013;2(1):111.
9. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014;28(8):463-8.
10. Coppolino G, Pisano A, Rivoli L, Bolignano D. Renal denervation for resistant hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Feb 21;2:CD011499.
11. Clinical Commissioning Policy: Renal denervation for resistant hypertension. London: NHS, England; 2016.
12. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* 2016;34(8):1639-47.

Bilag 1

Søgestrategi vedr. kateterbaseret nyredenervering til behandling af behandlingsresistent hypertension

Formål med projektet

Det systematiske review har til formål at undersøge effektforhold i relation ved anvendelse af kateterbaseret nyredenervering til behandling af behandlingsresistent hypertension hos patienter med forhøjet blodtryk. Brugen af testen sammenlignes med sædvanlig praksis (som omfatter: ingen behandling, farmakologiske tillægsbehandling, teknologibaseret behandling for forhøjet blodtryk og placebobehandling). Der ønskes en systematisk opsummering på systemets effektforhold i relation til de primære effektmål:

- Samlet dødelighed
- kardiovaskulær dødelighed
- Kardiovaskulær morbiditet (slagtilfælde, myokardieinfarkt, hjertesvigt)
- Blodtryk (ændringer i systolisk og diastolisk blodtryk)
- Komplikationer under eller efter behandling

Hensigten med søgningen er i relevante databaser at indsamle referencer, der beskæftiger sig med disse effektforhold. Der søges/afgrænses ikke indledningsvis på sammenligningsgrundlag og effektmål.

Søgning vedr. effekt/risici ved brug af kateterbaseret nyredenervering. Søgning er afgrænset via PICO-strukturen. Søgning er baseret på eksisterende søgning fra EUnetHTA-rapporten "RENAL DENERVATION SYSTEMS FOR TREATMENT-RESISTANT HYPERTENSION", publiceret december 2013.

Slut-søgedatoer i rapporten: 13.-27. juni 2013 – der ønskes altså søgt fra disse datoer – juni 2013.

Link til rapport:

[http://EUnetHTA.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Renal%20Denervation%20Systems%20for%20treatment-resistant%20hypertension Rapid%20REA Final Dec%202013 0.pdf](http://EUnetHTA.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Renal%20Denervation%20Systems%20for%20treatment-resistant%20hypertension%20Rapid%20REA%20Final%20Dec%202013%200.pdf)

Afgrænsning for søgning:

Aldersgruppe: Ingen

Tid: juni 2013 – december 2016 (på baggrund af søgning i EUnetHTA-rapport)

Sammenligningsgrundlag og effektmål: Ingen

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Studiedesign: Søgningen skal afgrænses til prospektive kohortestudier, RCT-studier og systematiske reviews (herunder Cochrane-reviews, evidensbaserede retningslinjer og MTV-rapporter).

Fuld søgestrategi kan indhentes hos forfatter.

