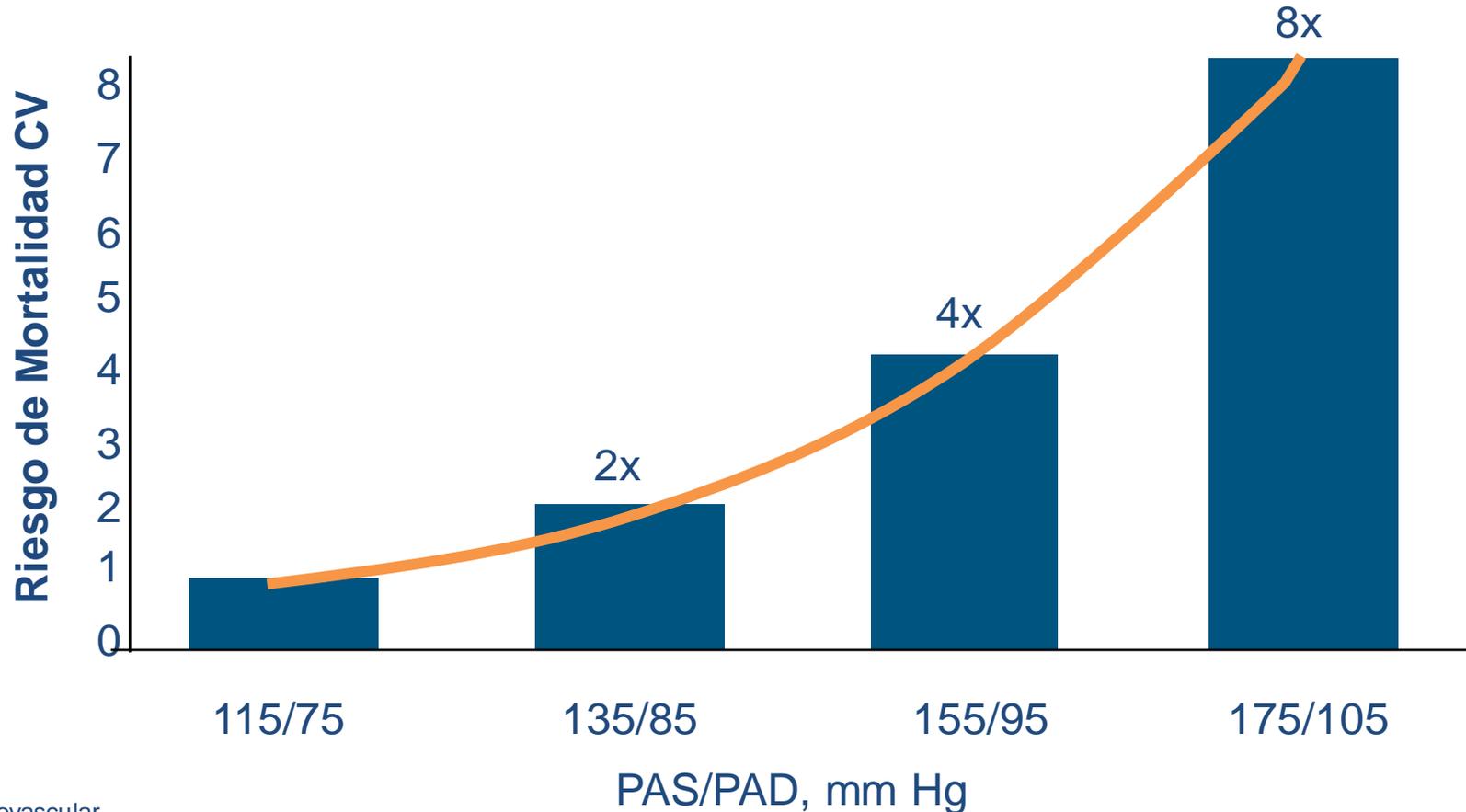


XVIII SOLACI 2012
Mexico City, Aug 8-10, 2012

Catheter-based renal denervation: technical aspects and its immediate, short and long-term effects

- Horst Sievert, Ilona Hofmann,
- Undine Pittl, Laura Vaskelyte
- CardioVascular Center Frankfurt,
- Frankfurt, Germany

El Riesgo de Mortalidad Cardiovascular se Duplica Con Cada Aumento de 20/10 mm Hg en la PA*



CV = cardiovascular.

PAS = presión arterial sistólica.

PAD = presión arterial diastólica.

*En pacientes entre 40 y 69 años de edad (período de estudio de 10 años), con PA inicial de 115/75 mm Hg.

Lewington S, et al. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.

Aún Pequeños Descensos de la PA Reducen el Riesgo de Mortalidad CV

- Metanálisis de 61 estudios de observación prospectivos
- 1 millón de adultos (40-89 años; 70% en Europa, 20% en América del Norte o Australia, 10% en Japón o China)
- 12.7 millones de años-persona

Descenso de 2 mm Hg en la media de PAS en consultorio



Reducción del 10% del riesgo de mortalidad por accidente cerebrovascular

Reducción del 7% del riesgo de mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica

SBP = presión arterial sistólica.

Lewington S, et al. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.

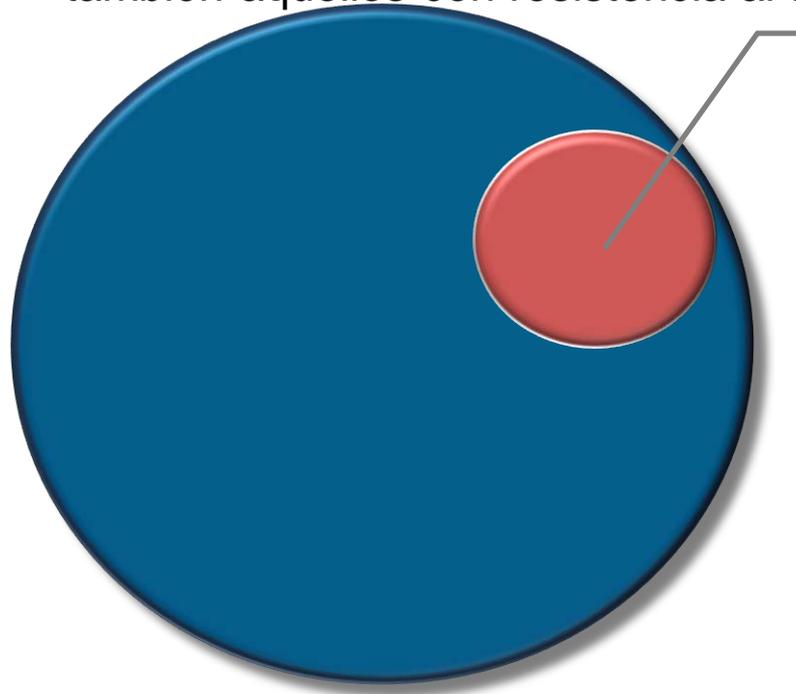
Definición de Hipertensión Resistente

Hipertensión No Controlada

- Incluye a todos los pacientes que no logran controlarse la PA con el tratamiento, incluso aquellos que realizan regímenes de tratamiento insuficientes, aquellos con baja adherencia, aquellos con hipertensión secundaria no detectada, así como también aquellos con resistencia al tratamiento¹

Hipertensión Resistente

- La PA que se mantiene por sobre del objetivo a pesar de cumplir con **dosis completas** de ≥ 3 antihipertensivos de diferentes clases; idealmente, 1 de los 3 agentes debe ser un diurético¹
 - El plan de tratamiento debe incluir la atención a medidas de estilo de vida²
- Incluye los pacientes que logran controlarse la PA pero requieren ≥ 4 antihipertensivos para lograr el control¹



1. Calhoun DA, et al. *Circulation*. 2008;117:e510-e526.

2. Mancia G, et al. *Eur Heart J*. 2007;28:1462-1536.

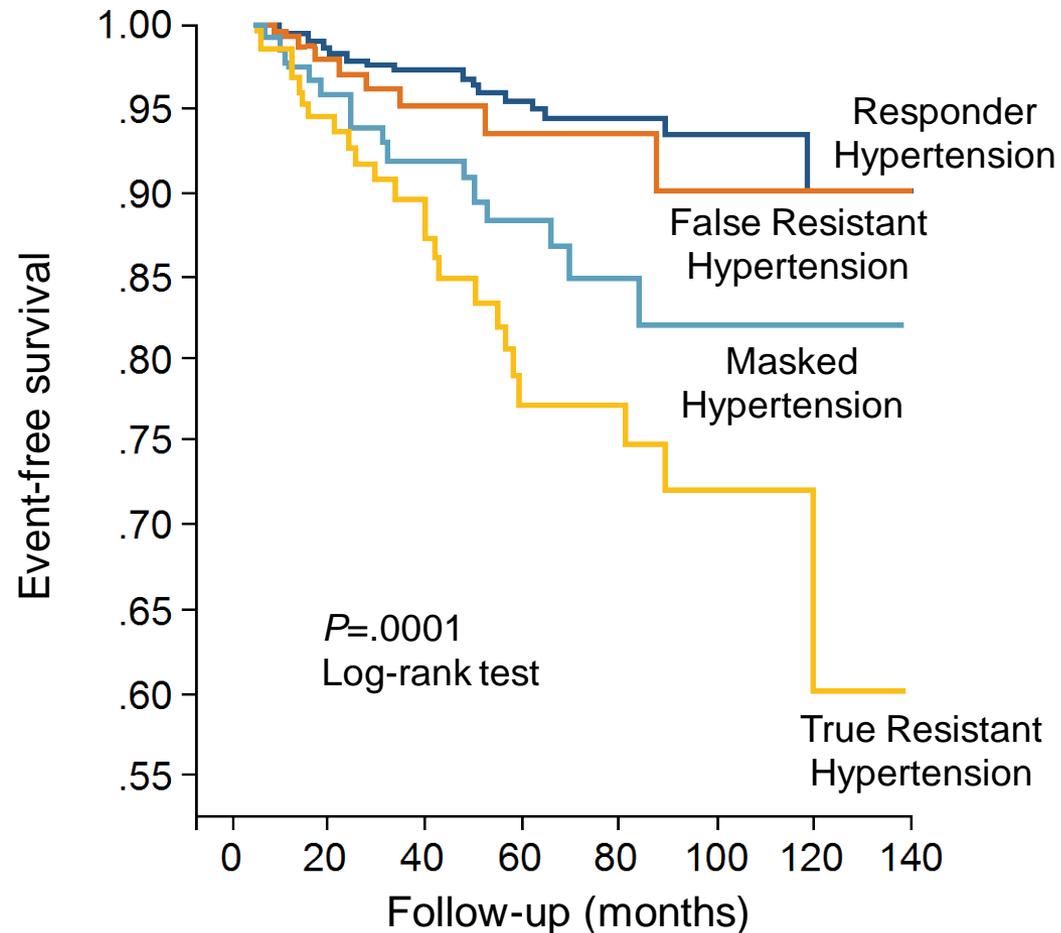
Definiciones universales?

Formal definitions vary worldwide, but consistently **include failure to achieve BP goal on an optimized 3-drug regimen** (usually including a diuretic)

United States		Europe	
<p>JNC 7 (2003)¹ Failure to reach BP goal in patients who are adhering to full doses of an appropriate 3-drug regimen that includes a diuretic</p>	<p>AHA (2008)² BP that remains above goal despite concurrent use of 3 antihypertensive agents of different classes (ideally, one of which is a diuretic, and all agents are optimized)</p>	<p>ESH (2007)³ BP $\geq 140/90$ mm Hg despite treatment with at least 3 drugs (including a diuretic) in adequate doses and after exclusion of spurious hypertension such as isolated office hypertension and failure to use large cuffs on large arms</p>	<p>BHS (2011)⁴ Someone whose BP is not controlled to $< 140/90$ mm Hg, despite optimal or best-tolerated doses of third-line treatment</p>

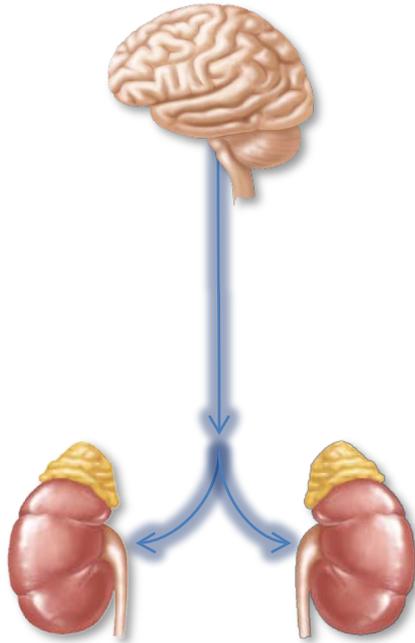
AHA=American Heart Association; BHS=British Hypertension Society;
 BP=blood pressure; ESH=European Society of Hypertension; JNC=Joint National Committee
 1. Chobanian AV et al. *JAMA*. 2003;289:2560-2572; 2. Calhoun DA et al. *Circulation*.
 2008;117:e510-526; 3. Mancia G et al. *J Hypertens*. 2007;25:1751-1762;
 4. National Clinical Guideline Centre. Available at:
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12167/54727/54727.pdf>. Accessed Nov 19 2011.

Los pacientes con verdadera hipertension resistente, presentan dramaticos incrementos de eventos Cardiovasculares



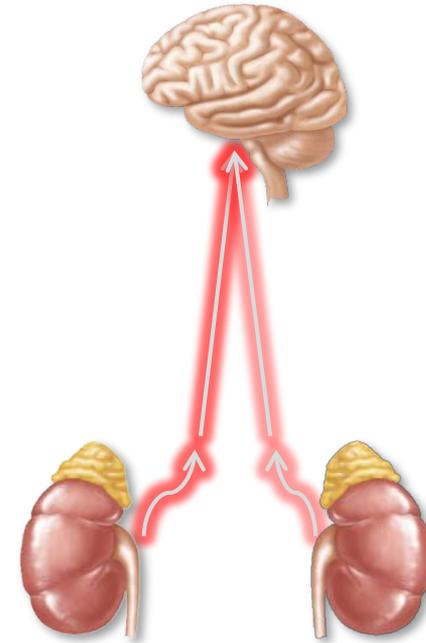
Nervios Renales y el SNS

Nervios Simpáticos Eferentes



Las señales simpáticas del SNC modulan la fisiología de los riñones

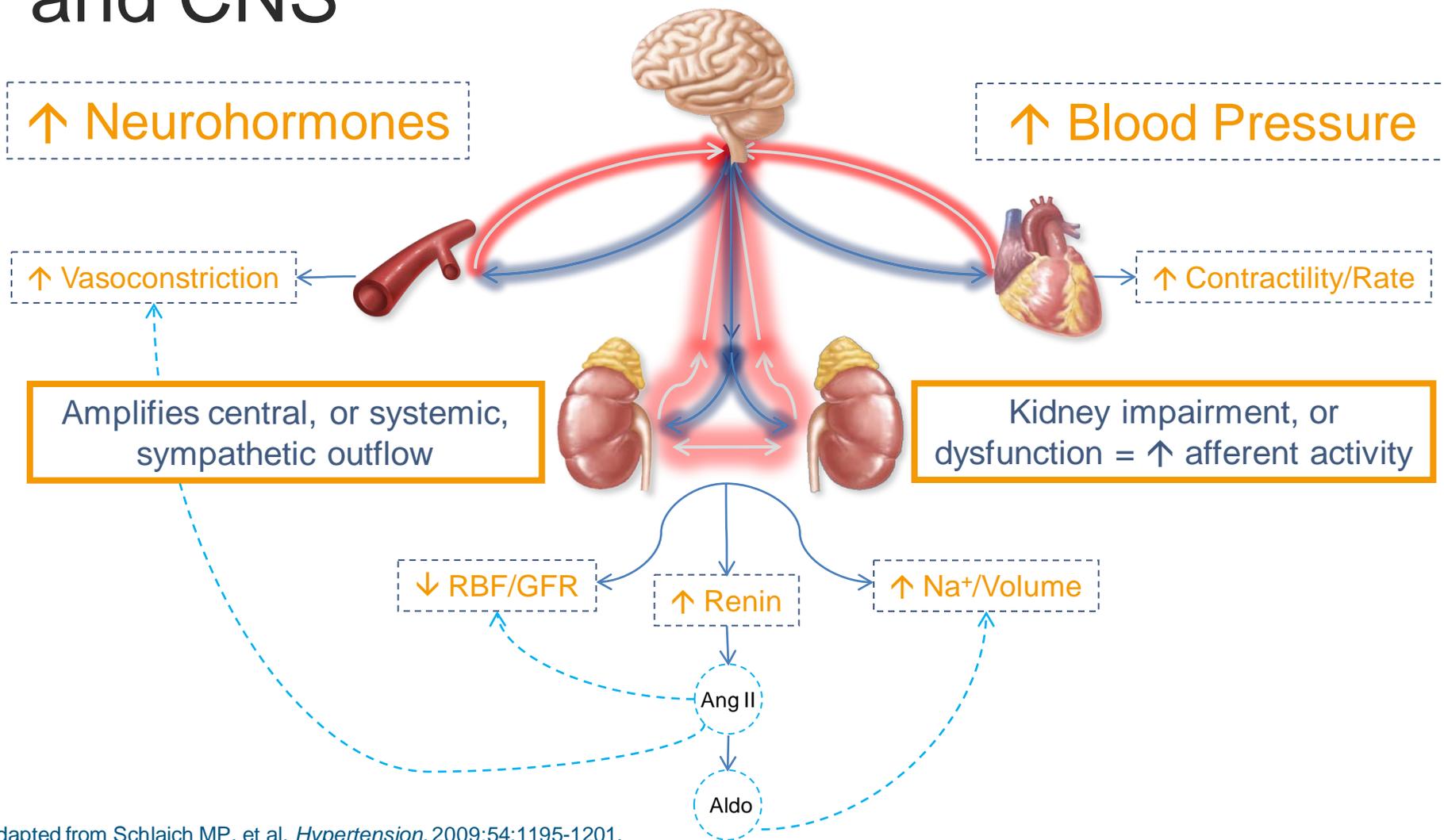
Nervios Simpáticos Renales Aferentes



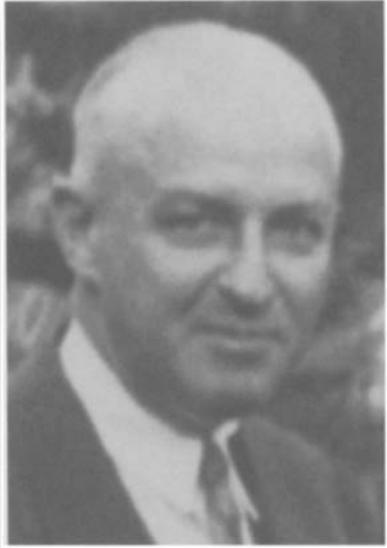
El riñón es una fuente de actividad simpática central, dado que envía señales al SNC

Crosstalk Between Renal Nerves and CNS

—→ Eferente
—→ Aferente



Simpatectomía: Un Precedente Quirúrgico Temprano



THE JOURNAL

of the **American Medical Association**

Published Under the Auspices of the Board of Trustees

VOL. 152, NO. 16

CHICAGO, ILLINOIS
COPYRIGHT, 1953, BY AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

AUGUST 15, 1953

SPLANCHNICECTOMY FOR ESSENTIAL HYPERTENSION

RESULTS IN 1,266 CASES

Reginald H. Smithwick, M.D.

and

Jesse E. Thompson, M.D., Boston

THE EFFECTS OF PROGRESSIVE SYMPATHECTOMY ON BLOOD PRESSURE

BRADFORD CANNON

From the Laboratories of Physiology in the Harvard Medical School

Received for publication March 24, 1931

THE BRITISH JOURNAL OF SURGERY

1952

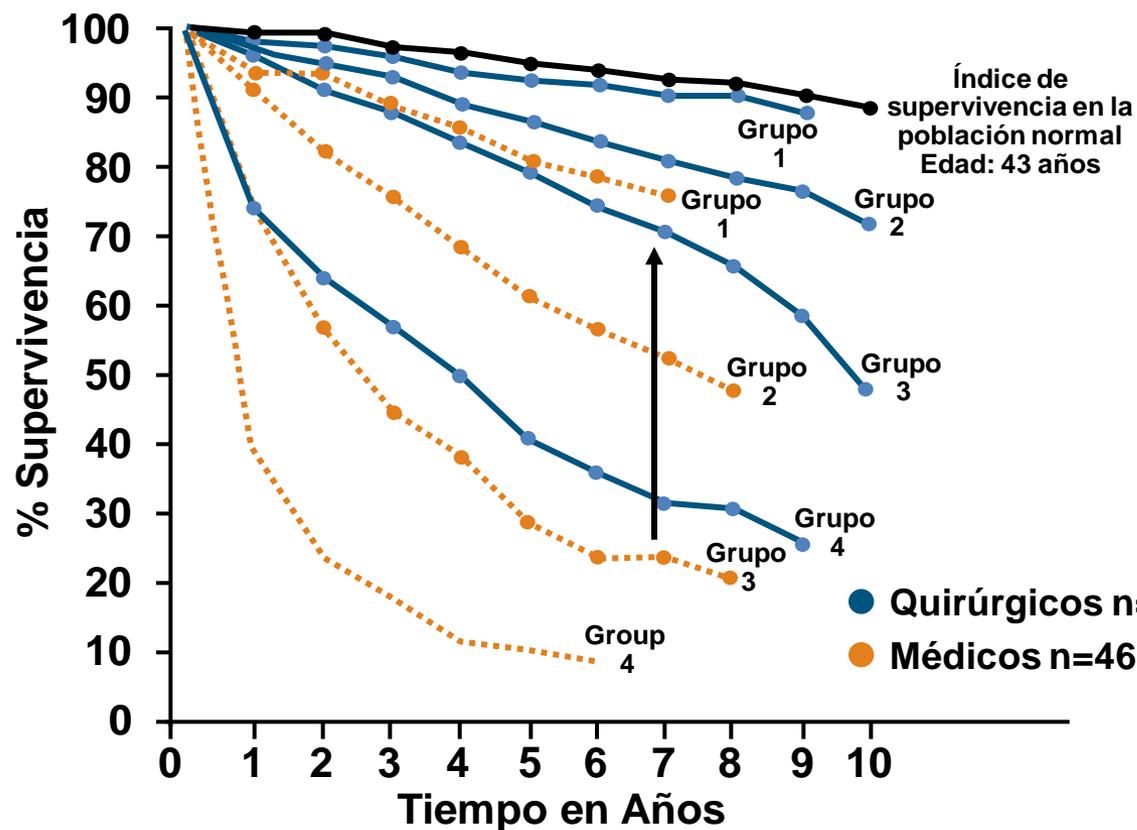
SYMPATHECTOMY IN THE TREATMENT OF BENIGN AND MALIGNANT HYPERTENSION*

A REVIEW OF 76 PATIENTS

By C. J. LONGLAND AND W. E. GIBB

Foto del Dr. Smithwick reproducida con permiso de la JAMA.

La Simpatectomía Quirúrgica en la Hipertensión Esencial Produce un Efecto Favorable en la Supervivencia¹



- **Grupo 1:** Pacientes con PA persistentemente elevada, mínimo/ningún cambio en la retina ni anomalías en los nervios cerebrales, cardíacos o renales
- **Grupos 2-4:** Pacientes con aumento de enfermedades cardiovasculares

Sin embargo, la simpatectomía quirúrgica se asoció con morbilidades significativas²

1. Adaptado y reproducido con permiso de Smithwick RH, Thompson JE. *JAMA*. 1953;152:1501-1504.

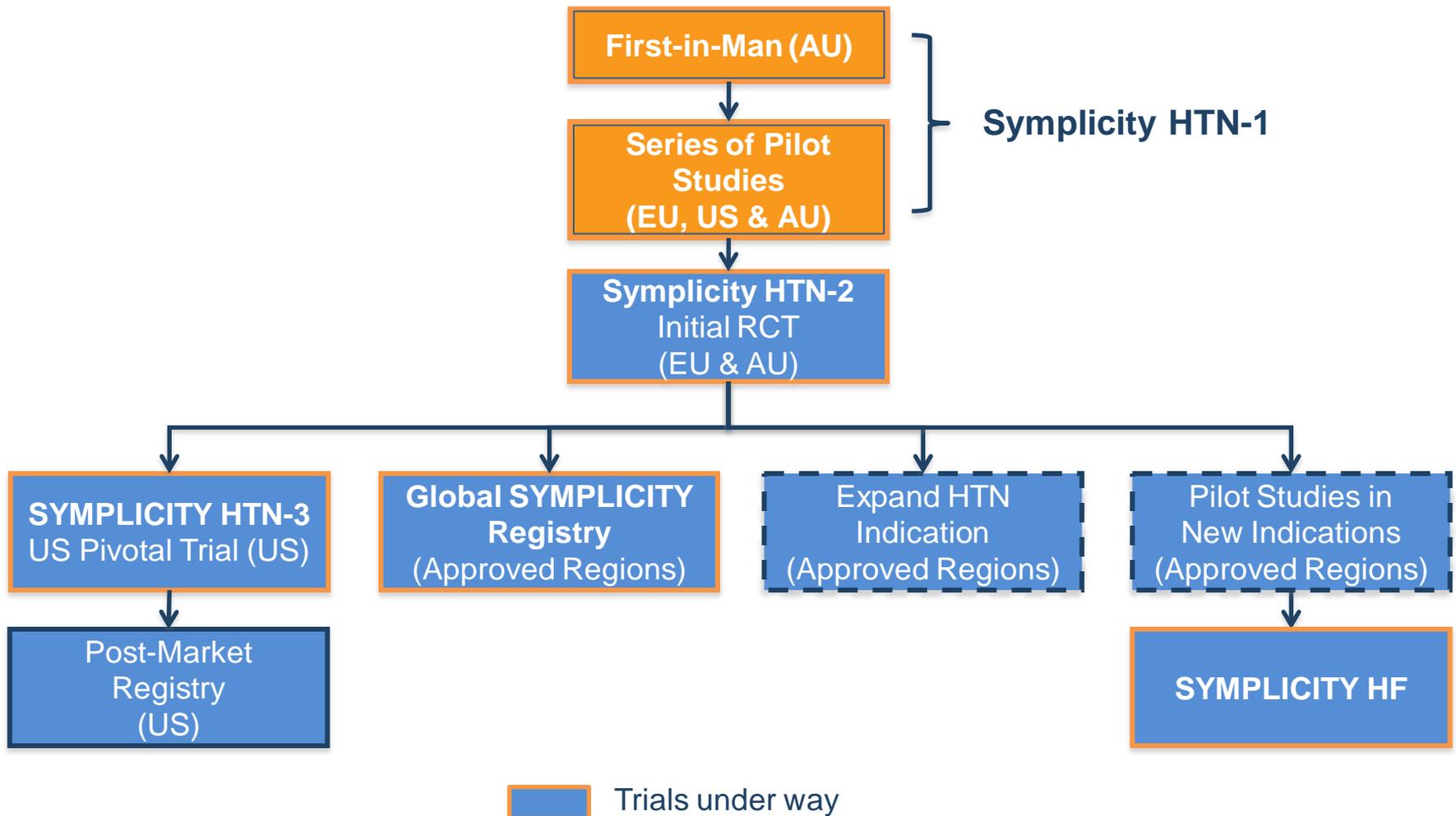
2. Gewirtz JR, et al. *Cardiol J*. 2011;18:97-102.

Denervación Renal con Symplicity: Un Nuevo Enfoque Terapéutico

- Recientemente, se demostró que la denervación renal mediante un novedoso enfoque (ablación percutánea con catéter por radiofrecuencia) reduce significativamente la PA en pacientes con hipertensión resistente¹⁻³
- Se observó que el procedimiento es simple y seguro con mínima cantidad de eventos adversos relacionados con el procedimiento^{2,3}
- La denervación renal con catéter puede representar un avance significativo en el control de la hipertensión resistente

1. Schlaich MP, et al. *Hypertension*. 2009;54:1195-2001.
2. Symplicity HTN-2 Investigators. *Lancet*. 2010;376:1903-1909.
3. Symplicity HTN-1 Investigators. *Hypertension*. 2011;57:911-917.

SYMPPLICITY Clinical Trial Program follows over 5000 patients across multiple indications



Symplicity HTN-1

THE LANCET

Volume 373 · Number 9671 · Pages 1223-1310 · April 11-17, 2009

www.thelancet.com

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

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

Lancet. 2009;373:1275-1281

Hypertension

Celebrating 30 Years: 1979 to 2009

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension

Durability of Blood Pressure Reduction Out to 24 Months

Symplicity HTN-1 Investigators*

Hypertension. 2011;57:911-917.

Initial Cohort – Reported in the *Lancet*, 2009:

- First-in-man, non-randomized
- Cohort of 45 patients with resistant HTN (SBP \geq 160 mmHg on \geq 3 anti-HTN drugs, including a diuretic; eGFR \geq 45 mL/min)
- 12-month data

Expanded Cohort* – This Report (Symplicity HTN-1):

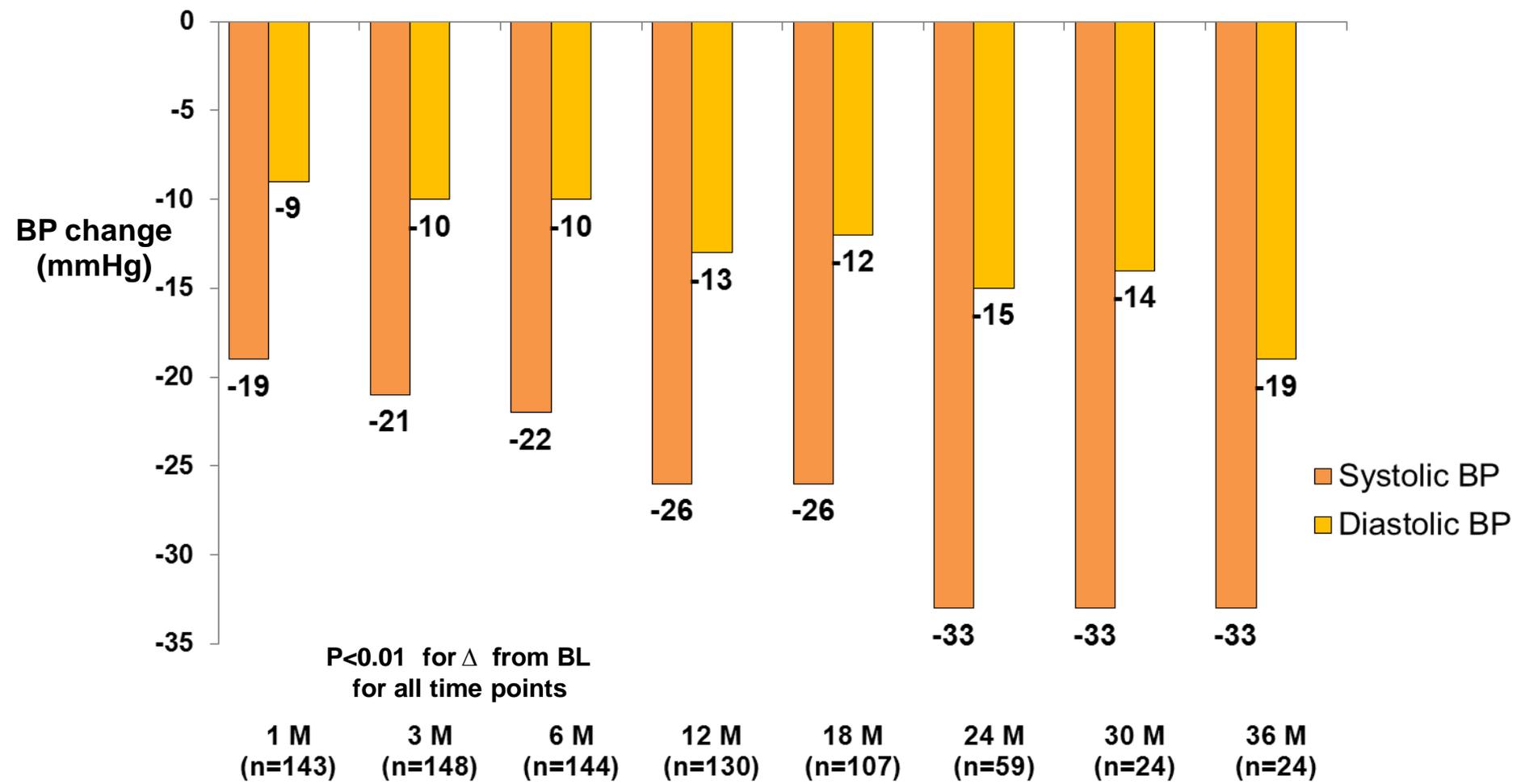
- Expanded cohort of patients (n=153)
- 36-month follow-up

*Expanded results presented at the *American College of Cardiology Annual Meeting 2012* (Krum, H.)

Baseline Patient Characteristics (n=153)

Demographics	Age (years)	57 ± 11
	Gender (% female)	39%
	Race (% non-Caucasian)	5%
Co-morbidities	Diabetes Mellitus II (%)	31%
	CAD (%)	22%
	Hyperlipidemia (%)	68%
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	83 ± 20
Blood Pressure	Baseline BP (mmHg)	176/98 ± 17/15
	Number of anti-HTN meds (mean)	5.1 ± 1.4
	Diuretic (%)	95%
	Aldosterone blocker(%)	22%
	ACE/ARB (%)	91%
	Direct Renin Inhibitor	14%
	Beta-blocker (%)	82%
	Calcium channel blocker (%)	75%
	Centrally acting sympatholytic (%)	33%
	Vasodilator (%)	19%
Alpha-1 blocker	19%	

Symplicity HTN-1: BP Reductions through 3 years



*Expanded results presented at the American College of Cardiology Annual Meeting 2012 (Krum, H.)

Symplicity HTN-2

THE LANCET

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

SymplicityHTN-2 Investigators*

Lancet. 2010;376:1903-1909.

- **Purpose:** To demonstrate the effectiveness of catheter-based renal denervation for reducing blood pressure in patients with uncontrolled hypertension in a prospective, randomized, controlled, clinical trial
- **Patients:** 106 patients randomized 1:1 to treatment with renal denervation vs. control
- **Clinical Sites:** 24 centers in Europe, Australia, & New Zealand (67% were designated hypertension centers of excellence)

Symplicity HTN-2 Trial

- Treatment-resistant HTN population
- BL OBP 178/97 mmHg
- 49 RDN, 51 Control
- Age 58 years
- BMI 31 kg/m²
- 40% with Diabetes
- eGFR 77*
- Avg # meds 5.2
- RDN and Control groups generally well-matched

Inclusion Criteria:

- Office SBP \geq 160 mmHg (\geq 150 mmHg with type II diabetes mellitus)
- Stable drug regimen of 3+ more anti-HTN medications
- Age 18-85 years

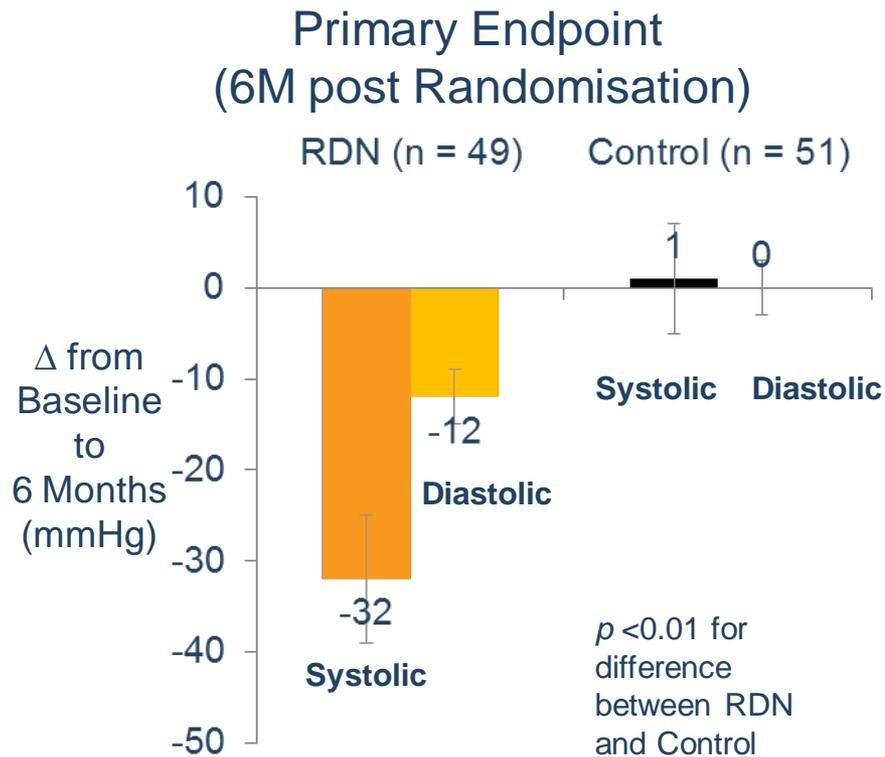
Exclusion Criteria:

- Hemodynamically or anatomically significant renal artery abnormalities or prior renal artery intervention
- eGFR $<$ 45 mL/min/1.73m² (MDRD formula)
- Type 1 diabetes mellitus
- Contraindication to MRI
- Stenotic valvular heart disease for which reduction of BP would be hazardous
- MI, unstable angina, or CVA in the prior 6 months

*MDRD, ml/min/1.73m²

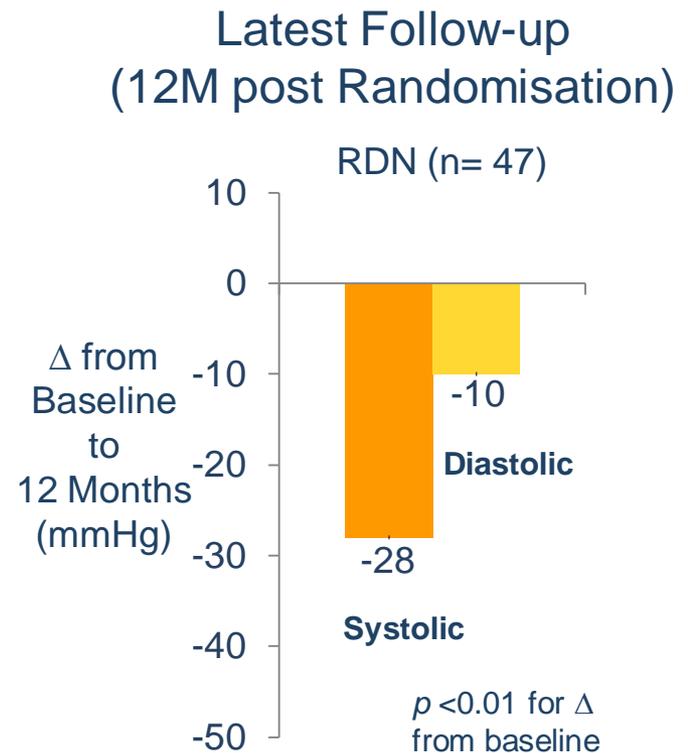
Symplicity HTN-2 Investigators. *Lancet*. 2010;376:1903-1909.

Symplicity HTN-2: Primary Endpoint and Latest Follow-up



Primary Endpoint:

- 84% of RDN patients had ≥ 10 mmHg reduction in SBP
- 10% of RDN patients had no reduction in SBP



Latest Follow-up:

- Control crossover (n = 35): -24/-8 mmHg (Analysis on patients with SBP ≥ 160 mmHg at 6 M)

Guidelines/Consensus Statements on Renal Denervation are Available

United Kingdom¹

Joint Societies Statement on Renal Denervation for Resistant Hypertension. The Joint UK Societies' Consensus Statement on Renal Denervation for Resistant Hypertension.



Steering Group: Mark Caulfield¹ (Chair), Mark de Belder², Trevor Cleveland³, David Collier⁴, John Deanfield⁵, Huon Gray⁶, Charles Knight⁷, Melvin Lobo⁸, Matthew Matson⁹, Jon Moss¹⁰, Neil Poulter¹¹, Iain Simpson¹², Charles Tomson¹³, Bryan Williams¹⁴.

On behalf of the British Hypertension Society¹, the British Cardiovascular Intervention Society², the British Society for Interventional Radiology³, National Institute for Clinical Outcomes Research⁴, the British Cardiovascular Society⁵, and the Renal Association⁶.

This statement was developed with the guidance and advice from patients who had undergone this procedure at Barts and The London NIHR Cardiovascular Biomedical Research Unit and are members of the Patients and Public Engagement Group. The Joint UK Societies wish to express their thanks to Mr John Bold and Mr Anthony Henry.

This statement is intended to be read alongside NICE IP 418.
<http://guidance.nice.org.uk/IPG418>

Issue 1: Live on web 26th January 2012
Final version.

Any correspondence to:
Professor Mark Caulfield MScFRCG
Director of the William Harvey Research Institute
Director of Barts and The London NIHR Cardiovascular Biomedical Research Unit
Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London,
Charterhouse Square, London EC1M 6BQ.
Tel: +44 (0)2078823402, Fax: +44(0)2078823400 Email: m.j.caulfield@qmul.ac.uk
<http://www.whri.qmul.ac.uk/index.html>

Germany²

REVIEW ARTICLE Treatment Strategies for Resistant Arterial Hypertension

Felix Mahfoud¹, Frank Himmel², Christian Ukena, Herbert Schunkert, Michael Böhm, Joachim Weil

SUMMARY

Background: Resistant hypertension is defined as blood pressure above the target range set by current guidelines despite the concurrent use of three or more antihypertensive drugs of different classes, including a diuretic, at their maximum or highest tolerated doses. This problem affects 5% to 15% of all hypertensive patients and is thus commonly seen by both primary care physicians and specialists.

Methods: Review of current guidelines and pertinent literature revealed by a selective Medline search.

Results: The treatment of resistant hypertension is multifactorial, involving systematic identification of secondary causes of hypertension as well as the exclusion of spurious or non-pharmacological treatment. Non-pharmacological treatment includes weight loss, dietary salt restriction, exercise, and abstinence from alcohol. Drug treatment consists of an individualized combination of antihypertensive agents with different mechanisms of action. Activation of the sympathetic nervous system is considered to be a major element in the pathogenesis of resistant hypertension; a new in the renal tract treatment, selective denervation of the renal sympathetic nerves, results in clinically relevant and sustained blood pressure reduction in ca. 64% of the patients undergoing the procedure in a meta-analysis of office systolic blood pressure by 32 mm Hg and by 12 mm Hg at six months ($p < 0.001$). Among the 206 patients who underwent this procedure in the setting of published studies, 5 had complications; these included paraneurial aneurysm of the femoral artery and dissection of the renal artery during the introduction of the ablation catheter.

Conclusion: The treatment of resistant hypertension is interdisciplinary and multifactorial. The new and promising option of interventional renal sympathetic denervation can be considered for patients whose high blood pressure is inadequately controlled with medication.

► Key Messages:

Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(43): 725-31. DOI:10.1055/s-0012-011-0725

Key Words: Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(43): 725-31. DOI:10.1055/s-0012-011-0725

¹Both authors contributed equally to the preparation of this manuscript.

Deutsches Ärzteblatt International | *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(43): 725-31

MEDICINE

W Polscelin Poland

Kardiologia Polska
2011; 69: 1112-1208-1211
ISSN 0022-9032

Stanowisko grupy ekspertów w sprawie zabiegów przezskórnej denerwacji nerek w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce

Catheter-based renal sympathetic denervation for the treatment of resistant arterial hypertension in Poland – experts consensus statement

Adam Witkowski¹, Andrzej Januszewicz², Jacek Imieli³, Krzysztof Nawliczewicz⁴, Zbigniew Opolski⁵, Olgierd Rowiński⁶, Jerzy Sadowski⁷, Dariusz Dudek⁸, Leszek Bryniarski⁹, Robert J. Gai¹⁰, Marcin Adamczak¹¹, Stefan Grajek¹², Jacek Kądziała¹³, Aleksander Pielichowski¹⁴, Maciej Nowicki¹⁵

¹Klinika Kardiologii, Angiologii Interventionalnej, Instytut Kardiologii, Warszawa; ²Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa; ³Odział Wewnętrzny Nefrologii, Międrzyński Szpital Specjalistyczny, Warszawa; ⁴Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Gdańskie Uniwersyteckie Centrum Diagnostyki i Leczenia; ⁵Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa; ⁶Zakład Radiologii i Diagnostyki, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa; ⁷Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków; ⁸Wrocławski Uniwersytecki Szpital Uniwersytecki, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków; ⁹Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków; ¹⁰Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Międrzyński Szpital Specjalistyczny, Warszawa; ¹¹Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii, Szpital Uniwersytecki, Łódź; ¹²Klinika Kardiologii, Uniwersytecki Szpital, Warszawa; ¹³WIA Auda.

WSTĘP

Dnia 15 czerwca 2011 r. w Warszawie odbyło się spotkanie ekspertów w dziedzinie kardiologii, hipertensjologii, nefrologii, chorób wewnętrznych, radiologii i kardiochirurgii poświęcone zabiegom przezskórnej (przezskórnemu) denerwacji nerek (PDN) w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego (ONT). Celem spotkania było zapoznanie się z dotychczasowym stanem wiedzy na temat metod diagnostycznych i terapii prawdziwie opornego nadciśnienia tętniczego, określenie roli i znaczenia zabiegów PDN w leczeniu ONT, próba zdefiniowania kwalifikacji grupy docelowej pacjentów z ONT w Polsce, którzy mogliby zostać poddani zabiegowi PDN, oraz omówienie strategii postępowania mającego na celu wprowadzenie zabiegów PDN „do praktyki” świadcząc gwarantowanym w Polsce.

DEFINICJA, WYSTĘPOWANIE, DIAGNOSTYKA I FARMAKOTERAPIA ONT

Zagadnienie ONT jest w ostatnich latach problemem o rosnącym znaczeniu klinicznym, m.in. ze względu na stosunkowo wysoką częstość występowania w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze. Należy odnotować coraz większą liczbę opracowań dotyczących tego zagadnienia, które ukazują się na łamach czasopism medycznych, znacząco po-

głębiając wiedzę o częstości występowania, przyczynach następowanych ONT. Obecnie najczęściej stosowana tradycyjna definicja określa ONT jako sytuację, w której mimo stosowania w odpowiednich dawkach i we właściwym schemacie co najmniej 3 leków hipertensyjnych z wykorzystaniem diuretyku, nie udaje się obniżyć ciśnienia tętniczego do pożądaných wartości [1-4].

Należy jednak odnotować, że ostatnio zaprezentowano inne określenie, zgodnie z którym opornicę na terapię oznacza konieczność przyjmowania 4 i więcej leków hipertensyjnych w celu zapewnienia kontrolnego ciśnienia tętniczego. Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i w Europie wskazują na skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego – dotychczasowe badania wskazują na redukcję na wyższym poziomie występowania udarów mózgu i innych powikłań powiązanych z układem sercowo-naczyniowym [1-4].

Wydłużenie ONT osiągnięte postępowaniem farmakologicznym metodą kombinowanej terapii ciśnienia tętniczego i stosowania pomiarów domowych – umożliwia to potwierdzenie prawdziwej opornicę i wykluczenia rzekomej [1-4].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski, Klinika Kardiologii i Angiologii Interventionalnej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-038 Warszawa, tel.: +48 22 34 34 172, fax: +48 22 34 34 556, e-mail: wolkowski@ibp.p.lodz.pl

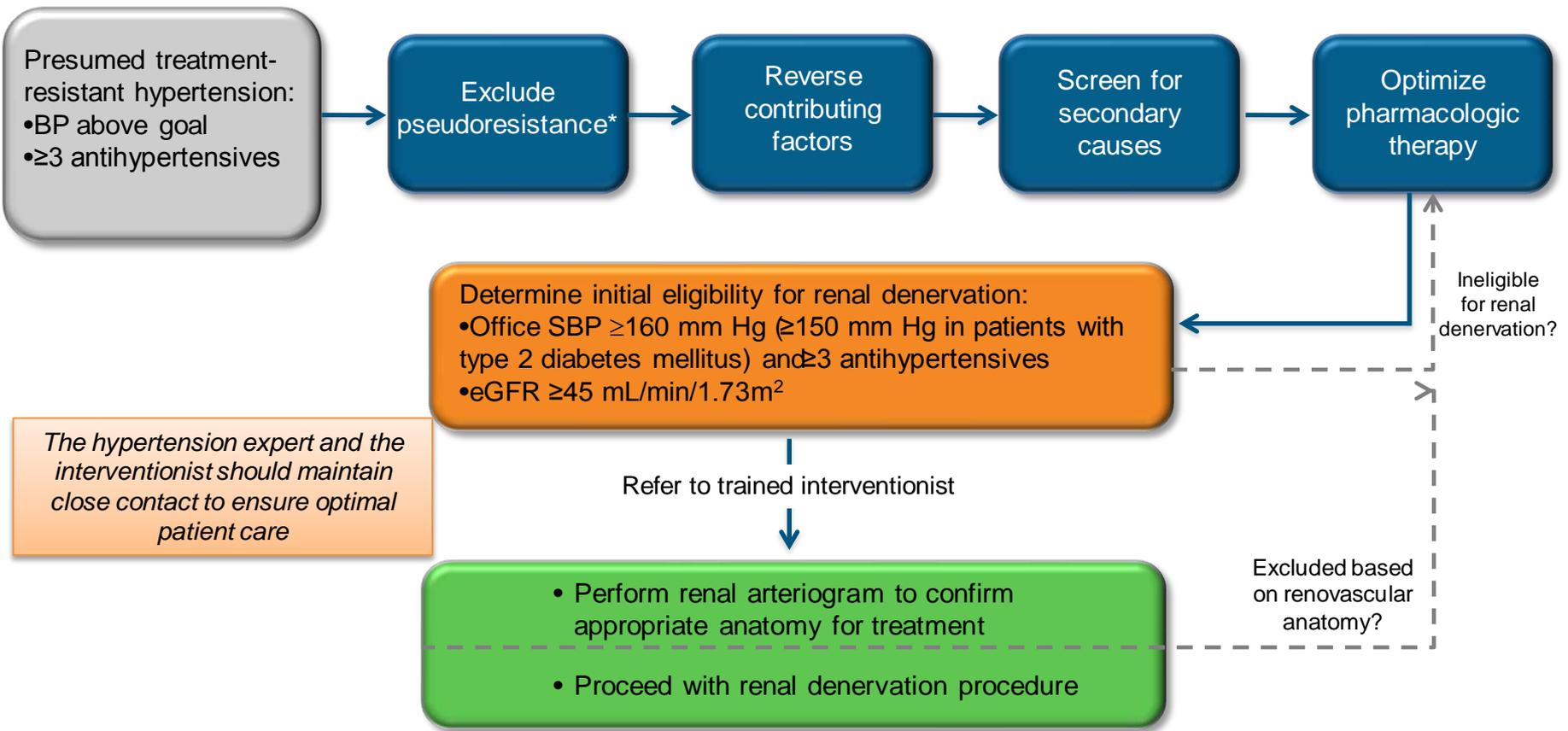
Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

www.kardiologiapolska.pl

CKD=chronic kidney disease; OSA=obstructive sleep apnea.

1. Caulfield M et al. Available at <http://www.bhsoc.org/docs/Joint-UK-Societies-Summary-on-Renal-Denervation.pdf>;
2. Mahfoud F et al. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;136:2418;
3. Witkowski A et al. *Kardiologia Polska*. 2011;69:1208-1211.

Appropriate Renal Denervation Patient Selection Requires a Systematic Approach



*Work up should include 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to exclude white-coat effect.
 Calhoun DA, et al. *Circulation*. 2008;117:e510-e526.
 Mahfoud F, et al. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011;136:2418;doi:10.1055/s-0031-1272580.

SYMPPLICITY HTN-3 US / FDA monitored trial

■ Study Design

- Multi-center, prospective, blinded, randomized controlled trial

■ Study Objective

- To demonstrate that catheter-based renal denervation is a safe and effective treatment for uncontrolled hypertension

■ Study Population

- Uncontrolled hypertension population
 - SBP ≥ 160 mmHg despite maximally tolerated doses of ≥ 3 antihypertensive medication classes
 - Without significant renal impairment (eGFR > 45 mL/min)
- 530 randomized subjects at 60 sites
 - Randomization (2:1)
 - All patients maintained on baseline meds for 6 months

Global SYMPLICITY Registry

■ Study Design

- Prospective, non-interventional Registry
 - Follow-up schedule per standard of care

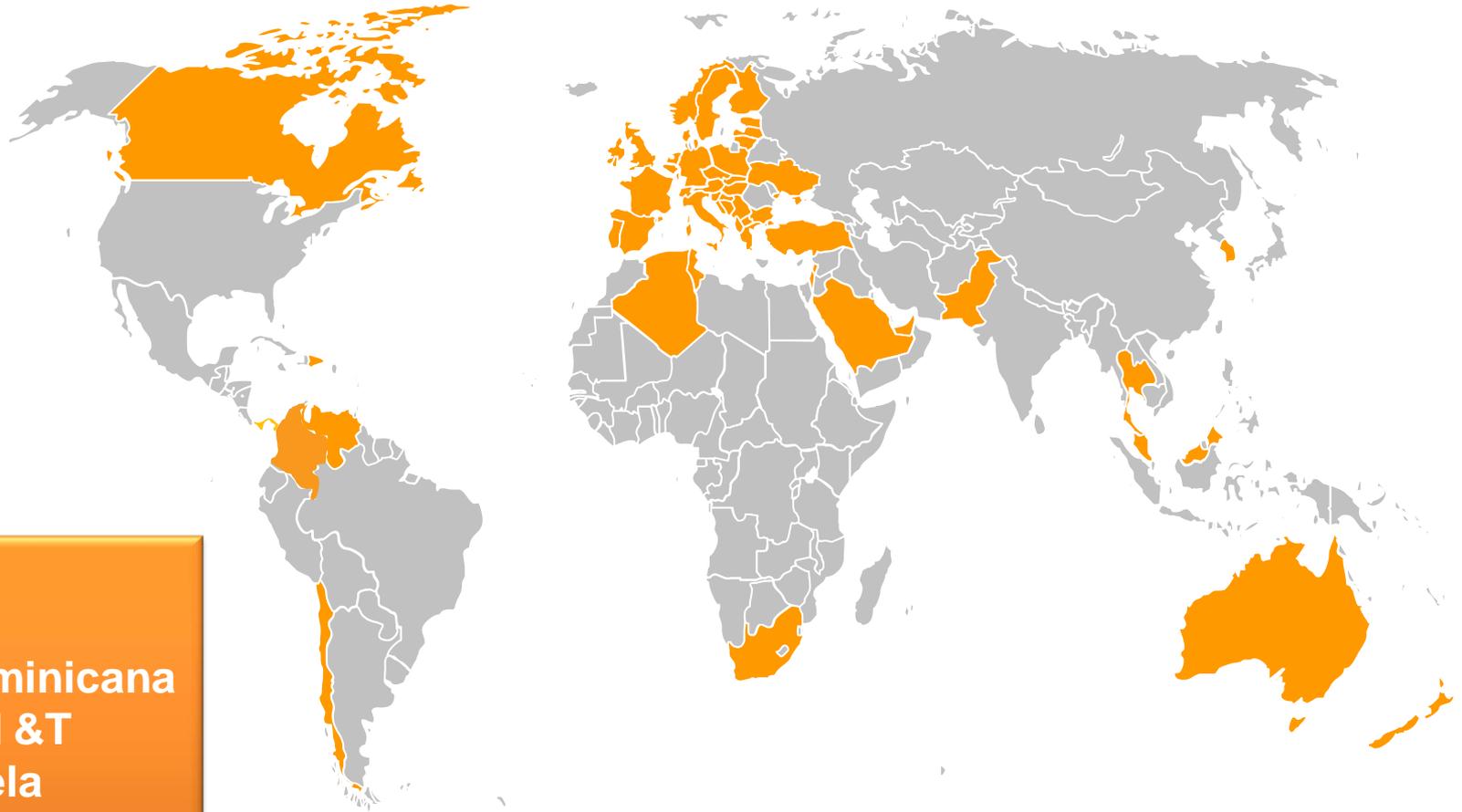
■ Study Objective

- Evaluate safety in a large real world population of patients treated with renal denervation using a Medtronic market-released Symplicity™ device

■ Study Population

- Patients scheduled for renal denervation using market-released Medtronic Symplicity™ System
- All indications (analysis populations to be defined in statistical plans)
- Consecutive enrollment of 5,000 patients at up to 200 sites worldwide

Países donde el Sistema Symplicity™ está disponible



Chile
Panama
Rep.Dominicana
Trinidad &T
Venezuela
Colombia
Argentina

- Muchas Gracias

