

Renal sympatisk denervering ved terapieresistent hypertensjon

BAKGRUNN Renal denervering (RDN) er blitt introdusert som et nytt mulig behandlingstilbud for pasienter med behandlingsresistent hypertensjon, definert som blodtrykk over 140/90 mm Hg til tross for behandling med minst tre antihypertensive medikamenter. Vi gir en oversikt over denne type behandling, beskriver metoden og diskuterer mulig fremtidig bruk.

KUNNSKAPSGRUNNLAG Oversikten er basert på et skjønnsmessig utvalg relevante artikler fra eget arkiv og egen erfaring og på litteratursøk i PubMed.

RESULTATER Renal denervering ved behandlingsresistent hypertensjon er basert på kun én randomisert studie med til sammen 104 pasienter, der intervensjonsgruppen fikk et fall i blodtrykk på 32/12 mm Hg, mens blodtrykket i kontrollgruppen forble uendret. Mer enn 16 000 pasienter, flesteparten i Tyskland, er blitt behandlet på dette grunnlag. I USA avventes data fra en større randomisert studie (n = 530) med «jukseoperasjon» før metoden eventuelt blir godkjent brukt.

FORTOLKNING Før renal denervering kan bli en anbefalt behandlingsform i Norge trengs det mer dokumentasjon for at metoden senker blodtrykket og at dette gir redusert sykkelighet og dødelighet.

Dårlig medikamentetterlevelse er en viktig årsak til persisterende høyt blodtrykk. Dette må skilles fra behandlingsresistent hypertensjon, hvor blodtrykket selv ved god pasientetterlevelse av terapien ikke går ned (1). European Society of Hypertension (ESH) definerer resistent hypertensjon som vedvarende høyt blodtrykk på tross av behandling med minst tre blodtrykksmedikamenter i adekvate doser, hvorav ett skal være et diuretikum. Det anslås at ca. 10% av alle med høyt blodtrykk har terapieresistent hypertensjon (2–4) og behov for supplerende terapi. Forekomsten vil variere med hvor godt pasientene er utredet for sekundære årsaker til høyt blodtrykk og om man har utelukket andre årsaker til refraktær hypertensjon, som manglende medikamentetterlevelse og kontorhypertensjon.

Vi ønsker å gi en oversikt over behandlingsmetoden renal denervering (RDN) og diskutere om den kan være aktuell i behandling av terapieresistent hypertensjon.

Kunnskapsgrunnlag

Oversikten er basert på et skjønnsmessig utvalg av litteratur fra eget arkiv og egen erfaring og på artikler funnet etter søk i PubMed, avsluttet 15.9. 2013. Søkeordene var «renal denervation», «treatment resistant hypertension», «effects of treatment hypertension», «hypertension cost» og «Norway hypertension». Bare engelskspråklige og norske artikler ble inkludert. I tillegg inkluderes definisjoner og retningslinjer fra større anerkjente, relevante organisasjoner. De omtalte studiene er ansett som grunnleggende og viktige i dette feltet.

Rasjonale for renal denervering

Renal denervering er basert på hypotesen om at nedsatt aktivitet i både afferente og efferente sympatiske nervefibere i nyrearteriene vil kunne senke blodtrykket hos pasienter der vanlig terapi svikter (5). Hypertensive pasienter har en overaktivitet i det sympatiske nervesystemet, noe som blant annet vises med økt renalt utslipp av noradrenalin i plasma og økt sympatisk nerveaktivitet i musklene (6–8). Sympatiske nervefibere til og fra nyrene kan derfor være et angrepspunkt for terapi. En nedsatt efferent nerveaktivitet vil øke blodgjennomstrømmingen til nyrene og redusere utslippet av renin, noe som fører til økt natriurese, redusert intravaskulært volum og blodtrykksreduksjon (5, 8).

Nedsatt afferent nerveaktivitet til hjernen leder til redusert sympatisk signalering fra hjernen generelt, slik at perifer katonus reduseres (9). De postganglionære sympatiske nervene forløper parallelt med nyrearterien i dens adventitia og er derfor tilgjengelig for nerveablasjon via kateter (5).

Perkutan intervensjon

Det er utviklet flere typer intervensjonsmetoder for renal denervering. Den hyppigst brukte i studier er Symplicity Catheter System (10). Ablasjonskateteret, som er koblet til en radiobølgegenerator, føres til nyrearteriene via en perkutan inngang i a. femoralis communis. Ablasjon utføres via en elektrode på enden av kateteret (fig 1). Ablasjonstiden er 2 minutter på hvert punkt i arterien.

For å få best mulig resultat, med optimal nervedestruksjon, gjøres punktvis ablasjon

Heidi Sørensen

Det medisinske fakultet
Universitet i Oslo

Fadl Elmula Mohamed Fadl Elmula

Seksjon for indremedisinsk forskning
Avdeling for kardiologi
Medisinsk klinikk
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Sverre E. Kjeldsen

Seksjon for indremedisinsk forskning
Avdeling for kardiologi
Medisinsk klinikk
Oslo universitetssykehus, Ullevål
og
Institutt for klinisk medisin
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Magne Brekke

Seksjon for intervensjonskardiologi
Avdeling for kardiologi
Hjerte-, lunge- og karklinikken
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Eyvind Gjønness

Kardiologisk avdeling
Feiringklinikken

Ulla Hjørnholm

Vibeke N. Kjær

Seksjon for indremedisinsk forskning
Medisinsk klinikk
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Morten Rostrup

Seksjon for indremedisinsk forskning
Medisinsk klinikk
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Eigil Fossum

Seksjon for intervensjonskardiologi
Avdeling for kardiologi
Hjerte-, lunge- og karklinikken
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Ingrid Os

Nyremedisinsk avdeling
Medisinsk klinikk
Oslo universitetssykehus, Ullevål
og
Institutt for klinisk medisin
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Aud Stenehjem

Aud Høiegg

Nyremedisinsk avdeling
Medisinsk klinikk
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Pavel Hoffmann

pavhof@ous-hf.no
Seksjon for intervensjonskardiologi
Avdeling for kardiologi
Hjerte-, lunge- og karklinikken
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Quiz Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

Renal denervering er blitt introdusert som ny kateterbasert intervensjonsterapi ved behandlingsresistent hypertensjon

Renal denervering må fortsatt anses som utprøvende behandling

Umiddelbare komplikasjoner ved renal denervering er sjeldent

Det blir i fremtiden viktig å identifisere pasienter som responderer på renal denervering

ner i spiralform longitudinalt i nyrearterien. Man starter distalt, og etter hver ablasjon trekkes katetret ca. 5 mm og roteres (10). Totalt utføres 4–8 ablasjoner per nyrearterie, avhengig av arteriens anatomi og lengde (fig 2). Hvert ablasjonsområde har en diameter på 5 mm, derfor vil en slik gjennomføring med stor sannsynlighet treffe nervefibrene. Umiddelbare komplikasjoner har knapt vært rapportert, men den langsiktige effekten på nyrearteriene er ukjent. Katetre med multiple elektroder samt bruk av ultralyd, nevrotoksiske medikamenter og kryoablasjon er metoder under utvikling som vi kanskje vil se mer av i fremtiden (10).

Resultater – viktige studier på renal denervering

Den første humane studien med renal denervering gjort med perkutan kateter-teknikk og ablasjon med radiobølger ble publisert i 2009 (11). Den var ikke randomisert. Behandlingseffekten ble vurdert hos 45 pasienter. De som ble inkludert, hadde et systolisk blodtrykk på over 160 mm Hg og ble oppfattet å ha behandlingsresistent hypertensjon. Pasienter med sekundær årsak til hypertensjon og med type 1-diabetes ble ekskludert fra studien. Nyrefunksjon med glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) på ≥ 45 ml/min/1,73 m² og normale anatomiske forhold i nyrearteriene var påkrevd.

Pasientene fortsatte å ta sine blodtrykks-

medikamenter på tross av intervensjonen. Det var oppfølging etter én, tre, seks, ni og 12 måneder – med kontorblodtrykksmåling, klinisk undersøkelse og blodprøver. Ved målinger etter intervensjonen var både systolisk og diastolisk blodtrykk signifikant redusert ($p < 0,001$) sammenliknet med blodtrykket før intervensjonen. Gjennomsnittlig fall var 21/10 mm Hg og 27/17 mm Hg etter henholdsvis tre og 12 måneder (11). Det ble ikke rapportert noen alvorlige komplikasjoner ved selve intervensjonen og heller ikke noen senere bivirkninger av behandlingen.

Symlicity HTN-1-studien

Viktige studier gjort etter den første studien er Symlicity Clinical Trial Program-studiene. Symlicity HTN-1 var en ikke-randomisert metodestudie med 153 behandlede pasienter, inkludert de 45 pasientene fra den første metodestudien (11), med intervensjonen utført ved flere behandlingssentre i Australia, Europa og USA (12).

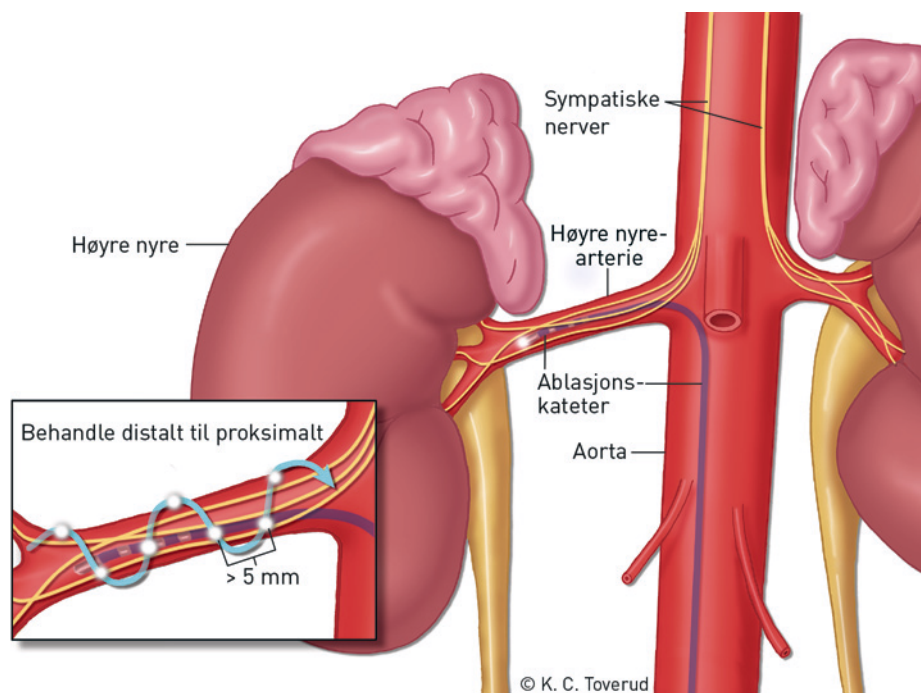
Gjennomsnittlig blodtrykk ved start var 176/98 mm Hg \pm 17/14 mm Hg, og pasientene tok gjennomsnittlig 5,1 \pm 1,4 antihypertensive medikamenter. Fastlegene fikk beskjed om ikke å endre medikamentregimet, med mindre det var absolutt nødvendig. Gjennomsnittlig reduksjon i blodtrykk var 32/14 mm Hg etter 24 måneder (12) (fig 3). Det er publisert data som viser vedvarende blodtrykkssenkning også etter tre år (13).



(Filt. 4)

WW: 266WL: 144

Figur 1 Angiografibilde som viser ablasjonskateter i høyre nyrearterie. Fra angiografilaboratorium ved Oslo universitetssykehus, Ullevål



Figur 2 Ablasjonskateter i nyrearterie. Nerverne er skjematisk illustrert. I hver nyrearterie utføres 4–8 ablasjoner med 5 mm avstand symmetrisk fordelt rundt arteriens sirkumferens

Symlicity HTN-2-studien

Symlicity HTN-2 var en randomisert internasjonalt studie hvor målet var å se på effekten av renal denervering ved behandlingsresistent hypertensjon (14). De inkluderte pasientene (18–85 år) hadde et kontorblodtrykk på over 160 mm Hg (150 mm Hg hos pasienter med type 2-diabetes). 106 pasienter ble randomisert til enten kontrollgruppe (n = 54) eller intervensjonsgruppe (n = 52). Kateterbasert nyrearterieablasjon ble hos intervensjonsgruppen utført med bruk av Symlicity Catheter System, mens kontrollgruppen fortsatte sitt medikamentregime.

Intervensjonsgruppen hadde et gjennomsnittlig blodtrykk ved start på 178/97 mm Hg, kontrollgruppens startblodtrykk var 178/98 mm Hg. Medikamentbruken var henholdsvis 5,2 og 5,3 antihypertensive midler. Ved seks månederskontrollen var det i kontrollgruppen ingen endring fra startblodtrykket, mens intervensjonsgruppen hadde en gjennomsnittlig reduksjon på 32/12 mm Hg (fig 4) (14). Nyrefunksjonen var uendret i begge gruppene, også hos dem som hadde eGFR på 45–60 ml/min/1,73 m² (14).

Komplikasjoner ved prosedyren

Alle pasientene hadde diffuse abdominale smerter under ablasjonen, og dette ble behandlet med smertestillende og sedativer intravenøst i de respektive studiene (11, 12, 14). Smertene var forbundet med selve prosedyren og vedvarte ikke etter avsluttet inngrep (11). I metodestudien fra 2009 ble det

rapportert ett tilfelle med pseudoaneurisme og ett med nyrearteriedisseksjon ved posisjonering av føringskateteret (11). Komplikasjonene ble behandlet på stedet.

I Symlicity HTN-1-studien fikk 10 % av pasientene bradykardi under inngrepet, og det ble behandlet med atropin. Tre pasienter utviklet pseudoaneurisme i femoralarterien. Disse ble behandlet på stedet uten komplikasjoner (12). Mindre spasmer og ødemer i karveggen ble rapportert rett etter ablasjonen, uten at dette hadde påvirkning på nyregjenomblødning eller nyrefunksjon. I denne studien ble nyrearteriene etter intervensjon undersøkt med angiografi og MR. Man fant ingen tegn til utvikling av nyrearteriestenose grunnet intervensjon. Ingen pasienter utviklet stadium 4-nyresvikt eller ble dialysetrengende i løpet av to års oppfølging. To pasienter i Symlicity HTN-1-studien behandlet med renal denervering døde i løpet av to år. Ingen av dødsfallene ble ansett som relatert til behandlingen (12).

I Symlicity HTN-2-studien ble det ikke rapportert noen alvorlige komplikasjoner. Nyrefunksjonen etter seks måneder var uendret i både intervensjons- og kontrollgruppen (14).

Diskusjon

Renal denervering har i løpet av de siste 2–3 år fått stor anvendelse i flere land hos pasienter som oppfattes å ha terapiresistent hypertensjon. Dokumentasjonsgrunnlaget er imidlertid begrenset. Svakheter påpekt av

forfatterne av metodestudien (11) var at 13 % av pasientene hadde minimal blodtryksreduksjon, noe som kan tyde på at sympatisk overaktivitet ikke alltid er årsaken til behandlingsresistent hypertensjon, eventuelt at det ikke ble utført en tilfredsstillende ablasjon. Noen pasienter hadde også skiftet blodtryksmedikamenter i oppfølgingsperioden. Studien var ikke randomisert og manglet kontrollgruppe (11).

Symlicity HTN-1 har liknende svakheter som den første metodestudien. For eksempel er det så langt et lavt antall pasienter som har møtt til 24-månederskontroll, endringer i medikamentregime under oppfølgingsperioden kan ha forekommet og studien mangler kontrollgruppe.

Siden det i HTN-2-studien ikke var noen kontrollgruppe med intervensjon uten aktiv ablasjon, er placeboeffekten i intervensjonsgruppen ikke kontrollert for. I tillegg var ikke sekundær- eller kontorhypertensjon definert som eksklusjonskriterier, og det manglet kontroll av medikamentterlevelsen (15).

I Symlicity HTN-3-studien blir det kontrollert for placeboeffekten. Dette er en ny randomisert studie der man ser på effekten av renal denervering hos behandlingsresistente hypertensive pasienter (16). I denne studien er det en blindet kontrollgruppe som får kateterbasert intervensjon, men uten ablasjon. Det er randomisert 530 pasienter fordelt på ca. 90 behandlingssentre i USA. Pasientene vil ikke få mulighet til å forandre medikamentregime de første seks måneder etter inklusjonen, med mindre det er ytterst nødvendig. Inklusjon i denne studien ble avsluttet i mai 2013, og resultatene vil bli klare i mars 2014. Dette vil være avgjørende for om Food and Drug Administration i USA vil godkjenne renal denervering som behandlingsmetode (Suzanne Oparil, personlig meddelelse september 2013).

I Norge er det nylig startet en studie med renal denervering ved Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø (17) og en annen ved Oslo universitetssykehus, Ullevål – «Oslo RDN Study» (NCT 01673516) (18). I Oslo-studien randomiseres pasientene til renal denervering eller spesialtilpasset medikamentell behandling etter undersøkelse med impedanskardiografi (19).

Manuelt målt systolisk kontorblodtrykk på > 140 mm Hg og ambulatorisk systolisk dagblodtrykk med gjennomsnitt > 135 mm Hg er valgt som inklusjonskriterium, for å utelukke pasienter med kontorhypertensjon. Grensen for systolisk blodtrykk, på > 140 mm Hg målt manuelt på legekontoret, kunne settes lavere enn i Symlicity-1- og Symlicity-2-studiene fordi man i Oslo RDN Study krever forhøyet ambulatorisk blodtrykk hos alle. Pasientene utredes svært grundig med tanke på sekundære årsaker, som primær

hyperaldosteronisme og nyrearteriestenose, og alle kontrolleres for manglende medikamentetterlevelse med ambulatorisk blodtryksmåling etter bevitnet inntak av morgendosen av blodtryksmedikamentene.

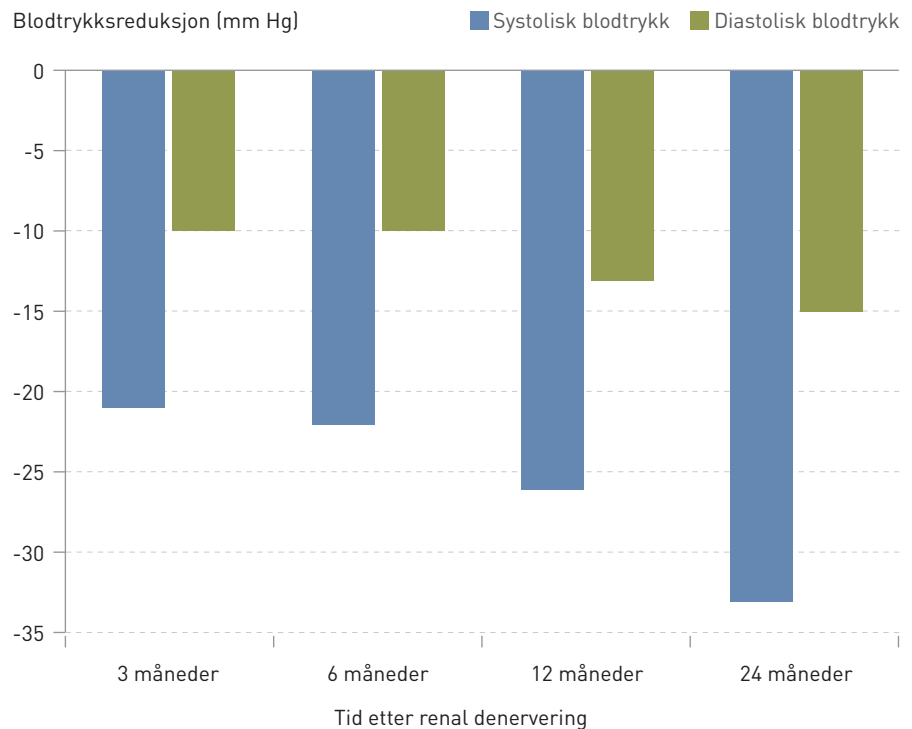
Den første åpne fasen av Oslo RDN Study er publisert (18). Den viser usikker effekt på blodtrykket hos pasienter med dokumentert behandlingsresistent hypertensjon. Slike pasienter er vanskelig å identifisere. Av 18 pasienter som gjennomgikk full utredning inklusive dokumentasjon av forhøyet ambulatorisk dagblodtrykk, var det bare seks som hadde behandlingsresistent hypertensjon og var kvalifisert for renal denervering.

Gode data på langtidseffekten av renal denervering finnes foreløpig ikke. Dette må undersøkes, også med tanke på at renale nervefibre kan regenerere (20). Påvirkningene på nyrefunksjon, hjerte og kar er ikke godt nok kartlagt, og vi kan heller ikke med sikkerhet si om renal denervering beskytter mot hypertensjonsrelatert organskade eller reduserer morbiditet og mortalitet (21).

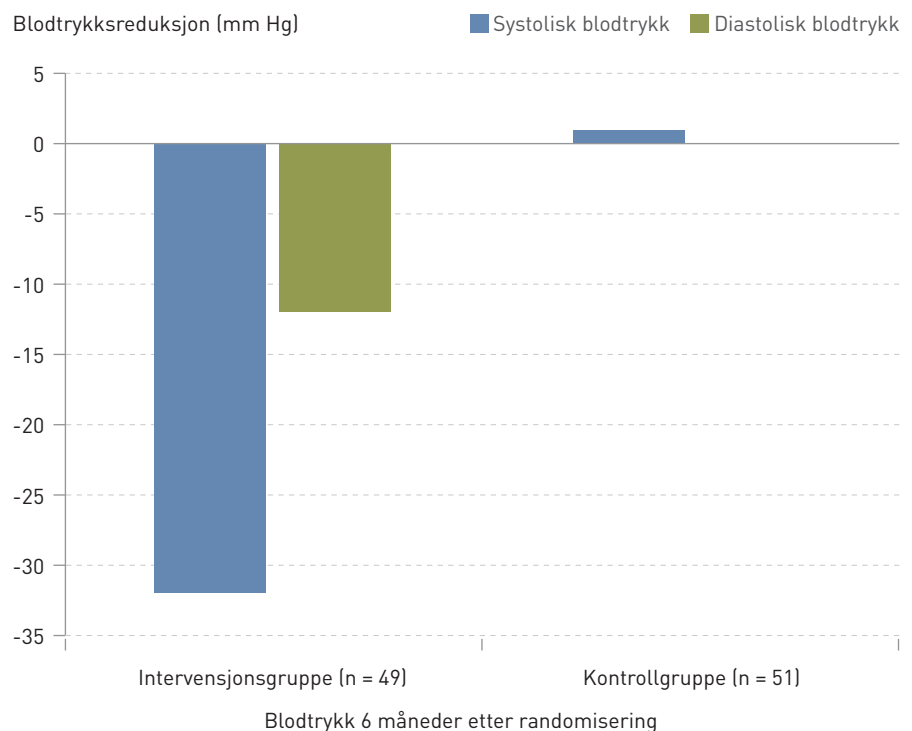
Renal denervering er foreløpig bare utført hos pasienter som man har ment hadde behandlingsresistent hypertensjon. Med forventet blodtrykkssenkende effekt som i Symplicity-2 (14) er det med kostnad-nytteanalyse beregnet en kostnadsparende effekt av behandlingen. Hvis den blodtrykkssenkende effekten av renal denervering er varig, blir innsparingen større jo yngre pasienten er (22). I tidligere gjennomførte studier med renal nerveablasjon har man etter intervensjonen hatt uforandret medisineringskostnaden for renal denervering er lagt til kostnaden for medikamentell behandling, dermed er det ikke blitt noen direkte besparelse.

I Tyskland er renal denervering del av behandlingstilbudet for terapiresistent hypertensjon. Til tross for at det kun er utført én relativt liten randomisert studie (14), blir behandlingen utført ved 200 sentre, og mer enn halvparten av de 16 000 pasientene som er behandlet på verdensbasis, har fått behandlingen i Tyskland (James Hallums, personlig meddelelse juli 2013).

Det foreligger ikke sikre data om langtidseffekten av behandling med renal denervering. De norske studiene vil bidra med kunnskap om hvorvidt renal denervering er et behandlingsalternativ ved terapiresistent hypertensjon. Det er publisert flere oversiktsartikler der det manes til forsiktighet, og det stilles en rekke kritiske spørsmål til dokumentasjon og ukritisk bruk av renal denervering (21, 23, 24). Fra et internasjonalt samarbeidsprosjekt, der studiene i Tromsø og Oslo inngår (17, 18), er det nylig rapportert resultater fra 109 pasienter (25). Den blodtrykkssenkende effekten er langt mer beskjeden enn i Symplicity-1- og Symplicity-2-studiene (12, 14).



Figur 3 Data fra Symplicity HTN-1-studien (12). Toårsoppfølgingen viser vedvarende redusert systolisk og diastolisk blodtrykk. Figuren er omarbeidet etter tillatelse fra Hypertension



Figur 4 Data fra Symplicity HTN-2-studien (14). Oppfølging etter seks måneder viser signifikant reduksjon i blodtrykk hos pasienter behandlet med renal denervering, samtidig som blodtrykket er uforandret i kontrollgruppen. Figuren er omarbeidet etter tillatelse fra The Lancet

Konklusjon

Renal denervering som behandling av pasienter med terapiresistent hypertensjon er foreløpig på eksperimentstadiet. Den blodtrykkssenkende effekten av behandlingen i de første studiene var stor, men den er mer usikker hos pasienter som blir grundigere utredet. Det er flere ubesvarte spørsmål, for eksempel hvilke pasienter som vil kunne respondere på renal denervering.

Renal denervering synes å være en trygg prosedyre, med få umiddelbare komplikasjoner, men langtidsdata foreligger ikke. Vi trenger flere randomiserte studier før denne metoden eventuelt kan innføres som rutinebehandling for terapiresistent hypertensjon ved norske sykehus.

Heidi Sørensen (f. 1989)

er medisinstudent.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Fadl Elmula Mohamed Fadl Elmula (f. 1972)

er indremedisiner, kardiolog, stipendiat og universitetslektor. Hans forskningsprosjekt er patofysiologiske aspekter ved hypertensjon og bedre kontroll av blodtrykket.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt reisestøtte og foredragshonorar fra Medtronic.

Sverre E. Kjeldsen (f. 1953)

er dr.med., spesialist i indremedisin og i kardiologi og professor og overlege. Hans spesialinteresse er forskning relatert til hypertensjon og hypertensiv hjertesykdom.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt konsulenthonorar/foredragshonorar fra Medtronic, Bayer, Takeda, Serodeus, AstraZeneca, Pronova, Merck.

Magne Brekke (f. 1955)

er spesialist i radiologi, med spesialkompetanse i kardiokardiovaskulær bildediagnostikk og intervensjon, og leder av Angiografi- og intervensjonsenheten.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Eyvind Gjønneass (f. 1966)

er spesialist i radiologi med spesialkompetanse innen kardiokardiovaskulær diagnostikk og intervensjon og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Ulla Hjørnholm (f. 1971)

er sykepleier og studiekoordinator.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Vibeke Norheim Kjær (f. 1959)

er bioingeniør.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Morten Rostrup (f. 1958)

er dr.med., spesialist i indremedisin og overlege. Han er tidligere internasjonal leder for Leger uten grenser og har deltatt i mange internasjonale oppdrag. Han er interessert i medisinske aspekter ved ekspedisjoner i ekstreme høyder.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Eigil Fossum (f. 1962)

er dr.med. og spesialist i kardiologi og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Ingrid Os (f. 1950)

er professor i nyremedisin, overlege/seksjonsleder og studiedekan.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Aud Stenehjelm (f. 1957)

er ph.d., spesialist i fysikalsk medisin og rehabilitering, i indremedisin og i nyresykdommer og avdelingsleder.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun er medlem av vitenskapelig rådgivningsgruppe hos Baxter.

Aud Høieggen (f. 1956)

er dr.med., spesialist i indremedisin og i nyresykdommer, overlege og førsteamanuensis.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra Amgen, St. Jude, Novartis, AstraZeneca.

Pavel Hoffmann (f. 1958)

er dr.med. i fysiologi, spesialist i radiologi, med spesialkompetanse i kardiokardiovaskulær bildediagnostikk og intervensjon, og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt reisestøtte fra Medtronic.

Litteratur

1. 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.
2. Roberie DR, Elliott WJ. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States? *Curr Opin Cardiol* 2012; 27: 386–91.
3. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898–902.
4. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1422–8.
5. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R245–53.

6. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF et al. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 217–22.
7. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169–75.
8. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009; 54: 1195–201.
9. Schlaich MP, Hering D, Sobotka P et al. Effects of renal denervation on sympathetic activation, blood pressure, and glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Front Physiol* 2012; 3: 10.
10. Mafeld S, Vasdev N, Haslam P. Renal denervation for treatment-resistant hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2012; 6: 245–58.
11. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
12. 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.
13. Krum H, Schlaich M, Sobotka P et al. Long-term follow-up of catheter based renal denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 [suppl 17].
14. Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
15. Doumas M, Douma S. Renal sympathetic denervation: the jury is still out. *Lancet* 2010; 376: 1878–80.
16. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol* 2012; 35: 528–35.
17. Steigen TK, Toft I. Korttidsoppfølging av de første pasientene behandlet med kateterbasert renal denervering i Norge. *Hjerteforum* 2012; 1: 44–9.
18. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Fossum E et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension after witnessed intake of medication before qualifying ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2013; 62: 526–32.
19. Ventura HO, Taler SJ, Strobeck JE. Hypertension as a hemodynamic disease: the role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic, and therapeutic decision making. *Am J Hypertens* 2005; 18: 265–43S.
20. Gazdar AF, Dammin GJ. Neural degeneration and regeneration in human renal transplants. *N Engl J Med* 1970; 283: 222–4.
21. Schmieder RE, Redon J, Grassi G et al. ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 837–41.
22. Dorenkamp M, Bonaventura K, Leber AW et al. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 451–61.
23. Persu A, Renkin J, Thijs L et al. Renal denervation: ultima ratio or standard in treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 596–606.
24. Mahfoud F, Kjeldsen SE. Catheter-based renal denervation: a word of caution. *EuroIntervention* 2013; 8: 997–8.
25. Persu A, Jin Y, Azizi M et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens* 2013. E-publisert 26.9.

Mottatt 1.3. 2013, første revisjon innsendt 5.6. 2013, godkjent 3.10. 2013. Redaktør: Trine B. Haugen.