

UiT – Norges Arktiske Universitet

INSTITUTT FOR HELSE- OG OMSORGSFAG

Siv Marit Jonli Lamøy

Masteroppgave i helsefag – flerfaglig studieretning. Mai 2015

Kateterbasert Renal Denervasjon / RDN

En studie og en forskningshistorie

En studie som dokumenterer og analyserer prosedyretekniske variabler ved behandlingsmetoden RDN med hensyn på prosedyreutforming og kvalitetssikring. Som samtidig tester blodtrykkssenkende effekt ved RDN og om Body Mass Index har sammenheng med blodtrykkssenkende effekt ved RDN.

I tillegg en forskningshistorie som viser at foreliggende evidens ikke nødvendigvis er god evidens, og at kompetanse på forskning og kunnskapshåndtering blant profesjoner i helsetjenesten må økes for å nyttiggjøre seg evidens på best mulig måte i henhold til kunnskapsbasert praksis.

Forord

Jeg har ikke akkurat telt dager til når jeg måtte være ferdig med masteroppgaven, men jeg fikk lagd låsekode av datoen 06. mai på telefonen min, sånn at jeg ikke skulle tillate meg å miste fokus i løpet av etterjulsvinteren og våren. Og fokus har jeg hatt. Prosessen har selvfølgelig vært preget av de obligatoriske opp- og nedturene. Oppturene var alltid kjærkomne og var en ren nødvendighet for å holde piffen oppe og sørge for at selvtilliten fikk seg en real dose overlevelsesteknikk. Overlevelsesteknikken ble brukt ved nedturene blant annet for å overbevise meg selv om at grunnen til at jeg sto fast var at hjernen led av voksesmerter, og at de var helt nødvendige for modning og læring.

Apropos nedtur må det sies at den største nedturen med prosjektet var at rekrutteringen til studien ble stanset grunnet etiske overveielser etter bare halvparten av det planlagte pasientutvalget var rekruttert. På det tidspunktet hadde jeg kommet såpass langt i prosjektet at det følte umulig å skulle skifte tema. Det ble bestemt at jeg skulle fortsette uansett og gjøre det beste ut av det materialet jeg hadde. I dag er jeg veldig glad for det, for min egen lærings del. Læringsutbyttet ble ironisk nok mye større på denne måten, enn om alt hadde gått som planlagt.

Jeg ønsker å takke Klinikk for Bildediagnostikk ved St Olavs Hospital HF som satser på forskning og utdanning og som la alt til rette for meg for at jeg skulle få anledning til å gå videreutdanningen Mastergrad i Helsefag ved Norges Arktiske Universitet, UiT. I samme anledning vil jeg takke Fagavdelingen ved St Olavs Hospital som innvilget slutføringsstipend.

Videre ønsker jeg å takke veilederne mine: Nina Emaus ved UiT; for gode tilbakemeldinger underveis og for lynkurs i SPSS! Og Knut Håkon Stensæth ved St Olavs Hospital; for gode faglige diskusjoner og veiledning. Dere var gode å støtte seg til underveis!

Til slutt vil jeg takke min mann, Kristian, som har holdt ting på hjemmebane i sjakk når jeg har flakset mellom Trondheim og Tromsø og fordypet meg i studenttilværelsen. Takk for all støtte!

Sammendrag

Bakgrunn: Tidligere ublindete studier har vist at kateterbasert renal denervasjon (RDN) reduserer blodtrykket hos pasienter med behandlingsresistent hypertensjon. Før behandlingsmetoden kunne bli godkjent for klinisk bruk avventet fagmiljøet resultatene fra to blindete randomiserte studier. Imens deltok St Olavs Hospital i en internasjonal studie i regi av utstyrsprodusenten St. Jude Medical Inc. Oppgaven er både en studie og en forskningshistorie som til sammen består av to budskap.

Hensikt: Involvere radiograffaget i utformingen av den nye behandlingsprosedyren RDN, slik at den kan implementeres i pasientbehandling så snart den blir godkjent for klinisk bruk. Studien tester hypoteser vedrørende om RDN har blodtrykkssenkende effekt etter 6 måneder, og om Body Mass Index (BMI) har sammenheng med blodtrykkssenkning etter RDN. Sekundært er hensikten å lære noe av forskningshistorien for å nyttiggjøre seg kunnskap som sørger for kvalitetsutvikling i form av best mulig praksis.

Metode: Studien utgikk fra St. Jude's internasjonale ikke-randomiserte behandlingsstudie: *EnligHTN-II*. Ti pasienter gjennomgikk RDN og det ble brukt observerende design for å måle variabler ved baseline, under intervensjonen og ved 6-måneders kontroll. Statistiske utregninger ble brukt for å se på korrelasjon mellom variabler samt sammenligne variabler målt ved baseline med variabler målt ved 6-måneders kontroll.

Resultater: Gjennomlysningstiden hadde en median på 16,4 minutter og avgitt stråledose hadde en median DAP-verdi på 11 008 cGy/cm².. Nyrefunksjonen hadde en signifikant nedgang fra baseline til 6-måneders kontroll på $-6,7 \pm 8$ mL/min per 1,73 m² ($p = 0,018$). Ved 6-måneders kontroll ble det observert en reduksjon i systolisk kontorblodtrykk (KBT) på 19 ± 25 mm Hg ($p = 0,066$), diastolisk KBT på 9 ± 14 mm Hg ($p = 0,097$), systolisk 24-timers ambulatorisk blodtrykk (ABT) på 6 ± 23 mm Hg ($p = 0,721$) og diastolisk ABT på 1 ± 12 mm Hg ($p = 0,906$). BMI viste ingen sammenheng med endring av KBT ($p = 0,557$) eller ABT ($p = 0,663$).

Konklusjon: Studien viste at nivåene på gjennomlysningstid og stråledose ved behandlingsprosedyren RDN ligger noe høyere enn hos sammenlignbare nyrearterieintervensjoner.. Studien viste ingen signifikant reduksjon i blodtrykk 6 måneder etter RDN, og studien viste heller ingen sammenheng mellom BMI og blodtrykksreduksjon etter RDN. Studien viste imidlertid at RDN kan svekke nyrefunksjonen. Flere store

randomiserte studier er nødvendig for å evaluere effekt av RDN og sikkerhet ved metoden, og kompetanse på forskning og kunnskapshåndtering blant profesjoner i helsetjenesten må økes for å skape bedre kvalitet i alle ledd.

Abstract

Background: Prior un-blinded studies have shown that catheter-based renal denervation (RDN) reduces blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension. Before the treatment method could be approved for clinical use the academic community awaited the results from two blinded randomized trials. Meanwhile St Olav's Hospital attended in an international study supported by equipment manufacturer St. Jude Medical Inc. This thesis is both a study and a background story of research which together consist of two messages.

Purpose: Involve radiographers in the design of the new treatment procedure RDN, of a possible implementation in clinical use. Moreover the study intended to determine the efficacy of RDN after 6 months, and determine whether Body Mass Index (BMI) correlates with blood pressure decrease after RDN. Secondary the purpose is to learn something from the background story in order to benefit from the knowledge providing best practice.

Methods: The study departed from St. Jude's international non- randomized treatment study: the *EnligHTN II*. Ten patients underwent RDN and observational design was used to measure variables at baseline, at intervention, and at 6-month control. Statistical calculations were used in order to find correlations between variables, and to compare variables measured at baseline with variables measured at 6-month control.

Results: Fluoroscopy time had a median time of 16.4 minutes and radiation dose had a median DAP value of 11 008 cGy / cm. Renal function had a significant decrease from baseline to 6- month control by 6.7 ± 8 mL/min per 1.73 m ($p = 0.018$). At 6-month control there was observed a decrease in the systolic office blood pressure (OBP) by 19 ± 25 mm Hg ($p = 0.066$), diastolic OBP by 9 ± 14 mm Hg ($p = 0,097$), systolic 24-hour ambulatory blood pressure by 6 ± 23 mm Hg ($p = 0.721$) and diastolic 24-hour ambulatory blood pressure (ABP) by 1 ± 12 mm Hg ($p = 0,906$). BMI showed no correlation with changes in OBP ($p = 0.557$) or ABP ($p = 0.663$).

Conclusion: This study showed that levels of fluoroscopy time and radiation dose for the treatment procedure RDN is somewhat higher than in comparable renal artery interventions. The study showed no significant decrease of blood pressure six months after RDN, and the study showed no correlation between BMI and blood pressure decrease after RDN. The study showed that RDN can impair kidney function. Further large randomized trials are needed in order to evaluate efficacy and safety of RDN, and expertise in research and management of

knowledge must be increased for health care professionals in order to achieve greater quality in all aspects.

Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
Sammendrag	II
Abstract	IV
Innholdsfortegnelse	VI
1 Innledning.....	1
1.1 Hypertensjon.....	1
1.2 Oppgavens bakgrunn.....	3
1.3 Hvorfor kvalitetssikring er viktig i prosedyrer som bruker ioniserende stråling.....	4
1.4 Hvorfor Body Mass Index (BMI) er valgt som studiens eksposisjon	6
1.5 Én oppgave – to budskap	7
1.6 Evidens, evidensbasering og kunnskapsbasert praksis. Hva er det og hvor kommer det fra? 8	
1.7 Hensikt og problemstilling.....	10
1.8 Etske overveielser.....	10
1.9 Oppgavens oppbygging og struktur	11
2 Forskningshistorien bak kateterbasert RDN.....	12
2.1 Symplicity-studiene	12
2.1.1 Symplicity HTN-1	12
2.1.2 Symplicity HTN-2	13
2.2 Begeistring fulgte de første metodestudiene	14
2.3 Vil du være med så heng på!	14
2.3.1 Denne masteroppgaven henger seg på.....	15
2.4 Kanskje for godt til å være sant likevel?.....	15
2.4.1 Oslo RDN study.....	15
2.5 Symplicity HTN-3: siste steg i triumfmarsjen?.....	16
2.6 Kursen endrer seg og det blir veldig stille... ..	17
2.6.1 Så hva nå da?	18
3 Metode	19
3.1 Forskningsdesign	19
3.2 Setting/Lokalitet	19
3.3 Utvalg.....	20
3.4 Intervensjonen	21
3.4.1 Kateterbasert Renal Denervasjon (RDN).....	21
3.4.2 Utstyr	23

3.5	Måleinstrumenter og måleutførelse	27
3.5.1	Blodtrykksmåling	27
3.5.2	Måling av gjennomlysning og stråledose	28
3.5.3	Body Mass Index (BMI).....	28
3.5.4	Estimert Glomerulær Filtrasjonsrate (eGFR).....	28
3.6	Statistiske analyser	28
4	Resultater	30
4.1	Baseline karakteristika av utvalget.....	30
4.2	Intervensjonen	31
4.2.1	Prosedyretekniske detaljer.....	31
4.2.2	Komplikasjoner.....	33
4.2.3	6 måneders resultater	34
5	Diskusjon	37
5.1	Diskusjon del 1.....	37
5.2	Begrensninger og svakheter med studien.....	41
5.3	Diskusjon del 2.....	43
5.4	Metodologisk diskusjon.....	45
5.5	Konklusjon og avslutning.....	50
6	Litteraturliste.....	53
7	Vedlegg	58
7.1	Vedlegg 1	58
7.2	Vedlegg 2	60
7.3	Vedlegg 3	61

1 Innledning

1.1 Hypertensjon

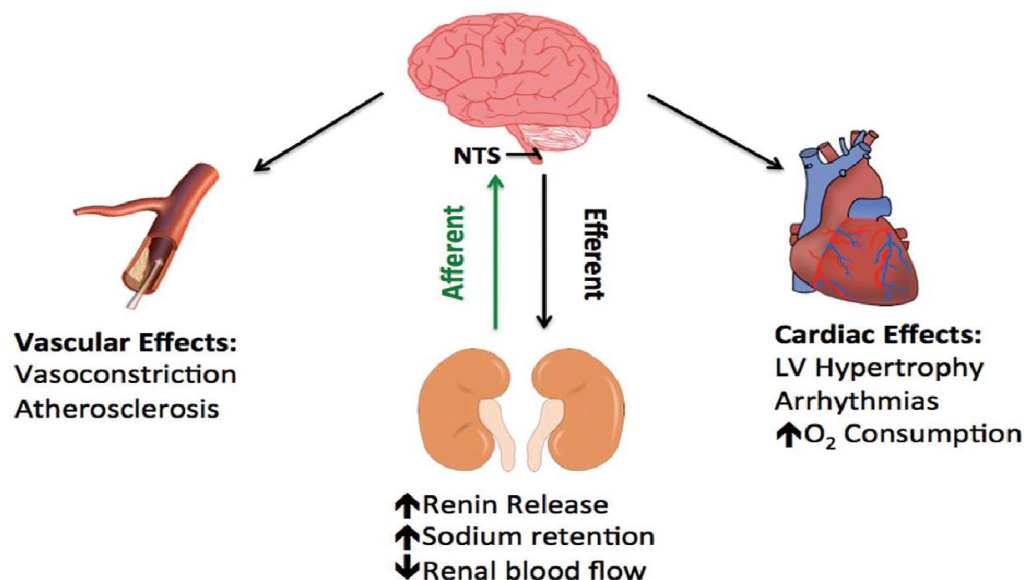
Høyt blodtrykk (hypertensjon) er et folkehelseproblem som rammer bortimot 1 milliard mennesker verden over (1). Hypertensjon er forbundet med en rekke sykdomstilstander og risikoen er stor for å utvikle hjerte-kar sykdommer og nyresykdommer; som hjerneslag, hjertesvikt og nyresvikt. Hypertensjon er den største risikofaktor for dødelighet, og er på verdensbasis ansvarlig for 7 millioner dødsfall hvert år (2). På grunn av stigende gjennomsnittsalder i verdens befolkning og økende forekomst av fedme (3), viser beregninger at antall rammede vil stige med 60 % innen 2025 (1). Hypertensjon er en stor global utfordring som fortjener høy prioritet i forhold til forebygging, diagnostisering, behandling og kontroll.

Europeiske retningslinjer klassifiserer et blodtrykk på $< 120/80$ mm Hg som optimalt. Systolisk blodtrykk på 120-129 mm Hg og diastolisk blodtrykk på 80-84 mm Hg er normalt, 130-139/85-89 mm Hg er grenseverdier mens alt over klassifiseres som hypertensjon (4). Hypertensjon kan ha ulike årsaker. Hos de aller fleste (90-95 %) er det imidlertid ikke mulig å finne den nøyaktige grunnen til det høye trykket (5). Dette kalles primær (essensiell) hypertensjon, og det er sannsynlig at arv og genetikk spiller en vesentlig rolle hos mange av disse. I tillegg vil overvekt og fedme, diabetes, lite fysisk aktivitet, høyt alkoholinntak, høyt saltinntak og høy alder være medvirkende til hypertensjon (5).

Hos 5-10 % av alle med hypertensjon finner man en eller flere underliggende årsaker til det høye trykket. Da snakker vi om sekundær hypertensjon. Den vanligste årsaken er sykdommer relatert til nyrene, som for eksempel innsnevring i nyrearterien, men enkelte sykdommer i binyrene, i bukspyttkjertelen eller hovedpulsåren kan også forårsake hypertensjon (6). Det samme gjelder bruk av en del medisiner, som p-piller, NSAIDs og kortikosteroider (7). Antihypertensiv behandling har veldokumenterte effekter og er kostnadseffektiv, men det viser seg at bare 1 av 3 behandlede pasienter når behandlingsmålet på $< 140/90$ mm Hg (8). Det er trolig flere grunner til at så få oppnår behandlingsmålet. Det kan være at pasienter ikke følger behandlingsinstruksene, sviktende oppfølging av pasientene, uoppdaget sekundær hypertensjon, kontorblodtrykk (hvitfrakk-hypertensjon) eller for lite bruk av hjemme målinger av blodtrykk (såkalt 24 timers ambulatorisk blodtrykksmåling) (4).

Dersom man har utelukket andre ukjente årsaker til hypertensjon og pasienten, til tross for behandling med tre ulike legemiddelklasser i adekvate doser, fortsatt har hypertensjon, foreligger terapieresistent hypertensjon (9). Det anslås i USA at 10-20 % av alle pasienter med hypertensjon har terapieresistent hypertensjon, og denne prevalensen øker (10).

En betydelig andel forskning det siste århundret har vist at det sympatiske nervesystemet spiller en viktig rolle i blodtrykksregulering og at pasienter med hypertensjon har en økt sympatisk nerveaktivitet til nyrene (11). Man ser derfor for seg at sympatiske nervefibre til (efferent) og fra (afferent) nyrene kan være et angrepspunkt for terapi ved destruksjon (11). Destruksjon av disse sympatiske nervefibrene kalles renal denervasjon (RDN), og RDN er basert på hypotesen om at nedsatt aktivitet i både afferente nervefibre, som formidler nerveimpulser til ryggmargen og hjernen, og efferente nervefibre, som formidler nerveimpulser fra ryggmargen og hjernen, i nyrearteriene vil kunne senke blodtrykket hos pasienter der vanlig terapi svikter (12). Se figur 1. En nedsatt efferent nerveaktivitet vil øke blodgjennomstrømmingen til nyrene og redusere utslippet av renin, som fører til økt utskillelse av salt, redusert blodvolum og blodtrykksreduksjon. Nedsatt afferent nerveaktivitet vil føre til at blodåreveggenes sammentrekningsgrad reduseres, og dermed føre til blodtrykksreduksjon.



Figur 1: Det sympatiske nervesystemets påvirkning på blodtrykket (11)

Nyrene svarer på ischemi ved å sende afferente sympatiske signaler til hjernen, som igjen får nucleus tractus solitarii (NTS) til å frigjøre økt sympatisk utstrømming. NTS i hjernestammen kontrollerer sympatiske signaler fra hjernen til forskjellige organer i kroppen. Sympatiske signaler hever

blodtrykket ved å øke hjertefrekvensen, øke sammentrekninger i arteriene, og få nyrene til å øke utslipp av renin samt holde tilbake salt og væske (11).

Terapeutisk RDN har vært utforsket i prekliniske modeller og på mennesker siden 1950-tallet, da kirurgisk RDN viste seg å være en svært effektiv behandling for resistent hypertensjon i klinisk setting (13). Denne behandlingsmetoden ble imidlertid stanset, da den ga store bivirkninger som høy per operativ dødelighet og langvarige komplikasjoner som mage-, blære- og erektil dysfunksjon, samt alvorlige tilfeller av hypotensjon (13). Nylig ble derimot kateterbasert RDN introdusert som en mini-invasiv strategi i behandlingen av terapiresistent hypertensjon. Teknikken går ut på at man gjennom et to mm lite hull i pulsåren i lysken kan føre et kateter opp til nyrearteriene og dermed få tilgang til de postganglionære sympatiske nervene som forløper parallelt med nyrearteriene i det ytterste sammenhengende laget; adventitia (12). Kateteret er koblet til en radiofrekvent generator og ved å avlevere radiofrekvent energi via kateteret på innsiden av nyrearterien oppnås selektiv denervasjon (ablasjon) av nervene (14).

1.2 Oppgavens bakgrunn

Oppgaven har bakgrunn i en ny behandlingsmetode mot hypertensjon som utføres på intervensjonslaboratorium. Behandlingsmetoden RDN er fremdeles på studiestadiet og har enda ikke blitt godkjent for klinisk bruk i Norge. Den har til hensikt å behandle pasienter med hypertensjon som får utilstrekkelig hjelp av blodtrykksmedisiner. Oppgaven er en delstudie som utgår fra en større internasjonal studie: *EnligHTN-II* (ClinicalTrials.gov Identifiser: NCT01705080). EnligHTN-II er i regi et medisinskteknisk utstyrsfirma, St Jude Medical Inc® (Saint Paul, Minnesota, USA), hvor formålet er å prøve ut effekten av et ablasjonskateter. Fra 2009 ble det publisert flere studier som viste at RDN var et gjennombrudd i behandlingen av pasienter med hypertensjon (14-16). Dette gjennombruddet førte til stor entusiasme blant både leger, industri og pasienter som ventet på at behandlingsmetoden kunne bli godkjent og innført ved sykehus verden over. St. Olavs Hospital i Trondheim er ett av 40 senter fra Europa og Australia som deltar i St Jude's eksperimentelle observasjonsstudie og har utført den nye behandlingen på et utvalg pasienter. St. Olavs Hospital rekrutterte til EnligHTN-II-studien via forskningsprosjektet *Nyrearteriedenervasjon som behandling ved høyt blodtrykk* (REK ref. nr: 2012/2147, se vedlegg 1). Som radiograf var det viktig å delta i denne studien med hensyn på utforming og

kvalitetssikring av behandlingsprosedyren RDN på intervensjonslaboratorium etter prinsippene om kunnskapsbasert praksis.

Melding til Stortinget nr. 7 (2014-2015) fra Kunnskapsdepartementet: «*Langtidsplan for forskning og høyere utdanning*» trekker frem seks langsiktige prioriteringer (17). Den ene langsiktige prioriteringen omhandler forskning og høyere utdanning som skaper fornyelse i offentlig sektor og bedre og mer effektive velferds- helse- og omsorgstjenester. Medisinsk og helsefaglig forskning danner grunnlaget for kunnskapsutvikling og kvalitetssikring i en av samfunnets største, viktigste og mest ressurskrevende sektorer (17). Utviklingen på feltet går raskt, og store nyvinninger innenfor spesielt diagnostikk og behandling krever at medisinsk og helsefaglig forskning holder tritt med utviklingen for å opprettholde kvaliteten på norske helsetjenester. Helse- og Omsorgsdepartementet sier derfor at forskning i sykehusene og innføring av kunnskapsbasert praksis er avgjørende for kvalitetsutviklingen i spesialisthelsetjenesten (18). Med kunnskapsbasert praksis mener departementet *å ta faglige avgjørelser basert på systematisk innhentet forskningsbasert kunnskap, erfaringsbasert kunnskap og pasientens ønsker og behov i en gitt situasjon*, og har sitt utspring fra «Evidence based medicine» (19). Grimen og Terum bruker begrepet *evidensbasering* og kaller det både et faglig og et politisk program hvor kvalitetsutvikling i praksis betyr både å forbedre profesjonsutøvelsen og å endre institusjoner (20). Profesjonsutøvere befinner seg derfor i en evidensbasert kontekst der gamle prosedyrer og retningslinjer forkastes til fordel for nye, og for å sikre best mulig faglig kvalitet på nye prosedyrer og retningslinjer, er det viktig at profesjoner fra flere faggrupper får bidra med sin kunnskap i utarbeidelsen. Forskere med profesjonsbakgrunn og profesjonsutøvere med opplæring i kunnskapshåndtering kan sikre at forskningen blir pasientrettet, og at ny kunnskap raskere implementeres i pasientbehandlingen. Fra et radiograffaglig perspektiv handler det dessuten om profesjonsidentitet å få benytte sin faglige kunnskap og kompetanse, ervervet gjennom bachelorutdanningen og gitt av Strålevernforskriften § 45, til å utføre kvalitetssikringsarbeid i utarbeidelse av nye prosedyrer hvor røntgenstråler blir brukt.

1.3 Hvorfor kvalitetssikring er viktig i prosedyrer som bruker ioniserende stråling

Ioniserende stråling har vært brukt i medisinske anvendelser i mer enn hundre år, og det har ført til betydelige forbedringer i pasientbehandling både i form av diagnostikk og terapi. I senere år har bildeteknologien hatt en enorm utvikling, og mini-invasive

intervensjonsprosedyrer kan i dag utføres ved hjelp av gjennomlysning (fluoroskopi). Bruken av medisinsk stråling øker i helsevesenet i takt med den bildeteknologiske utviklingen, og pasientene mottar stadig mer stråling. Intervensjonsprosedyrer er klassifisert som såkalt «høydose undersøkelser», som gir høy stråledose til pasient (21).

Ioniserende stråling er ikke ufarlig i bruk, da den kan føre til celledød. De biologiske effektene av stråling kan deles inn i to typer: deterministiske effekter (reaksjoner i vev) og stokastiske effekter (kreft og skader på arvemateriale) (21). Deterministiske effekter oppstår når stråledosen overskrider et organs/vevs terskelverdi og fører til at mange celler i et organ eller vev dør. Det kan forårsake syndromer som hematologiske forstyrrelser, gastrointestinale symptomer, akutte hudskader og sentralnervesystem syndrom (22). Slike effekter kan oppstå ved komplekse intervensjonsprosedyrer som krever lang gjennomlysningstid og mange bildeopptak og opptrer vanligvis innen 30 dager (21, 23). Stokastiske effekter oppstår når stråling forandrer en celledns DNA og denne formerer seg til en malign tilstand (kreft) eller fører til skader på arvemateriale i kjønnsceller (21). Kreft som følge av stråling kan oppstå 10 til 20 år etter eksponering (23). Sannsynligheten for at stokastiske effekter skal oppstå som følge av stråling øker med dosen og er proporsjonal med dose ved lave stråledoser. Ved høye doser øker den i større grad enn proporsjonalt, mens den i tilfeller ved veldig høye doser, som rundt terskelverdiene som skaper deterministiske effekter, øker sannsynligheten for stokastiske effekter i mindre grad, og kan også minke, på grunn av den konkurrerende effekten av celledød. Dette kan skje når ioniserende stråling blir brukt terapeutisk eller ved intervensjonsprosedyrer (21).

Strålevernforskriften kapittel VI beskriver strenge retningslinjer for bruk av medisinsk stråling (24). Den sier først og fremst noe om berettigelse: «*Det skal vurderes om bruken av stråling er berettiget med hensyn til den enkelte pasients individuelle forutsetninger*» (§ 37) (24). ICRP (The International Commission on Radiological Protection) påpeker også nødvendigheten av berettigelse, eller justification, og sier at en undersøkelse eller prosedyre som innebærer bruk av ioniserende stråling krever at henvisende lege i samråd med radiolog eller radiograf berettiger at prosedyren vil gjøre mer nytte enn skade for pasienten, og at det nødvendige resultatet ikke kan oppnås med andre metoder som innebærer mindre risiko for pasienten (21).

Strålevernforskriften beskriver også hvilke bestemmelser som gjelder i forhold til yrkeseksponering for ioniserende stråling i kapittel IV (24). Som hovedregel skal all

stråleeksponering holdes så lav som praktisk mulig, men under intervensjonsprosedyrer vil personalet på lab stå inntil pasienten og røntgenapparatet og dermed være konstant utsatt for stråling. Strålingen personalet blir eksponert for, og må beskytte seg mot, kommer som spredt stråling fra pasienten under gjennomlysning og bildeopptak. Det finnes flere tiltak som reduserer stråledose til personalet, som blyforklær, blyskjerming påmontert røntgenapparatet og takmontert blyglass som flyttes etter behov (21). Strålevernforskriften opererer med en dosegrense på inntil 20 mSv per kalenderår for yrkeseksponerte over 18 år, og i henhold til Strålevernforskriften § 32 bærer personalet persondosimeter som Statens strålevern bruker for å kontrollere at personalet ikke overskrider grenseverdiene for stråleeksponering. Hvis grensene blir overskredet vil den ansatte bli tatt ut av lab og arbeidsgiver må avdekke årsak til overskridelsen og sette inn tiltak for å unngå at overskridelse skjer igjen (24).

Måleenheten som angir den absorberte dosen av ioniserende stråling i vev er Gray (Gy), $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$. Dose Areal Produkt (DAP; målt i Gray * m²) er et mål for den totale mengde energi som er avlevert i pasienten av røntgenstrålen (25). DAP er en kvantitet som sier noe om ikke bare dosen, men også volumet av vev som får stråling. DAP-verdien øker med større blendefelt, selv om dosen forblir den samme. Mindre blendefelt resulterer i lavere DAP verdi, som vil gi mindre stråleutsatt vev. Når dimensjonen på strålefeltet er kjent kan en enkelt kalkulere stråledose: For å regne ut stråledose i Gray (Gy), kan DAP divideres på strålefeltet. Videre kan en bruke stråledosen i Gray for å regne ut den vevsekvivalente dosen som har måleenheten Sievert (Sv), $1 \text{ Sv} = 1 \text{ J/kg}$. Vevsekvivalent dose sier noe om de biologiske effektene av stråling til forskjellig vev og organer, og dermed også noe om risiko (25).

1.4 Hvorfor Body Mass Index (BMI) er valgt som studiens eksposisjon

Fra 1980 frem til 2014 har antall overvektige personer i verden doblet seg, og i 2014 lider 39 % av verdens voksne befolkning av overvekt (26). Overvekt og fedme er et økende globalt problem som øker prevalensen av hypertensjon i befolkningen, og det viser seg fra tidligere studier at mange av kandidatene til behandling med RDN nettopp er overvektige (27). Body Mass Index (BMI) er et enkelt register på vekt-for-høyde som blir brukt verden over for å klassifisere overvekt og fedme hos voksne (28). World Health Organization (WHO) definerer BMI over 25 som overvektig, og BMI over 30 som fedme (28). BMI som overstiger 25 er vist å være en uavhengig risikofaktor som fører til høyere stråledose (29). Hos overvektige pasienter må røntgenstrålen penetrere mer vev for å kunne rekke bildedetektoren, og det

krever høyere energi. Som et resultat kan absorbert stråledose til hud være så mye som 10 ganger høyere enn hos pasienter som ikke er overvektige (30). Mange dokumenterte skader etter prosedyrer hvor røntgenapparat med gjennomlysning er brukt, sees hos overvektige pasienter og er et resultat av høye doser stråling (30). Høye stråledoser til pasient gir dessuten også økt spredt stråling som øker stråleeksponeringen personalet på intervensjonslaben blir utsatt for (21). BMI er derfor en faktor av betydning i en kost-nytte analyse med hensyn på Strålevernforskriftens krav om berettigelse som sier at prosedyren skal gjøre mer nytte enn skade for pasienten (24). Med andre ord ligger det et implisitt krav her om at effekten av RDN skal være av betydning før prosedyren kan anbefales til pasienter som lider av overvekt og fedme. Radiografer innehar kompetanse og ansvar for å betjene apparater for medisinsk strålebruk i kraft av Strålevernforskriften § 45, og det å forholde seg til overvekt og stråledose er en dagligdags utfordring i profesjonsutøvelsen hvor en tilstreber best mulig bildeoptimalisering. Det å bringe BMI inn som studiens eksponisjon blir derfor helt naturlig fra et radiograffaglig synspunkt.

1.5 Én oppgave – to budskap

Denne oppgaven har to budskap. Oppgavens hovedbudskap ble bestemt i lys av de lovende resultater som forelå av de tidlige studiene, med en forventning om at denne behandlingen ville bli en rutinebehandling vi i framtiden kunne tilby mange pasienter ved intervensjonslaber ved norske sykehus. Det fantes kun én studie, fra Tyskland, som svarte spesielt på prosedyretekniske detaljer som kunne brukes i utviklingen av en prosedyre, og man så behovet for en norsk studie som kunne bidra med mer informasjon og dermed gjøre implementeringen av behandlingsmetoden enklere. Siden RDN var en behandlingsmetode som fremdeles befant seg på studiestadiet, foregikk det flere forskningsprosjekt over hele verden samtidig med denne, og mange ble publisert underveis i vår studie. En stor randomisert kontrollert studie (RCT), som hele fagmiljøet rundt hypertensjon ventet på bekreftende positivt utfall fra, publiserte sine overraskende resultater halvveis i vår pasientrekruttering. Resultatene som viste at RDN ikke hadde noen signifikant effekt på blodtrykket i forhold til kontrollgruppen, førte til stans i mange pågående forskningsprosjekt, inkludert den internasjonale studien fra St Jude Medical som St Olavs Hospital, og denne studien, var en del av.

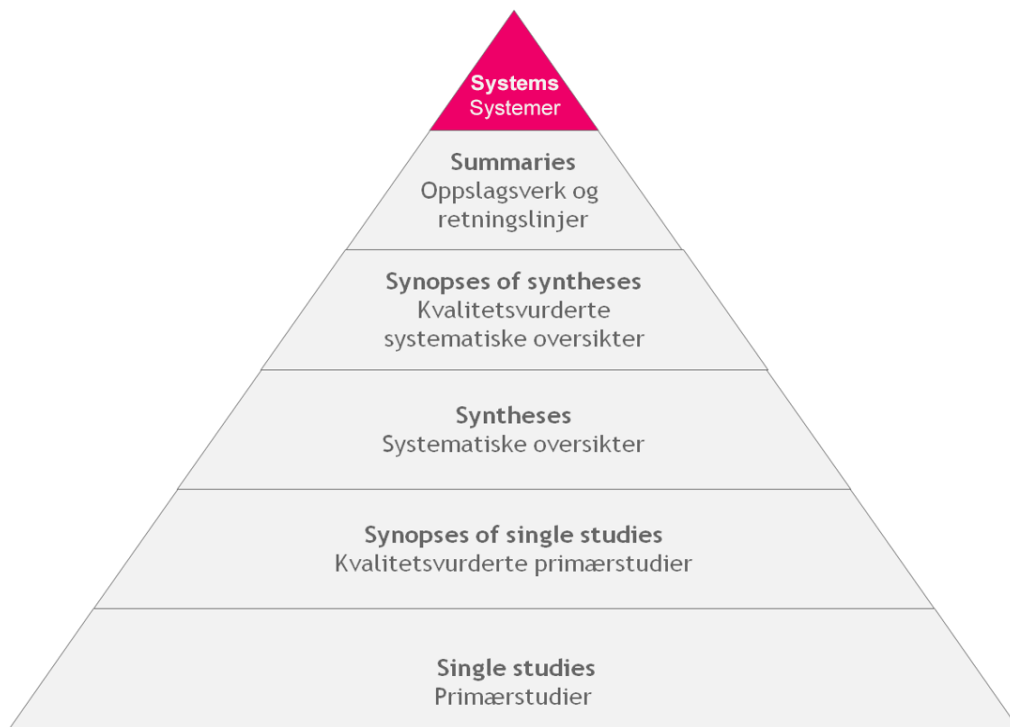
Til tross for at forutsetningene for denne studien endret seg over natten, ble det likevel valgt å fortsette med det pasientutvalget som allerede hadde fått utført RDN. Men nå med et sekundært budskap om forskning; evidens og kunnskapsbasert praksis. Hensikten med å ta inn et sekundært budskap er: 1. for at leseren skal kunne forstå konteksten, 2. at både leser og forsker skal kunne ta lærdom av at evidens ikke nødvendigvis er god evidens og 3. at det finnes viktige forholdsregler en skal ta på alvor når forskningsbasert kunnskap skal implementeres i praksis.

1.6 Evidens, evidensbasering og kunnskapsbasert praksis. Hva er det og hvor kommer det fra?

Evidens handler om arbeidsmetoder for å sikre etterrettelig og systematisk kunnskap om effekter av tiltak og metoder – kort sagt: hva som virker og ikke virker, og evidensbasering handler om å utarbeide politikk og praksis basert på kunnskap om hva som virker og ikke virker (20). Formålet med kunnskapsbasert praksis er å styrke beslutningsgrunnlaget til de som jobber i helse- og sosialsektoren, og bevisstgjøre hvor de henter sin kunnskap fra (19). Prosedyrer som ikke er basert på oppdatert kunnskap kan i verste fall føre til feilbehandling av pasienter. Derfor er det viktig at helsepersonell lærer seg metoder for hvordan de skal søke seg fram til den beste tilgjengelige kunnskapen og kritisk vurdere denne.

Den såkalte evidensbevegelsen fikk sitt idémessige grunnlag på 1900-tallet (31), og ble videreutviklet på 1970-tallet av Archie Cochrane som kritiserte medisinen for ikke å organisere kunnskap på en systematisk og pålitelig måte, med det resultatet at pasienter kunne bli påført skader (20). En forskergruppe i Canada som hadde som formål å lære medisinerstudenter å lese forskningslitteratur på måter som gjorde den nyttig for praksis, lanserte i 1992 begrepet evidensbasert medisin (EBM) (32). Idéen om et system som kunne brukes som et hjelpemiddel for å trekke inn empirisk dokumentasjon av behandlingseffekt i kliniske beslutninger ble født, og i 1993 oppsto det såkalte Cochrane-samarbeidet: En internasjonal ideell organisasjon for medisinsk forskningssamarbeid som lager systematiske oversikter om effekten av tiltak innen helsetjenesten (33). Fordelene med systemet er at det blir enklere å velge den praksis som tilsynelatende er mest hensiktsmessig og slutte med praksis som ikke virker, eller som påfører skade. I Norge har vi Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten (Kunnskapscenteret), en etat som organisatorisk ligger under Helsedirektoratet, som oppsummerer forskning til støtte for kunnskapsbasert praksis, politikktutforming, nasjonale retningslinjer og fagprosedyrer, og for pasientsikkerhetsarbeid (19). Både Cochrane

og Kunnskapssenteret baserer sine anbefalinger på evidenspyramiden (se figur 2) som er bygd opp etter prinsippene bak EBM. Pyramiden illustrerer dette hierarkiet av informasjonskilder, hvor evidensen har bedre kvalitet og styrke for hvert steg opp i pyramiden. Kunnskapssenteret presiserer at spørsmål om tiltak i helsetjenesten besvares best ved å søke i kunnskapsbaserte oppslagsverk, retningslinjer eller systematiske oversikter, og ikke etter enkeltstudier (19).



Figur 2: Evidenspyramiden (19)

EBM tjener både ideologi og politikk og konseptet har blitt omtalt som et nytt paradigme, en vitenskapelig revolusjon, tiljublet av instanser som WHO, forskere, nasjonale helsetilsyn, helsepolitikere og finansieringskilder. Begrepet «kunnskapsbasert» har spredd seg til alle deler av helsetjenesten og til andre samfunnsområder. Kunnskapsbasert praksis og Evidence based practice hviler på samme definisjon og understreker at praksis baseres på flere kilder enn forskningsbasert kunnskap (19). Kunnskapsbasert praksis består egentlig av 6 trinn som innebærer: 1. refleksjon over egen praksis, 2. formulere spørsmål, 3. finne forskningsbasert kunnskap, 4. kritisk å vurdere forskningen, 5. anvende forskningsbasert kunnskap sammen med erfaringsbasert kunnskap og brukerens behov og 6. vurdere egen praksis (19).

1.7 Hensikt og problemstilling

Som et ledd i kvalitetsutvikling og kvalitetssikring er hensikten med denne studien primært å involvere radiograffaget i utformingen av den nye behandlingsprosedyren RDN slik at den kan implementeres i pasientbehandling så snart den blir godkjent for klinisk bruk. Samtidig har den som hensikt å bidra med tilleggs-forskning til andre forskningsprosjekter som utgår fra hovedstudien EnligHTN-II.

Problemstilling for oppgaven er: Dokumentasjon og analyse av prosedyretekniske variabler som gjennomlysningstid, stråledose og komplikasjoner ved behandlingsmetoden kateterbasert sympatisk denervasjon (RDN) for behandling av terapiresistent hypertensjon, og eventuelle sammenhenger mellom disse variablene.

Samtidig ønskes følgende hypoteser testet:

1. RDN har blodtrykkssenkende effekt 6 måneder etter utført intervensjon, og
2. Body Mass Index (BMI) har sammenheng med den blodtrykkssenkende effekten av RDN.

I lys av resultatene som ble publisert underveis i denne studien, ble det valgt å ta inn et sekundært budskap som har til hensikt å formidle at foreliggende evidens nødvendigvis ikke er god evidens, samt hvordan evidens kan overføres til praksis på en best mulig måte for å bidra til kvalitetsutvikling.

1.8 Ethiske overveielser

Pasientene som utgjør utvalget er allerede inkludert i en eksperimentell studie som er godkjent internt ved St Olavs Hospital, gjennom Personvernombudet, samt eksternt gjennom Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk i Nord-Norge (se vedlegg 1). Denne studien utføres i samsvar med Helsinkideklarasjonen og deltakerne har avgitt informert bredt samtykke før inklusjon. All informasjon som lagres på forskningsserveren er aidentifisert slik at opplysningene ikke lenger kan knyttes til en enkeltperson og identitet kan kun tilbakeføres ved sammenstilling med de samme opplysninger som tidligere ble fjernet. Koblingsnøkkel oppbevares fysisk sikret og avlåst i skap. Tilgang til nøkkel har prosjektleder.

1.9 Oppgavens oppbygging og struktur

Denne oppgaven er bygd opp på en annen måte enn en tradisjonell masteroppgave på grunn av oppgavens to budskap. Selve forskningshistorien bak kateterbasert RDN, fra den første studien forelå i 2009 til den «siste» kom i 2014, vil bli gjort rede for både fordi den utgjør en stor del av oppgavens bakgrunn og fordi den er en historie som det er verdt å lære noe av. Den vil derfor bli viktig for kontekst og oppgavens sekundære budskap om forskning, evidensbasering og kunnskapsbasert praksis. Etter presentasjon av forskningshistorien vil det fokuseres på oppgavens hovedbudskap i metode og resultat. Diskusjonskapitlet vil bestå av to deler, hvor den første delen diskuterer denne studiens resultater opp mot tidligere studiers resultater. Den andre diskusjonsdelen vil være en overordnet diskusjon som tar for seg oppgavens sekundære budskap og videre diskutere evidensgrunnlaget til de to største av de tidligere studiene i en metodologisk diskusjon. Avslutningen vil binde oppgavens hovedbudskap og sekundære budskap sammen.

2 Forskningshistorien bak kateterbasert RDN

Den første humane studien med RDN gjort med perkutan radiofrekvent kateter-teknikk ble publisert i 2009 (14). Studien var sponset av Ardian Inc® (Mountain View, California), firmaet som utviklet teknologien (34), og det var en ikke-randomisert metodestudie som innhentet data fra 5 sentre i Australia og Europa. Behandlingseffekten ble vurdert hos 45 pasienter som hadde et systolisk blodtrykk på over 160 mm Hg og ble oppfattet å ha terapieresistent hypertensjon. Pasienter med sekundær årsak til hypertensjon og med type 1-diabetes ble ekskludert fra studien. Nyrefunksjon med Glomerulær Filtrasjonsrate (eGFR) på ≥ 45 mL/min/1,73 m² og normale anatomiske forhold i nyrearteriene var påkrevd for å bli inkludert i studien. Pasientene skulle fortsette å ta sine blodtrykksmedikamenter under behandlingen. Det var oppfølging etter én, tre, seks, ni og 12 måneder – med kontorblodtrykkmåling, klinisk undersøkelse og blodprøver. Ved målinger 1 og 12 måneder etter intervensjonen var både systolisk og diastolisk blodtrykk signifikant redusert ($p < 0,001$) sammenliknet med blodtrykket før intervensjonen. Gjennomsnittlig fall var på henholdsvis 14/10 mm Hg etter en måned og 27/17 mm Hg etter 12 måneder (14). Det ble ikke rapportert noen alvorlige komplikasjoner ved selve intervensjonen og heller ikke noen senere bivirkninger av behandlingen. Denne studien var den første som viste at ablasjonsindusert RDN var trygt. Studien hadde imidlertid mangler og derfor sine begrensninger i forhold til hvilke konklusjoner man kunne trekke. Studien manglet kontrollgruppe og utvalget var lite. Studien konkluderte med at det var behov for og nødvendig å fortsette forskningen, hvilket ledet til Symplicity Clinical Trial Program-studiene og da først Symplicity HTN-1-studien (16).

2.1 Symplicity-studiene

2.1.1 Symplicity HTN-1

Symplicity HTN-1-studien bygde på den opprinnelige kohorten fra studien til Krum et. al, ved å øke utvalget og inkludere oppfølgingsdata til 24 måneder. Studien var imidlertid fortsatt en ikke-randomisert studie uten referansegruppe, utvalget var 153 behandlede pasienter, hvorav 45 fra den første metodestudien (14), fordelt på 19 sentre i Australia, Europa og USA (16). Gjennomsnittlig blodtrykk ved start var 176/98 mm Hg \pm 17/15 mm Hg, og pasientene tok gjennomsnittlig 5 antihypertensive medikamenter. Gjennomsnittlig tid fra første til siste ablasjonen var 38 minutter. Prosedyren foregikk uten komplikasjoner hos 97 % av pasientene.

De 4 akutte komplikasjonene inkluderte 3 lyske pseudoaneurismer og 1 nyrearterie disseksjon, hvorav ingen resulterte i varige mén. Gjennomsnittlig reduksjon i blodtrykk var 20/10 mm Hg, 24/11 mm Hg, 25/11 mm Hg, 23/11 mm Hg, 26/14 mm Hg og 32/14 mm Hg etter henholdsvis 1, 3, 6, 12, 18 og 24 måneder (16). Ved 2 års kontrollen hadde eGFR en gjennomsnittlig nedgang på 16 mL/min/1,73 m². Studien konkluderte med at kateterbasert RDN hos pasienter med terapieresistent hypertensjon resulterer i betydelig nedgang i blodtrykk vedvarende 2 år eller mer, uten alvorlige bivirkninger (16). Svakheterne ved denne studien var dessverre som ved den første metodestudien. Den manglet kontrollgruppe, utvalget var lite og pasientgruppen som ble inkludert var ikke klart definert.

2.1.2 Symplicity HTN-2

Begrensningene ved de tidligere studiene ble adressert i Symplicity HTN-2, en randomisert kontrollert internasjonal studie hvor målet var å se på effekten av RDN ved terapieresistent hypertensjon (15). 25 sentre fra Europa, Australia og New Zealand rekrutterte til sammen 106 pasienter som ble randomisert til enten kontrollgruppe (n = 54) eller intervensjonsgruppe (n = 52). RDN ble utført hos intervensjonsgruppen med bruk av Symplicity Catheter System, mens kontrollgruppen fortsatte sitt medikamentregime. Intervensjonsgruppen hadde et gjennomsnittlig kontorblodtrykk 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 seksmånederskontrollen var det i kontrollgruppen ingen endring fra startblodtrykket, mens intervensjonsgruppen hadde en gjennomsnittlig reduksjon på 32/12 mm Hg (15).

Ett-års resultater fra Symplicity HTN-2 viste at pasientene fra intervensjonsgruppen opprettholdt et betydelig fall i blodtrykket (-28/-10 mm Hg) (35). Ingen prosedyrerelaterte alvorlige bivirkninger, ingen vaskulære senkomplikasjoner og ingen signifikant nedgang i nyrefunksjon var rapportert etter 12 måneder. Symplicity HTN-2 studien konkluderte med at kateterbasert RDN er nyttig og sikkert som behandling av ukontrollert terapieresistent hypertensjon (35). Symplicity HTN-2 hadde imidlertid også noen begrensninger, som mangel på 24 timers ambulatorisk blodtrykksmåling, mangel på blinding av pasientene og mangel på dedikert personell som vurderte blodtrykket (11). Noen kritiske røster (36, 37) foreslo at deler av de åpenbare fordelene med RDN kan tilegnes uspesifikke effekter som placebo-effekt, Hawthorne-effekt, minkende «hvit-frakk-effekt», regresjonseffekt og andre pasient- eller personellrelatert bias. Det ble videre foreslått at forskjellen i utfallet mellom RDN og

placebogruppen ville krympet betraktelig hvis effektvurderingen var blindet, enten ved bruk av 24-timers ambulatorisk blodtrykk som endepunkt (36) eller en jukseoperasjon (38).

2.2 Begeistring fulgte de første metodestudiene

Til tross for advarsler og kritiske røster, førte publikasjonen av Symplicity-studiene til en enestående bølge av entusiasme. Medtronic Inc® (Minneapolis, Minnesota) kjøpte opp firmaet som hadde utviklet teknologien, Ardian®, for 800 millioner dollar (34), og bidro dermed til å forsterke entusiasmen. Flere utstyrsleverandører utviklet sine egne RDN-systemer og behandlingsmetoden ble raskt standard prosedyre i Tyskland. Mens RDN fortsatt var på forskningsstadiet her hjemme og i USA, ble 15 til 20 000 prosedyrer utført i Europa på mindre enn 4 år (39). Det ble publisert en mengde artikler hvor RDN ble assosiert med positiv virkning på flere tilstander som nedgang i venstre ventrikkelstørrelse (40), arteriell stivhet (41), arytmi plager (42), albuminuri (43), så vel som forbedret hjertefunksjon (40), sentral hemodynamikk (41) og insulin sensitivitet (44). I tillegg ble RDN foreslått som en potensiell behandling hos en rekke medisinske tilstander, herunder kronisk nyresykdom (45), atrieflimmer (46), hjertefeil (47), obstruktiv søvnapné (48) og polycystisk ovariesyndrom (49). Dette viser hvor enorm interessen for RDN var i det medisinske miljøet, og ikke minst hvor stor tillit man hadde til effekten av prosedyren, basert på de relativt små observasjonsstudiene.

2.3 Vil du være med så heng på!

Etter hvert ble flere nye studier knyttet til den nye teknikken også publisert. St Jude Medical Inc® (Saint Paul, Minnesota, USA) startet opp sine egne studier; EnligHTN-studiene (50). Disse studiene ble bygd opp mye på samme måte som Symplicity-studiene, hvor de første (EnligHTN-I, -II og III) er ikke-randomiserte observasjonsstudier. Studiene var ment å skulle støtte opp under evidensen som tidligere studier hadde konkludert med, men også for å bevise for markedet at deres egenproduserte ablasjonsutstyr var effektivt og trygt i bruk (se vedlegg 2). St. Olavs Hospital i Trondheim var ett av to sykehus i Norge (hvor Haukeland Universitetssykehus var det andre) som var inkludert i EnligHTN-II-studien og hadde som mål å rekruttere 20 pasienter til den store internasjonale studien som samlet inn data fra 40 ulike senter i Europa og Australia.

2.3.1 Denne masteroppgaven henger seg på

Med hensyn på utforming og kvalitetssikring av behandlingsprosedyren RDN på intervensjonslaboratorium etter prinsippene om kunnskapsbasert praksis, hengt denne masteroppgaven seg på ved å utføre og samle inn målinger på utvalget St Olavs allerede hadde rekruttert til EnligHTN-II. Det finnes en tysk studie fra 2013 (27) som har tatt for seg mye av det samme som denne fokuserer på; analysere prosedyredetaljer, komplikasjoner og stråleeksponering vedrørende RDN prosedyren. I løpet av en periode på to år hadde Scheurig-Muenkler et. al inkludert 50 pasienter til RDN hvor de dokumenterte antall ablasjoner per arterie, prosedyretid, gjennomlysningstid, Dose areal Produkt (DAP), samt prosedyrerelaterte komplikasjoner. I tillegg sammenlignet de stråledose mellom overvektige (BMI >30 kg/m²) og ikke-overvektige pasienter (27). Resultatene deres viste en median verdi på 5,4 ablasjoner (2-13) på høyre nyrearterie og 4,3 (1-10) på venstre. Gjennomlysningstid og DAP hadde en signifikant nedgang over de første 12 prosedyrene, for så å oppnå et jevnt nivå med en median gjennomlysningstid på 11,2 minutter (7,5-27) og en median DAP på 4796 cGy*cm² (1076-21371), hvilket resulterte i en effektiv dose på 15,7 mSv. Median prosedyretid var på 57 minutter (40-70) og overvektige pasienter fikk 3,3 ganger høyere stråledose (p<0,001). De observerte en kraftig spasme hos en pasient og en respirasjonsnedgang hos en annen, begge løst uten følger. Studien konkluderte med at prosedyren RDN har en kort lærekurve med en lavrisiko profil for en erfaren intervensjonsradiolog. Stråledosen overstiger ikke hva annen nyrearterieintervensjon gir, men er åpenbart høyere hos overvektige pasienter, som utgjør store deler av pasientgruppen med terapieresistent hypertensjon (27).

Til å begynne med i planleggingen av dette mastergradsprosjektet pekte studiene som forelå mot en revolusjonerende måte å behandle resistent hypertensjon på. Om denne prosedyren skulle vise seg faktisk å være så effektiv som de første studiene hevdet, sto vi foran en fremtid som ville generere stor etterspørsel av denne prosedyren. I så fall ville denne type forskning gi verdifull tilleggs kunnskap sykehus og behandlingssentre, spesielt i Norge, kunne benytte seg av ved innføring. Men forskning gir ikke alltid de resultatene man ønsker seg...

2.4 Kanskje for godt til å være sant likevel?

2.4.1 Oslo RDN study

Ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, ble det i 2012 satt i gang et eget prosjekt innen RDN; Oslo RDN study (39), en randomisert studie hvor formålet var å teste hypotesen om at RDN senket blodtrykket bedre enn justert medikamentell behandling. Til denne studien ble

pasienter rekruttert etter de samme kriteriene for inklusjon og eksklusjon som i Symplicity HTN-2-studien. I tillegg ble det også tatt hensyn til at nyere data foreslo at pasienter med mistenkt “terapieresistent hypertensjon” i realiteten representerte en blandet gruppe som inkluderte de med «hvit-frakk-hypertensjon», sekundære former for hypertensjon, inadekvat dosering av medikamenter og dårlig medikament-etterlevelse, så vel som de med sann terapieresistent hypertensjon (51). For å forsikre seg om at pasientene led av sann terapieresistent hypertensjon ble de potensielle deltakerne evaluert grundig av forskningsgruppa og satt på et optimalisert medikamentregime. Medisininntaket ble observert og deretter var det påkrevd at det systoliske ambulatoriske blodtrykket måtte være forhøyet på dagtid for å kunne kvalifisere til studiedeltakelse. Av de 65 pasientene som i utgangspunktet ble inkludert etter Symplicity HTN-2-kriteriene, ble så mange som 46 ekskludert på grunn av at de ikke lenger kunne klassifiseres som pasienter med terapieresistent hypertensjon (39). Antallet pasienter med sann terapieresistent hypertensjon ble redusert til 19, eller mindre enn 30 %. Da disse kriteriene ble lagt til grunn, avdekket Oslo RDN-studien en insignifikant blodtrykkssenkende effekt hos pasientene med sann terapieresistent hypertensjon. Pasientene fortsatte å ha forhøyede nivåer både av kontorblodtrykk og ambulatorisk blodtrykk 6 måneder etter RDN. Grunnet en prespesifisert avgjørelse relatert til høy kardiovaskulær risiko hos disse pasientene (52), ble det vurdert som uetisk å fortsette rekrutteringen til denne studien. Det ble også sett en reduksjon i blodtrykk hos de pasientene som ble randomisert til justert medikamentell behandling, og denne effekten var signifikant større sammenlignet med RDN, og blodtrykket normaliserte seg hos nesten alle pasientene randomisert til denne gruppen (52).

Denne lille norske studien av Fadl Elmula et. al ga allerede i 2013 et forvarsel om hva som var i ferd med å komme, og burde vært en øyeåpner for de som trodde at RDN var en mirakelkur for disse pasientene, men fagmiljøet lot seg forlede av resultatene fra de øvrige studiene som forelå.

2.5 Symplicity HTN-3: siste steg i triumfmarsjen?

Pasientbehandling og forskningsprogrammer fortsatte mens hele miljøet gikk og ventet på at resultatene fra den nyeste, viktigste og mest omfattende studien, Symplicity HTN-3, skulle offentliggjøres. Medtronic Inc® hadde satt i gang denne studien rett etter oppkjøpet av Ardian® og rett i kjølvannet av Symplicity HTN-2, som en prospektiv, singel-blind, randomisert studie på over 500 pasienter fra 88 sentre i USA (53). Medtronic var avhengig av

å legge frem større bevis for å motta godkjenning fra det amerikanske Food & Drug Administration for å kunne selge katetersystemet sitt på det amerikanske markedet. Denne studien har derfor en “sham-kontroll”, en jukse-operasjon, hvor en blindet kontrollgruppe gjennomgår kateterbasert intervensjon, men uten å få gjennomført selve ablasjonen. Pasientene med alvorlig terapieresistent hypertensjon ble randomisert tildelt gruppe etter en 2:1 ratio for å få RDN eller jukse-operasjon. Alle pasientene sto på et stabilt antihypertensivt regime som involverte maksimalt tolererte doser av minst tre medikamenter, inkludert et vanndrivende medikament. Studiens primære effekt-ende punkt var forandring i det systoliske kontorblodtrykket etter 6 måneder; det sekundære effekt-ende punkt var forandring i gjennomsnittlig systolisk 24-timers ambulatorisk blodtrykk. Det primære sikkerhets-ende punkt var en sammensetning av død, slutfase nyresykdom, blodpropp med organskade som følge, nyrevaskulære komplikasjoner eller hypertensive kriser innen 1 måned eller ny oppstått nyrearteriestenose på mer enn 70 % innen 6 måneder (53). Resultatene etter 6 måneder viste at gjennomsnittlig reduksjon i systolisk blodtrykk var 14,13 mm Hg i RDN gruppen sammenlignet med 11,74 mm Hg i gruppen som fikk jukse-operasjon. Forskjellen mellom de to gruppene viste beskjedne 2,39 mm Hg til fordel for RDN; lavere enn marginen på 5 mm Hg som var satt på forhånd. Reduksjonen i systolisk 24-timers ambulatorisk blodtrykk var på 6,75 mm Hg i RDN gruppen og 4,79 mm Hg i den andre gruppen. Det var ingen signifikant forskjell i sikkerhet mellom de to gruppene. Symplicity HTN-3 konkluderte med at den blindede studien IKKE viste signifikant reduksjon av systolisk blodtrykk hos pasienter med resistent hypertensjon 6 måneder etter RDN sammenlignet med en jukse-operasjon (53). Symplicity HTN-3 bekreftet med dette hva Fadl-Elmula et. al fra Oslo RDN study (52) allerede hadde varslet året før.

2.6 Kursen endrer seg og det blir veldig stille...

Offentliggjøringen våren 2014 av at Symplicity HTN-3 mislyktes i å møte sitt primære ende punkt, rystet det medisinske fagmiljøet og utstyersindustrien og førte raskt til definitiv eller midlertidig stans i flere store pågående forskningsprogrammer (54).

Markedsmulighetene på verdensbasis var anslått til å ligge i milliard-dollar klassen og for mange var det tungt å ta innover seg de nedslående resultatene. St. Jude Medical valgte å fortsette EnligHTN-studien som St. Olavs Hospital rekrutterte til, på grunnlag av at deres katetersystem var av en nyere generasjon med multielektroder, og dermed bedre enn Ardian/Medtronic's katetersystem som ble brukt i Symplicity-studiene (55). Den overdrevne

optimismen i miljøet dreide derimot raskt over til dyp mistillit (56), og det gikk ikke mange månedene før også St. Olavs Hospital valgte å stanse rekrutteringen til EnligHTN-II-studien av etiske grunner.

2.6.1 Så hva nå da?

Selv om det viser seg at RDN aldri vil bli en mirakelkur eller en standardbehandling, vil den kanskje likevel bli et tilbud i framtida til enkelte pasienter som lider av terapieresistent hypertensjon og andre sykdommer karakterisert av sympatisk overaktivitet. Flere av studiene har avdekket noen få pasienter med imponerende nedgang i blodtrykk etter RDN (57), såkalte respondere, og viser at RDN kan være løsningen hos enkelte. Utfordringen vil være å identifisere denne pasientnisjen. Med tanke på nettopp dette, har en ny RCT nylig startet opp i Belgia, kalt INSPiRED (58). Den forventes å gi ny, ikke-biased, informasjon om langtidseffekt og sikkerhet rundt RDN, og i tillegg komme med informasjon angående kostnadseffektivitet. INSPiRED-forskerne mener denne studien har en unik design som skiller den fra alle andre studier på RDN, og at den vil gi nyttig informasjon til beslutningstakere i helsepolitikken (58). Dessuten har flere forskere gått sammen og etablert et samarbeid mellom ledende europeiske eksperter som har resultert i en koordinert forskningsinnsats, kalt the European Network for Coordinating Research on Renal Denervation (ENCOREd) (59). Samarbeidet ble til som følge av at forskere savnet godt designede randomiserte kontrollerte studier som tester RDN uavhengig av sponsormidler fra utstyrsfirma. Samtidig har vi et unikt doktorgrads-prosjekt innen MR pågående på St. Olavs Hospital (REK ref. nr: 2014/677) som ser på om RDN kan ha effekt på arteriell stivhet og hjertefunksjon. Denne masteroppgaven samarbeider med forskningsprosjektet ved at de bruker data fra de samme pasientene.

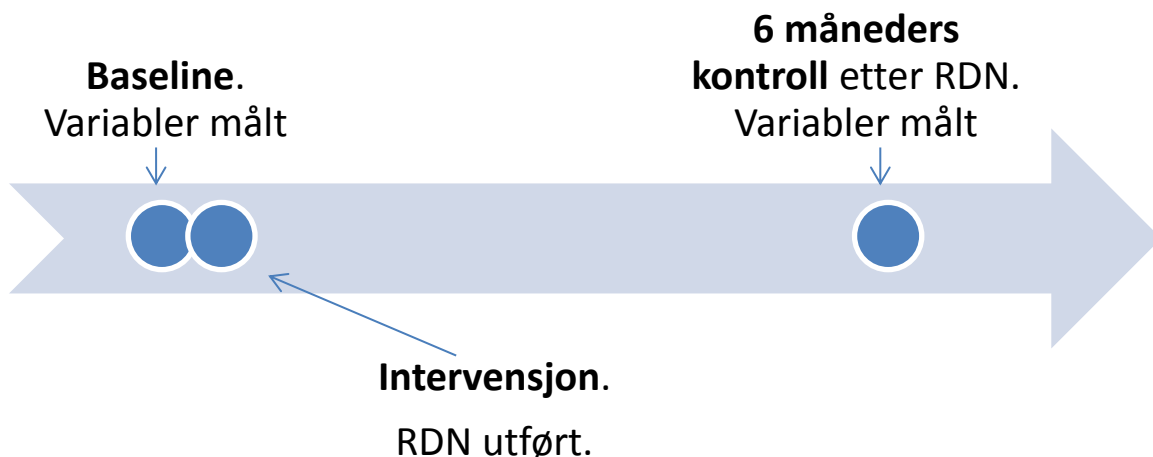
Til tross for at fagmiljøet ikke har like stor interesse av RDN nå som det hadde før Symplicity HTN-3, kan fortsatt prosedyren bli anerkjent som en behandlingsmetode. Det pågår fremdeles forskning på området, pasientene som har vært inne til RDN følges opp og det samles inn verdifull informasjon som kan brukes for å identifisere hvilken type pasienter som mest sannsynlig vil respondere på behandlingen.

3 Metode

Siden denne studien er en delstudie, har følgelig design, lokasjon og utvalg sitt utgangspunkt i hovedstudien.

3.1 Forskningsdesign

Dette er en ikke-randomisert behandlingsstudie uten kontrollgruppe hvor det er tatt i bruk observerende design. Ti pasienter med terapieresistent hypertensjon ble rekruttert til kateterbasert nyredenervasjon (RDN) ved St Olavs Hospital, Trondheim. Pasientene fikk målt en rekke variabler før intervensjon, ved baseline, deretter gjennomgikk de selve intervensjonen hvor prosedyredetaljer ble dokumentert, og etter 6 måneder ble det gjennomført kontrollmålinger på de samme variablene som ved baseline. Data før og etter intervensjon ble samlet inn og analysert ved bruk av deskriptiv statistikk og statistisk inferens.



Figur 3: Tidslinje som illustrerer flyten deltakerne gjennomgikk og når data ble samlet inn i forhold til intervensjonen.

3.2 Setting/Lokalitet

Studien tok sted ved Universitetssykehuset St Olavs Hospital HF i Trondheim i løpet av 2013 og 2014. Pasientkontrollene ble utført ved nyremedisinsk poliklinikk. Ved intervensjonen var

pasientene lagt inn ved nyremedisinsk sengeavdeling, men selve intervensjonen ble utført på en intervensjonslaboratorium ved avdeling for radiografi.

3.3 Utvalg

Pasientrekrutteringen til studien foregikk ved at pasienter med ukontrollert hypertensjon i Midt-Norge ble henvist via nyremedisinske poliklinikker i regionen til St Olavs Hospital for å gjennomføre screening. På grunn av rekruttering på oppdrag fra St Jude Medical og studien EnligHTN-II er all utvelgelse tatt på bakgrunn av deres kvalifikasjonskriterier. Pasientene måtte være voksne (18 til 80 år), ha et systolisk blodtrykk på ≥ 140 mm Hg til tross for et stabilt bruk av ≥ 3 antihypertensiv medisin samtidig til maksimalt tolererte doser, hvor minst en av medisinene måtte være vann drivende.

Pasientene som viste en nyrearterieanatomie samsvarende med noen av eksklusjonskriteriene basert på MR-undersøkelsen i forkant ble tatt ut av studien og intervensjonen ble ikke utført.

En komplett liste over kvalifikasjonskriterier til rekruttering til EnligHTN-II-studien (60):

3.3.1.1 KVALIFIKASJONSKRITERIER

Inclusion Criteria:

- Subject is ≥ 18 years of age at time of consent
- Subject must be able and willing to provide written informed consent
- Subject must be able and willing to comply with the required follow-up schedule
- Subject has office Systolic Blood Pressure ≥ 140 mmHg at confirmatory visit
- Subject has a daytime mean Systolic Ambulatory Blood Pressure > 135 mmHg within 90 days prior to procedure
- Subject has established hypertension (diagnosed ≥ 12 month prior to baseline) and on a guideline based drug regimen at a stable and fully tolerated dose consisting of ≥ 3 anti-hypertensive medications (including 1 diuretic) or subject has a documented drug intolerance to 2 or more of the 4 major classes of anti-hypertensives (ACE/ARB, Calcium Channel Blockers, Beta Blockers, or diuretic) and is unable to take 3 anti-hypertensive drugs.

Exclusion Criteria:

- Subject has significant renovascular abnormalities such as renal artery stenosis > 30%
- Subject has undergone prior renal angioplasty, renal denervation, indwelling renal stents, and/or abdominal aortic stent grafts
- Subject has hemodynamically significant valvular heart disease as determined by study investigator
- Subject has a life expectancy less than 12 months, as determined by the Investigator
- Subject is participating in another clinical study which has the potential to impact their hypertension management (pharmaceutical/device/homeopathic)
- Subject is pregnant, nursing, or of childbearing potential and is not using adequate contraceptive methods
- Subject has active systemic infection
- Subject has renal arteries with diameter(s) < 4 mm in diameter
- Subject has an estimated GFR <15 mL/min per 1.73 m² using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula
- Subject had a renal transplant or is awaiting a renal transplant
- Subject has blood clotting abnormalities

St Olavs Hospital hadde som mål å rekruttere 20 pasienter til EnligHTN-II, men ut av 23 som var inne til screening, ble bare 10 pasienter inkludert og fikk utført intervensjonen i perioden april 2013 til april 2014. St Olavs Hospital stanset all rekruttering og intervensjon etter etiske overveielser i kjølvannet av resultatene fra Symplicity HTN3.

Samtlige pasienter som passet med kvalifikasjonskriteriene etter screeningen ble inkludert i studien. Pasientene utførte måling av 24 timers ambulatorisk blodtrykk hjemme. Baseline verdiene ble samlet inn da pasientene ble lagt inn ved nyremedisinsk avdeling, dagen før intervensjonen.

3.4 Intervensjonen

3.4.1 Kateterbasert Renal Denervasjon (RDN)

Pasienten ble bragt til intervensjonslaboratoriet for å gjennomgå RDN-prosedyren etter å ha fått premedikasjon i form av 10 mg Stesolid. På intervensjonslaboratoriet ble pasienten møtt av to radiografer, to radiologer og en anestesilege, alle med hver sine ansvarsområder:

Radiografene for steril oppdekking og utstyr underveis samt assistere radiolog; radiolog(ene) for at prosedyren ble utført; og anestesilegen for smertelindring og pasientovervåking. Pasienten ble lagt opp på intervensjonsbenken i ryggeleie, koblet opp på overvåking av hjerterytme, puls og blodtrykk og fikk deretter en returelektrode, som er standard i all elektrokirurgi, festet på ryggen. En standard angiopakke med utstyr til steril oppdekking ble brukt. Pasienten ble vasket etter steril metode med farget Klorhexidin 5 % i lyskeområdet og deretter dekt fra haka og nedover med en steril duk med hull over lyskepulsområdet. Etter lokal anestesi og lyskepunksjon ble et 8 French føringskateter med introduser ført inn i femoralarterien i lysken og deretter, med hjelp av gjennomlysning, plassert i nyrearterien. EnligHTN føringskateter fra St Jude Medical var av typen RDC (renal double curve) for å sikre en god og stødig tilgang til hver hoved-nyrearterie sekvensielt. Heparin ble administrert intraarterielt for å oppnå en ACT (activated clotting time) > 250 sekunder for dermed unngå at intervensjonen skapte blodpropper. Nitroglyserin ble satt direkte i nyrearterien i tilfeller hvor det oppsto spasmer. Ikke-ionisk kontrast (Visipaque 270 fra GE Healthcare) ble brukt under bildeopptak av nyrearteriene, og diameter og lengde for hver hoved-nyrearterie ble målt. EnligHTN ablasjonskateteret kom med to forskjellige størrelser på elektrode-«basket» (liten basket 4.0-5.5 mm diameter / stor basket 5.5-8.0 mm diameter) og størrelsen ble valgt etter diameter på nyrearterien. Ablasjonskateteret ble ført inn slik at kateterets tupp var proksimalt for første hoveddeling til en av nyrearteriene. Kabler ble festet fra kateterets ytre del til EnligHTN RF ablasjongsgenerator. Basketen på kateteret ble deretter åpnet og impedansen for hver av de fire elektrodene på basketen ble monitorert på RF generatoren. Selve ablasjonsintervallene kunne være veldig smertefulle hos enkelte, derfor fikk pasientene smertestillende i form av morfin og midazolam. Ablasjonen ble påbegynt og utført sekvensielt av alle fire elektrodene på basketen mens impedans, temperatur og avlevert RF energi ble monitorert. I tilfeller hvor flere ablasjoner var ønsket, ble basketen foldet sammen og trukket tilbake for å unngå overlapp. Basketen ble så rotert 45 grader og deretter åpnet igjen. Plassering var kontinuerlig bekreftet via gjennomlysning og ablasjonsprosedyren ble gjentatt. Minimum fire og maksimum åtte ablasjonspunkter ble utført i hver nyrearterie, hvor hver ablasjon varte 90 sekunder per elektrode. I hovedsak ble åtte ablasjoner forsøkt oppnådd per nyrearterie for å sikre ablasjon i hele dens omkrets. Bildeopptak med kontrast ble utført som en kontroll etter ablasjonen for å se etter tegn på spasmer, stenoser eller disseksjoner på nyrearterien. Prosedyren ble deretter gjentatt på den andre nyrearterien og etterpå ble kateteret trukket ut. Til slutt ble introduseren fjernet og hemostase oppnådd ved å bruke lukkesystemet *Angioseal* fra St Jude Medical. Pasienten ble fraktet opp til hjertemedisinsk avdeling for

overvåkning etter endt prosedyre. Gjennomlysningstid, stråledose, antall ablasjoner samt komplikasjoner under og innen 1 time etter prosedyre, ble dokumentert.

3.4.2 Utstyr

Det er valgt å ta inn en del bilder som illustrerer utstyret som ble brukt i denne studien.

Medisinskteknisk utstyr er komplisert og bildene gjør det enklere å forstå.

3.4.2.1 EnligHTN™ Renal Denervation System

Systemet fra St. Jude Medical besto av flere deler. Den første delen vi førte inn i pasientens femoralarterie var føringskateteret *EnligHTN guiding catheter*. Det var et 8 French (~ 2,7 mm i ytre diameter) føringskateter med introduser funksjon. Det fungerte både som en lekkasjefri port inn i femoralarterien og som en stabil støtte til ablasjonskateteret, da føringskateteret var utstyrt med en bøy av typen RDC (renal double curve). Den mest profilerte delen av systemet var selve ablasjonskateteret: *EnligHTN renal artery ablation catheter*. Kateterets tupp besto av en såkalt «basket» hvor de fire elektrodene var festet på, se figur 4. Denne basketen kunne utvides til å treffe arterieveggen og denne kunne trekkes sammen igjen når den skulle flyttes eller trekkes tilbake i føringskateteret. Det fantes to størrelser tilgjengelig for bruk i studien. Den lille basketstørrelsen var designet for nyrearterier med diameter mellom 4 og 6 mm og den store basketstørrelsen var designet for nyrearterier med diameter mellom 5,5 og 8 mm.



Figur 4: EnligHTN ablasjonskateter

Bildet viser ablasjonskateteret som kommer ut gjennom føringskateteret og legger seg i nyrearterien. På tuppen av kateteret sitter den utvidbare basketen med de fire elektrodene. De gule strekene illustrerer afferente og efferente sympatiske nervefibrene som er målet for ablasjonen (61).

EnligHTN RF ablation generator var generatoren som via kabler koblet til ablasjonskateteret forsynte elektrodene med radiofrekvent strøm. Generatorens innstillinger var satt på forhånd til å kunne brukes med ablasjonskateteret. Ved hjelp av en proprietær, temperaturregulert algoritme utviklet spesielt for konsistent og trygg ablasjon, var generatoren svært enkel i bruk. Hver av de fire elektrodene kunne enkeltvis overvåkes og justeres for en forbedret kontroll av ablasjonsprosessen. Elektroder kunne også deaktiveres enkeltvis. Generatoren slo seg automatisk av etter endt ablasjon eller hvis temperatur eller impedansnivå oversteg de forhåndsinnstilte grensene. De tre første pasientene i studien gjennomgikk prosedyren med den første generasjonen av *EnligHTN RF ablation generator*. Hver elektrode trengte 90 sekunder med radiofrekvent strøm for å komplettere en ablasjon. På første generasjons generator ble elektrodene forsynt med strøm én etter én suksessivt, 4 x 90 sekunder. Etter rotasjon ble det nye 4 x 90 sekunder, og deretter skulle det hele gjentas på den andre nyrearterien. Total ablasjonstid på 24 minutter.



Figur 5: EnligHTN RF ablation generator 1. generasjon (62)

Da den andre generasjonen av *EnligHTN RF ablation generator* ble tatt i bruk, ble den totale tiden på ablasjonsprosessen krympet betraktelig. Den nye generatoren gjorde det mulig å sette strøm på alle fire elektrodene samtidig, og dermed gikk den totale ablasjonstiden ned fra 24 minutter til kun 4 minutter. Dessuten hadde den en berøringsskjerm med store og oversiktlige bilder som gjorde det enkelt å følge med de forskjellige elektrodene og deaktivere de enkeltvis hvis det var ønskelig. Hvis en eller flere elektroder ikke oppnådde ønsket temperatur, kunne årsaken være at den ikke fikk kontakt med arterieveggen. Det kunne derfor

være ønskelig å kjøre strøm på kun enkelte elektroder etter litt justering på basket for å få en så optimal ablasjon som mulig.



Figur 6: EnlighTN ablation generator 2. generasjon (63)

3.4.2.2 *Artis Zee Ceiling™ (Siemens AG, Tyskland)*



Figur 7: Artis Zee Ceiling (64)

Intervensjonslaboratoriet vi brukte var utstyrt med en standard røntgenmaskin C-bue som i tillegg til gjennomlysning, hadde alle digitale muligheter som er vanlig ved en slik lab for bildeoptimalisering. Optimaliseringsteknikker som brukes ved en slik lab er kantforsterkning, forstørrelser, spesialfiltre og digital subtraksjonsangiografi (DSA), som er den viktigste. Ved DSA kan hele eller en viss prosent av bakgrunnen av røntgenbildet fjernes slik at en oppnår et meget sterkt bilde av kontrasten som fyller karet. DSA brukes også for å legge et «live» gjennomlysningsbilde oppå et referansebilde fylt med kontrast, slik at referansebildet blir brukt som et kart og det blir mulig å plassere intervensjonsutstyret med stor nøyaktighet (25). Maskinen vi brukte var fra Siemens; en *Artis Zee Ceiling* fra 2008. Den var en takmontert C-bue som personalet var godt kjent med. C-buen besto av et røntgenrør, som av strålehygieniske grunner befant seg under røntgenbordet, og en flat detektor på 30x40 cm. Både C-buen og røntgenbordet kunne beveges og roteres slik at det var lett å komme til å ta bilder over interesseområdet fra ønskelig vinkel. En intervensjonsprosedyre gir mye stråling til pasient sammenlignet med andre røntgenundersøkelser. Den kan gi opptil 2500 ganger så mye stråling som en vanlig røntgen thorax, og ca. 4 ganger så mye stråling som en CT

abdomen (25). Apparatet var utstyrt med strålehygieniske metoder som personalet var godt opplært i å bruke. Deriblant metoder som i hovedsak skjermet pasienten:

- Innblending av bildene til å stråle kun området av absolutt interesse.
- Pulset gjennomlysning på 7,5 pulser per sekund (hvor en pulsfrekvens på 30 indikerer kontinuerlig gjennomlysning og gir best bildekvalitet). Pulsfrekvensen kunne økes manuelt, men ble bare brukt når det var nødvendig med skarpe gjennomlysningsbilder. En pulsfrekvens på 7,5 gir en dosereduksjon på ca. 50 % (25).

Og metoder som i hovedsak skjermet personale:

- Blyskjerming montert på røntgenbordet.
- Takmontert flyttbar blyglasskjerm.
- Røntgenrør under bordet som gjorde at mesteparten av den spredte strålingen ble «fanget» under bordet og stanset i blyskjermingen.

Artis Zee Ceiling målte og dokumenterte i tillegg all stråling som ble gitt til hver pasient, men det kommer oppgaven inn på under kapitlet om måleinstrumenter.

3.5 Måleinstrumenter og måleutførelse

3.5.1 Blodtrykksmåling

Blodtrykksmålinger ble utført ved nyremedisinsk poliklinikk ved screening, baseline og ved 6 måneders kontroll. Kun målinger utført ved baseline og ved 6 måneders kontroll er tatt med i studien. Kontorblodtrykk ble målt med det digitale blodtrykksapparatet *Connex® ProBP™ 3400* fra Welch Allyn® Inc. NY, USA. Blodtrykk ble målt under standardiserte pasientforhold, som innebar minimum 10 minutter hvile i ryggeleie i et stille rom med stabil romtemperatur, og ingen måltider, koffein eller røyking var tillat de siste tre timene før måling.

For å måle 24 timers ambulatorisk blodtrykk ble pasientene koblet til apparatet *Oscar 2™* fra SunTech Medical®, Inc. NC, USA. Det besto av en blodtrykksmansjett som var festet på overarmen og som med en kabel var koblet til et digitalt blodtrykksapparat som ble båret i et belte rundt kroppen til pasienten. Pasienten fikk dette med seg hjem og gjentatte blodtrykksmålinger ble utført i løpet av et døgn. Resultatene fra blodtrykksapparatet ble lastet inn i programvaren *AccuWin Pro™* som var et verktøy for å konfigurere, analysere og tolke

resultatene. Programvaren viste blodtrykkets svingninger gjennom døgnet og det ble lest av gjennomsnittlig blodtrykk over 24 timer.

3.5.2 Måling av gjennomlysning og stråledose

Røntgenmaskinen *Artis Zee Ceiling* fra Siemens var utstyrt med «cutting edge» dosereduserende tiltak kalt CARE (Combined Applications to Reduce Exposure). I tillegg til de rent dosereduserende funksjonene omtalt under utstyrskapitlet, sørget også CARE for at gjennomlysningstiden og stråledosen kunne overvåkes på skjerm underveis i prosedyren. På slutten av hver undersøkelse ble akkumulert gjennomlysningstid og stråledose dokumentert. Gjennomlysningstid ble målt i minutter og stråledose i Dose Areal Produkt (DAP) i cGy/cm².

3.5.3 Body Mass Index (BMI)

Pasientene fikk målt høyde og vekt ved nyremedisinsk poliklinikk ved screening, baseline og 6 måneders kontroll. Alle pasientene ble målt med samme vekt og høydemåler. BMI er et enkelt register over vekt-for-høyde som er vanlig å bruke ved klassifisering av overvekt og fedme hos voksne. WHO klassifiserer BMI >25 som overvekt og BMI > 30 som fedme (28). BMI ble utregnet med WHO's formel kg/m².

3.5.4 Estimert Glomerulær Filtrasjonsrate (eGFR)

Glomerulær filtrasjonsrate (GFR) angir nyrenes evne til å filtrere plasma. Estimert Glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) er beregnet ut fra pasientens kjønn, alder og plasmakonsentrasjon av kreatinin, angitt som milliliter per minutt per 1,73 m² kroppsoverflate (mL/min/1,73 m²) (65). Dette ble regnet ut ved laboratoriet ved St Olavs hvor de analyserte prøvematerialer fra pasientene. Estimert GFR anses å være et bedre (mer robust) mål til vurdering av en pasients nyrefunksjon i den daglige klinikk enn p-kreatinin, og synliggjør bedre fall i nyrefunksjonen ved beskjedne endringer i kreatinin enn det kreatininverdien gjør alene. eGFR > 90 antyder normal nyrefunksjon og eGFR < 15 antyder alvorlig nyresvikt (65).

3.6 Statistiske analyser

Deskriptiv statistikk er brukt for å beskrive utvalget. Bivariat korrelasjon ble brukt å se på sammenhenger mellom variabler innenfor baseline. For å sammenligne målingene gjort ved baseline med målingene 6 måneder etter intervensjon, ble det brukt parrede Student t-tester. Siden utvalget var så lite ble det i tillegg brukt Wilcoxon's signed rank test. Lineær regresjon ble brukt for å se på sammenheng mellom variabler og ANOVA test ble brukt for variansanalyse. Alle analysene ble gjort med data fra alle inkluderte pasienter, minus frafall,

med mindre annet er spesifisert. Konfidensintervall er satt til 95 % og statistisk signifikans var antatt når $p < 0,05$. All statistisk analyse ble utført med IBM SPSS Statistics versjon 21.

4 Resultater

4.1 Baseline karakteristika av utvalget

Av 22 henviste pasienter, ble 12 pasienter avvist på grunn av blant annet svingende blodtrykk, stor komorbiditet, manglende data samt bedring etter medisinjustering, mens noen trakk seg før inklusjon. De resterende 10 pasientene var igjennom en MR-undersøkelse som forberedelse til RDN. Ingen av de 10 ble ekskludert fra prosedyren på grunnlag av anatomiske forhold, og alle gikk dermed videre for å få utført intervensjonen. Tabell 1 beskriver utvalget med variabler for hver enkelt pasient målt ved baseline.

Tabell 1: Oversikt over variabler for hver enkelt deltaker.

Kjønn	Alder	Gj.snittlig Kontor blodtrykk	Gj.snittlig 24t. amb blodtrykk	eGFR	Høyde	Vekt	BMI	Diabetes
K	69	233/118	137/71	39	176	78	25,2	NEI
M	54	205/119	176/97	70	176	100	32,3	NEI
M	59	222/131	188/97	90	175	97	31,7	NEI
M	48	149/96	156/94	90	179	89	27,8	NEI
M	51	224/134	217/112	83	179,5	108	33,5	TYPE 2
M	59	198/109	181/100	90	175	84,5	27,6	NEI
M	48	152/93	134/85	90	181	92	28,1	NEI
M	65	153/78	146/75	89	182	109	32,9	TYPE 2
M	48	211/128	181/115	90	179,5	82,5	25,7	NEI
M	51	167/108	158/98	81	171,5	97,5	33,1	NEI
Mean	55,2	191/111	167/94	81	177	94	29,8	
Stdav	7,5	33/18	26/14	16	3	10	7,5	

Pasientene som gjennomgikk behandling med RDN hadde en gjennomsnittsalder på 55 år, med standardavvik (SD) på 7,5 og en spredning på 48-69 år. Av 10 pasienter var kun én kvinne (10 %), og 2 pasienter (20 %) hadde diabetes type 2. De hadde en gjennomsnittlig eGFR på 81, med SD på 16 og en spredning på 39-90. Gjennomsnittlig BMI var 29,8, SD 3,2 og med spredning 25,2 - 33,5. BMI og eGFR hadde ingen signifikant korrelasjon ved baseline ($p=0,46$, korrelasjonskoeffisient 0,26).

Blodtrykket ved baseline ble målt både som kontorblodtrykk (KBT) og 24-timers ambulatorisk blodtrykk (ABT). Gjennomsnittlig KBT var 191/111 mm Hg, SD 33/18. Gjennomsnittlig ABT var 167/94 mm Hg, SD 26/14. KBT og ABT hadde ingen signifikant korrelasjon ved baseline ($p=0,09$, korrelasjonskoeffisient 0,56).

Tabell 2: Deskriptiv tabell over utvalget ved baseline med minimum og maksimumsverdier, mean (gjennomsnitt) og standardavvik (SD).

	N	Minimum	Maximum	Mean	SD
Alder	10	48	69	55.2	7.5
Høyde (cm)	10	171.5	182.0	177.5	3.3
Vekt (kg)	10	78.0	109.0	93.8	10.5
BMI (kg/m ²)	10	25.2	33.5	29.8	3.2
Estimert Glomerulær Filtrasjonsrate (eGFR)	10	39	90	81	16
Kontorblodtrykk systolisk (mmHg)	10	149	233	191	33
Kontorblodtrykk diastolisk (mmHg)	10	78	134	111	18.2
24 timers Ambulatorisk blodtrykk systolisk (mmHg)	10	134	217	167	26
24 timers Ambulatorisk blodtrykk diastolisk (mmHg)	10	71	115	94	14

4.2 Intervensjonen

4.2.1 Prosedyretekniske detaljer

Gjennomsnittlig gjennomlysningstid brukt under intervensjonen var 17,8 minutter, SD 10,6, spredning 5,9-33,1. Median gjennomlysningstid var 16,4 minutter. Stråledosen gitt under intervensjonen målt i Dose Areal Produkt (DAP) og var i gjennomsnitt på 12 395 cGy/cm², SD 6012, spredning 2891-23207. Median DAP var på 11 008 cGy/cm². Det ble ikke funnet

noen sammenheng mellom BMI og gjennomlysningstid ($p=0,621$, korrelasjonskoeffisient $-0,179$, $t=-0,514$). Det ble heller ikke funnet en sammenheng mellom BMI og stråledose (DAP) ($p=0,297$, korrelasjonskoeffisient $0,392$, $t=1,126$). Derimot ble det, som forventet, funnet en signifikant sammenheng mellom gjennomlysningstid og stråledose (DAP) ($p=0,018$, korrelasjonskoeffisient $0,757$, $t=3,062$). Under prosedyren ble det avgitt 8 denervasjoner i høyre nyrearterie og 8 denervasjoner i venstre nyrearterie hos 8 av pasientene. Én pasient hadde to nyrearterier på venstre side med tilstrekkelig diameter og fikk utført 8 denervasjoner på hver av de venstre nyrearteriene, mens det ble avgitt 6 denervasjoner på den høyre. Én pasient fikk utført 7 denervasjoner både på høyre og venstre nyrearterie. Som forventet, førte denervasjonen til diffuse smerter i mageregionen som ble behandlet med intravenøse opiat og sedative legemidler som propofol, fentanyl, remifentanyl, rapifen alfentanyl og midazolam. Ingen av pasientene fikk lik sammensetning eller dose av legemidlene da det ikke forelå en prosedyre for denne behandlingen, og det ble opp til den aktuelle anestesilegens vurdering. Pasientene som ble behandlet profylaktisk, før avlevering av RF-energien, opplevde smerte i mindre grad enn pasientene som ble behandlet når smerten oppsto. Smerten vedvarte uansett kun under avleveringen av RF-energien.

Tabell 3: Oversikt over variablene BMI, gjennomlysningstid og avgitt stråledose (DAP) hos hver deltaker.

BMI kg/m ²	GJENNOMLYSNINGSTID	DAP cGy/cm ²
25,2	33,1	12212
32,3	8,28	<i>Missing</i>
31,7	32,6	23207
27,8	7,4	9701,8
33,5	8,9	11008
27,6	25,5	16367
28,1	21,4	9860,9
32,9	11,4	8188,3
25,7	5,9	2890,7
33,1	23	18122

Tabell 4: Deskriptiv tabell over hvor mange minutter det ble brukt gjennomlysning under intervensjonen og hvor stor stråledose (DAP) som ble avgitt, med minimum og maksimumsverdier, mean, median og standardavvik.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Median	Std.Avvik
Gjennomlysningstid Under intervensjonen (min)	10	5.9	33.1	17.8	16,4	10.6
Dose Areal Produkt/ DAP (cGy/cm²)	9	2891	23207	12395	11008	6012

4.2.2 Komplikasjoner

Intervensjonen ble utført uten store komplikasjoner hos 9 av 10 pasienter. To pasienter fikk mindre hematomer i lysken under intervensjonen som ble behandlet med manuell kompresjon. Én pasient fikk en disseksjon i en nyrearterie under manøvrering av ablasjonskateteret og måtte behandles med stent i nyrearterien som en del av intervensjonen. I tillegg hadde guidewiren (ledetråden til ablasjonskateteret) gått ut i en liten sidegren til nyrearterien og skapt en liten perforasjon i åreveggen. Kontrollangiografi tatt etter stentinnleggelsen viste opphørt blødning og fine forhold.

Samtlige av de inkluderte pasientene ble kalt inn til en MR undersøkelse av nyrene og aorta ved 6 måneders kontrollen. Én pasient unnlot å møte. Bildeopptakene over nyrene viste ingen tilkommende stenoser hos 8 av pasientene. Den ene pasienten som fikk innlagt stent i nyrearterien, fikk påvist en liten stenose ved stenten. Denne ble fulgt opp med Ultralyd doppler 10 måneder etter intervensjonen, hvor man ikke kunne finne sikre holdepunkter for signifikant stenose.

4.2.3 6 måneders resultater

Oppfølgingsmålinger ble utført 6 måneder etter intervensjonen. Én pasient mangler målinger på KBT, ellers var det ingen frafall i gruppen. Tabell 5 viser resultatene av sammenligning av variablene målt ved baseline mot variablene målt ved 6-måneders kontroll. KBT hadde en gjennomsnittlig reduksjon på 19/9, SD 25/14 (hvor t-testen ga $p=0,047$ for systolisk blodtrykk, $p=0,096$ for diastolisk blodtrykk, mens Wilcoxon ga $p=0,066$ for systolisk blodtrykk, $p=0,097$ for diastolisk blodtrykk). Systolisk KBT viste dermed i følge t-testen en signifikant reduksjon på 19 mm Hg, mens reduksjonen ikke var signifikant i følge Wilcoxon. Diastolisk KBT viste derimot ingen signifikant nedgang.

ABT hadde en gjennomsnittlig reduksjon på 6/1 mm Hg, SD 23/12, men viste ingen signifikant reduksjon (t-test: $p=0,443$ for systolisk blodtrykk, $p=0,787$ for diastolisk blodtrykk, Wilcoxon: $p=0,721$ for systolisk blodtrykk, $p=0,906$ for diastolisk blodtrykk).

Samtlige pasienter fikk målt nyrefunksjonen ved eGFR ved baseline og 6 måneder etter intervensjon. Ved 6 måneders kontrollen hadde de en signifikant gjennomsnittlig reduksjon på 6,7 mL/min per 1,73 m², SD 8, $p=0,027$ og $p=0,018$ henholdsvis t-test og Wilcoxon.

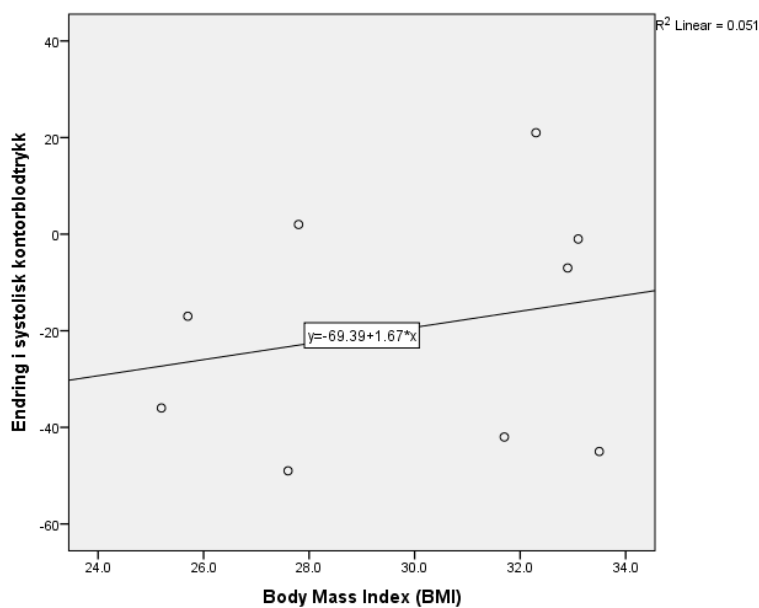
Resultater fra Anova-testen viste ingen signifikant sammenheng mellom endring i eGFR og diabetes, BMI eller alder ($p=0,801$, $p=0,599$, $p=0,880$).

Tabell 5: t-test (parrede data) og Wilcoxon test er brukt for sammenligning av verdier ved baseline og 6 måneder etter intervensjon. Konfidensintervall er 95 %, signifikansnivå er $p \leq 0.05$.

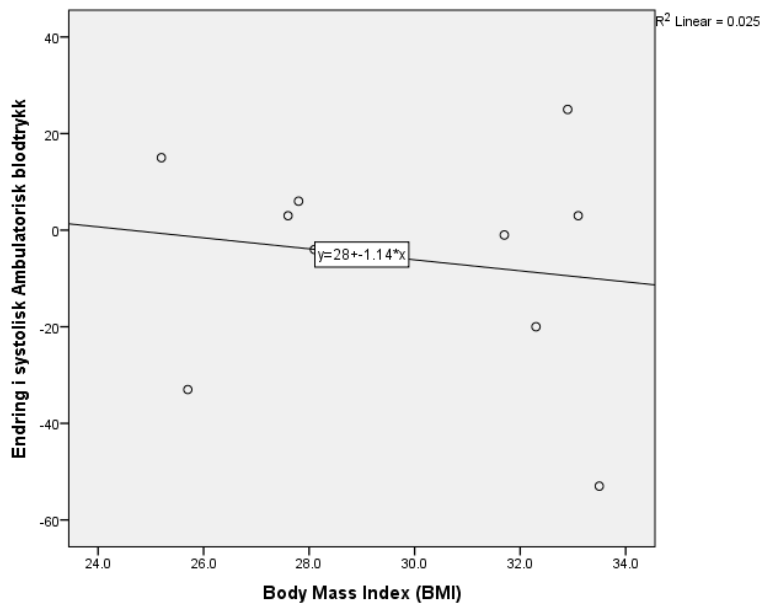
Variabler	N	Mean ved baseline (±Stdav)	Mean ved 6 mnd (±Stdav)	Mean endring Δ	t-test P-verdi	Wilcoxon P-verdi
24 t Ambulatorisk Blodtrykk systolisk (mmHg)	10	167.4 (±26)	161.5 (±17)	-6	0.787	0.906
24 t Ambulatorisk Blodtrykk diastolisk (mmHg)	10	94.4 (±14)	93.3 (±12)	-1	0.443	0.721
Kontorblodtrykk Systolisk (mmHg)	9	195.8 (±32)	176.4 (±27)	-19	0.047	0.066
Kontorblodtrykk Diastolisk (mmHg)	9	113.4 (±18)	104.6 (±18)	-9	0.096	0.097
Estimert Glomerulær Filtrasjonsrate (eGFR)	10	81.2 (±16)	74.5 (±17)	-6.7	0.027	0.018

(Kontorblodtrykk har data kun fra 9 deltakere ved 6 måneders kontrollen og baseline data fra den aktuelle deltakeren er trukket ut fra «mean ved baseline»).

Det var ingen signifikant sammenheng mellom BMI og endring i systolisk KBT ($p=0,557$, korrelasjonskoeffisient $-0,227$, $t=-0,616$), se figur 8. Det var heller ingen signifikant sammenheng mellom BMI og endring i systolisk 24-timers ambulatorisk blodtrykk ($p=0,663$, korrelasjonskoeffisient $-0,158$), se figur 9.



Figur 8: viser den manglende sammenhengen mellom BMI og endring i systolisk kontorblodtrykk.



Figur 9: viser den manglende sammenhengen mellom BMI og endring i systolisk 24t Ambulatorisk blodtrykk.

5 Diskusjon

Diskusjonskapitlets første del vil oppsummere studiens viktigste funn med en kort tolkning av resultatene før det blir redegjort for studiens begrensinger og deretter anbefalinger for fremtidige studier. Diskusjonskapitlets andre del vil være en overordnet diskusjon som tar for seg oppgavens sekundære budskap.

5.1 Diskusjon del 1

Av prosedyretekniske detaljer ble det funnet at gjennomlysningstid og avgitt stråledose lå på et høyere nivå enn sammenlignbare studier. I forhold til komplikasjoner under og etter prosedyre ble det funnet at nyrefunksjonen, målt i eGFR, hadde en signifikant nedgang fra baseline til 6 måneder etter intervensjonen ($p = 0,018$). Ellers opplevde én pasient å få en disseksjon i nyrearterieveggen som ble behandlet med en stent. To andre pasienter fikk mindre hematomer i lysken, løst uten følger. Resultatene viste at RDN har ingen signifikant blodtrykkssenkning 6 måneder etter intervensjon, basert på målinger av 24 timers ambulatorisk blodtrykk. Resultatene viste videre at BMI har ingen sammenheng med blodtrykkssenkning etter RDN.

Median gjennomlysningstid under prosedyren var på 16,4 minutter (spredning: 5,9 - 33,1), og ved sammenligning med resultater fra en tysk studie (27) ligger den litt høyere enn deres median gjennomlysningstid som var på 12,7 minutter (spredning: 7,5 - 28,2). Spredningen ligger derimot innenfor samme område. Den avgitte stråledosen, målt i Dose Areal Produkt (DAP), var i gjennomsnitt på 12 395 cGy/cm², med en medianverdi på 11 008 cGy/cm² (spredning: 2891 - 23207). Den tyske studien til sammenligning hadde median DAP på 6754 cGy/cm² (spredning: 1076 - 64570). Scheurig og Muenkler observerte ved sin studie at radiologene hadde en læringskurve som viste seg som en signifikant nedgang i gjennomlysningstid og dose til den 12. intervensjonen, og at kurven deretter flatet ut til en median gjennomlysningstid på 11,2 minutter og median DAP på 4796 cGy/cm². Det kan derfor tenkes at gjennomlysningstiden ligger litt høyere på grunn av at dette var en ny teknikk og at radiologene brukte ekstra lang tid på å bli kjent med utstyret og å forsikre seg om at elektrodene lå riktig plassert før de satte i gang ablasjonen. En forklaring på hvorfor DAP-verdien ligger vesentlig mye høyere enn hos den tyske studien kan være at det ble tatt flere sekvenser med bildeopptak til fordel for kort pulset gjennomlysning ved overvåking av kateterposisjon, og at det ble brukt mye forstørrelse. Til sammenligning med publiserte dosenivå for angiografiske prosedyrer på nyrearterier, kan det nevnes at Bor et al. (66)

rapporterer om et nivå på 7300 cGy/cm² (spredning: 2520 - 17150). Ved flere utførte prosedyrer og økt erfaring hos radiologene forventes det en nedgang både i gjennomlysningstid og i DAP-verdien, da en erfaren radiolog kan stole mer på temperaturen og motstand målt via kateteret, og klare seg med korte gjennomlysningssekvenser for å overvåke kateterposisjon. Slike tekniske faktorer som påvirker stråledose kan kontrolleres etter hvert som erfaringen stiger, men det finnes også pasientrelaterte faktorer som øker den påkrevde stråledosen. Mange av kandidatene til RDN er overvektige, og overvektige pasienter svekker ikke nødvendigvis bildekvaliteten ved RDN alvorlig, men bidrar til en markant økning i stråledose som er nødvendig for å penetrere vevet og lage bilde. Pasientene ved denne studien hadde en gjennomsnittlig BMI på 29,8 kg/m² (spredning: 25,2 - 33,5) og 50 % av pasientene hadde BMI over 30 kg/m², som defineres som fedme. Med hensyn på at overvektige pasienter kan få opptil 10 ganger mer stråling enn normalvektige, og at stråleskader ofte opptrer hos overvektige, er det særdeles viktig å rette oppmerksomhet mot strålehygieniske tiltak både for pasient og personale som utfører intervensjonen.

Når det gjelder komplikasjoner, har det blitt rapportert om svært få, og ingen alvorlige, i de tidligere studiene. Konklusjonen har derfor vært at RDN er en trygg prosedyre. Den største komplikasjonen denne studien avdekket var derimot en signifikant nedgang i nyrefunksjonen hos pasientene fra baseline til 6-måneders kontroll. Gjennomsnittlig reduksjon i eGFR ved 6-måneders kontroll var på 6,7 mL/min per 1,73 m² (p = 0,018). Av de tidligere studiene er det bare Symplicity HTN-1 som rapporterer om en reduksjon i eGFR, og da først ved 2-års kontroll. Kun 6,5 % av utvalget ble fulgt opp i forhold til eGFR ved 2-års kontroll, som viste reduksjon på 16 mL/min/1,73 m² (16). At den svekkede nyrefunksjonen skyldes RDN er derimot usikkert. Nyrefunksjonen kan ha blitt påvirket av flere faktorer, som for eksempel bruk av vandrivende legemidler, legemidler som blokkerer renin angiotensin, eller det kan til og med skyldes naturlig utvikling av nyrefunksjon hos pasienter med alvorlig resistent hypertensjon. Langsiktig utvikling av nyrefunksjon er uansett et område som fortjener fokus når en følger opp pasienter som har vært til RDN.

Andre komplikasjoner som ble registrert i denne studien besto av to mindre lyskehematomer som ble behandlet på stedet og en nyrearteriedisseksjon med påfølgende blødning som ble behandlet på stedet med en stent. Pasienten ble oppfulgt med MR og Ultralyd doppler hvor mulig stenose på MR ble avkrefte på Ultralyd doppler. Persu et al. har gått gjennom flere publikasjoner som har kommet i løpet av 2014 og som rapporterer om komplikasjoner som følge av RDN. 13 pasienter skal ha fått påvist signifikante stenoser, 3-6 måneder etter RDN,

som har blitt fanget opp via plutselig stigning av blodtrykk etter innledende nedgang, svekkelse av nyrefunksjon og/eller repeterte lungeødem (67). Det er grunn til å være på vakt i forhold til nyrearteriestenoser ved kontroller i fremtiden. Hvis RDN kan vise seg å være en årsak til nyrearteriestenoser, må konklusjonen om at RDN er en trygg prosedyre revurderes.

I denne studien hadde KBT en gjennomsnittlig reduksjon etter 6 måneder på 19 / 9 mm Hg, mens ABT hadde en gjennomsnittlig reduksjon på 6 / 1 mm Hg. De statistiske beregningene med parret t-test viste at det kun var systolisk KBT som hadde en signifikant reduksjon, mens beregninger med Wilcoxons signed-rank test ikke viste signifikante endringer. På grunn av materialets størrelse vil Wilcoxons test være mest nøyaktig. Hypotesen om at RDN har blodtrykkssenkende effekt 6 måneder etter utført intervensjon måtte derfor forkastes.

60 % av pasientene hadde en reduksjon i KBT, 10 % hadde en økning, mens de resterende hadde ingen endring. Det ble observert minst endring hos pasientene som hadde lavest systolisk KBT ved baseline, mens den største reduksjonen (og stigningen) ble observert hos pasientene med høyest systolisk KBT ved baseline. Kun 30 % av pasientene hadde en nedgang i ABT, mens 40 % hadde en stigning. De pasientene med observert reduksjon hadde imidlertid en betydelig reduksjon på ≥ 20 mm Hg i systolisk ABT. Sammenlignet med Symplicity-studiene er ikke resultatene av denne studien i nærheten av å vise de store bedringene. Men det interessante med dette funnet er å sammenligne med funnene fra de tidligere studiene, hvor resultatene har konsentrert seg om KBT. Symplicity-studiene har blitt kritisert for ikke å bruke ABT, som tar hensyn til svingningene i løpet av døgnet og derfor viser en mer nøyaktig måling av perifert blodtrykk. Reduksjonen i KBT har blitt kritisert for å inkludere resultat av regresjon og hvit-frakk-effekt. Hvit-frakk-effekten er mulig å regne seg fram til når det finnes målinger både av KBT og ABT. Forskerne bak ENCOREd har utført denne utregningen i en meta-analyse (57) ved å subtrahere reduksjon i ABT fra reduksjon i KBT. Gjennomsnittlig reduksjon i KBT i meta-analysen var på 17,6 / 7,1, og ABT hadde en gjennomsnittlig reduksjon på 5,9 / 3,5. Hvit-frakk-effekten ble regnet ut til å utgjøre hele 12 / 3,7, mens den i denne studien utgjør 13 / 8 mm Hg. Faktisk viser det seg at resultatene fra vår studie er lik resultatene fra meta-analysen fra ENCOREd og underbygger dermed kritikken som adresserer at å bruke KBT som utgangspunkt når effekt av hypertensjonsbehandling skal måles, vil føre til bias.

Når en konsentrerer seg om endringene som ble observert i ABT er det interessant at det var flere pasienter som opplevde en stigning enn en reduksjon. Og spesielt interessant er det at de

3 som opplevde en reduksjon nettopp opplevde en betydelig reduksjon (20 / 5, 33 / 24 og 53 / 15 mm Hg). Selv om det advares mot å trekke ut enkeltdata og basere konklusjoner på disse, kan det faktisk være interessant i dette tilfellet å løfte tilfellene fram i lyset og undersøke hvilke kriterier de har til felles. Symplicity HTN-3, som feilet i å påvise at RDN hadde en effekt på hypertensjon, antyder, på bakgrunn av analyse av prespesifiserte undergrupper, at RDN kan ha større virkning enn medikamentbehandling alene i flere tilfeller; hvor alder er < 65 år og eGFR > 60 mL/min/1,73 m². De tre pasientene som viste seg å ha størst reduksjon i ABT i vår studie, har felles baseline karakteristika som alder under 65 år (48 - 54) og eGFR over 60 mL/min/1,73 m² (70 - 90), i samsvar med antydningene fra Symplicity HTN-3. Studier som identifiserer avgjørende faktorer som responderer på RDN er under utforming og i startfasen (58), og som følge av de tidligere studiene praktiseres det nå en strengere linje både når det gjelder design, utvelgelseskriterier og bruk av ABT. Hensikten fremover er å smale inn siktet med mål om å treffe pasientmålgruppen som kan vise seg å ha stor effekt av behandlingen.

Hypotesen om at BMI var en faktor som hadde sammenheng med blodtrykksendring etter RDN måtte forkastes etter at det viste seg at BMI ikke hadde statistisk sammenheng med endring verken i systolisk KBT eller systolisk ABT. En kunne ikke finne noen sammenheng mellom BMI og gjennomlysningstid, så en kan ikke tolke at BMI skal være en faktor i seg selv som påvirker prosedyrens vanskelighetsgrad og fører til lengre gjennomlysningstid. Og siden det heller ikke ble funnet noen signifikant sammenheng mellom BMI og avgitt stråledose, tyder også det på at faktorer som krever lengre gjennomlysningstid og flere bildeopptak opptrer uavhengig av pasientens BMI. Samtidig viser det at BMI ikke er alene om å bestemme stråledosen. Gjennomlysningstiden utgjør den største forskjellen i avgitt stråledose uavhengig av pasientens BMI, og som forventet viste de statistiske utregningene at det er en klar signifikant sammenheng mellom gjennomlysningstid og stråledose. Ved å trekke frem de tre pasientene med størst nedgang i ABT, hadde de en gjennomlysningstid mellom 5,9 - 8,9 minutter. Denne tiden er langt under den gjennomsnittlige gjennomlysningstiden som var på 17,8 minutter, og kan tyde på at de prosedyrene forløp uten store utfordringer. Ved å ta for seg enkeltverdier kan en se eksempler på hvor stor betydning både BMI og gjennomlysningstid har for stråledosen (se tabell 3 i resultatkapittel): De to pasientene med BMI rundt 25 har to helt forskjellige gjennomlysningstider på 33,1 og 5,9 minutter. Forskjellen i avlevert stråledose mellom dem utgjør 9321 cGy/cm² og er høyere enn den totale stråledosen til en pasient med BMI 32,9 kg/m² og 11,4 minutter

gjennomlysningstid. Videre kan en sammenligne to pasienter med lik gjennomlysningstid på 33,1 og 32,6 minutter, hvor BMI er henholdsvis 25,2 og 31,7. Forskjellen i avlevert stråledose mellom dem ligger på 10 995 cGy/cm² og viser at den ene pasienten, som overskrider definisjonsgrensen til fedme, har fått nesten dobbelt så mye dose som den andre pasienten som bare akkurat overskrider grensen til overvekt. Dessuten har pasienten mottatt 8 ganger så høy dose som pasienten med BMI 25,7 kg/m² og 5,9 minutter gjennomlysningstid. Disse eksemplene bekrefter litteraturen som viser at pasientstørrelse og gjennomlysningstid er faktorer som øker stråledosen og som bør tas hensyn til ved intervensjonsundersøkelser. BMI er ikke en faktor som har sammenheng med blodtrykksendring etter RDN, og det samsvarer med resultater fra en studie utført av ENCOREd-forskerne hvor de sammenlignet hyper-respondere versus ikke-respondere etter RDN (68). RDN som behandling kan dermed verken spesielt anbefales eller frarådes til pasienter med høy BMI med bakgrunn i resultatene fra denne studien. Det må heller brukes skjønn i forhold til helhetsprinsippet som inkluderer anatomiske forhold i nyrearteriene og om pasienten samsvarer med andre avgjørende responsfaktorer.

5.1.1 Begrensninger og svakheter med studien

Denne studien avgår fra en studie som er sponset av et medisinsk utstyrsfirma og som ble designet og igangsatt innen en helt annen evidenskontekst enn den som omgir oss per i dag, hvilket bidrar til en generell begrensning i forhold til mangel på randomisering av utvalget og mangel på kontrollgruppe til sammenligning. Denne studien lider derfor stort sett av de samme begrensningene som de første observasjonsstudiene fra 2009. I tillegg lider den av at studien ble avsluttet av etiske grunner som følge av resultatene fra Symplicity HTN-3, og har derfor et meget lite utvalg som kun består av 10 pasienter. Når utvalget er så lite er faren for å konkludere feil desto større ved at en tror effekter skyldes tilfeldigheter og feilaktig godtar nullhypotesen. Resultatene fra studien kunne sammenlignes med tidligere studier og det viste seg at de stemte godt overens med resultater fra studier som hadde målt 24 timers ambulatorisk blodtrykk i tillegg til kontorblodtrykk. På den måten kan studien bekrefte andres resultater, men det kan også være et resultat av tilfeldigheter og den har derfor ikke styrke til å stå for noen resultater alene.

De tidligere studiene som ligger i forskningshistorien bak RDN har fått krass kritikk på nettopp reliabilitet. Enkeltmålinger av blodtrykk er lite reliable. For å imøtekomme kravet om

reliabilitet, har pasientene i denne studien fått regnet ut et gjennomsnittlig kontorblodtrykk basert på 3 målinger etter hverandre. I tillegg er pasientene målt med et gjennomsnittlig døgnblodtrykk, basert på målinger fra 24 timers ambulatorisk blodtrykk. Dette blodtrykket blir regnet for å være det mest reliable fordi det er basert på hele døgnet og samtidig tar bort «hvit-frakk-effekten» som er en feilkilde ved kontorblodtrykk. Samtlige pasienter fikk målt blodtrykk hos samme lege og med samme måleapparat. Dette utelukker problemer med observatørvariasjon, instrumentvariasjon og måleusikkerhet ved blodtrykk. Dag-til-dag-variasjon hos pasientene kan ikke utelukkes, og blir dermed en svakhet ved reliabiliteten.

Når det gjelder selve intervensjonen, ble den utført av samme team og på samme lab hos samtlige pasienter. Det kan forventes at erfaringskurven hos teamet steg for hver pasient/hver prosedyre, og at det kan ha betydning spesielt for gjennomlysningstiden og stråledosen. Verdiene er likevel både reliable og reproducerbare. Validiteten ved måleinstrumentene synes å være uproblematisk, da det er tatt i bruk naturvitenskapeligbaserte måleinstrumenter som er av nyere dato og som jevnlig gjennomgår service med kalibrering. Studiens begrensninger har dermed ikke så stor betydning for den interne validiteten, men i forhold til den eksterne validiteten vil begrensningene redusere anvendbarheten utenfor studien til kun å brukes sammen med sammenlignbare studier. Siden utvalget er så lite er det fare for at resultatene kan skyldes tilfeldigheter, og resultatene er derfor ikke generaliserbare.

For fremtidige studier som adresserer prosedyretekniske detaljer, kan det være interessant å samle inn og dokumentere data fra anestesi under intervensjonen. De dataene kan brukes i samarbeid med anestesilege og anesthesisykepleier for å komplettere behandlingsprosedyren RDN i forhold til smertelindrende medikasjon før og under intervensjonen. Dessuten kan det være av interesse å finne ut hvor stor effektiv stråledose pasientene mottar under intervensjonen. Da det er den effektive dosen som sier noe om risiko, mens Dose Areal Produkt bare sier noe om avgitt stråledose. Om feltstørrelse hadde blitt dokumentert i denne studien kunne effektiv dose blitt regnet ut med å bruke DAP-verdien. Generelt sett trengs studier på prosedyretekniske detaljer som har en utvalgsstørrelse som gjør det mulig å generalisere resultatene og som gjør de anvendbare for flere intervensjonslaborer som skal ta i bruk behandlingsmetoden. For fremtidige studier som adresserer effekten av RDN på hypertensjon, må det fokuseres ytterligere på å finne ut hvorfor det eventuelt har effekt, og på å identifisere de avgjørende faktorene som responderer på RDN. Først når det foreligger resultater etter godt designede store RCT'er kan det bli mulig å tilby denne behandlingen i klinisk bruk for pasienter med terapiresistent hypertensjon.

5.2 Diskusjon del 2

Denne diskusjonsdelen er en overordnet diskusjon som er nødvendig for å belyse sider av debatten om evidensbasering samt belyse hvorfor kompetansen på forskning og kunnskapshåndtering må økes blant radiografer og profesjonsutøvere i helsetjenesten. Videre vil den komme inn på en metodologisk diskusjon hvor *Kunnskapssenterets sjekkliste for å vurdere studiers metodiske kvalitet* blir brukt for å belyse hvorfor noe forskning er bedre eller dårligere enn annen forskning, og til slutt diskutere hva man bør lære av forskningshistorien bak RDN.

Det pågår en sammensatt debatt om evidens og tankegangen rundt som vekker sterke følelser hos enkelte. Tilhengere mener at motivasjonen bak evidenstankegangen var et ønske om å forbedre profesjonelles handlings- og beslutningsgrunnlag gjennom å styrke deres kunnskaper, og unngå at pasienter ble tilbudt behandlinger som var mer til skade enn til nytte. De mener videre at evidens kan være et avgjørende bidrag til måten prioriteringer blir gjort på og at det kan bidra til et kvalitetsløft innenfor offentlig sektor og offentlig ledelse (69).

Kritikken av evidenstankegangen kommer fra to ulike hold; både «utenfra» fra sosialvitenskapelige fag og «innenfra» de naturvitenskapelige fagene. En RCT design som forutsetter at problemet lar seg definere og avgrense slik at det er det samme uavhengig av personen, og at behandlingen kan gis på en standard måte, vil ikke passe på alle praksisfelt. Evidenstilhengerne blir da kritisert for å skylde på terrenget (fenomenet) når kartet (metoden) som ønskes brukt ikke passer, og fagene får stempel som uvitenskapelige som ikke er i stand til å fremskaffe evidens av god kvalitet på hva som er beste behandling (70).

Evidenstankegangen blir også kritisert med at den har blitt misbrukt av beslutningstakere i ledelse og byråkrati i helsevesenet. I artikkelen «Evidenstyranniet» som har vært publisert i Dagens Medisin, kritiserer Ekeland evidenstankegangen for først og fremst å ha blitt et styringskonsept i mange land, hvor evidenstankegangen har smeltet sammen med økonomiskadministrative system og system for dokumentasjon og overvåking, og dermed fokuserer mer på om en behandling er dokumentert enn at den er god (32). Han kritiserer evidenstankegangen for ikke å være vitenskapelig i seg selv fordi den kun er opptatt av *hva* som virker, mens vitenskapens fremste mål har vært å finne ut av *hvorfor* noe virker (32). Videre blir forskning i evidenstradisjonen kritisert for at den objektiviserer pasientene og finner ut av hva som virker på mange, istedenfor subjektivisere pasienten og tilby individuelt tilpasset behandling. For, som Ekeland sier det; statistiske gjennomsnittspasienter finnes ikke,

de er statistiske konstruksjoner, og det vil derfor være en vesentlig forskjell mellom anbefalinger på populasjonsnivå og klinisk praksis (70).

Forholdet mellom forskning og praksis er komplekst, og fra kritikken som er beskrevet ovenfor synes det å være metoden RCT og systematiske oversikter som gullstandard som kritiseres. Men EBM som konsept har utviklet seg, og vektlegger nå eksplisitt at forskningsbasert kunnskap må integreres med annen kunnskap og pasientens preferanser. De ulike begrepene som har oppstått i etterkant av EBM har en bredere betydning som involverer praksis. Evidensbasert praksis oppsto gjennom utvikling av evidensbasert sykepleie hvor man tok til seg pasientenes egne opplevelser og integrerte teorier om myndiggjøring, aktivering og skreddersydde behandlingsopplegg (71). Evidensbasert praksis kjennetegnes dermed av en sammensmelting av objektivisert og subjektivisert kunnskap. Kunnskapsbasert praksis er en videreutvikling av begrepet og baseres på vitenskapsbasert kunnskap, eksperterfaringer og brukererfaringer (71).

Evidensbevegelsen har bidratt til større bevisstgjøring rundt at undersøkende og etterprøvende forskning er et viktig korrektiv til praksis, men kritikere uttrykker en frykt for at evidenstankegangen skal føre til at praksis blir forskningsstyrt heller enn forskningsbasert (70): At forskning og utviklingsarbeid dreies mot områder hvor RCT lar seg enkelt gjennomføre, og hvor legemiddelindustrien har økonomiske interesser ved å finansiere forskningen. Det er viktig å uttrykke bekymring og påpeke hva som er utfordringene i forhold til implementeringen av EBM i praksis. På den måten blir flere bevisst på å jobbe for å utrydde begrensningene EBM står overfor. Det gjelder i størst grad i forhold til utvikling av ferdigheter i kunnskapshåndtering og nok tid til å følge stegene i kunnskapsbasert praksis (72). Forskning og utvikling prioriteres i høyere grad ved norske helseforetak nå enn for bare noen år siden (17, 73), og det anerkjennes av Helse- og omsorgsdepartementet og ledere av helseforetak at kunnskap er den aller viktigste ressursen helsetjenesten kan ha i forhold til bekjempelse av sykdom og forbedring av helse (18)

Ramsdal sier at det er flere forfattere som peker på at etableringen av evidenstankegangen har to ulike hensikter og mål: både på den individuelle pasients nivå som dreier seg om faglig-profesjonelle beslutninger i klinikken, og på pasientpopulasjonsnivå som dreier seg om helsepolitiske og ledelsesmessige beslutninger (71). Evidensen som fremkommer av kunnskapsoppsummeringer og ekspertuttalelser blir viktige føringer for beslutninger som skal tas på pasientpopulasjonsnivå, men man trenger å inkludere profesjonsutøvere som

radiografer, sykepleiere og fysioterapeuter i tillegg til leger når beslutninger skal tas på den individuelle pasients nivå. Ekspertkunnskaper om skjønn og individualisering må inn på dette nivået, men integrert med forskningsbasert kunnskap. Det er derav viktig å videreutdanne profesjonsutøvere til å kunne finne frem og tolke ulike forskningsartikler med et kritisk blikk. Ved å kunne forstå styrker og svakheter ved ulik forskning og innhente kunnskap både fra kvantitative og kvalitative metoder hever ferdighetene i kunnskapshåndtering. Med det utrustes fagpersoner med verktøy til å utføre kritisk blikk over egen praksis, men også til å kunne ta beslutninger basert på svar de finner fra forskningsbasert kunnskap integrert med annen relevant kunnskap og pasientpreferanser.

Evidenspyramiden som Kunnskapssenteret tar utgangspunkt i rangerer RCT, systematiske oversikter og ekspertuttalelser høyest, som gullstandard innen evidens. Men selv RCT'er vil ha utfordringer med at utvalgene ikke er representative, på grunn av individuell variasjon i biologi og psykososiale faktorer hos mennesker. EBM er likevel et uvurderlig verktøy for klinikere og profesjonsutøvere for å integrere forskningskunnskap med all annen kunnskap, klokskap og fornuft. For å ha god tilgang på beslutningsstøtte som gir pålitelige svar på kliniske spørsmål fungerer Kunnskapssenteret som en institusjon som oppsummerer og formidler forskning og bidrar til økt kvalitet i helsetjenesten. Til tross for kritiske røster mot Kunnskapssenteret og evidenstankegangen, er det uansett ikke et alternativ å avskaffe forskningsoppsummering og basere praksis kun på tradisjon og klinisk skjønn.

Velferdssamfunnet og demokratiet krever transparente systemer som synliggjør hvordan skattekrone blir brukt, og helsetjenesten har fått et mer brukerorientert fokus hvor makten flyttes fra de som har makt og over på pasienten i det som helseministeren kaller «pasientens helsetjeneste» (74). Svaret ligger heller i å utvikle kunnskapsressursen blant forskere og profesjonsutøvere, for helsevitenskapen trenger utvikling av nye forskningsmetoder som kan hjelpe oss stadig fremover mot bedre helse, og den trenger opplyste og kritiske blikk som kan nyttiggjøre seg av best tilgjengelig evidens når prosedyrer og retningslinjer skal produseres og beslutninger fattes.

5.2.1 Metodologisk diskusjon

Oppgaven går her over på å diskutere den metodologiske forskjellen mellom de to viktigste RDN-studiene, og gjennom den diskusjonen få frem hvorfor den «siste» studien, Symplicity

HTN-3, slo bena under de tidligere Symplicity-studiene. Til slutt vil diskusjonen ende i en avslutning som tar opp hvordan det kunne skje at en stor del av den medisinskvitenskapelige verden lot seg forlede til å tro at renal denervasjon var en mirakelkur, og hva vi bør lære av denne forskningshistorien.

Kunnskapssenteret bruker sjekklister for å vurdere studiers metodiske kvalitet (75). De refererer også til Cochrane Handbook, og verktøyet «Risk of bias» når de forklarer hvordan de leter etter systematiske feil i forskningsartikler. Kunnskapssenteret.no har på sine sider lagt ut sjekklister som studenter og helsepersonell kan bruke når de selv skal sjekke vitenskapelige artiklers metodiske kvalitet og avgjøre om resultatene er til å stole på. Kunnskapssenterets sjekkliste for en randomisert kontrollert studie (RCT) er tatt i bruk for å vurdere hva som er forskjellen mellom Symplicity HTN-2 (15) og Symplicity HTN-3 (53), heretter referert til som HTN-2 og HTN-3, og hvorfor HTN-3 anses for å være bedre forskning med sterkere evidens enn HTN-2. Kun punktene 1-6: *kan vi stole på resultatene*, er vurdert, da punkt 7 og 8 går på hva resultatene forteller, og det er beskrevet under kapitlet om forskningshistorien.

Kunnskapssenterets sjekkliste for RCT (Se vedlegg 3 for utfyllende spørsmål):

SYMPPLICITY HTN-2	SYMPPLICITY HTN-3
-------------------	-------------------

1. Er formålet med studien klart formulert?

-JA. Formålet med studien er klart formulert med hensikt på utfallene som vurderes.	-JA. Formålet med studien er klart formulert med hensikt på utfallene som vurderes.
---	---

2. Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene ved bruk av tilfredsstillende randomiseringsprosedyrer?

-JA. Randomiseringsprosedyren er beskrevet og tilfredsstillende fordi den tok i bruk lukket konvolutt og var skjult for den som fordelte. De ble randomisert etter 1:1 ratio.	-JA. Randomiseringsprosedyren er beskrevet og tilfredsstillende fordi den tok i bruk et dataprogram og var skjult for den som fordelte. De ble randomisert etter 2:1 ratio (2:intervensjon, 1:kontroll)
---	---

3. Ble alle deltakerne gjort rede for ved slutten av studien?

-JA. Frafallet utgjorde tre deltakere i hver gruppe og er både gjort rede for i tekst og figur. Alle deltakerne i studien ble analysert i den gruppen de ble randomisert til.	-JA. Frafallet utgjorde 14 deltakere i intervensjonsgruppen og 2 deltakere i kontrollgruppen og er gjort rede for i appendix. Alle deltakerne ble analysert i den gruppen de ble randomisert til.
---	---

4. Ble deltakere, helsepersonell og utfallsmåler blindet mht. gruppetilhørighet?

-NEI. Ingen ble blindet i studien.	-JA. Deltakerne ble blindet i studien helt til etter 6 måneders-kontrollen. Det ble også helsepersonellet som utførte blodtrykkmålingene. Blindingsprosedyren er gjort rede for i appendix.
------------------------------------	---

5. Var gruppene like ved starten av studien?

-JA.	-JA.
------	------

6. Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som evalueres?

-UKLART/NEI. Begge gruppene var inne til kontroll etter 1, 3 og 6 måneder uten at det er forklart om det var forskjell i oppfølgingen de fikk under kontrollene. Intervensjonsgruppen var inne til bildediagnostikk av nyrene etter 6 måneder.	-JA. Begge gruppene var til kontroll etter 1, 3 og 6 måneder. Begge gruppene fikk utført bildediagnostikk av nyrene etter 6 måneder. Alle deltakerne var blindet til etter 6 måneders-kontrollen, da fikk deltakerne fra kontrollgruppen også tilbud om intervensjon hvis de fortsatt møtte inklusjonskriteriene.
--	---

Som en repetisjon og oppsummering av resultatene kan det nevnes at HTN-2 viste signifikant nedgang i blodtrykk hos intervensjonsgruppen, mens blodtrykket hos kontrollgruppen forble uendret. HTN-3 viste derimot at begge gruppene hadde reduksjon i blodtrykk, men at det ikke fantes signifikante forskjeller i reduksjon i blodtrykk mellom gruppene.

Den eksplisitte forskjellen mellom disse to studiene kommer frem under punkt 4: blinding kontra mangel på blinding. HTN-2 kan kritiseres for flere forhold, men mangel på blinding av deltakerne er den klart viktigste. Ved å vite hvilken behandlingsgruppe deltakere var innlemmet i, kan det ha påvirket både legers og deltakeres atferd, særlig hvis de følte at RDN var deres siste utvei og de hadde sterk tro på at behandlingen virket. En ublind studie legger til rette for pasient- og personellrelaterte bias relatert til forventning, utførelse og evaluering. Slike metodologiske mangler påfører studien bias som gjør det umulig å ta høyde for placeboeffekt i resultatene.

HTN-3 var designet for å imøtekomme de metodologiske manglene fra HTN-2. For å muliggjøre blinding i en eksperimentell studie er det nødvendig å behandle de to gruppene så likt som mulig, hvis ikke er sjansen stor for å bli avslørt av deltakerne underveis. HTN-3 brukte en jukse-operasjon på de deltakerne som ble randomisert til kontrollgruppen. Blindingen foregikk ved at alle deltakerne gjennomgikk nyreangiografi i henhold til standard

prosedyre, de fikk en kombinasjon av bevissthets-sedasjon, isolasjon av sanser (som bind for øyne og musikk på ørene) og de hadde mangel på kjennskap til prosedyredetaljer og forventet varighet. Alle deltakerne overnattet på sykehuset og gjennomgikk standard post-intervensjons prosedyrer. Blodtrykkmålingene ved kontrollene ble utført av blindet og trent helsepersonell (76).

Blinding av deltakerne i HTN-3 førte til at gruppene ble behandlet helt likt, bortsett fra selve ablasjonen som de ikke kunne vite om de fikk eller ikke. Gevinsten ved å innføre blinding og lik behandling av gruppene, er at en får mulighet til å skrelle bort bias ved sammenligning av gruppene. Bare ved å være med i studien og motta god pleie og tett klinisk oppfølging kan være nok til å øke medikamentetterlevelsen og dermed senke blodtrykket (den såkalte Hawthorne-effekten). Dessuten er det velkjent at en ny behandling som har forventet effekt vil gi en effekt basert på placebo. HTN-3's metodologisk design som tok høyde for slike bias gjorde studien bedre og mer rigorøs enn Symplicity HTN-2. Dermed gir resultatene fra HTN-3 sterkere evidens enn HTN 2.

Både Hawthorne- og placeboeffekten viste seg å gi utslag i HTN-3 da begge gruppene hadde nesten lik nedgang i blodtrykk på 6 måneders-kontrollen. Da studien ikke kunne finne signifikante forskjeller mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen ble det klart at den tilsynelatende effekten av RDN som hadde blitt vist i tidligere studier i beste fall var sterkt overdrevet, og i verste fall måtte tilskrives placebo.

Etter publikasjonen av HTN-2 oppsto RDN som en potensiell behandling mot terapieresistent hypertensjon og ble tatt i bruk klinisk i mer enn 80 land fordelt på Europa, Sør-Amerika, Australia og Canada (53). Nå, når vi vet resultatene fra HTN-3, er det lett å være etterpåklok og hevde at man ikke burde sette i gang med RDN i klinisk bruk før det forelå sterkere evidens. Men for å prøve å forstå hvordan, i det 21. århundre, evidens fra noen få små studier med suboptimale design overbeviste en stor majoritet av leger, forskere og beslutningstakere om at RDN var klar for klinisk bruk i stor skala, må vi se hele konteksten. Persu et. al (67) mener at det var forskjellige faktorer som bidro til distribusjonen av RDN i Europa: De nevner blant annet studienes sterke underliggende fundament som hadde støtte fra topp rangerte eksperter på sympatiske system, mangelen på nye medisiner innenfor hypertensjon og legemiddelfirmaers nedsalg fra hypertensjonsområdet, den dårlige forvaltningen av terapieresistent hypertensjon, entusiasmen hos intervensjons-kardiologer og radiologer på leting etter nye områder for utvikling, industriens nådeløse press på leting etter nye markeder

og mangelen på strenge reguleringer for introduksjon av utstyrsterapi i deler av Europa. Kritikerne av evidenstankegangen har fått rett i dette tilfelle angående at praksis blir forskningsstyrt heller enn forskningsbasert, og at industrien styrer forskningen ved å donere midler til forskning som har til hensikt å vise at deres utstyr virker, istedenfor å fokusere på forskning som viser *hvorfor* noe virker. Men dette understreker egentlig bare hvorfor det er nødvendig at vitenskapen, som andre samfunnsområder, er underlagt styring gjennom begrensninger og prioriteringer.

Denne forskningshistorien har blitt et lærebokeksempel på hvorfor samfunnet skal videreføre strenge krav og regler for hva som er god forskning og sterk evidens. God forskning er avhengig av god organisering og et hensiktsmessig regelverk, og organisasjoner som Cochrane og Kunnskapssenteret, som oppsummerer og formidler forskning, gjør en viktig jobb for å unngå at resultatene som er motivert av det uvitenskapelige får størst betydning når beslutninger for å øke kvalitet og pasientsikkerhet i helsetjenesten skal tas. For å unngå at denne historien gjentar seg i framtiden må vi ta innover oss en viktig lærepenge: Den mest lovende hypotesen, bygd på de beste meninger, bør testes med en solid metodologi; og kunnskapen må styrkes for å kunne ta i bruk evidens på en fruktbar måte, hvilket innebærer at profesjonsutøvere som skal lage retningslinjer og prosedyrer utdannes innen forskning og/eller læres opp i kunnskapshåndtering slik at forskningsresultater kan innhentes og leses kritisk før de eventuelt implementeres i klinisk praksis. Det går ikke an å være for eller imot evidens, evidensbasering og kunnskapsbasert praksis, men det er viktig å være bevisst evidenskonseptets begrensninger.

Når det er sagt, er det imidlertid også viktig å få frem at forskning trenger trygghet på at det er lov å ta feil. Vi lever i et kunnskapssamfunn som baserer praksis på evidens, og vi trenger å motivere folk til å være kreative. All forskning har utgangspunkt i at vi ønsker finne ut av noe, bekrefte noe vi antar er riktig, eller avkrefte teorier som eksisterer. Likevel kan vi aldri forutsi at de resultatene vi kommer frem til er de som vi i utgangspunktet ønsket oss, da ville det ikke vært forskning. Om et forskningsprosjekt kan føles mislykket fordi man ikke fikk de resultatene en antok å få, er det viktig å huske på at de resultatene som kommer fra «mislykket» forskning er like mye, eller noen ganger mer verdt enn forskning som gir de forventede resultatene. Samfunnet krever offentliggjøring av de fullstendige resultatene, uansett utfall, og det forutsetter en åpenhet og ærlighet fra forskernes side som innebærer at de ikke lar seg påvirke av finansieringskilden, oppdragsgiveren eller andre som kan ha interesse av resultatene. Trygghet på at det er lov å ta feil stimulerer til kreativitet og

kunnskapsutvikling, og den er vi avhengig av hvis vi skal fortsette å utvikle resultater som kan fremme god helse.

5.3 Konklusjon og avslutning

Denne oppgaven har valgt å fokusere på to budskap: et hovedbudskap som er svaret på problemstillingen, og et sekundært budskap som har fungert som et rammeverk og en kontekst for oppgaven. Som svar på problemstillingen kan en basere fire større konklusjoner på resultatene av denne studien. Den første konklusjonen er at behandlingsprosedyren RDN er en intervensjon som gir høy stråledose til pasient. ICRP har tidligere konkludert med at intervensjonsprosedyrer generelt er såkalt høydose undersøkelser (21), så det er ingen overraskelse. Men det poengterer imidlertid at det alltid under innføring av nye intervensjonsprosedyrer må fokuseres på pasientdoser som kan benyttes i en kost-nytte analyse i forhold til at intervensjonen er mer til nytte enn til skade for pasienten, i tråd med Strålevernforskriftens § 37 om berettigelse (24). Dessuten presiserer det viktigheten av å ha fokus på strålehygieniske tiltak som kan holde stråledosen så lav som mulig til det beste for pasienten, samt personale på lab som blir utsatt for spredt stråling.

Den andre konklusjonen er at behandlingsprosedyren RDN kan ha negative konsekvenser for nyrefunksjonen i form av lavere eGFR. Flere av de tidligere studiene har hevdet at den ikke har påvirket nyrefunksjonen, mens noen hevder det finnes for lite langsiktig dokumentasjon til å konkludere med noe (36). Nyrefunksjonen er uansett en viktig variabel å følge opp hos pasientene i etterkant av denne studien og ved fremtidige studier.

Den tredje konklusjonen er at RDN ikke viser en signifikant blodtrykkssenkende effekt 6 måneder etter intervensjon i denne studien, og hypotesen forkastes. Det er imidlertid observert betydelig blodtrykksreduksjon i ABT hos enkelttilfeller, og det viser seg at deres baseline karakteristika samsvarer med antydningene som kommer frem i Symplicity HTN-3 vedrørende responsfaktorene alder < 65 år og eGFR > 60 mL/min/1,73 m². Fremover blir det interessant å følge med studier som leter etter respondere som kan vise seg å ha stor effekt av behandlingen.

Den fjerde konklusjonen er at BMI ikke viser sammenheng med blodtrykkssenkning etter RDN, og hypotesen forkastes. BMI som overstiger 25 er vist å være en uavhengig risikofaktor som fører til høyere stråledose (29). Det var derfor i utgangspunktet også forventet at BMI

skulle ha en sammenheng med avgitt stråledose under intervensjonen. Med hensyn på Strålevernforskriftens § 37 om berettigelse var det av interesse å finne ut om BMI kunne være en avgjørende faktor som responderer på RDN, men resultatene viste ingen sammenheng, og det kan ikke konkluderes med at BMI er en avgjørende faktor. BMI viste heller ikke å ha en sammenheng med avgitt stråledose ved RDN. RDN som behandling kan dermed verken spesielt anbefales eller frarådes til pasienter med høy BMI med bakgrunn i resultatene fra denne studien.

Hensikten med å dra inn evidens i oppgaven kom som et resultat av at studien ble avbrutt etter at bare halvparten av deltakerne hadde blitt inkludert. Inklusjonen til studien ble stanset av etiske grunner da Symplicity HTN-3, som en stor RCT med solid design, feilet med å vise at RDN hadde effekt på hypertensjon, og forklarte at reduksjonen i blodtrykk som de tidligere studiene hadde vist, mest sannsynlig skyldtes placeboeffekt. Også den andre randomiserte studien, Oslo RDN study, viste signifikant bedre effekt av medikament justering enn RDN på hypertensjon.

Forskningshistorien rundt studien er en viktig del av oppgaven. RDN ble presentert som en revolusjonerende behandlingsmetode som potensielt kunne hjelpe millioner av mennesker, og flere land hadde allerede behandlet tusenvis av pasienter på dette grunnlaget. Det ble viktig å finne en forståelse for hvordan det kunne skje at en behandlingsstudie gikk fra bemerkelsesverdige gode resultater fra de første studiene, til å bli nesten forlatt da de negative resultatene fra HTN-3 ble publisert. Gjennomgangen og sammenligningen av Symplicity HTN-2 og HTN-3 ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekkliste for RCT, gjorde det mulig å bedømme studienes metodiske kvalitet. Konklusjonen var at Symplicity HTN-3 tok høyde for placeboeffekt ved å utføre blinding av gruppene, og dermed hadde den en metodologisk design som gjorde studien bedre og mer rigorøs enn Symplicity HTN-2. Denne erfaringen har bidratt til en lærepenge som setter fokus på at all forskning nødvendigvis ikke er god forskning, og at helsetjenesten trenger å bygge opp kunnskap blant profesjoner som utøver evidensbasert tjenesteytelse. Samfunnet kommer ikke unna at evidenstankegangen er avgjørende for å fortsette å utvikle kvaliteten i helsetjenesten. Regjeringen satser på forskning og høyere utdanning som skaper fornyelse i offentlig sektor og bedre og mer effektive velferds- helse- og omsorgstjenester, og sier at forskning i sykehusene og innføring av kunnskapsbasert praksis er avgjørende for kvalitetsutviklingen i spesialisthelsetjenesten. De legger dermed opp til at kompetanse på forskning og kunnskapshåndtering blant profesjoner i helsetjenesten skal økes, og det vil bidra til å skape bedre kvalitet i alle ledd. God forskning

gir bedre helse, og god forskning er avhengig av god organisering og et hensiktsmessig regelverk.

Når det gjelder fremtiden for pasienter som lider av hypertensjon, ser den ikke nødvendigvis så mørk ut som man skulle tro. Til tross for de skuffende forskningsresultatene som har blitt presentert angående behandlingsmetoden RDN, har det dukket opp interessante resultater fra de samme studiene som må etterfølges. Blant annet har det vist at man med en bedre utredning og oppfølging av pasientene antagelig vil kunne komme fram til kombinasjoner av medisiner som virker bedre for den enkelte (39), at mange av pasientene med terapiresistent hypertensjon faktisk ikke er resistente, men i stedet kanskje bare har høyt blodtrykk hos legen (hvit-frakk-blodtrykk), eller tar ikke medisinene som de har fått utskrevet (39). Den gjenværende gruppen, som kan synes å lide av sann behandlingsresistent hypertensjon, forskes det fortsatt på i tro om å finne avgjørende faktorer som responderer på RDN (58). Bedre metodologi og mer fokus på langsiktige bivirkninger vil i fremtiden gi svar på om RDN vil ha effekt som gir pasienten mer nytte enn skade, og om behandlingsmetoden godkjennes for klinisk bruk.

6 Litteraturliste

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
3. Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension--its identification and epidemiology. *Nature reviews Nephrology*. 2013;9(1):51-8.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 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). *European heart journal*. 2013;34(28):2159-219.
5. Johansen IH, Blinkenberg J, Arentz-Hansen C, Moen K. Hypertensjon <http://www.lvh.no>: Gyldendal Akademisk; 2012 [updated September 2012]. 4. utgave:[Available from: http://www.lvh.no/symptomer_og_sykdommer/hjerte_og_kar/hypertensjon.
6. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2004;27(3):193-202.
7. NHI. Årsaker til høyt blodtrykk [nhi.no](http://www.nhi.no): Norsk helseinformatikk; 2012 [updated 21.12.2012; cited 2011]. Available from: <http://nhi.no/seminarer/hypertensjon/pasientinformasjoner/hypertensjon-arsaker-7084.html>.
8. Qvarnstrom M, Wettermark B, Ljungman C, Zarrinkoub R, Hasselstrom J, Manhem K, et al. Antihypertensive treatment and control in a large primary care population of 21 167 patients. *Journal of human hypertension*. 2011;25(8):484-91.
9. 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. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
10. Roberie DR, Elliott WJ. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States? *Current opinion in cardiology*. 2012;27(4):386-91.
11. Polimeni A, Curcio A, Indolfi C. Renal sympathetic denervation for treating resistant hypertension. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2013;77(4):857-63.
12. Sørensen H, Fadl Elmula FEM, Kjeldsen SE, Brekke M, Gjønnes E, Hjørnholm U, et al. Renal sympatisk denervering ved terapieresistent hypertensjon. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2014;134(Nr 1):32-6.
13. Evelyn KA, Singh MM, Chapman WP, Perera GA, Thaler H. Effect of thoracolumbar sympathectomy on the clinical course of primary (essential) hypertension. A ten-year study of 100 sympathectomized patients compared with individually matched, symptomatically treated control subjects. *The American journal of medicine*. 1960;28:188-221.
14. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81.
15. Symplicity HTNI, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9.
16. Symplicity HTNI. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911-7.
17. Kunnskapsdepartementet. Meld. St. 7 (2014–2015)

- Langtidsplan for forskning og høyere utdanning 2015–2024 In: Kunnskapsdepartementet, editor. regjeringen.no: Regjeringen; 2014.
18. Helse-ogOmsorgsdepartementet. Forskning. In: Omsorgsdepartementet H-o, editor. regjeringen.no: Regjeringen; 2014.
 19. Kunnskapsbasert praksis [Internet]. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2015. Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/kunnskapsbasert-helsetjeneste/kunnskapsbasert-helsetjeneste>.
 20. Grimen H, Terum LI. Evidensbasert profesjonsutøvelse. Oslo: Abstrakt forlag; 2009.
 21. Icrp, Khong PL, Ringertz H, Donoghue V, Frush D, Rehani M, et al. ICRP publication 121: radiological protection in paediatric diagnostic and interventional radiology. *Annals of the ICRP*. 2013;42(2):1-63.
 22. Einstein AJ, Sanz J, Dellegrottaglie S, Milite M, Sirol M, Henzlova M, et al. Radiation dose and cancer risk estimates in 16-slice computed tomography coronary angiography. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2008;15(2):232-40.
 23. Koenig TR, Wolff D, Mettler FA, Wagner LK. Skin injuries from fluoroscopically guided procedures: part 1, characteristics of radiation injury. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;177(1):3-11.
 24. Lovdata. Forskrift om strålevern og bruk av stråling (Strålevernforskriften) Lovdata.no: Justisdepartementet; 2011. Available from: https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2010-10-29-1380#KAPITTEL_4.
 25. Bushong SC. Radiologic Science for Technologists: Physics, Biology and Protection 10 ed. St. Louis: Elsevier Mosby; 2012.
 26. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
 27. Scheurig-Muenkler C, Weiss W, Foert E, Toelle M, van der Giet M, Kroncke TJ, et al. Renal denervation for refractory hypertension - technical aspects, complications and radiation exposure. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2013;185(6):550-7.
 28. WHO. Obesity and overweight www.who.int: World Health Organization; 2015 [updated Januar 2,15]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
 29. Majewska N, Blaszk MA, Juszkat R, Frankiewicz M, Makalowski M, Majewski W. Patients' radiation doses during the implantation of stents in carotid, renal, iliac, femoral and popliteal arteries. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2011;41(3):372-7.
 30. Bryk SG, Censullo ML, Wagner LK, Rossman LL, Cohen AM. Endovascular and interventional procedures in obese patients: a review of procedural technique modifications and radiation management. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2006;17(1):27-33.
 31. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj*. 1996;312(7023):71-2.
 32. Ekeland TJ. Evidenstyraniet [Kronikk]. *dagensmedisin.no*: Bonnier Business Press AB; 2007 [21]. Available from: <http://www.dagensmedisin.no/debatt/evidenstyraniet/>.
 33. The Cochrane Collaboration [Internet]. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2015. Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/om-oss/internasjonalt-samarbeid/the-cochrane-collaboration>.
 34. Demaria AN. Reflections on renal denervation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(14):1452-3.
 35. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Bohm M, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012;126(25):2976-82.
 36. Persu A, Renkin J, Thijs L, Staessen JA. Renal denervation: ultima ratio or standard in treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):596-606.

37. Doumas M, Anyfanti P, Bakris G. Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension: a perspective. *Journal of hypertension*. 2012;30(5):874-6.
38. Howard JP, Nowbar AN, Francis DP. Size of blood pressure reduction from renal denervation: insights from meta-analysis of antihypertensive drug trials of 4,121 patients with focus on trial design: the CONVERGE report. *Heart*. 2013;99(21):1579-87.
39. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2014;63(5):991-9.
40. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Bohm M, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(10):901-9.
41. Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Bohm M, Hoppe UC. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1956-65.
42. Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Drug-resistant hypertensive patients responding to multielectrode renal denervation exhibit improved heart rate dynamics and reduced arrhythmia burden. *Journal of human hypertension*. 2014;28(10):587-93.
43. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Ditting T, Veelken R, Ewen S, et al. Improvement of albuminuria after renal denervation. *International journal of cardiology*. 2014;173(2):311-5.
44. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2011;123(18):1940-6.
45. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012;23(7):1250-7.
46. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(13):1163-70.
47. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *International journal of cardiology*. 2013;162(3):189-92.
48. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, et al. 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(4):559-65.
49. Schlaich MP, Straznicki N, Grima M, Ika-Sari C, Dawood T, Mahfoud F, et al. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *Journal of hypertension*. 2011;29(5):991-6.
50. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnlighTN I trial. *European heart journal*. 2013;34(28):2132-40.
51. Verloop WL, Vink EE, Voskuil M, Vonken EJ, Rookmaaker MB, Bots ML, et al. Eligibility for percutaneous renal denervation: the importance of a systematic screening. *Journal of hypertension*. 2013;31(8):1662-8.
52. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Fossum E, Brekke M, Gjonnaess E, Hjornholm U, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension after witnessed intake of medication before qualifying ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2013;62(3):526-32.
53. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *The New England journal of medicine*. 2014;370(15):1393-401.

54. Inc. M. Medtronic Announces U.S. Renal Denervation Pivotal Trial Fails to Meet Primary Efficacy Endpoint While meeting Primary Safety Endpoint tctmd.com: The Source for Interventional Cardiovascular News and Education; 2014 [cited 2014 January 12]. Available from: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=123265>.
55. Hartford J. St. Jude Medical CEO's Take on Failure of Medtronic's Hypertension Clinical Trial mddionline.com, cardiovascular: MDDI Medical Device and Diagnostic Industry; 2013 [cited 2014 January 13]. Available from: <http://www.mddionline.com/article/st-jude-medical-ceo%E2%80%99s-take-failure-medtronic%E2%80%99s-hypertension-clinical-failure>.
56. Sapoval M, Azizi M. Renal artery denervation for the treatment of resistant hypertension. Update after Medtronic announcement that its Symplicity HTN3 study failed to meet its primary efficacy end point. Diagnostic and interventional imaging. 2014;95(4):353-4.
57. Persu A, Jin Y, Azizi M, Baelen M, Volz S, Elvan A, et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. Journal of human hypertension. 2014;28(3):150-6.
58. Jin Y, Jacobs L, Baelen M, Thijs L, Renkin J, Hammer F, et al. Rationale and design of the Investigator-Steered Project on Intravascular Renal Denervation for Management of Drug-Resistant Hypertension (INSPiRED) trial. Blood pressure. 2014;23(3):138-46.
59. Persu A, Renkin J, Asayama K, O'Brien E, Staessen JA. Renal denervation in treatment-resistant hypertension: the need for restraint and more and better evidence. Expert review of cardiovascular therapy. 2013;11(6):739-49.
60. St.JudeMedical. IntErnational Long-term Follow-up Study of Patients With Uncontrolled HyperTension (EnligHTN II) clinicaltrials.gov: U.S. National Institutes of Health; 2012 [updated 22.09.14; cited 2012 19. september]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01705080?term=EnligHTN&rank=2>.
61. St.JudeMedical. EnligHTN™ Multi-Electrode Renal Denervation System - Video - Basket Expand St Jude Medical Newsroom: St Jude Medical; 2012. Available from: <http://media.sjm.com/newsroom/multimedia-gallery/video-gallery/default.aspx>.
62. St.JudeMedical. Introducing EnligHTN™ Multi-Electrode Renal Denervation System for the treatment of hypertension whichmedicaldevice.com: St Jude Medical; 2012. PDF brosjyre]. Available from: <http://www.whichmedicaldevice.com/uploads/files/2158-12%20EnligHTN%20brochure%20A4-ID-%20FINAL.pdf>.
63. St.JudeMedical. EnligHTN™ Multi-Electrode Renal Denervation System professional-intl.sjm.com: St. Jude Medical International; 2014 [updated 13.06.14]. Available from: <http://professional-intl.sjm.com/products/vas/renal-denervation/renal-denervation-system/enlightn-multi-electrode-renal-denervation-system>.
64. Siemens. Artis zee ceiling-mounted system eco healthcare.siemens.com: Siemens AG; 2010. Available from: <http://www.healthcare.siemens.com/refurbished-systems-medical-imaging-and-therapy/angiography-ecoline/artis-zee-ecoline/artis-zee-ceiling-mounted-eco>.
65. Legehåndbok NE. Glomerulær filtrasjonsrate, estimert nevro.legehandboka.no: Norsk helseinformatikk; 2013. Available from: <http://nevro.legehandboka.no/prover-og-svar/klinisk-kjemi/blodprover/estimert-gfr-egfr-16154.html>.
66. Bor D, Toklu T, Olgar T, Sancak T, Cekirge S, Onal B, et al. Variations of patient doses in interventional examinations at different angiographic units. Cardiovascular and interventional radiology. 2006;29(5):797-806.
67. Persu A, Jin Y, Fadl Elmula FE, Jacobs L, Renkin J, Kjeldsen S. Renal denervation after Symplicity HTN-3: an update. Current hypertension reports. 2014;16(8):460.
68. Persu A, Azizi M, Jin Y, Volz S, Rosa J, Fadl Elmula FE, et al. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? Journal of hypertension. 2014;32(12):2422-7; discussion 7.
69. Hansen HF, Rieper O. Evidensbevægelsens rødder, formål og organisering. In: Grimen H, Terum LI, editors. Evidensbasert profesjonsutøvelse. Oslo: Abstrakt forlag AS; 2009.
70. Ekeland TJ. Hva er evidensen for evidensbasert praksis? In: Harald G, Terum LI, editors. Evidensbasert profesjonsutøvelse. Oslo: Abstrakt forlag AS; 2009.

71. Ramsdal H. Fra kunnskap til organisatorisk praksis. In: Harald G, Inge TL, editors. Evidensbasert profesjonsutøvelse. Oslo: Abstrakt forlag AS; 2009.
72. Mediesenteret HiB. Trinnene i KBP kunnskapsbasertpraksis.no: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2012. Available from: <http://kunnskapsbasertpraksis.no/kunnskapsbasert-praksis/trinnene-i-kbp/>.
73. Wiig O. Ressursbruk til forskning i helseforetakene i 2013, hovedresultater og dokumentasjon regjeringen.no: NIFU, Nordisk institutt for studier av innovasjon, forskning og utdanning; 2014 [cited 2014]. Available from: <https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/sha/nifurapport2014.pdf>.
74. Høie B. Sykehustalen 2015 regjeringen.no: Helse og omsorgsdepartementet; 2015. Available from: <https://www.regjeringen.no/nb/aktuelt/sykehustalen-2015/id2357828/>.
75. Kunnskapssenteret. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. kunnskapssenteret.no: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013. Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/verktoy/attachment/167644?ts=14853cd7f31>
76. Bhatt DLK, D.E.; O'Neill, W.W. et. al. Supplementary Appendix nejm.org: The New England Journal of Medicine; 2014 [cited 2014]. Appendix]. Available from: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402670/suppl_file/nejmoa1402670_appendix.pdf

7 Vedlegg

7.1 Vedlegg 1

Forskningsprosjekt

Nyrearteriedenervasjon som behandling ved høyt blodtrykk

Vitenskapelig tittel:

IntErnational non-randomized, single-arm, long-term follow-up study of patients with uncontrolled HyperTensioN

Prosjektbeskrivelse:

I denne studien skal effekten av nyrearteriedenervasjon ved vanskelig regulerbar hypertensjon undersøkes nærmere. Foreløpige data tyder på at dette kan være god behandling for denne pasientgruppen. Behandlingen består i ablasjon ("destruksjon") av sympatiske nervefibrer som ligger rundt nyrearterien ved hjelp av radiofrekvensenergi tilført nyrearteriens innside via spesialkateter ført inn fra lysken. Ved ablasjon av sympatiske nervetråder er det foreløpige data som tyder på at betydelig blodtryksreduksjon kan oppnås, men større materialer er nødvendig i evaluering av metoden. Dette er en ikke-randomisert studie hvor alle som inkluderes behandles med metoden og følges prospektivt i 5 år. Ved St. Olavs hospital er det planlagt en egen substudie hvor MR av aorta blir utført for å studere effekter av metoden på aortaveggens stivhet. Hvis denne behandlingsmetoden viser seg å være så effektiv som foreløpige data tyder på kan dette bli et viktig terapeutisk tiltak ved hypertensjon.

(Prosjektleders prosjektbeskrivelse)

Ref. nr.: 2012/2147

Prosjektstart: 04.02.2013

Prosjektslutt: 04.02.2014

Behandlingsstatus: Under behandling

Prosjektleder: [Rune Wiseth](#)

Forskningsansvarlig(e): [St. Olavs hospital](#)

Initiativtaker: Oppdragsforskning

Finansieringskilder:

St. Jude Medical honorerer med 3280 Euro pr pasiente inkludert og fulgt opp i studien. Kontrakt med St. Jude Medical vil bli inngått med Unimed Innovation som lokal kontraktspartner. Det vil bli bedt om 20% overhead.

Forskningsdata: Mennesker

Utvalg: Pasienter/klienter

Forskningsmetode:: Statistiske (kvantitative) analysemetoder
Antall forskningsdeltakere (Norge): 30

Behandlet i REK

Dato **REK**

[22.08.2013](#) REK nord

[18.04.2013](#) REK nord

[10.01.2013](#) REK nord

7.2 Vedlegg 2

St. Jude Medical, Inc. Global Headquarters One St. Jude Medical Drive St. Paul, MN 55117 sjm.com Media Contact Denise Landry Tel: 972-309-8085 dlandry@sjm.com

EnligHTN RenalDenervation Clinical TrialsFact Sheet

Renal denervation represents an important area of research in the management of hypertension for the estimated one billion people globally¹ who live with this life-threatening condition. St. Jude Medical is conducting five renal denervation studies to add to the body of evidence supporting the potential of this new therapy.

EnligHTN I Trial – A prospective, multi-center clinical study of 46 patients in Australia and Greece treated for drug-resistant hypertension using the EnligHTN™ Multi-Electrode Renal Denervation System. Key Findings – EnligHTN I Trial: • Patients suffering from drug-resistant hypertension treated with the EnligHTN system has a safe, rapid and sustained drop in blood pressure • One year after treatment, patients experienced an average systolic blood pressure reduction of 27 mmHg

EnligHTN II Trial – Designed to expand on EnligHTN I research, the EnligHTN II trial is evaluating the safety and efficacy of the EnligHTN Multi-Electrode Renal Denervation System for patients with less severe forms of hypertension, specifically, blood pressure readings greater than 140 mmHg. This trial broadens the patient population to include those having uncontrolled hypertension for any reason. Started in January 2013, the EnligHTN II trial will include 500 patients at 40 sites in Europe and Australia. The observational study will evaluate the mean reduction in systolic blood pressure at six months across all patients post procedure and within sub-groups with varying degrees of kidney functionality.

EnligHTN III Trial – Announced in May 2013, the EnligHTN III trial is an international, non-randomized study evaluating the safety and performance of the next-generation EnligHTN Multi-Electrode Renal Denervation System. Advancements include the ability to deliver simultaneous ablations and an intuitive touch screen generator, potentially enabling faster procedure times for the treatment of hypertension. These features reduce the total ablation time from 24 minutes to four minutes. The EnligHTN III study will enroll up to 50 patients with drug-resistant, uncontrolled hypertension at sites in Australia and New Zealand.

EnligHTN IV Trial – The first U.S. based renal denervation study for St. Jude Medical, EnligHTN IV is a randomized, single-blind, controlled, multi-center trial demonstrating the safety and effectiveness of the EnligHTN Multi-Electrode Renal Denervation System in reducing systolic blood pressure when measured in an office setting. The study, announced in June 2013, will enroll approximately 590 patients between the ages of 18 and 80 with an office systolic blood pressure of 160 mmHg or greater, who are taking three or more antihypertensive medications including a diuretic. Study patients will be enrolled at up to 80 sites in the U.S. and Canada. This study is being conducted under an Investigational Device Exemption (IDE) from the U.S. Food and Drug Administration (FDA).

EnligHTNment Trial – The EnligHTNment trial is largest randomized, prospective clinical study ever conducted. The trial, announced in February 2013, is evaluating the long-term effects of renal denervation to see if the therapy also reduced the risk of heart attack, stroke, heart failure requiring hospitalization as well as cardiovascular death in patients with uncontrolled hypertension. The EnligHTNment trial will enroll approximately 4,000 patients globally at up to 150 sites.

Current Approvals In May 2012, the first-generation EnligHTN Multi-Electrode Renal Denervation System earned European CE Mark and was launched in several markets. The company also announced CE Mark approval of the next-generation EnligHTN system in August 2013. Featuring an advanced generator, the next-generation system delivers simultaneous ablations via the multi-electrode catheter, reducing total ablation time by more than 80 percent, from approximately 24 minutes to four minutes. The EnligHTN systems are not approved for use in the U.S.

¹ Pereira M, et al. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens.* 2009; 27(5):963-75.

Kearney PM, et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005; 365(9455):217-23.

7.3 Vedlegg 3

Kritisk vurdering - RCT, Undervisningsbruk

SJEKKLISTE FOR VURDERING AV EN RANDOMISERT KONTROLLERT STUDIE (RCT)

Målgruppe: studenter og helsepersonell
Hensikt: øvelse i kritisk vurdering

FØLGENDE FORHOLD MÅ VURDERES:

*Kan vi stole på resultatene?
Hva forteller resultatene?
Kan resultatene være til hjelp i praksis?*

Under de fleste spørsmålene finner du tips som kan være til hjelp når du skal svare på de ulike punktene.

Referanser:

- Guyatt G, Rennie D. User's Guides to the medical literature. A manual for evidence based clinical practice, second edition. JAMA & Archives Journals, AMA Press, 2008.
- Critical Appraisal Skills Programme. www.casp-uk.net

Dersom du skal skrive en systematisk oversikt viser vi til Håndboka "Slik oppsummerer vi forskning" og «Risk of bias tool» (kunnskapssenteret.no)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2014

KAN DU STOLE PÅ RESULTATENE?

<p>1. Er formålet med studien klart formulert?</p> <p><i>TIPS: Formålet kan være klart formulert med hensikt på</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Populasjonen som studeres • Tiltaket som gis • Sammenligningen som gjøres • Utfallene som vurderes 	<p>Ja</p> <p>O</p>	<p>Uklart</p> <p>O</p>	<p>Nei</p> <p>O</p>
<p>2. Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene ved bruk av tilfredsstillende randomiseringsprosedyre?</p> <p><i>TIPS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomiseringsprosedyren bør være beskrevet • Randomiseringsprosedyren er tilfredsstillende dersom den er skjult for den som fordeler (eks lukkede konvolutter, dataprogram, tabeller etc) • Se om gruppene er like ved oppstart av studien (etter randomisering) med hensyn til f.eks alder, kjønn, sosial klasse, smerter, funksjon (tabell for karakteristikkk ved baseline) 	<p>Ja</p> <p>O</p>	<p>Uklart</p> <p>O</p>	<p>Nei</p> <p>O</p>
<p>3. Ble alle deltakerne gjort rede for ved slutten av studien?</p> <p><i>TIPS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Var det stort frafall, - og var frafallet likt fordelt i gruppene? • Er grunner for frafallet beskrevet? • Er frafallet tatt hensyn til i analysen? • Ble alle deltakerne i studien analysert i den gruppen de ble randomisert til (intention to treat)? 	<p>Ja</p> <p>O</p>	<p>Uklart</p> <p>O</p>	<p>Nei</p> <p>O</p>
<p>4. Ble deltakere, helsepersonell og utfallsmål blindet mht. gruppetilhørighet?</p> <p><i>TIPS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Det er ikke alltid mulig å blinde deltagere og helsepersonell (de som gir tiltaket) – men man bør vurdere om blinding var mulig. • Subjektive utfallsmål (for eksempel smerte eller funksjon) har økt risiko for bias, hvis ikke blinding. • Den som måler utfallet kan som regel blindes. 	<p>Ja</p> <p>O</p>	<p>Uklart</p> <p>O</p>	<p>Nei</p> <p>O</p>

<p>5. Var gruppene like ved starten av studien?</p> <p><i>TIPS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Andre faktorer kan påvirke resultatene, f.eks alder, kjønn og sosial klasse. 	<p>Ja O</p>	<p>Uklart O</p>	<p>Nei O</p>
<p>6. Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som evalueres?</p> <p><i>TIPS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventuelle tilleggstiltak bør unngås eller være like i gruppene som sammenlignes. • For å unngå forskjellsbehandling, er det beskrevet om tiltakene ble gjennomført i forhold til en protokoll? 	<p>Ja O</p>	<p>Uklart O</p>	<p>Nei O</p>

HVA FORTELLER RESULTATENE?

<p>7. Hva er resultatene?</p> <p><i>TIPS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvilke utfall ble målt? • Er det primære utfallet klart spesifisert? • Hva er effektestimatet for de ulike utfallsmålene? Kan gis som gjennomsnitt (mean), middelværdi (median), prosent, Relativ Risiko, Numbers needed to treat (NNT) etc. • Er det en viktig forskjell mellom gruppene? • Kan du oppsummere resultatene for de viktigste utfallene i én setning? 	
<p>8. Hvor presise er resultatene?</p> <p><i>TIPS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Er det oppgitt konfidensintervaller eller p-verdier? • Se på bredden av konfidensintervallet i forhold til minimal viktig effekt. 	

KAN RESULTATENE VÆRE TIL HJELP I MIN PRAKSIS ?

<p>9. Kan resultatene overføres til praksis?</p> <p><i>TIPS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Er personene som er inkludert i denne studien representative for de du møter i egen praksis? • Er tiltaket detaljert nok beskrevet og gjennomførbart? • Er tiltaket akseptabelt for brukerne? 	<p>Ja</p> <p>O</p>	<p>Uklart</p> <p>O</p>	<p>Nei</p> <p>O</p>
<p>10. Ble alle viktige utfallsmål vurdert i denne studien?</p> <p><i>TIPS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenk på om utfallsmålene er relevante dersom du er en pasient, pårørende, politiker, ekspert eller kliniker • Ble utfallene målt med pålitelige målemetoder? 	<p>Ja</p> <p>O</p>	<p>Uklart</p> <p>O</p>	<p>Nei</p> <p>O</p>
<p>11. Er fordelene verdt ulemper og kostnader?</p> <p><i>TIPS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Er nytten av tiltaket verdt kostnadene og eventuelle bivirkninger? • Støttes resultatene i en systematisk oversikt? 	<p>Ja</p> <p>O</p>	<p>Uklart</p> <p>O</p>	<p>Nei</p> <p>O</p>

UTREGNING AV EFFEKTESTIMATER

		Utfall JA (syk)	Utfall NEI (frisk)
Intervensjon	Y	a	b
Kontroll	X	c	d

Risiko for utfall:

$$Y = a/(a+b)$$

$$X = c/(c+d)$$

Relativ risiko/Risk Ratio (RR)

Relativ risiko (RR) er ratioen mellom de to risikoene:
(Risikoen i intervensjongruppen delt på risikoen i kontrollgruppen)

$$RR = Y/X$$

Odds Ratio (OR):

Odds Ratio (OR) er sjansen (oddsen) for et utfall i intervensjonsguppen dividert med sjansen for det samme utfallet i kontrollgruppen.

$$OR = (a/b)/(c/d)$$

Relative Risk Reduksjon (RRR)

Relativ risikoreduksjon er prosent reduksjon i risiko i intervensjonsguppen sammenlignet med kontrollgruppen

$$RRR : 1-RR = 1-Y/X \times 100 \%$$

Absolutt Risk Reduksjon (ARR)

Differansen mellom risikoen for et utfall i intervensjonsguppen minus risikoen for et utfall i kontrollgruppen

$$ARR = Y-X$$

Number needed to treat (NNT)

Antall som må behandles for å oppnå én hendelse

$$NNT = (100/ARR) \times 100 \%$$

