



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

0530.2016133821

Datum 5 december 2016  
Betreft Renale denervatie bij therapieresistente essentiële hypertensie

Geachte mevrouw Schippers,

Sinds 1 januari 2012 bestaat de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis dat binnen een bepaalde periode gegevens over de effectiviteit van de interventie worden verzameld.

De tweede interventie die u voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket betreft renale denervatie bij therapieresistente essentiële hypertensie. Per 1 januari 2017 loopt de voorwaardelijke toelating van deze zorg af. Tijdens de periode van voorwaardelijke toelating zijn ook internationale RCT's, naast de aan de voorwaardelijke toelating gekoppelde Nederlandse RCT, uitgevoerd naar de effectiviteit van renale denervatie middels radiofrequente ablatie bij patiënten met therapieresistente hypertensie.

De resultaten van de Sympathy-studie zijn onlangs bekend geworden. Het Zorginstituut heeft beoordeeld of de zorg, gelet op de resultaten, voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Onze conclusie is dat renale denervatie bij therapieresistente hypertensie niet aan dat criterium voldoet, omdat niet is aangetoond dat de toevoeging van deze behandeling aan de gebruikelijke behandeling een klinisch relevante effect geeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling alleen. De behandeling bij de betreffende indicaties behoort daarom niet tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Voor een verdere toelichting van het standpunt verwijzen wij u naar de bijlage bij deze brief.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
Voorzitter Raad van Bestuur

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

mw. dr. H. Schelleman  
T +31 (0)20 797 8320

**Onze referentie**

2016133821

**Bijlage**

Renale denervatie bij  
therapieresistente essentiële  
hypertensie

## **Renale denervatie bij therapieresistente essentiële hypertensie**

Datum 28 november 2016  
Status Definitief

## Colofon

Volgnummer	2016068481 [zaaknummer 2011043943]
Contactpersoon	mevr. dr. H. Schelleman mevr. mr. P.C. Staal
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van VWS

# Inhoud

## Colofon—2

## Samenvatting—5

### **1 Inleiding—7**

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Centrale Vraag—7

### **2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9**

- 2.1 De procedure in vogelvlucht—9
  - 2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg—9
  - 2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
  - 2.1.3 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10

### **3 Voorwaardelijke toelating van renale denervatie—11**

- 3.1 Eerdere beoordeling door het Zorginstituut—11
- 3.2 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Zvw—11
- 3.3 Voorwaardelijke toelating renale denervatie—12

### **4 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'—13**

- 4.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet—13
  - 4.1.1 Beschrijving aandoening—13
  - 4.1.2 Prevalentie—13
  - 4.1.3 Spontaan beloop en ernst van de ziekte—13
  - 4.1.4 Diagnose—14
  - 4.1.5 Gebruikelijke behandeling van therapieresistente hypertensie—14
  - 4.1.6 Rationale renale denervatie—14
- 4.2 Richtlijnen—16
- 4.3 Beoordelingsstappen—17
- 4.4 Zoeken en selecteren van evidence/informatie—17
  - 4.4.1 PICO(T) en passend onderzoeksprofiel—18
  - 4.4.2 Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst—19
  - 4.4.3 Scoping PICO(T), onderzoeksprofiel en klinische relevantiegrens—19
  - 4.4.4 Zoekstrategie en selectie relevante informatie—20
    - 4.4.4.1 Zoekstrategie—20
    - 4.4.4.2 Resultaten literatuursearch (RCTs)—20
    - 4.4.4.3 Beschrijving studies—21
- 4.5 Beoordelen van effectiviteit: resultaten op de cruciale uitkomstmaten en gradering van de kwaliteit van het bewijs—22
  - 4.5.1 Toepassing GRADE-methode—22
    - 4.5.1.1 Risk of bias—22
    - 4.5.1.2 Cruciale uitkomstmaten bij 6 maanden follow-up—22
    - 4.5.1.3 Cruciale uitkomstmaten na ten minste 2 jaar follow-up—27
    - 4.5.1.4 Discussie—28
- 4.6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—29
  - 4.6.1.1 Bespreking relevante aspecten—29
  - 4.6.1.2 Gunstige en ongunstige effecten, grootte van de effecten—29
  - 4.6.1.3 Overige overwegingen—29
  - 4.6.2 Conclusie—30

### **5 Beoordelingsproces en standpunt—31**

- 5.1 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—31
- 5.2 Raadpleging partijen—31
- 5.2.1 Reacties conceptstandpunt—31
- 5.3 Standpunt Zorginstituut Nederland—32

## **6 Consequenties voor de praktijk—33**

- 6.1 Vervallen voorwaardelijke toelating en negatief standpunt—33
- 6.2 Implementatie standpunt: nieuwe en lopende behandeltrajecten—33
- 6.3 Overige aandachtspunten—33
- 6.4 Financiële paragraaf—34
- 6.5 Evaluatie en monitoring—34

### **Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving—35**

### **Bijlage 2 – Zoekstrategie search—36**

### **Bijlage 3 – Overzicht geïncludeerde RCTs voor het bepalen van het korte termijn behandel-effect—37**

### **Bijlage 4 – Overzicht geëxcludeerde studies voor het bepalen van het korte termijn behandel-effect—41**

### **Bijlage 5 – Overzicht uitgangswaarde in de interventie-arm en controle-arm van de geïncludeerde studies—43**

### **Bijlage 6 – Standpunten / richtlijnen van andere organisaties—44**

### **Bijlage 7 – Additionele analyses—47**

### **Bijlage 8 – Sympathy onderzoeksresultaten en systematische review**

### **Bijlage 9 – Reacties partijen**

## Samenvatting

Sinds 1 januari 2012 heeft de minister van VWS de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis dat binnen een bepaalde periode gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de interventie worden verzameld. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld.

Per 1 januari 2013 heeft de minister van VWS voor een periode van 4 jaar renale denervatie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van therapieresistente hypertensie.

Tijdens de periode van voorwaardelijke toelating zijn ook internationale RCT's, naast de aan de voorwaardelijke toelating gekoppelde Nederlandse RCT, uitgevoerd naar de effectiviteit van renale denervatie middels radiofrequente ablatie bij patiënten met therapieresistente hypertensie. Op basis van de systematische review gebaseerd op de beschikbare resultaten is het Zorginstituut tot de conclusie gekomen dat renale denervatie bij patiënten met therapieresistente essentiële hypertensie op dit moment niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. De overwegingen die aan deze conclusie ten grondslag liggen zijn als volgt:

hoewel het risico op (ernstige) complicaties laag lijkt en er hoogstwaarschijnlijk een bloeddrukverlagend effect optreedt die over tenminste 2 jaar lijkt te beklijven, is de bloeddrukverlaging te marginaal om te kunnen spreken van een klinisch relevant effect.

De behandeling bij de betreffende indicatie behoort daarom niet tot de verzekeren prestatie van de Zvw.

Consequentie van het vervallen van de voorwaardelijke toelating tot het basispakket en ons standpunt is dat de behandeling per 1 januari 2017 niet langer ten laste van de basisverzekering dient te worden vergoed.



# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Sinds 1 januari 2012 heeft de minister van VWS de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis dat binnen een bepaalde periode gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de interventie worden verzameld. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld.

Per 1 januari 2013 heeft de minister van VWS renale denervatie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode van vier jaar (dus tot 1 januari 2017) voor de behandeling van therapieresistente hypertensie onder de voorwaarde dat onderzoek wordt gedaan naar de (kosten)effectiviteit ervan. De aanleiding om hiertoe te besluiten was in het kort als volgt. In het verleden heeft de voorganger van ons instituut, het CVZ, gesteld dat de behandeling niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', doordat er onvoldoende goede methodologische studies waren én de gegevens over het behandelingseffect op de lange termijn te beperkt waren. De behandeling mocht daarom niet vanuit de basisverzekering vergoed worden. Dit leidde tot bezwaren omdat de behandeling in 2011-2012 al erg gewild was bij patiënten en zorgaanbieders. Het CVZ vond de behandeling op basis van de beschikbare data wel veelbelovend. Daarom hebben wij renale denervatie bij de genoemde indicatie voorgesteld voor voorwaardelijke toelating. De minister heeft ons advies destijds overgenomen.

Tijdens de periode van voorwaardelijke toelating zijn verschillende RCT's, waaronder de aan de voorwaardelijke toelating gekoppelde Nederlandse RCT, uitgevoerd naar de effectiviteit van de betreffende interventie middels radiofrequente ablatie bij patiënten met therapieresistente essentiële hypertensie. Op 26 juli 2016 hebben wij van de onderzoeksgroep de resultaten van de Nederlandse RCT ontvangen, alsmede een actuele systematische review van de internationale literatuur (zie bijlage 8). Wij hebben op basis hiervan opnieuw een oordeel gevormd over de effectiviteit van renale denervatie bij patiënten met therapieresistente essentiële hypertensie.

## 1.2 Centrale Vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of de toevoeging van renale denervatie aan de gebruikelijke behandeling bij patiënten met therapieresistente essentiële hypertensie<sup>1</sup> voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee of deze behandeling bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet valt.

---

<sup>1</sup> Essentiële therapieresistente essentiële hypertensie = hypertensie waarbij de streefwaarde voor de bloeddruk niet is bereikt ondanks gebruik van drie of meer antihypertensiva en er geen onderliggende oorzaak voor de verhoogde bloeddruk bekend is





## 2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Geneeskundige zorg wordt, voor zover in dit verband relevant, omschreven als: zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden (zie artikel 2.4, eerste lid Bzv). Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving zie bijlage 1.

### 2.1 De procedure in vogelvlucht

#### 2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. M.a.w: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.<sup>2</sup>

Toetsing aan het plegen te bieden-criterium speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Bzv benoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

#### 2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (complicaties, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

---

<sup>2</sup> Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015).<sup>3</sup>

### 2.1.3

*Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.<sup>4</sup>

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessmentvraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

---

<sup>3</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/actueel/nieuws/2015/zorginstituut-actualiseert-beoordelingskader-%E2%80%98stand-wetenschap-en-praktijk%E2%80%99/zorginstituut-actualiseert-beoordelingskader-%E2%80%98stand-wetenschap-en-praktijk%E2%80%99/zinl%3ADocument/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf>

<sup>4</sup> Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

## 3 Voorwaardelijke toelating van renale denervatie

### 3.1 Eerdere beoordeling door het Zorginstituut

In 2011 heeft de voorloper van het Zorginstituut, het CVZ, de behandeling van therapieresistente hypertensie met toepassing van percutane renale denervatie beoordeeld.<sup>5</sup> Uit de toen verrichte systematische review van de literatuur kwam naar boven dat de interventie alleen bestudeerd was in één RCT van vrij kleine omvang (Esler et al. 2010) en bij een beperkt aantal patiënten op de lange termijn (tenminste 2 jaar)<sup>6</sup>. Doordat er onvoldoende goede methodologische studies waren én de gegevens over het behandelingseffect op de lange termijn te beperkt waren, kwam het CVZ tot de conclusie dat de onderzochte techniek nog niet beschouwd kon worden als zorg conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het CVZ vond de behandeling op basis van de beschikbare data wel veelbelovend.

### 3.2 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Zvw

Als een veelbelovende interventie niet vergoed wordt uit het basispakket kan dit belemmerend werken voor het doen van onderzoek, waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan later nadelig blijken voor verzekerden als het gaat om zorg die mogelijk veel belovend is.

Vanaf 1 januari 2012 heeft de minister van VWS op grond van artikel 2.1, lid 5 Bzv de bevoegdheid om geneeskundige zorg die niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' voldoet, maar wel veelbelovend lijkt, toch tijdelijk toe te laten tot het verzekerde pakket, onder de voorwaarde dat gegevens verzameld worden over de (kosten)effectiviteit van die zorg.

In geval van voorwaardelijke toelating van een interventie tot het basispakket, wordt in nauw overleg tussen onderzoekers, patiëntvereniging(en) en beroepsgroep(en) een methodologisch goed onderzoek ontworpen. Het is cruciaal dat met dit onderzoek een gefundeerd oordeel over de effectiviteit van de zorg kan worden gegeven, daarom moeten het design, de uitkomstmaten en de follow-up voldoen aan de eisen die het Zorginstituut stelt. Voorafgaand aan de start van het onderzoek heeft de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)<sup>7</sup> van ons instituut zijn fiat gegeven aan de keuzes en daarnaast heeft ZonMw de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoeksvoorstel getoetst. Tijdens de uitvoering van het onderzoek, dat onder onafhankelijke onderzoekleiding plaatsvindt, monitoren het Zorginstituut en ZonMw het verloop van het onderzoek in een klankbordgroep. Deze zorgvuldige voorbereiding en monitoring bevorderen de kwaliteit van het onderzoek en de daaruit volgende resultaten.<sup>8</sup> Dit maakt het mogelijk dat het Zorginstituut met de uiteindelijke resultaten van dat onderzoek een goed onderbouwd oordeel kan geven over de vraag of de interventie voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de

<sup>5</sup> CVZ. Renale denervatie bij therapieresistente hypertensie. Diemen, 2011. Beschikbaar via: [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>6</sup> De effecten op de lange termijn waren alleen beschreven voor 18 patiënten.

<sup>7</sup> Voor het onderwerp van dit rapport heeft de voorganger van de WAR – de Duidingscommissie Pakket (DCP) – deze rol vervuld.

<sup>8</sup> Bij het formuleren van een standpunt aan de hand van internationale literatuur (dus niet in het kader van een voorwaardelijke toelatingstraject) heeft het Zorginstituut als regel dat er alleen resultaten van peer-reviewed artikelen in beschouwing worden genomen. De reden hiervoor is dat peer-review (minstens) een minimale kwaliteit waarborgt en eventuele kans op bias kan verminderen. In bepaalde gevallen worden overigens echter ook niet-gepubliceerde data gebruikt, met name bij geneesmiddelenbeoordelingen.

Vanwege de zorgvuldige voorbereiding, monitoring en beoordeling in een voorwaardelijke toelatingstraject, waarmee eventuele risk of bias zo veel mogelijk wordt voorkomen, is het niet nodig om te vergen dat het tijdens de periode van voorwaardelijke toelating gedane effectiviteitsonderzoek gepubliceerd en peer reviewed moet zijn.

wetenschap en praktijk’.

### 3.3

#### **Voorwaardelijke toelating renale denervatie**

De minister van VWS heeft per 1 januari 2013 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket: behandeling van therapieresistente hypertensie met toepassing van percutane renale denervatie. Deze voorwaardelijke toelating loopt tot 1 januari 2017. Verder behoort de zorg alleen tot het basispakket voor zover de verzekerde deelneemt aan het volgende onderzoek:

- a. hoofdonderzoek naar de effectiviteit van de zorg dat door ZonMw wordt gefinancierd, en
- b. aanvullend landelijk observationeel onderzoek naar de zorg dat in samenwerking met het hoofdonderzoek wordt opgezet en verricht indien:
  - 1°. de verzekerde, behoudens de zorginhoudelijke criteria, niet voldoet aan de criteria voor deelname aan het hoofdonderzoek,
  - 2°. de verzekerde niet heeft deelgenomen aan het hoofdonderzoek en de inclusie voor dat hoofdonderzoek is beëindigd, of
  - 3°. de verzekerde heeft deelgenomen aan het hoofdonderzoek zonder de zorg te hebben ontvangen en de deelname aan het hoofdonderzoek voor die verzekerde is voltooid.

De voorwaardelijke toelating en de daarbij gestelde voorwaarden zijn opgenomen in artikel 2.2 van de Rzv.

De resultaten van het Nederlandse (kosten)effectiviteitsonderzoek (Sympathy) betreffende deze voorwaardelijk toegelaten zorg zijn nu bekend. Het Zorginstituut beoordeelt in dit rapport, volgens het in paragraaf 2 genoemde beoordelingskader, of renale denervatie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Bij positieve resp. negatieve resultaten stroomt de zorg definitief in resp. uit het basispakket en kunnen de richtlijnen al naar gelang de resultaten worden aangepast.

## 4 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'

### 4.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet

#### 4.1.1 Beschrijving aandoening

Er is sprake van hypertensie als de bovendruk die gemeten is in de spreekkamer hoger of gelijk is aan 140 mmHg en/of de onderdruk hoger of gelijk is aan 90 mmHg of als de 24-uurs bovendruk hoger of gelijk is aan 130 mmHg en/of de onderdruk hoger of gelijk is aan 80 mmHg. In de meerderheid van de gevallen is er geen specifieke oorzaak bekend: men spreekt dan van essentiële hypertensie. Als wel een specifieke oorzaak wordt gevonden, zoals bijvoorbeeld een vernauwing van de nierslagader of een hormonale afwijking, dan spreekt men van secundaire hypertensie.

In de NHG richtlijn is therapieresistente hypertensie gedefinieerd als een spreekkamer SBP > 140 mmHg (of 24-uurs SBP > 130) ondanks gebruik van drie antihypertensiva van verschillende klassen (idealerweise inclusief een diureticum) en in adequate doseringen.<sup>9</sup> De oorzaak van therapieresistente hypertensie is vrijwel altijd multifactorieel. De belangrijkste risicofactor is leeftijd (≥ 60 jaar). Andere leefstijlfactoren (zoals obesitas, excessief zoutgebruik en alcoholgebruik) verhogen ook het risico op therapieresistente hypertensie.

#### 4.1.2 Prevalentie

Gemiddeld heeft 31% van de Nederlanders van 30 jaar tot en met 70 jaar hypertensie<sup>10</sup>. Op basis van interviewgegevens lijkt ongeveer 8-12% van de volwassen patiënten met hypertensie in de Verenigde Staten therapieresistente hypertensie te hebben.<sup>11</sup> Dit percentage is vergelijkbaar met dat in Nederland. Het blijft echter wel de vraag of deze patiënten daadwerkelijk therapieresistent zijn of dat zij bijvoorbeeld niet trouw hun medicatie (antihypertensiva) innemen.<sup>12</sup> Waarschijnlijk ligt het percentage van patiënten met (echte) therapieresistente hypertensie dus lager.

#### 4.1.3 Spontaan beloop en ernst van de ziekte

Hypertensie gaat gepaard met een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten. In Nederland zijn hart- en vaatziekten de belangrijkste oorzaak van sterfte bij vrouwen en de tweede oorzaak van sterfte bij mannen. In 2009 stierven er ruim 40.000 Nederlanders aan hart- en vaatziekten (~ 30% van alle sterftegevallen).<sup>9</sup> Bij patiënten met therapieresistente hypertensie is het cardiovasculaire risico waarschijnlijk nog hoger doordat de meeste patiënt langdurig ernstige hypertensie en andere comorbiditeiten (zoals diabetes mellitus, slaapapneu, chronisch nierfalen en linkerventrikelhypertrofie) hebben.

<sup>9</sup> NHG. Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening). Huisarts Wet 2012;55(1):14-28. Beschikbaar via: [www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement#idp35392](http://www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement#idp35392).

"Onechte" therapieresistente hypertensie kan veroorzaakt worden door verminderde therapietrouw aan de behandeling of inadequate behandeling; twee fenomenen die verantwoordelijk kunnen zijn voor te hoge bloeddrukwaarden bij patiënten met hypertensie die behandeld worden.

<sup>10</sup> Nationaal Kompas Volkgezondheid. Geraadpleegd in juli 2016 via: [www.nationaalkompas.nl/gezondheidsdeterminanten/persoonsgebonden/bloeddruk/hoeveel-mensen-hebben-een-verhoogde-bloeddruk/](http://www.nationaalkompas.nl/gezondheidsdeterminanten/persoonsgebonden/bloeddruk/hoeveel-mensen-hebben-een-verhoogde-bloeddruk/)

<sup>11</sup> Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension—its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9(1): 51-8.

<sup>12</sup> De onderzoekers van de Sympathy studie hebben aangegeven dat deze groep patiënten in werkelijkheid bestaat uit een groep met verschillende diagnoses: witte jas hypertensie, niet gediagnosticeerde secundaire vormen van hypertensie, slecht gedoseerde medicatie en sterk wisselende therapietrouw.

#### 4.1.4

##### *Diagnose*

In het algemeen geldt dat de diagnose hypertensie gebaseerd moet zijn op meerdere bloeddrukmetingen die op verschillende dagen gemeten zijn.<sup>9</sup> In de dagelijkse praktijk wordt de bloeddruk gemeten door een arts, doktersassistente, verpleegkundige of praktijkondersteuner in een huisartsenpraktijk of in een ziekenhuis (spreekkamermeting) of door de patiënt zelf thuis. De bloeddrukmetingen kunnen op verschillende momenten in de spreekkamer worden gemeten of door automatische herhaalde metingen over een bepaalde periode (bv. 24 uur) buiten de setting van de kliniek of huisartsenpraktijk.

Voor het bepalen of een patiënt therapieresistent is, staan in de Nederlandse behandelrichtlijn<sup>9</sup> de volgende aandachtspunten:

1. Evalueer de therapietrouw.
2. Evalueer en intensiveer zo mogelijk de behandeling van bijdragende leefstijlfactoren: obesitas; lichamelijk inactiviteit; excessief alcoholgebruik; zoutinname.
3. Stop of verminder (zo mogelijk) potentiële bloeddrukverhogers.
4. Overweeg de mogelijkheid van secundaire hypertensie.
5. Intensiveer de medicamenteuze behandeling door:
  - bevordering van de therapietrouw: therapietrouw neemt toe bij minder pillen. Medicijnuitgifte middels een baxter, eenmaal daags toedienen van medicatie, frequente controles en thuisbloeddrukmeting;
  - toevoeging van spironlacton 12,5-50 mg/d aan de medicatie (bij bijwerkingen eventueel te vervangen door eplerenon of amilloride 2,5-10 mg/d), wat vaak leidt tot een effectieve bloeddrukdaling; cave hyperkaliëmie, niet starten als serumkalium > 5,0 mmol/l.

Volgens het stappenplan dient een huisarts te overwegen om patiënt door te verwijzen naar een internist als er een hoog risico op HVZ is en er gedurende > 6 maanden persisterende (therapieresistente) hypertensie bestaat bij:

- patiënten jonger dan 65 jaar;
- patiënten van 65 jaar en ouder, bij een SBP > 160 mg<sup>13</sup>.

#### 4.1.5

##### *Gebruikelijke behandeling van therapieresistente hypertensie*

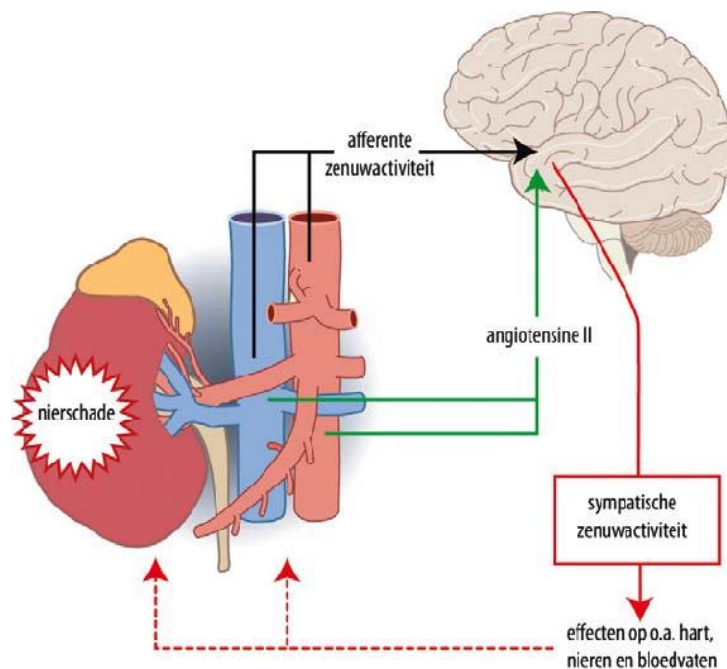
De gebruikelijke behandeling bestaat uit leefstijladvisering en behandeling met verschillende combinaties van antihypertensiva. De medicamenteuze behandeling is empirisch doordat systematisch onderzoek van combinaties van drie of meer antihypertensiva ontbreekt.<sup>9</sup>

#### 4.1.6

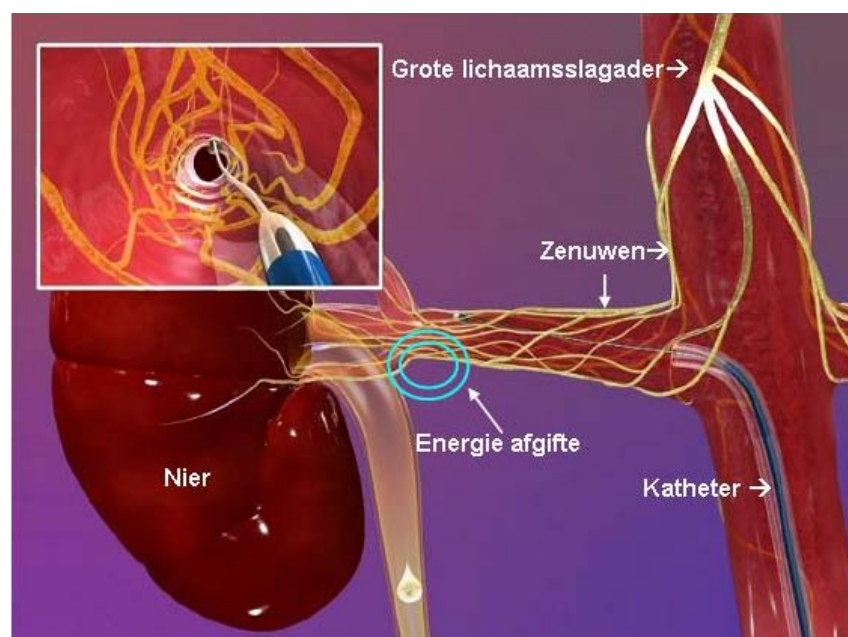
##### *Rationale renale denervatie*

Chronische hyperactiviteit van het sympatisch zenuwstelsel speelt een rol in het ontstaan van hypertensie. Het onderbreken van de renale zenuwen zou in theorie de bloeddruk kunnen verlagen door zowel de sympathische invloed op de nierfunctie (renine afgifte, natrium uitscheiding en renale doorbloeding) te verlagen als de bijdrage van renale afferente sympatische activiteit aan de systemische bloeddruk te verhogen.

<sup>13</sup> Het onderscheid naar leeftijd wordt gemaakt, omdat bij individuen ouder dan 65 jaar arteriële verstijving een steeds belangrijker oorzaak wordt van systolische hypertensie en van therapieresistente hypertensie.



Bij renale denervatie wordt via een percutane benadering de arteria femoralis aangeprikt en een ablatiekatheter opgevoerd tot in de nierarteriën. Vervolgens worden met de ablatiekatheter maximaal zes radiofrequente ablaties uitgevoerd per nierarterie, die zowel in de lengterichting als circulair van elkaar gescheiden zijn. Hierbij wekt een generator buiten het lichaam een hoogfrequente wisselstroom op, waardoor het weefsel rond de tip van de ablatiekatheter wordt verhit. De hoeveelheid toegediende energie is ongeveer 8 W. De gehele procedure duurt ongeveer een uur en wordt door de interventieradioloog uitgevoerd. Na de ingreep blijft de patiënt ter observatie een nacht in het ziekenhuis opgenomen.<sup>14</sup>



<sup>14</sup> Nierziekten en Hypertensie UMC Utrecht. Site rondom Renale Denervatie. Geraadpleegd in juli 2016 via: <http://www.renaledenervatie.nl/informatie-verwijzer/procedure>



Mogelijke complicaties van renale denervatie kunnen zijn: bloeding en pijn ter plaatse van de prikplaats en complicaties aan de bloedvaten (o.a. fibrose vorming in de arteria renalis, embolus vorming, allergische reactie op het gebruikte contrastmiddel en pijn tijdens het toedienen van de radiofrequente energie).

## 4.2

### Richtlijnen

In de Nederlandse<sup>9</sup> en Europese<sup>15</sup> behandelrichtlijnen staat niet welke patiënten in aanmerking zouden moeten komen voor renale denervatie. In Nederland wordt renale denervatie in onderzoeksverband (Sympathy) toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling (antihypertensiva en leefstijlveranderingen) bij patiënten met therapieresistente hypertensie.<sup>16</sup> Patiënten die voldeden aan de volgende inclusiecriteria mochten deelnemen aan het SYMPATHY onderzoek:

- Gemiddelde 24-uurs SBP  $\geq$  135 mmHg onder het gebruik van minstens 3 antihypertensiva (voor minimaal 3 maanden) of  $\leq$  2 antihypertensiva bij intolerantie;
- Leeftijd  $\geq$  18 jaar.

Patiënten mochten echter niet deelnemen aan het onderzoek (exclusiecriteria) als:

- hij/zij een secundaire (behandelbare) oorzaak voor hypertensie had;
- hij/zij een eGFR  $<$  20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> had;
- hij/zij een afwijkende anatomie van de nierarteriën had, waardoor renale denervatie niet plaats kan vinden;
- zij zwanger was, borstvoeding gaf of een zwangerschapswens had voor de nabije toekomst.

Verder staat in de Europese ESH/ESC richtlijn<sup>15</sup> dat renale denervatie een duidelijke vermindering op de spreekkamerbloeddruk liet zien die na een jaar nog aanwezig was. Bij een kleine groep patiënten was het bloeddrukverlagende effect zelfs 2 of 3 jaar na de procedure nog aanwezig. De verschillen die werden waargenomen op de 24-uurs bloeddrukwaarden en thuiswaarden en op het gebruik van antihypertensiva waren echter relatief klein. Met uitzondering van een paar niet veelvoorkomende complicaties die gerelateerd waren aan de procedure (lokale hemonatoom; bloedvat dissectie), zijn er geen ernstige ongunstige effecten of een vermindering van de renale functie gerapporteerd. De ESH/ESC is van mening dat renale denervatie een veelbelovend techniek is, maar dat er meer gegevens nodig zijn van kwalitatief goed opgezette lange termijn RCTs om conclusies te kunnen trekken over de veiligheid en effectiviteit van renale denervatie tov beste behandeling met geneesmiddelen. Daarnaast is additioneel onderzoek nodig naar de patiëntenkarakteristieken die kunnen bepalen of iemand wel of niet goed op renale denervatie reageert. De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVCC) steunt de aanbevelingen die in deze Europese richtlijn worden gedaan.

In de Amerikaanse richtlijn (JNC 8)<sup>17</sup> staat niets over renale denervatie.

In de Canadese richtlijn<sup>18</sup> staat dat 6 maanden na de (bilaterale) renale denervatie er een significante verlaging van de spreekkamerbloeddrukwaarden was bij patiënten met therapieresistente hypertensie. Er traden weinig complicaties op. Bij een beperkte groep patiënten was het effect op de (24-uurs) ambulatoire

<sup>15</sup> ESH en ESC. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.

<sup>16</sup> Nierziekten en Hypertensie UMC Utrecht. Site rondom Renale Denervatie. Geraadpleegd in juli 2016 via: <http://www.renaldenervatie.nl/SYMPATHY/verwijzers>

<sup>17</sup> James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014; 311(5): 507-20.

<sup>18</sup> Khan NA, Herman RJ, Quinn RR, et al. Renal denervation therapy for the treatment of resistant hypertension: a position statement by the Canadian Hypertension Education Program. Can J Cardiol 2014; 30(1): 16-21.

bloeddrukmeting bestudeerd. Op deze uitkomstmaat was het effect echter relatief beperkt. De resultaten van studies laten positieve effecten zien op de bloeddruk en kortdurende veiligheid, maar er zijn nog geen resultaten beschikbaar over de veiligheid van de procedure op de langetermijn of op (harde) cardiovasculaire uitkomstmaten. Daarnaast moet het verschil in effect van renale denervatie op de spreekkamerbloeddruk en ambulatoire bloeddruk verder onderzocht worden. Daarom zouden alleen patiënten met resistente hypertensie die alle andere beschikbare medische behandeling hebben gehad in aanmerking mogen komen voor renale denervatie.

Daarnaast zijn er twee consensus statement in 2015 gepubliceerd; één van de Joint UK Societies<sup>19</sup> (o.a. British Hypertension Society en The Renal Association) en één van de American Societies<sup>20</sup> (o.a. American College of Cardiology en American Society of Hypertension). Deze statements werden gepubliceerd nadat de resultaten bekend waren van een RCT waarin renale denervatie niet resulteerde in een significante bloeddrukverlaging.<sup>21</sup> De Joint UK Societies is van mening dat in een onderzoekssetting renale denervatie gebruikt mag worden voor de behandeling van de therapieresistente hypertensie. Maar ze bevelen het gebruik van renale denervatie in de dagelijkse praktijk niet aan. In de statement van de American Society staat alleen dat de toekomst van renale denervatie onzeker is.

De relevante standpunten van andere (HTA) organisaties zijn weergegeven in bijlage 6. Uiteraard zijn in deze standpunten de resultaten van de Sympathy studie niet beschreven, omdat deze resultaten immers pas recent bekend zijn geworden.

#### **4.3 Beoordelingsstappen**

Voor de beoordeling volgen wij de stappen die het werken volgens de principes van EBM kent, te weten:

- Zoeken en selecteren van evidence/informatie (zie onderdeel 4.4);
- Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs (zie onderdeel 4.5);
- Vaststellen eindbeoordeling (zie onderdeel 4.6).

#### **4.4 Zoeken en selecteren van evidence/informatie**

Het gaat ons om het bepalen van de relatieve effectiviteit van een interventie: in welke mate draagt de (nieuwe) interventie bij aan het met de interventie beoogde doel in vergelijking met datgene wat in de praktijk al aan medische zorg voor de betreffende aandoening wordt geboden? Een gebruikelijk hulpmiddel om te zoeken naar informatie die relevant is voor een dergelijke beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICO(T)-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie);
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.

<sup>19</sup> Lobo MD, de Belder MA, Cleveland T, et al. Joint UK societies' 2014 consensus statement on renal denervation for resistant hypertension. *Heart*. 2015; 101(1): 10-6.

<sup>20</sup> Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Circulation*. 2015; 131(19): e435-470.

<sup>21</sup> Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al.; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370(15): 1393-401.

Verder zochten wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect - 'time' - wordt ook wel aan de zoekopdracht toegevoegd: PICO(T).
- Het bepalen van het zogenoemde 'passend onderzoeksprofiel' (S).

#### 4.4.1

#### PICO(T) en passend onderzoeksprofiel

P = patients	Patiënten van verschillende ethnische achtergronden (Kaukasisch, Aziatisch, Afro-Amerikanen) met therapieresistente essentiële hypertensie, d.w.z. een spreekkamer SBP gelijk aan of boven de 140 mmHg (of 24-uurs SBP $\geq$ 130 mmHg) ondanks het gebruik van drie antihypertensiva van verschillende klassen (idealiter inclusief een diureticum) in adequate doseringen.
I = intervention	Renale denervatie toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling.
C = comparator	- <u>Korte termijn effecten</u> : gebruikelijke behandeling (zonder of met placebo-behandeling (sham-gecontroleerd)); - <u>Lange termijn effecten om te zien of het effect van renale denervatie beklijft</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>o gebruikelijke behandeling of</li> <li>o effect van renale denervatie na 6 maanden.</li> </ul>
O = outcomes	<u>Cruciale uitkomstmaten</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire gebeurtenissen (herseneninfarct; hartinfarct; overig<sup>22</sup>);</li> <li>• sterfte ongeacht de oorzaak;</li> <li>• bloeddruk (24-uurs SBP en DBP; en ter ondersteuning spreekkamer SBP en DBP);</li> <li>• complicaties van de behandeling (gemeten als ernstige en alle complicaties; eGFR).</li> </ul>
T = time	- <u>Korte termijn effecten</u> : 6 maanden; - <u>Lange termijn effecten</u> : minimaal 2 jaar.
S = study design	- <u>Korte termijn effecten</u> : gerandomiseerde onderzoeken (RCTs) met een sham of geen sham gecontroleerde vergelijkende arm; - <u>Lange termijn effecten</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>o gerandomiseerde onderzoeken of</li> <li>o single-arm studies (bv afkomstig van RCTs of cohort-studies) waarin het effect op de lange termijn (minimaal 2 jaar) wordt vergeleken met het effect op de korte termijn (minimaal 6 maanden).</li> </ul>

Bloeddruk kan op verschillende manieren gemeten worden. In dit rapport laten wij de resultaten op de bloeddruk zien zoals gemeten in de spreekkamer [spreekkamer systolische (SBP) en diastolische (DBP)] en gedurende 24-uur [24-uurs systolische (SBP) en diastolische (DBP)].<sup>23</sup> Wij zijn van mening dat de resultaten zoals

<sup>22</sup> Overig = atriumfibrilleren, (nieuw) hartfalen en hypertensie crisis.

<sup>23</sup> Wij hebben besloten om de 24-uurs bloeddrukresultaten uitgesplitst in dag- en nachtmetingen niet te

gemeten met de 24-uurs bloeddrukmetingen betrouwbaarder zijn dan die eenmalige zijn gemeten in de spreekkamer. Daarnaast kunnen spreekkamer bloeddrukmetingen resulteren in onecht hoge bloeddrukmetingen door het zogenaamde witte jas hypertensie effect. Daarom gebruiken we de resultaten van de spreekkamer bloeddrukmeting alleen om te checken of deze overeenkomen met die van de 24-uurs bloeddrukmeting.

#### 4.4.2 *Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst*

Voor de uitkomstmaten cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte hebben wij geen minimaal vereist klinisch relevant verschil kunnen bepalen.

Op de 24-uurs SBP vinden wij een minimaal vereist verschil van 5 mmHg noodzakelijk om te kunnen spreken over een klinisch relevant effect.<sup>24</sup> Hetzelfde verschil hebben wij aangehouden bij de spreekkamer SBP. Dit verschil gaat gepaard met een risicoreductie van ~20% op een herseninfarct en ~15% op een coronaire hartziekte.<sup>25</sup> Voor DBP vinden wij dat een minimaal vereist verschil van 2,5 mmHg noodzakelijk om te kunnen spreken over een klinisch relevant effect.

#### 4.4.3 *Scoping PICO(T), onderzoeksprofiel en klinische relevantiegrens*

Het Zorginstituut heeft schriftelijk de PICO(T) en passend onderzoeksprofiel gestuurd aan de relevant wetenschappelijke verenigingen (de Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie en Nederlandse Vereniging voor Radiologie). Daarnaast hebben we de verenigingen de vraag gesteld hoe groot de SBP daling moest zijn om als klinisch relevant beschouwd te kunnen worden.

- De Nederlandse Vereniging voor Radiologie was het eens met de PICO(T) zoals beschreven in dit standpunt en vond een verschil van 5 mmHg op de SBP een minimaal vereiste om te kunnen spreken van een klinisch relevant verschil.
- De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie kon zich vinden in de voorgestelde PICO(T) maar gaf wel de volgende kanttekeningen:
  - Het is onwaarschijnlijk dat er uitspraak gedaan kan worden op harde cardiovasculaire uitkomstmaten. Hiervoor zijn ruim 1000 cardiovasculaire gebeurtenissen nodig en is een follow-up duur van circa 4 jaar vereist;
  - Er wordt nu steeds meer aandacht gegeven aan de behandeling van patiënten waarbij het niet mogelijk is om de bloeddruk adequaat te behandelen door intolerantie voor (of afkeer van) antihypertensieve medicatie. Deze laatste patiëntengroep valt buiten de geformuleerde PICO(T), maar vormt wel een belangrijke patiëntenpopulatie waarin een alternatieve behandeling voor de hypertensie zeer welkom en zeer werkzaam kan zijn.

Daarnaast gaven zij aan dat een bloeddrukdaling van 10/5 mmHg (systolisch/diastolisch) over het algemeen beschouwd wordt als een klinisch relevante reductie. Deze bloeddrukdaling ligt in lijn van de bloeddrukdaling die verwacht mag worden na het starten van 1 antihypertensivum. De hieraan gerelateerde daling in het risico op beroerte, hartfalen, ischemisch coronairlijden en cardiovasculaire mortaliteit is respectievelijk 36%, 43%, 16% en 18% (Zanchetti et al, Circulation research 2015; 116; 1058).

---

presenteren, omdat er geen richtlijn is wanneer je die moet meten. Mede daardoor werden in de studies andere tijdstippen gebruikt voor de opsplitsing naar dag en nacht.

<sup>24</sup> Overeenkomstig met de grens bij de Sympathy studie.

<sup>25</sup> Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338: b1665.

- Het intravasculaire genootschap van de Nederlandse Internisten Vereniging was het eens met de PICO(T). Het genootschap was verder van mening dat een 24-uurs SBP daling van tenminste 10 mmHg klinisch relevant is om een invasieve behandeling te rechtvaardigen.

Het Zorginstituut heeft op basis van de ontvangen reacties besloten om in de P aan te passen en ook studies te includeren waarvan de patiënten met 2 of minder antihypertensiva werden behandeld vanwege intolerantie voor antihypertensieve medicatie (overeenkomstig met de inclusiecriteria van de SYMPATHY studie). De klinische relevantiegrens voor SBP en DBP hebben we niet aangepast, omdat wij twijfelen of het bij deze patiëntenpopulatie die meerdere antihypertensiva gebruikt, haalbaar is om een bloeddrukdaling te bereiken die even groot is als na het toedienen van een eerste antihypertensivum.

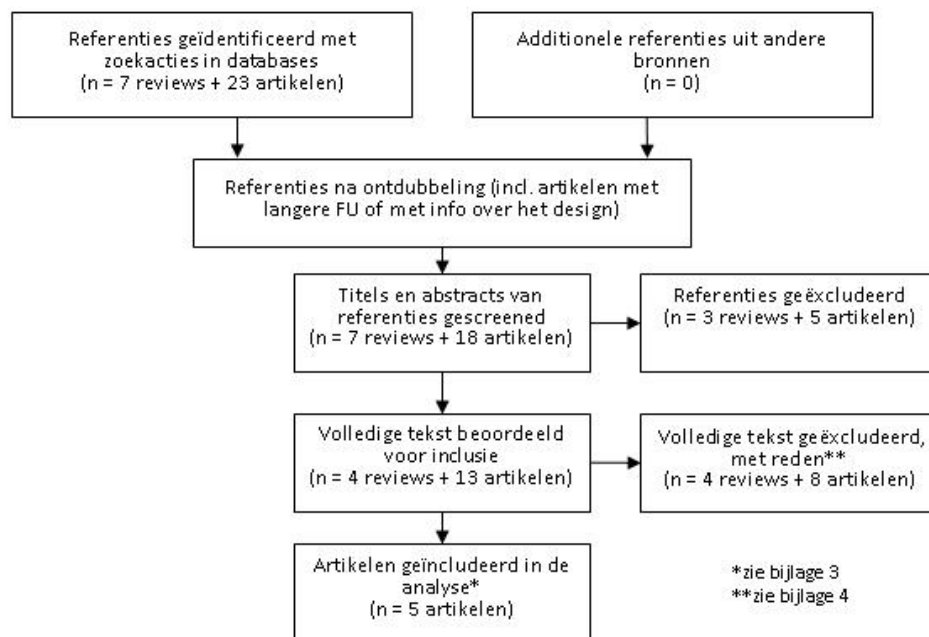
<b>Aangepast</b>  P = patients	Patiënten van verschillende ethnische achtergronden (Kaukasisch, Aziatisch, Afro-Amerikanen) met therapieresistente essentiële hypertensie, d.w.z. een spreekkamer SBP gelijk aan of boven de 140 mmHg (of 24-uurs SBP $\geq$ 130 mmHg) ondanks het gebruik van drie antihypertensiva van verschillende klassen (idealiter inclusief een diureticum) in adequate doseringen of twee of minder antihypertensiva bij intolerantie.
--------------------------------------	--

#### 4.4.4 Zoekstrategie en selectie relevante informatie

##### 4.4.4.1 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in juli 2016 een literatuursearch gedaan naar RCTs voor het bepalen van het behandel-effect op de korte termijn. Wij hebben toen ook gezocht naar standpunten en richtlijnen van andere organisaties en naar lopende klinische studies die betrekking hebben op renale denervatie bij therapieresistente essentiële hypertensie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 2.

##### 4.4.4.2 Resultaten literatuursearch (RCTs)



De geselecteerde RCTs zijn weergegeven in bijlage 3 en de studies die geëxcludeerd zijn na het lezen van de volledige tekst in bijlage 4.

#### 4.4.4.3 Beschrijving studies

In alle 5 geïnccludeerde studies werd het effect van de toevoeging van renale denervatie aan de gebruikelijke behandeling tov de gebruikelijke behandeling alleen bij 6 maanden follow-up gemeten. Na 6 maanden konden de patiënten in de controle-arm, indien medisch verantwoord, renale denervatie krijgen.

Hieronder staat een korte beschrijving van de 5 geïnccludeerde studies.

- **Esler et al, 2010<sup>26</sup>** is een niet-sham gecontroleerde RCT waarin 106 patiënten geïnccludeerd werden. In deze studie zaten relatief meer patiënten met renale insufficiëntie in de interventie-arm dan in de andere studies (21% vs ~8%).
- **Bhatt et al, 2014<sup>27</sup>** is een sham gecontroleerde RCT waarin 535 patiënten geïnccludeerd werden. De studie van Bhatt et al was de enige studie waaraan ook Afro-Amerikanen hebben deelgenomen (~20% van de studiepopulatie).
- **Kario et al, 2015<sup>28</sup>** is een niet-sham gecontroleerde RCT waarin 41 patiënten geïnccludeerd werden. Na publicatie van het onderzoek van Bhatt et al werd de patiënteninlusie vroegtijdig gestopt. Er waren toen 41 van de geplande 100 patiënten geïnccludeerd in het onderzoek. De power was toen 46% om een werkelijk effect te detecteren.
- **Mathiassen et al, 2016<sup>29</sup>** is een sham gecontroleerde singel-center RCT waarin 69 patiënten geïnccludeerd werden. In deze studie was de gemiddelde spreekkamer bloeddruk lager (SBP: ~160 versus ~180) en werden er minder antihypertensive gebruikt (4 vs 5) dan in de andere studies (excl. Sympathy).
- **Sympathy, 2016<sup>30</sup>** is een niet-sham gecontroleerde RCT waarin 139 Nederlandse patiënten geïnccludeerd werden. De inclusie van dit onderzoek is vroegtijdig gestopt nadat 139 van de 150 patiënten geïnccludeerd waren<sup>31</sup>. In de Sympathy studie was de gemiddelde spreekkamer bloeddruk lager (SBP: ~170 versus ~180) en werden er minder antihypertensive gebruikt (4 vs 5) dan in de andere studies (excl. Mathiassen et al). Daarnaast was het percentage vrouwen hoger dan in andere studies (62% versus 25-43%).

In bijlage 5 hebben we een overzicht gegeven van de uitgangswaarden in de interventie- en controle-arm van de 5 geïnccludeerde studies. Wij zijn van mening dat deze studies voldoende klinisch homogeen zijn, maar zijn ons ervan bewust dat de verschillen in de baselinekenmerken de resultaten van de gepoolde analyse iets kunnen beïnvloeden.

<sup>26</sup> Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9756): 1903-9.

<sup>27</sup> Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1393-401.

<sup>28</sup> Kario K, Ogawa H, Okumura K, et al. SYMPPLICITY HTN-Japan - First Randomized Controlled Trial of Catheter-Based Renal Denervation in Asian Patients -. *Circ J* 2015; 79(6): 1222-9.

<sup>29</sup> Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* 2016; 34(8): 1639-47.

<sup>30</sup> Sympathy. Voorwaardelijke toelating tot het basispakket- geneeskundige zorg Eindverslag. Ingediend bij ZonMw en het Zorginstituut op 26 juli 2016 door P.J. Blankestijn, namens de SYMPATHY onderzoekers (zie bijlage 8).

<sup>31</sup> De inclusie is eind 2015 gestopt. De onderzoeksgroep heeft van verdere inclusie afgezien, omdat men het eerste half jaar van 2016 nodig heeft om de resultaten van de Sympathy studie te analyseren en daarover een eindverslag op te stellen voor het Zorginstituut. Verder gaven de onderzoekers aan dat uit de resultaten van andere studies is gebleken dat het mogelijk is om met het genoemde aantallen patiënten een statistisch significant en klinisch relevant verschil in bloeddruk aan te tonen.

## 4.5 Beoordelen van effectiviteit: resultaten op de cruciale uitkomstmaten en gradering van de kwaliteit van het bewijs

### 4.5.1 Toepassing GRADE-methode

#### 4.5.1.1 Risk of bias

Het risico op een gebiased resultaat is over het algemeen laag (zie figuur 2). Over het algemeen hebben de sham gecontroleerde studies een lager risico dan de niet-sham gecontroleerde studie, omdat bij deze studieopzet de kans dat een patiënt weet in welke studie-arm hij/zij deelneemt, kleiner is. Hierdoor neemt de kans op een mogelijk verschil in de mate van therapietrouw (gebruik antihypertensiva en levensstijlveranderingen) gedurende de follow-up tussen de studie-armen af.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (objectieve uitkomstmaten)	Blinding of outcome assessment (subjectieve uitkomstmaten)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bhatt 2014	+	+	+	+	+	+	+	?
Esler 2010	+	+	-	+	-	+	+	?
Kario 2015	?	?	-	+	-	+	+	-
Mathiassen 2016	+	+	+	+	+	+	+	+
Sympathy 2016	+	+	-	+	-	+	?	-

Figuur 1. Risk of bias

#### 4.5.1.2 Cruciale uitkomstmaten bij 6 maanden follow-up

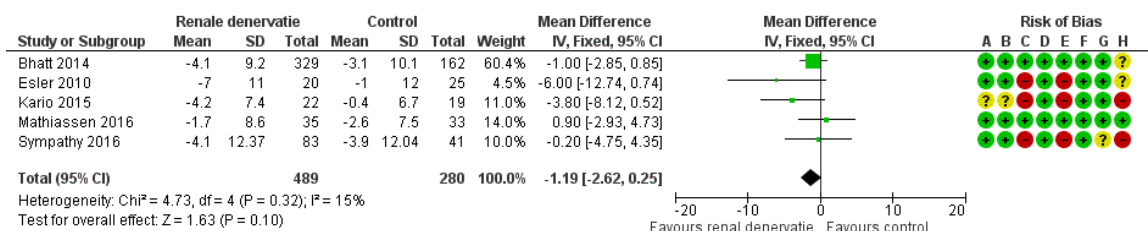
In deze paragraaf geven we de belangrijkste resultaten op de korte termijn weer, namelijk die van de cruciale uitkomstmaten cardiovasculaire ziekte, sterfte, bloeddruk en complicaties bij 6 maanden behandelen.

- Cardiovasculaire gebeurtenissen

Er is bewijs van lage kwaliteit dat renale denervatie niet leidt tot een verhoging en evenmin een verlaging van het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen. Of renale denervatie daadwerkelijk geen risicoverschil geeft, bestaat grote onzekerheid over (RR = 0,91; 95% BI: 0,54 – 1,51). Deze onzekerheid wordt met name veroorzaakt door de imprecisie van de schatting, hetgeen veroorzaakt wordt door het lage aantal events (totaal = 57). Bij de individuele componenten van deze samengestelde uitkomstmaat zijn ook geen relevante verschillen gevonden (zie bijlage 7).





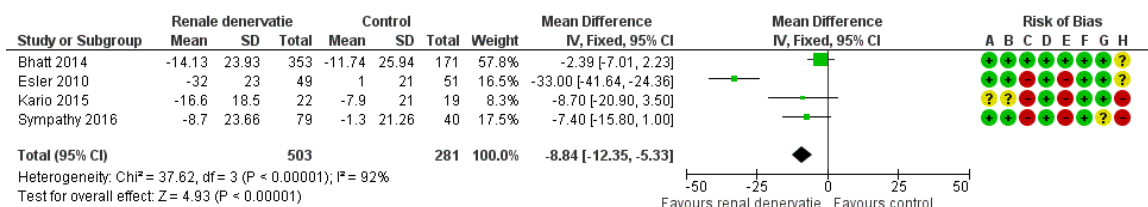


Figuur 5. 24-uurs DBP bij 6 maanden follow-up

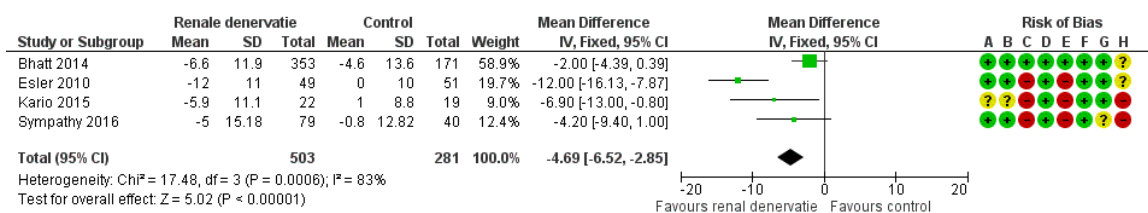
In een sensitiviteitanalyse hebben we de gegevens van de Afro-Amerikanen geëxcludeerd uit de analyse (zie bijlage 7), omdat zij anders op de behandeling kunnen reageren.<sup>33</sup> In deze analyse is er bewijs van middelmatige kwaliteit<sup>34</sup> dat renale denervatie niet leidt tot een verlaging van de gemiddelde 24-uurs SBP die groot genoeg is om als klinisch relevant te worden beschouwd (-2,87 mmHg; 95% BI: -5,43 – -0,31). Wel is het onzeker of renale denervatie daadwerkelijk geen klinisch relevante verlaging van de 24-uurs SBP geeft, omdat de ondergrens van het 95% BI (-5,43) net de klinische relevantiegrens van -5 mmHg overschrijdt. De DBP resultaten voor niet-Afro-Amerikanen waren niet beschikbaar.

### Spreekkamermeting

Er is bewijs van lage kwaliteit dat renale denervatie leidt tot klinisch relevante verlaging van de SBP (-8,84 mmHg; 95% BI: -12,35 – -5,33) en DBP (-4,69 mmHg (95% BI: -6,52 – -2,85) zoals gemeten in de spreekkamer. Of deze geschatte effecten daadwerkelijk dicht bij de werkelijke effecten liggen, bestaat grote onzekerheid over door de grote inconsistentie in de resultaten van de verschillende studies (I<sup>2</sup> = 92% en 83%).



Figuur 6. Spreekkamer SBP bij 6 maanden follow-up



Figuur 7. Spreekkamer DBP bij 6 maanden follow-up

In sensitiviteitsanalyse hebben we de gegevens van de Afro-Amerikanen geëxcludeerd uit de analyse (zie bijlage 7).<sup>36</sup> De conclusie op basis van deze sensitiviteitsanalyse zijn vergelijkbaar met die bij de primaire analyse. De DBP

<sup>33</sup> In de studie van Bhatt et al was er een trend voor een groter reductie op de spreekkamer SBP bij niet-negroiden aan bij negroiden (P-waarde voor interactie = 0,09). Gemiddeld verschil tussen beide studie-armen was bij niet-negroiden -6,63 mmHg (95% BI: -14,94 – 1.65) en bij negroiden 2,25 mmHg (95% BI: -7,27 – 11.78).

<sup>34</sup> Gedowngrade voor inconsistentie

<sup>35</sup> We hebben in de analyse een fixed (ipv random) model gebruikt vanwege het kleine aantal studies (n<5).

<sup>36</sup> In de studie van Bhatt et al was er een trend voor een groter reductie op de spreekkamer SBP bij niet-negroiden aan bij negroiden (P-waarde voor interactie = 0,09). Gemiddeld verschil tussen beide studie-armen was bij niet-negroiden -6,63 mmHg (95% BI: -14,94 – 1.65) en bij negroiden 2,25 mmHg (95% BI: -7,27 – 11.78).

resultaten voor niet-Afro-Amerikanen waren niet beschikbaar.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Renale denervatie	Standaard behandeling (medicamenteuze behandeling en leefregels)	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Cardiovasculaire gebeurtenissen (follow-up 6 months)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	36/437 (8.2%)	21/255 (8.2%)	RR 0.91 (0.54 to 1.51)	7 fewer per 1000 (from 38 fewer to 42 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Death (follow-up 6 months)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	2/459 (0.44%)	1/274 (0.36%)	RR 0.97 (0.09 to 10.64)	0 fewer per 1000 (from 3 fewer to 35 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Blood Pressure (24-uurs SBP) (follow-up 6 months; measured with: 24h Ambulatory Systolic Blood Pressure; Better indicated by lower values)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	489	280	-	MD 2.51 lower (4.93 to 0.1 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Blood Pressure (24-uurs DBP) (follow-up 6 months; measured with: 24h Ambulatory Diastolic Blood Pressure; Better indicated by lower values)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	489	280	-	MD 1.19 lower (2.62 lower to 0.25 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Blood Pressure (spreekkamer SBP) (follow-up 6 months; measured with: Office Systolic Blood Pressure; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	very serious <sup>3</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	503	281	-	MD 8.84 lower (12.35 to 5.33 lower)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Blood Pressure (spreekkamer DBP) (follow-up 6 months; measured with: Office Diastolic Blood Pressure; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	very serious <sup>4</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	503	281	-	MD 4.69 lower (6.52 to 2.85 lower)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

<sup>1</sup> Het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt aan beide kanten de klinische relevantie grens (RR 0.75 en 1.25).

<sup>2</sup> Het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantie grens van -2,5 mmHg.

<sup>3</sup> I<sup>2</sup> = 92%. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat het betrouwbaarheidsinterval van de studie van Esler niet overlapt met de andere studies.

<sup>4</sup> I<sup>2</sup> = 83%. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat de betrouwbaarheidsintervallen van de studies van Bhatt en Esler niet overlappen.

Tabel 1. GRADE evidence profile

- Complicaties

In niet alle studies is het aantal complicaties of het aantal ernstige complicaties beschreven. Daarnaast werden er in de studies verschillende definities voor ernstige complicaties gebruikt. Hierdoor hebben we de resultaten op de uitkomstmaat (ernstige) complicaties niet kunnen poolen.

In plaats daarvan hebben we de complicaties in de individuele studies beschreven. In de grootste studie (Bhatt et al) was het verschil in het percentage patiënten met ernstige complicatie<sup>37</sup> tov de control-arm 0,8% (5 vs 1 ernstige complicaties). In de studie van Esler et al. was het verschil in het percentage patiënten met (ernstige) complicatie tov de control-arm 8% (8 vs 4 complicaties). In de studie van Kario et al werden er geen ernstige complicaties gerapporteerd. In de studie van Mathiassen et al werden twee complicaties ten gevolgen van de procedure gerapporteerd (self-limiting femorale hematoma) en rapporteerde een paar patiënten een bijwerking gedurende de follow-up periode (1 versus 4 complicaties). Daarnaast werden milde symptomen (zoals vermoeidheid, hoofdpijn, pijn op de borst) gemeld door 11 personen (5 in de interventie-arm en 6 in de controle-arm). In de Sympathy studie was het verschil in het aantal ernstige complicaties -1% (26% vs 27% ernstige complicatie). In totaal melden 17 van de 91 gedenerveerde patiënten peri-procedurele complicaties (4 vasculaire complicaties, 8 bloedingen en 5 overige complicaties) gemeld. Patiënten herstelden zonder restverschijnselen. Daarnaast zijn er geen (significante) verschillen gevonden in nierfunctie zoals gemeten met de eGFR (zie bijlage 7).

Over het algemeen lijkt renale denervatie een relatief veilige procedure met een laag percentage van (ernstige) complicaties.

#### 4.5.1.3 Cruciale uitkomstmaten na ten minste 2 jaar follow-up

In totaal zijn er 5 single-arm studies gevonden met een follow-up van ten minste 2 jaar (zie tabel 2). De langste follow-up was 3 jaar (Krum et al). De bloeddruk bij aanvang van de studie lag tussen de 175/96 (Lambert et al) en 204/108 mmHg (Skowerski et al) en patiënten gebruikten gemiddeld 5 antihypertensiva.

Door de studie-opzet (single-arm i.p.v. RCT) hebben we alleen het effect van renale denervatie bij 6 maanden kunnen vergelijken met het effect na ten minste 2 jaar. Verder hebben we door de opzet van de verschillende studies én het ontbreken van cruciale gegevens (bv. SE) de resultaten niet kunnen poolen.

Er waren onvoldoende gegevens voor de uitkomstmaten cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte. De bloeddrukdaling die werd waargenomen bij 6 maanden follow-up was over het algemeen vergelijkbaar met die bij  $\geq 24$  maanden follow-up. Het lijkt er dus op dat het bloeddrukverlagend effect beklijft, al kunnen we niet uitsluiten dat het lange termijn behandel-effect (gedeeltelijk) veroorzaakt is door verandering in de gebruikelijke behandeling (antihypertensiva en levensstijlveranderingen). Daarnaast kan er selectiebias zijn opgetreden doordat niet alle patiënten toestemden om deel te nemen aan de extensie-studie. Bijvoorbeeld in de studie van Krum et al hadden de onderzoekers bij 36 maanden follow-up alleen de gegevens van 88 van de 144 patiënten waarvan de 6 maanden follow-up gegevens beschikbaar waren.

---

<sup>37</sup> Gedefinieerd als sterfte, eindstadium nierfalen, embolische gebeurtenis die leidt tot orgaanschade, renale arterie of andere vasculaire complicaties, hypertensieve crisis binnen 30 dagen en stenosis in renale arterie van meer dan 70%.

	verschil in 24-uurs SBP / DBP tov baseline		verschil in spreekkamer SBP / DBP tov baseline	
	bij 6 mnd	na $\geq$ 2 jaar	bij 6 maanden	na $\geq$ 2 jaar
Esler et al 2014 <sup>38</sup> (FU = 30 mnd) <i>SYMPPLICITY HTN-2</i>	geen data	geen data	n = 84 -28,3 $\pm$ 25,2 / -10,4 $\pm$ 11,6	n = 69 -33,6 $\pm$ 27,9 / -12,6 $\pm$ 12,7
Krum et al 2014 <sup>39</sup> (FU = 36 mnd) <i>SYMPPLICITY HTN-3</i>	geen data	geen data	n= 88 -26 / -11	n = 88 -32 / -14
Lambert et al 2014 <sup>40</sup> (FU = 24 mnd)	n = 32 -5,5 / -4,3	n = 32 -10 / -5,9	n= 32 -35,1 / -14,1	n = 32 -10,5 / -2,8
Tsioufis et al 2015 <sup>41</sup> (FU = 24 mnd)	n = 44 -10 / -6	n = 43 -13 / -7	n = 45 -26 / -10	n = 44 -29 / -13
Skowerski et al 2016 <sup>42</sup> (FU = 24 mnd)	n = ? <sup>43</sup> -11,3 $\pm$ 16,1 / -9,5 $\pm$ 19,2	n = ? -9,6 $\pm$ 16,3 / -7,9 $\pm$ 15,0	n = ? -47 $\pm$ 29,1 / -22 $\pm$ 13,3	n = ? -49 $\pm$ 37,7 / -20 $\pm$ 11,5

Tabel 2. 24-uurs en spreekkamer BP bij 2 tot 3 jaar follow-up

Verder werden er op de lange termijn geen nadelige gevolgen waargenomen. Bij een paar patiënten werd een (nieuwe) arterie renalis stenose ontdekt gedurende de 6 - 36 maanden follow-up.

#### 4.5.1.4

#### Discussie

De onderzoekers van de Symapthy studie hebben in hun meta-analyse (gepoolde data) een random-effect model gebruikt (zie bijlage 8). Wij hebben dit niet gedaan, omdat wij in onze meta-analyse minder studies geïncludeerd hebben ( $n < 5$ ). Wel zijn wij in sensitiviteitsanalyses (zie bijlage 7) opzoek gegaan naar de studie(s) die mogelijk de inconsistentie veroorzaakte(n) bij de uitkomstmaat spreekkamer bloeddruk. Dit bleek de studie van Esler et al. te zijn. Dit was verrassend aangezien er verschillende publicaties zijn verschenen waarin beschreven staat dat de opzet/uitvoering van de studie van Bhatt el al (*SYMPPLICITY HTN-3*) inconsistent zou zijn met de andere RCTs<sup>44</sup>. Na het excluseren van de studie van Esler et al. en de gegevens van de Afro-Amerikanen was er bewijs van middelmatige kwaliteit dat renale denervatie leidt tot een klinisch relevante verlaging van de spreekkamer SBP (-7,05 mmHg; 95% BI: -11,24 – -2,86) en DBP (-2,89 mmHg; 95% BI: -4,93 – -0,85), maar is het onzeker of deze gemiddelde bloeddrukdaling voldoende is om als klinisch relevant te worden beschouwd. Deze onzekerheid wordt veroorzaakt doordat de bovengrens van het 95% BI (SBP: -2,86 en DBP: -0,85) de klinische relevantiegrenzen overschrijden.

<sup>38</sup> Esler MD, Bohm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2014; 35(26): 1752-9.

<sup>39</sup> Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014; 383(9917): 622-9.

<sup>40</sup> Lambert T, Gammer V, Nahler A, et al. Individual-patient visit-by-visit office and ambulatory blood pressure measurements over 24months in patients undergoing renal denervation for hypertension. *Int J Cardiol* 2015; 181: 96-101.

<sup>41</sup> Tsioufis CP, Papademetriou V, Dimitriadis KS, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: Twenty-four month results of the EnligHTN I first-in-human study using a multi-electrode ablation system. *Int J Cardiol* 2015; 201: 345-50.

<sup>42</sup> Skowerski M, Roleder T, Banska-Kisiel K, et al. Long-term follow-up after radio-frequency catheter-based denervation in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2016; 215: 472-5.

<sup>43</sup> Maximaal = 15 patiënten

<sup>44</sup> Er zijn twijfels of het medicatiegebruik wel afdoende gemonitord was op baseline waardoor patiënten mogelijk niet op een stabiel antihypertensiva-regime stonden. Daarnaast zou door de beperkte expertise van de interventiespecialisten het gunstige effecten van renale denervatie lager uitgevallen kunnen zijn.

## 4.6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

### 4.6.1.1 Bespreking relevante aspecten

Renale denervatie betreft een éénmalige behandeling in de nierslagaders die percutaan wordt uitgevoerd. In de Nederlandse Sympathy studie werd de behandeling toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling bij patiënten met therapieresistente hypertensie, d.w.z. een spreekkamer SBP boven de 140 mmHg (of 24-uurs SBP  $\geq$  130 mmHg) ondanks het gebruik van drie antihypertensiva van verschillende klassen (idealiter inclusief een diureticum) in adequate doseringen of twee of minder antihypertensiva bij intolerantie. In totaal zijn er 5 RCTs gevonden waarin het effect van de toevoeging van renale denervatie aan de gebruikelijke behandeling is bepaald bij 6 maanden en 5 single-arm studies met een langere follow-up ( $\geq$  2 jaar).

### 4.6.1.2

Gunstige en ongunstige effecten, grootte van de effecten

Door de te grote onzekerheid (veroorzaakt door het beperkte aantal events) kunnen we geen conclusie trekken met betrekking tot de invloed van renale denervatie op het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte.

Wel is aangetoond dat renale denervatie leidt tot een verlaging van de 24-uurs SBP, maar is de mate niet groot genoeg om die als klinisch relevant te beschouwen (-2,51 mmHg; 95% BI: -4,93 – -0,10). Verder was er geen klinisch relevante verlaging van de 24-uurs DBP waargenomen (-1,19 mmHg; 95% BI: -2,62 – 0,25). Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat het niet zeker is of renale denervatie daadwerkelijk geen klinisch relevante verlaging van de 24-uurs DBP geeft. Uit de GRADE beoordeling blijkt namelijk dat de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs bij de 24-uurs SBP bloeddrukmeting hoog is en bij de 24-uurs DBP bloeddrukmeting middelmatig. Dit betekent dat er goed vertrouwen is dat het geschatte effect zeer waarschijnlijk dicht bij het werkelijke effect ligt bij de 24-uurs SBP en redelijk vertrouwen dat het geschatte effect zeer waarschijnlijk dicht bij het werkelijke effect ligt bij de 24-uurs DBP. Verder lijkt het effect te beklijven over een periode van twee jaar.

De spreekkamermetingen gebruiken wij alleen als check voor de 24-uurs bloeddrukmeting. De SBP en DBP zoals gemeten in de spreekkamer ondersteunen de conclusie dat renale denervatie de bloeddruk verlaagd. Maar uit de data van de sensitiviteitsanalyse blijkt dat ook bij deze meetmethode het niet zeker is of het gemiddelde verschil groot genoeg is om als klinisch relevant te kunnen beschouwen omdat de onderste 95% betrouwbaarheidsintervallen onder de klinische relevantiegrenzen liggen.

Het risico op complicaties kon niet gepoold worden, maar uit de gegevens van de individuele studies lijkt het risico op (ernstige) complicaties laag. Deze conclusie wordt ondersteund door de gegevens van de Symplicity register.<sup>45</sup>

### 4.6.1.3

Overige overwegingen

- Centra zijn gestopt met deelname aan renale denervatie studies

De publicatie van de studie van Bhatt et al heeft tot grote verwarring geleid bij behandelaren. Het gevolg daarvan is geweest dat sommige Nederlandse behandelcentra tijdelijk of volledig afzagen van actieve deelname aan de Sympathy studie. Ook internationaal had de publicatie gevolgen. Zo is men in de EnligHTN-IV RCT vroegtijdig gestopt met de inclusie van patiënten.<sup>46</sup>

<sup>45</sup> Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, et al; GSR Investigators. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension*. 2015; 65: 766-74.

<sup>46</sup> Clinical Trials Gov. Geraadpleegd op 22 juli 2016 via

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01903187?term=EnligHTN&rank=1>

- Productie van nieuwe katheters

In de 5 studies die in dit rapport besproken zijn, werd met name de Symplicity-Flex katheter gebruikt (een eerste generatie katheter). Eén van de kritiepunten op de eerste generatie katheters is dat er slechts partiële en zeer variabele renale denervatie mee verkregen kan worden. In sommige studies bleek bijvoorbeeld de hoeveelheid ablatiepunten (d.w.z de dosering) de mate van bloeddruk daling te beïnvloeden.<sup>47</sup> Mogelijk dat in de toekomst de resultaten van de RCTs met de nieuwere katheters<sup>48</sup> wel laten zien dat renale denervatie resulteert in een bloeddrukverlagend effect dat groot genoeg is om als klinisch relevant beschouwd te worden.

- Beroepsgroepen/behandelaren zijn nog niet overtuigd dat de behandeling dient te worden toegepast bij therapieresistente patiënten.

Vier jaar geleden is renale denervatie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met therapieresistente hypertensie. Redelijk recent is een discussie ontstaan over de vraag bij welke type patiënten renale denervatie geïndiceerd is. De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie heeft tijdens de scopingfase van de PICO(T) op geattendeerd dat in een internationaal consensus document staat dat de meest geschikte patiëntenpopulatie voor renale denervatie patiënten met "milde tot matige" hypertensie zijn en dat de hoeveelheid voorgeschreven antihypertensiva geen rol meer speelt. Op dit moment lopen er ook RCTs waarin renale denervatie wordt ingezet in een eerder behandeld stadium (namelijk zonder gebruik van antihypertensiva of toegevoegd aan gestabiliseerd/fixed doseringsregime van bv. 3 antihypertensiva) bij patiënten met hypertensie. Wij hebben echter nog geen resultaten kunnen vinden van RCTs waarin renale denervatie werd toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling bij patiënten met "milde tot matige" hypertensie die 2, 1 of 0 antihypertensiva gebruikten. Op basis van de resultaten van een niet-vergelijkende cohort studie lijkt de behandeling op dit moment nog niet veelbelovend (24-uurs SBP: -5,7 mmHg; 95% BI: -11,0 – -0,4 en 24-uurs DBP: -4,0 mmHg; 95% BI: -6,6 – -1,4) bij patiënten die geen antihypertensiva gebruiken.<sup>49</sup>

#### 4.6.2

##### *Conclusie*

Wij concluderen dat de toevoeging van renale denervatie aan de gebruikelijke behandeling niet beschouwd kan worden als effectieve behandeling bij patiënten met therapieresistente essentiële hypertensie. De overwegingen die aan deze conclusie ten grondslag liggen zijn als volgt:

Hoewel het risico op (ernstige) complicaties laag lijkt en er hoogstwaarschijnlijk een bloeddrukverlagend effect optreedt die over tenminste 2 jaar lijkt te beklijven, is het niet aangetoond dat de gemiddelde bloeddrukverlaging groot genoeg is om te kunnen spreken van een klinisch relevant effect.

Deze behandeling voldoet daarom bij de genoemde indicatie(s) op dit moment niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat renale denervatie middels radiofrequente ablatie bij therapieresistente essentiële hypertensie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zvw.

<sup>47</sup> In de RCT van Bath et al was het gemiddelde aantal ablatiepunten lager dan in een vergelijkbare observationele studie (*SYMPPLICITY register*), namelijk 9,2 versus 13,7. Dit zou kunnen hebben geleid tot een groter bloeddrukverlagend effect in de interventie-arm van de observationele studie (*SYMPPLICITY register*: 24-uurs SBP: 7,4 mmHg en spreekkamer SBP: 21,7 mmHg) tov de interventie-arm van de RCT (24-uurs SBP: 6,8 mmHg en spreekkamer SBP: 14,1 mmHg). Daarnaast nam het bloeddrukverlagende effect in deze RCT toe met het aantal ablatiepunten.

<sup>48</sup> Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, et al. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J.* 2016; 171: 82-91.

<sup>49</sup> De Jager RL, Sanders MF, Bots ML, et al. Renal denervation in hypertensive patients not on blood pressure lowering drugs. *Clin Res Cardiol.* 2016;105: 755-62.

## 5 Beoordelingsproces en standpunt

### 5.1 **Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)**

Wij hebben het concept-standpunt op 10 oktober voorgelegd aan de WAR. De WAR onderschrijft de conclusie dat op basis van de huidige gegevens de toevoeging van renale denervatie aan de gebruikelijke behandeling niet kan worden beschouwd als een effectieve behandeling bij patiënten met therapieresistente essentiële hypertensie.

### 5.2 **Raadpleging partijen**

Verschillende partijen in de zorg (patiënten, beroepsgroepen en zorgverzekeraars) zijn nauw betrokken geweest bij het voorwaardelijke toelatingstraject. Het conceptrapport is aan hen voorgelegd per email op 11 oktober 2016 jl. Het betreft de volgende partijen:

- De Hart & Vaatgroep
- Medtronics
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Nierpatiënten Vereniging Nederland
- St Jude
- Zorgverzekeraars Nederland

#### 5.2.1 *Reacties conceptstandpunt*

We hebben een reactie op ons conceptstandpunt ontvangen van de volgende partijen:

- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), aangevuld met commentaar richtlijncommissie NfN
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN)
- De Hart&Vaatgroep
- St Jude
- Medtronics

Hieronder staat een korte samenvatting van de reacties:

De NIV, NVVC, NVvR, NVN en de Hart&Vaatgroep zijn het eens met de conclusie dat renale denervatie middels radiofrequente ablatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Ook St Jude is van mening dat de effectiviteit van de behandeling op basis van de huidige literatuur niet is aangetoond.

Medtronics heeft aangegeven dat zij van mening zijn dat nieuwe data relevante verbeteringen in de klinische uitkomsten en kosteneffectiviteit blijven laten zien middels relatief bescheiden verbeteringen van de bloeddruk. Zinnvolle interpretatie van de huidige onderzoeken is volgens Medtronics niet mogelijk vanwege beperkingen van de eerste generatie katethers en heterogene naleving van de inname van antihypertensiva (therapietrouw). Verder staat in de reactie van Medtronics gegevens van studies die niet in dit rapport beschreven staan. Het Zorginstituut heeft naar de full-text artikelen<sup>50</sup> gekeken om te bepalen of deze

<sup>50</sup> Op basis van gegevens in een abstract kan het Zorginstituut niet bepalen of de studie van voldoende kwaliteit is. Daarom rapporteren we alleen de resultaten van studies die als full-text artikelen gepubliceerd zijn.



studies voldoen aan onze PICO. Omdat dit niet het geval is, hebben wij de resultaten van deze studies niet verwerkt in dit rapport.

Verder hebben sommige partijen opmerkingen gemaakt over het instrument voorwaardelijke toelating (VT). Deze zullen verwerkt worden in de VT voortgangsrapportage 2017, voor zover die niet al besproken zijn in de VT voortgangsrapportage 2016<sup>51</sup> of VT voortgangsrapportage 2015<sup>52</sup>. Verder is de onderzoeksgroep verantwoordelijk voor het verder verloop van de Sympathy studie, waardoor het Zorginstituut geen vragen over dit onderzoek kan beantwoorden. Wij hebben immers geen rol bij het verder verloop van dit onderzoek.

Verder is het niet mogelijk om de voorwaardelijke toelating te verlengen voor patiënten met therapieresistente hypertensie zoals Medtronic voorstelt. Alleen als partijen een nieuwe (onderzoeks)aanvraag voor VT indienen tijdens de jaarlijkse bottom-up ronde, kan het Zorginstituut overwegen of het de minister wil adviseren om een nieuw VT-traject te starten. Het is hierbij wel van belang dat er nieuwe gegevens beschikbaar komen op basis waarvan het Zorginstituut tot de conclusie kan komen dat de behandeling veelbelovend lijkt. De studies die tot nog toe bij therapieresistente patiënten zijn gedaan, hebben geen klinisch relevant effect aangetoond. Maar er lopen op dit moment onderzoeken die in de toekomst mogelijk wel aanwijzingen geven dat de interventie veelbelovend lijkt bij een (andere) specifieke patiëntengroep (zoals patiënten met intoleranties voor antihypertensiva of patiënten met loin pain hematuria syndrome). Daarnaast is er altijd de optie om, als er nieuwe effectiviteitsgegevens beschikbaar komen, het Zorginstituut te verzoeken een nieuwe beoordeling te starten.

De volledige reacties van partijen treft u aan in bijlage 9.

### **5.3 Standpunt Zorginstituut Nederland**

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 4 - dat renale denervatie middels radiofrequente ablatie bij therapieresistente essentiële hypertensie niet voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zvw.

Dit standpunt treedt in werking op 1 januari 2017.

<sup>51</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/pakket/werkwijze-pakketbeheer/voorwaardelijke-toelating/voorwaardelijke-toelating/voorwaardelijke-toelating/zinl%3Adocuments/1606-voorwaardelijke-toelating-tot-het-basispakket-voortgangsrapportage-2016/Voorwaardelijke+toelating+tot+het+basispakket+%28Voortgangsrapportage+2016%29.pdf>

<sup>52</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/pakket/werkwijze-pakketbeheer/voorwaardelijke-toelating/voorwaardelijke-toelating/voorwaardelijke-toelating/zinl%3Adocuments%5B3%5D/1506-voorwaardelijke-toelating-tot-het-basispakket-voortgangsrapportage-2015/Voorwaardelijke+toelating+tot+het+basispakket+%28Voortgangsrapportage+2015%29.pdf>

## 6 Consequenties voor de praktijk

### 6.1 **Vervallen voorwaardelijke toelating en negatief standpunt**

Vanaf 1 januari 2017 behoort niet (meer) tot het te verzekeren basispakket van de Zvw: behandeling van therapieresistente hypertensie met toepassing van percutane renale denervatie. De door de minister van VWS gerealiseerde voorwaardelijk toelating tot het basispakket Zvw van (percutane) renale denervatie bij de behandeling van therapieresistente hypertensie komt immers per 1 januari 2017 te vervallen. Verder voldoet de zorg bij de genoemde indicaties niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', omdat het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat de zorg bij de genoemde indicaties niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

De behandeling is vanaf 1 januari 2017 niet langer opgenomen in de zorgverzekeringen (polissen basisverzekering) die zorgverzekeraars en verzekerden met elkaar hebben gesloten. De aanspraak voortvloeiend uit de voorwaardelijke toelating van de behandeling maakt vanaf genoemde datum dus geen onderdeel meer uit van de polissen. Verder is het zo dat het standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk' direct doorwerkt in de polissen.

### 6.2 **Implementatie standpunt: nieuwe en lopende behandeltrajecten**

Consequentie van het vervallen van de voorwaardelijke toelating tot het basispakket en ons standpunt is dat de behandeling vanaf 1 januari 2017 niet langer ten laste van de basisverzekering mag worden vergoed. Hierover komt nu pas - vlak voor 2017 - duidelijkheid. Dit hangt samen met de inrichting van het voorwaardelijke toelatingstraject, waardoor de resultaten van het effectiviteitsonderzoek aan de hand waarvan wij ons standpunt hebben bepaald, niet eerder dan augustus 2016 bekend zijn geworden. Patiënten kunnen dus pas vanaf het uitbrengen van dit standpunt geïnformeerd worden over het feit dat uit onderzoek blijkt dat renale denervatie bij therapieresistente hypertensie vanaf 1 januari 2017 niet meer vanuit de basisverzekering mag worden vergoed. Wel zijn zij bij aanvang van het traject erop gewezen dat de behandeling mogelijk per 1 januari 2017 niet meer vergoed zal worden.

Renale denervatie is een éénmalige behandeling en daarom zien wij geen noodzaak voor een afbouwregeling. Voor nieuwe behandeltrajecten, d.w.z. patiënten die op of na 1 januari 2017 zich voor het eerst voegden bij de medisch specialist, heeft dit standpunt direct gevolg, omdat bij het nog op te stellen behandelplan deze informatie tijdig betrokken kan worden. Deze behandeltrajecten zullen dus conform het nieuwe standpunt afgewikkeld moeten worden.

### 6.3 **Overige aandachtspunten**

Er zijn nog meer aandachtspunten die bij de implementatie aan bod moeten komen. Hierna volgt een (korte) opsomming:

- Het ligt in de rede dat de beroepsgroepen de resultaten van de Sympathy-studie en dit standpunt zo spoedig mogelijk verwerken in een consensus statement en/of dit publiceren op hun website.
- Gedurende de periode 1 januari 2013 tot 1 januari 2017 is renale denervatie bij de genoemde indicaties voorwaardelijk toegelaten (geweest) tot het te verzekeren basispakket Zvw. De onderzoekers van de Sympathy studie hebben in hun nieuwsbrief van februari 2014 de behandelcentra laten weten onder

welke diagnosecode en zorgactiviteiten de zorg gedeclareerd dient te worden.<sup>53</sup> Omdat de zorg alleen voor vergoeding in aanmerking kwam, indien de verzekerden aan bepaalde voorwaarden voldeden, heeft DBC-Onderhoud (thans de NZa) de betreffende zorgactiviteiten op ons aangeven voorzien van een aanspraakbeperking (een zogenoemde oranje declaratiecode).<sup>54</sup> Punt van aandacht is dat de diagnosecode, zorgactiviteiten en afgeleide zorgproducten ook worden gebruikt voor het declareren van andere zorg dan voor renale denervatie. Dit maakt het voor zorgverzekeraars lastig om met behulp van louter de declaratiegegevens te voorkomen dat de niet-verzekerde zorg ten laste van de basisverzekering wordt vergoed.

#### **6.4 Financiële paragraaf**

De raming van de kosten van renale denervatie bij therapieresistente hypertensie is als volgt. Er bestaan voor renale denervatie geen unieke zorgproducten. Daardoor is het niet mogelijk om aan de hand van de declaratiegegevens zoals opgenomen in DIS na te gaan wat het werkelijke aantal verrichtingen en hoe hoog de daaraan verbonden kosten zijn. Voor het maken van een inschatting van de besparingen als gevolg van dit negatieve standpunt sluiten wij daarom aan bij de kosten van behandeling zoals opgenomen in de voortgangsrapportage 2016 (€4000). Verder betrekken we daarbij de van de onderzoekers verkregen informatie over het daadwerkelijke behandelde aantal patiënten tussen 1 januari 2016 en 1 augustus 2016 (n=19 over een periode van 7 maanden). Hiervan uitgaande komen we uit op een geschatte besparing van €132.000 (33 patiënten \* €4000) per jaar.

#### **6.5 Evaluatie en monitoring**

Er is geen unieke zorgproduct voor renale denervatie. Hierdoor wordt het lastig om deze behandeling te evalueren/monitoren via de DBC-gegevens. Wel vinden wij dat de resultaten van de behandeling dusdanig zijn die in een Nederlandse consensus statement en/op de website van de relevante beroepsgroep(en) vermeldt dienen te worden. Verder moeten patiënten geïnformeerd worden over het feit dat de kosten van de behandeling niet meer vergoed mogen worden uit het basispakket vanaf 1 januari 2017. Dit zullen we monitoren.

### **Zorginstituut Nederland**

*Voorzitter Raad van Bestuur*

Arnold Moerkamp

<sup>53</sup> Het betreft de diagnosecode 0320.902 of 0362.168 en de zorgactiviteiten met code 030532 (Peri-arteriële sympathectomie) of 080058 (RF-ablatie aandoening). Deze codes leiden af tot het DBC-Zorgproduct 090301002 of het DBC-Zorgproduct 990062019. Voor interne geneeskunde kan zorgproductcode 090301004 gebruikt worden indien de cardioloog daar als ondersteunende arts op treedt.

<sup>54</sup> Dat betekent dat het declarabele DBC-zorgproduct - afhankelijk van de vraag of de verzekerde aan de voorwaarden voldeed - ofwel een groene ofwel een rode declaratiecode kreeg. Groen staat voor declaratiecode verzekerde zorg en rood staat voor declaratiecode onverzekerde zorg.

## Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) - is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

### Zorgverzekeringswet

Artikel 10, onder a van de Zorgverzekeringswet omschrijft de behoefte aan geneeskundige zorg als een krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico.

### Besluit zorgverzekering

Artikel 2.4 van het Besluit zorgverzekering omschrijft geneeskundige zorg als zorg zoals o.a. medisch-specialisten die plegen te bieden.

Artikel 2.1, tweede lid van dit Besluit bepaalt dat de inhoud en omvang van zorgvormen of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Tenslotte bepaalt artikel 2.1, derde lid van het Besluit zorgverzekering dat een verzekerde slechts recht heeft op een zorg of dienst voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

## Bijlage 2 – Zoekstrategie search

### **Zoekstrategie literatuur**

Wij hebben in juli 2016 een literatuursearch gedaan met de zoektermen is "Denervation"[Mesh] OR "Kidney/innervation"[Mesh] OR (renal[TIAB] AND (denervation[tiab] OR sympathectomy[tiab])) AND ("Hypertension"[Mesh] OR hypertension[tiab]) AND Systematic[tiab] OR "meta-analysis"[pt] OR meta\*[tiab]

Daarnaast hebben we een literatuursearch gedaan met de zoektermen is "Denervation"[Mesh] OR "Kidney/innervation"[Mesh] OR (renal[TIAB] AND (denervation[tiab] OR sympathectomy[tiab])) AND ("Hypertension"[Mesh] OR hypertension[tiab]) AND (long term\*[tiab] OR months[tiab]) AND (trial[tiab] OR study[tiab] OR "clinical trial"[pt]) om de (niet-vergelijkende) studies te vinden met een follow-up van 24 maanden of langer.

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE en de Cochrane Library voor de periode 2011<sup>55</sup> tot 26 juli 2016.

Alleen studies die overeenkomstig waren met onze PICO(ts) zijn geselecteerd. Als artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd, zijn de gehele artikelen bekeken.

### **Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies**

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over renale denervatie: AHQR, AETNA, DEGAM, EUnetHTA, Premera Blue Cross Shield, Alberta, CADTH en NICE (zie bijlage 6).

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op richtlijnen over renale denervatie: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging Voor Cardiologie (NVVC), Nederlandse internisten vereniging (NIV), European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC), British Hypertension Society, Hypertension Canada en American Society of Hypertension. De informatie is verwerkt in paragraaf 4.2 van het rapport.

---

<sup>55</sup> Dit was het jaartal van de literatuursearch in het standpunt over renale denervatie (gepubliceerd in 2011). Wij hebben in dit rapport alle literatuur beschreven die voldeed aan onze PICO(T) en die voor 2011 gepubliceerd waren.

### Bijlage 3 – Overzicht geïncludeerde RCTs voor het bepalen van het korte termijn behandel-effect

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Type onderzoek, type analyse</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling</b>	<b>Primaire uitkomstmaat, follow-up duur</b>	<b>Commentaar</b>
Esler et al, 2010 <sup>56</sup>	Multi center, gerandomiseerd onderzoek (RCT), <i>SYMPPLICITY HTN-2</i> mITT analyse	106	sprekkamer SBP ≥ 160 mmHg (diabeten ≥ 150 mmHg); ≥3 antihypertensiva; 18-85 jaar	I = renale denervatie toegevoegd aan best gebruikelijke behandeling; C = best gebruikelijke behandeling	gemiddelde verandering in spreekkamer SBP; FU = 6 maanden	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 24 centra in Europa, Australië en Nieuwe Zeeland namen deel; per radioloog weinig interventies.</li> <li>- Niet sham gecontroleerd.</li> <li>- Patiënten in de interventie-arm hadden een lagere eGFR dan in de controle-arm (77 ml/min versus 86 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>- Bij ~50% van de geïncludeerde patiënten was 24-uurs BP gemeten.</li> </ul>

<sup>56</sup> Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9756): 1903-9.

Bhatt et al, 2014 <sup>57</sup>	Multi center, sham gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek (RCT), <i>SYMPPLICITY HTN-3</i> mITT analyse	535	spreekkamer SBP $\geq$ 160 mmHg en 24-uurs meting $\geq$ 135 mmHg; $\geq$ 3 antihypertensiva; geen verandering in antihypertensiva gebruik in afgelopen 2 weken; 18-80 jaar	I = renale denervatie toegevoegd aan best gebruikelijke behandeling; C = best gebruikelijke behandeling	gemiddelde verandering in spreekkamer SBP; FU = 6 maanden	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 88 centra in de VS namen deel; per radioloog weinig behandelde patiënten;</li> <li>- % negroïden hoger dan in andere studies (~26%). Het bloeddruk verlagend effect was bij negroïden groter dan verwacht (-17.8 mmHg); mogelijk veroorzaakt door een verschillen op baseline.</li> <li>- De periode voor het meten van stabiel antihypertensiva gebruik was erg kort; bv. stabiel behandeldeffect na start behandeling met een diureticum wordt pas bereikt na ~8 weken.</li> <li>- bij 40% van de patiënten werd gedurende de studie de medicatie aangepast; dit is een relatief hoog percentage.</li> </ul>
Kario et al, 2015 <sup>58</sup>	Multi center, gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek (RCT), <i>SYMPPLICITY HTN-Japan</i> mITT analyse	41	spreekkamer SBP $\geq$ 160 mmHg en 24-uurs meting $\geq$ 135 mmHg; $\geq$ 3 antihypertensiva; geen verandering in antihypertensiva gebruik in afgelopen 6 weken; 20-80 jaar	I = renale denervatie toegevoegd aan best gebruikelijke behandeling; C = best gebruikelijke behandeling	gemiddelde verandering in spreekkamer SBP; FU = 6 maanden	<ul style="list-style-type: none"> <li>- studie vroegtijdig beëindigd (na publicatie resultaten <i>SYMPPLICITY HTN-3</i>); er zaten toen 41 van de 100 patiënten in de RCT; power was toen 46%.</li> <li>- Niet sham gecontroleerd.</li> <li>- 17 centra in Japan namen deel; per radioloog weinig behandelde patiënten.</li> </ul>

<sup>57</sup> Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med 2014; 370(15): 1393-401.

<sup>58</sup> Kario K, Ogawa H, Okumura K, et al. SYMPPLICITY HTN-Japan - First Randomized Controlled Trial of Catheter-Based Renal Denervation in Asian Patients -. Circ J 2015; 79(6): 1222-9.

Mathiassen et al, 2016 <sup>59</sup>	Single center, sham gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek (RCT), mITT analyse	69	dag SBP ≥ 145 mmHg; ≥3 antihypertensiva; geen verandering in antihypertensiva gebruik in afgelopen maand; 30-70 jaar	I = renale denervatie toegevoegd aan best gebruikelijke behandeling; C = best gebruikelijke behandeling	gemiddelde verandering in dag SBP; FU = 6 maanden	- Singlecenter studie; per radioloog voldoende behandelde patiënten. - Geen significante toename in aantal hypertensiva (gemiddeld 4,1 versus 4,2) en aantal DDDs (gemiddeld 6,5 versus 7,1).
Sympathy, 2016 <sup>60</sup> Vink et al, 2014 <sup>61</sup>	Multi center, gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek (RCT), SYMPATHY mITT analyse	139	sprekkamer SBP ≥ 160 mmHg en dag SBP ≥ 135 mmHg; ≥3 antihypertensiva of ≤ 2 antihypertensiva vanwege intolerantie; ≥18 jaar	I = renale denervatie toegevoegd aan best gebruikelijke behandeling; C = best gebruikelijke behandeling	gemiddelde verandering in dag SBP <sup>62</sup> ; FU = 6 maanden	- studie vroegtijdig beëindigd; er zaten toen 139 van de 150 patiënten in de RCT. - Niet sham gecontroleerd. - 74% van de pt geïncludeerd in 4 centra - Antihypertensiva gemeten in de urine (ipv via vragenlijsten). Data van 78 pt met voor- en nametingen. Interventie-arm toename van gemiddelde antihypertensiva gebruik (1,8 naar 2,0) en in de controle-arm (1,7 naar 2,0). Verschil tussen studie-armen niet significant. 80% van de patiënten was niet therapietrouw. (verminderde of geen inname van antihypertensiva) - Bij 60 patiënten is de Symplicity Flex katheter (Medtronics) gebruikt en 31 patiënten de EnLIGHTN katheter (St. Jude).

<sup>59</sup> Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. J Hypertens 2016; 34(8): 1639-47.

<sup>60</sup> Sympathy. Voorwaardelijke toelating tot het basispakket- geneeskundige zorg Eindverslag. Ingediend bij ZonMw en het Zorginstituut op 26 juli 2016 door P.J. Blankestijn, namens de SYMPATHY onderzoekers (zie bijlage 8).

<sup>61</sup> Vink EE, de Beus E, de Jager RL, et al. The effect of renal denervation added to standard pharmacologic treatment versus standard pharmacologic treatment alone in patients with resistant hypertension: rationale and design of the SYMPATHY trial. Am Heart J. 2014; 167(3): 308-314.

<sup>62</sup> In het oorspronkelijke projectidee (80-83700-98-13501) stond als primaire uitkomstmaat: verandering in ambulante systolische bloeddruk (daginterval of gemiddelde 24-u).



DDD = defined daily dose; mITT = modified intention to treat (patiënten geëxcludeerd uit analyse waarvan geen meting was na 6 maanden)

## Bijlage 4 – Overzicht geëxcludeerde studies voor het bepalen van het korte termijn behandel-effect

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Mahfoud et al, 2012 <sup>63</sup>	19 van de 100 (interventie-arm = 88; controle-arm = 12) patiënten hadden deelgenomen aan de SYMPLICTY HTN-1 of SYMPLICTY HTN-2 studie. Wij hebben de resultaten van de SYMPLICTY HTN-2 studie apart geanalyseerd in dit rapport. Omdat wij geen dubbeltelling van patiënten willen hebben én in het artikel de resultaten niet beschreven zijn zonder patiënten die hebben deelgenomen aan de SYMPLICTY HTN-2 studie, hebben we besloten om deze studie te excluderen. Daarnaast is het niet duidelijk of dit een gerandomiseerde studie is.
Fadl Elmula et al, 2014 <sup>64</sup> <i>OSLO RDN</i>	RCT; 19 personen geïnccludeerd (interventie-arm = 9; controle-arm = 10). Bij patiënten in de controle-arm werd de gebruikelijke behandeling aangepast op basis van hemodynamische metingen zoals gemeten met een echocardiografie (zoals beschreven in de 2007 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology hypertensie richtlijn). In de controle-arm kregen tijdens de 6 maanden follow-up 4 patiënten een antihypertensivum erbij en mocht 1 patiënt stoppen met de behandeling met 2 antihypertensiva. Het percentage patiënten met veranderingen in antihypertensiva gebruik (50%) is hoger dan in de dagelijkse praktijk en in andere RCTs. Wij zijn daarom tot de conclusie gekomen dat de controlebehandeling niet overeen komt met de C in onze PICO(T).
Azizi et al, 2015 <sup>65</sup> <i>DENERHTN</i>	RCT; 106 patiënten geïnccludeerd (interventie-arm = 53; controle-arm = 53). Voor de start van de studie werd de gebruikelijke medicatie van de patiënten die wilde deelnemen aan het onderzoek gewijzigd. De meeste patiënten kregen indapamide 1,5/dag, ramipril 10 mg/dag en amlodipine 10 mg/dag en vervolgens kon nav de bloeddrukwaarde de behandeling (door toevoeging van antihypertensiva) worden gewijzigd. Wij zijn tot de conclusie gekomen dat de controlebehandeling niet overeen met de C in onze PICO(T).

<sup>63</sup> Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60(2): 419-24.

<sup>64</sup> Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2014; 63(5): 991-9.

<sup>65</sup> Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9981): 1957-65.

Desch et al, 2015 <sup>66</sup> <i>SIMPLICITY FLEX</i>	RCT; 71 patiënten geïncludeerd (interventie-arm = 35; controle-arm = 36). Inclusiecriteria RCT = dag SBP tussen 135 en 149 mmHg OF dag DBP tussen 90 en 94 mmHg. In de RCT mochten patiënten dus geïncludeerd worden met een te lage SBP (oftewel dag SBP < 135 mmHg). Wij zijn tot de conclusie gekomen dat de patiëntenpopulatie niet overeen met de P in onze PICO(T).
Rosa et al, 2015 <sup>67</sup> <i>PRAQUE-15</i>	RCT; 48 patiënten geïncludeerd (interventie-arm = 22; controle-arm = 26). In deze RCT werd vergeleken met de toevoeging van spironlacton aan de gebruikelijke behandeling. Wij zijn tot de conclusie gekomen dat de controlebehandeling niet overeen met de C in onze PICO(T).
Tsioufis et al, 2015 <sup>68</sup>	De EnlighTN I trial is geen gerandomiseerd onderzoek.
Fengler et al, 2016 <sup>69</sup>	RCT; 106 patiënten geïncludeerd (interventie-arm = 53; controle-arm = 53). Inclusiecriteria RCT = dag SBP tussen 135 en 149 mmHg OF dag DBP tussen 90 en 94 mmHg. In de RCT mochten patiënten dus geïncludeerd worden met een te lage SBP (oftewel dag SBP < 135 mmHg). Wij zijn tot de conclusie gekomen dat de patiëntenpopulatie niet overeen met de P in onze PICO(T).
Oliveras et al, 2016 <sup>70</sup> <i>DENERVHTA</i>	RCT; 24 patiënten geïncludeerd (interventie-arm = 11; controle-arm = 13). In deze RCT werd vergeleken met de toevoeging van spironlacton aan de gebruikelijke behandeling. Wij zijn tot de conclusie gekomen dat de controlebehandeling niet overeen met de C in onze PICO(T).
Fadl Elmula et al, 2015 <sup>71</sup> Yao et al, 2016 <sup>72</sup> Zhang et al, 2016 <sup>73</sup>	Review artikelen. In deze meta-analyses stonden verschillende studies die niet voldeden aan de PICOT(s). Daarnaast waren er in het artikel van Zhang et al. ook niet gerandomiseerde studies geïncludeerd.

<sup>66</sup> Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015; 65(6): 1202-8.

<sup>67</sup> Rosa J, Widimsky P, Tousek P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* 2015; 65(2): 407-13.

<sup>68</sup> Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, et al. Impact of multi-electrode renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in patients with drug-resistant hypertension. Insights from the EnlighTN I study. *Int J Cardiol* 2015; 180: 237-42.

<sup>69</sup> Fengler K, Fengler K, Heinemann D, et al. Renal denervation improves exercise blood pressure: insights from a randomized, sham-controlled trial. *Clin Res Cardiol* 2016; 105(7): 592-600.

<sup>70</sup> Oliveras A, Oliveras A, Armario P, et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study - a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2016; aheadofprint Jun 20

<sup>71</sup> Fadl Elmula FE, Jin Y, Yang WY, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press* 2015; 24(5): 263-74.

<sup>72</sup> Yao Y, Zhang D, Qian J, et al. The effect of renal denervation on resistant hypertension: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Exp Hypertens* 2016; 38(3): 278-86.

<sup>73</sup> Zhang X, Zhang X, Wu N, et al. The effects of renal denervation on resistant hypertension patients: a meta-analysis. *Blood Press Monit* 2016; 21(4): 206-14.

## Bijlage 5 – Overzicht uitgangswaarde in de interventie-arm en controle-arm van de geïncludeerde studies

<b>Variabele</b>	<b>Esler 2010 (n=52/54)</b>	<b>Bhatt 2014 (n=364/171)</b>	<b>Kario 2015 (n=22/19)</b>	<b>Mathiassen 2016 (n=36/33)</b>	<b>SYMPATHY, 2016 (n=95/44)</b>
Gemiddelde leeftijd (jaren)	58/58	58/56	60/56	54/57	62/60
Vrouw (%)	35/50	41/36	32/16	25/27	58/70
Gemiddelde SBP spreekkamer (mmHg) 24-uurs meting (mmHg)	178/178 ?	180/180 159/160	181/179 165/163	160/166 152/153	170/165 157/156
Gemiddelde DBP spreekkamer (mmHg) 24-uurs meting (mmHg)	97/98 ?	97/99 88/91	? ?	95/90 91/89	96/94 90/91
Gemiddeld aantal antihypertensiva	5,2/5,3	5,1/5,2	4,9/4,9	4,1/4,2	3,8/3,4
Type 2 diabetes (%)	40/28	47/41	36/63	25/31	27/32
Roker (%)	?	10/12	32/32	19/15	23/23
Ethniciteit, Kauasiër Asiaatisch	98/96 ?	73/70 1/0	0/0 100/100	97/97 ?	97/96 ?
Gemiddelde BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31/31	34/34	27/28	28/29	29/29
Renale insufficiëntie <sup>a</sup> (%)	21/11	9/10	5/16	8/18	18/18
<sup>a</sup> eGFR <60 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>					

## Bijlage 6 – Standpunten / richtlijnen van andere organisaties

**AHRQ:** Renal denervation in the Medicare population. Geraadpleegd in augustus 2016 via:

[http://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/research/findings/ta/topicrefinement/renaldenerv\\_protocol.pdf](http://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/research/findings/ta/topicrefinement/renaldenerv_protocol.pdf) (publicatiedatum 2 februari 2016)

*AHRQ considers innovative methods to reduce BP, such as renal denervation (RDN), may offer a way to improve cardiovascular outcomes and reduce the risk of myocardial infarction, stroke, kidney failure, disability, and death. Clinical trial data are conflicting about the efficacy of RDN in lowering BP, with resulting uncertainty regarding its role in hypertensive patients. Clarifying the role of RDN in routine care of Medicare beneficiaries requires an understanding of: a) the pathogenesis of hypertension in patients over the age of 65 years, disabled individuals, and those on dialysis; b) factors that contribute to "Apparent Treatment Resistant Hypertension" in these subgroups; c) other options for treatment; and d) a synthesis of the available studies.*

**AETNA:** Radiofrequente Ablation of the Renal Sympathic Nerve Geraadpleegd in augustus 2016 via: [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800\\_899/0847.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0847.html) (publicatiedatum 22 december 2015)

*Aetna considers radiofrequency ablation of the renal sympathetic nerve experimental and investigational for the treatment of the following indications (not an all-inclusive list) because of insufficient evidence in the peer-reviewed literature.*

**DEGAM:** Renale Denervierung (bei therapieresistenter Hypertonie): hausärztliche Beratung. Geraadpleegd in augustus 2016 via

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-049l\\_S1\\_Renale\\_Denervierung\\_2016-02\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-049l_S1_Renale_Denervierung_2016-02_01.pdf) (publicatiedatum december 2015)

*Bei therapieresistente Hypertonie sollte eine renale Denervierung sollte allenfalls im Rahmen klinischer Studien erfolgen and nur unter Erfassung in zentralen Registern.*

**Premera Blue Cross Shield:** Radiofrequency Ablation of the Renal Sympathetic Nerves as a Treatment for Resistant Hypertension. Geraadpleegd in augustus 2016 via <http://tinyurl.com/hy69hwh> (publicatiedatum november 2015)

*Radiofrequency ablation of the renal sympathetic nerves is considered investigational for the treatment of resistant hypertension. The evidence for the use of Radiofrequency ablation (RFA) of the renal sympathetic nerves for individuals with resistant hypertension includes 8 randomized controlled trials (RCTs), along with multiple nonrandomized comparative studies and case series. Relevant outcomes are symptoms, change in disease status, morbid events, medication use, and treatment-related morbidity. The largest trial, the Symplicity HTN-3 trial, which used a sham-controlled design to reduce the likelihood of placebo effect, demonstrated no significant differences between renal denervation and sham-control patients in office-based or ambulatory blood pressure at 6-month follow-up. The Symplicity HTN-3 results were in contrast to additional studies, including Symplicity HTN-2 and DENERHTN, which reported efficacy in reducing blood pressure over a 6-month time period compared with a control group. Additional smaller RCTs, some of which were stopped early after results of the Symplicity HTN-3 trial became available, did not demonstrate significantly improved outcomes with renal denervation. Single-arm studies with overlapping populations report improvements in blood pressure and related physiologic parameters, such as echocardiographic measures of left ventricular hypertrophy, that appear to be durable up to 24 months of follow-up. The body of evidence for the use of renal*

*denervation to treat hypertension consists of RCTs that have conflicting results. The strongest evidence comes from sham-controlled trials, the largest of which found no significant benefits with renal denervation. The evidence is insufficient to determine the effects of the technology on health outcomes.*

*(In dit document staat ook een lijst met belangrijke studies die nog lopen; incl. studies met andere katheters).*

**Alberta:** Renal Denervation for Treatment-Resistant Hypertension. Geraadpleegd in augustus 2016 via <http://www.health.alberta.ca/documents/AHTDP-Renal-Denervation-TRH.pdf> (publicatiedatum 26 mei 2014)

*Based on available evidence, RDN appears to be a safe procedure associated with few adverse events. While early trials suggest it may significantly reduce SBP, the most recent evidence from a sham-controlled RCT shows no difference in reductions in SBP between renal denervation and a sham procedure. Published economic analyses indicate that RDN is cost-effective. However, the analyses are based on assumptions of certain health benefits and cost-savings for which the evidence is unclear or insufficient. In the absence of robust clinical evidence, the estimated budget impact of the procedure, assuming no downstream savings in healthcare costs, ranges from \$4,398,717 CDN to \$96,141,768 CDN, depending on the number of patients treated (96 to 2,108 patients per year).*

**CADTH:** Catheter-Based Renal Denervation for Treatment-Resistant Hypertension. Geraadpleegd in augustus 2016 via

[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0006-000\\_RenalDenervation\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0006-000_RenalDenervation_e.pdf) (publicatiedatum maart 2013)

*In Canada, renal denervation is currently being performed at specialized hypertension centres in patients carefully selected after a thorough diagnostic workup for treatment-resistant hypertension. Renal denervation is currently used as an adjunct to available therapies for hypertension. It is associated with additional health care resources in terms of the cost of the device, the training of specialist staff, and the use of hospital radiology services during the procedure. This cost must be weighed against the potential health care resource benefits from reducing the morbidity associated with hypertension. Whether the reductions in blood pressure reported in clinical trials translate into clinically meaningful reductions in cardiovascular morbidity and mortality remains an important question that will have to be evaluated with much larger and longer clinical trials. Comparing renal denervation with a hypertension expert-guided treatment program that performs a comprehensive assessment for secondary causes, optimizes non-pharmacological treatment, and uses more than three agents at maximal doses would help establish the benefit of renal denervation over optimal therapy. Confirmatory evidence to support procedural safety, patient selection, and therapeutic durability will determine the uptake of renal denervation into clinical practice for treatment-resistant hypertension.*

**EUnetHTA:** Renal denervation systems for treatment-resistant hypertension.

Geraadpleegd in augustus 2016 via <http://www.eunethta.eu/outputs/second-pilot-rapid-assessment-renal-denervation-systems-treatment-resistant-hypertension> (publicatiedatum december 2013)

*The published data suggest that RDN is a safe procedure in the short to medium term. However, because safety was not considered the main endpoint, it can not be dismissed that some complications were not adequately reported.*

*In terms of clinical effectiveness, renal denervation using the Symplicity® system appears to decrease BP, whereas the effects of other systems on BP are uncertain, because they have only been examined in trials that included very few patients. The*

*assessment of other outcomes, including mortality and cardiovascular morbidity, remains inconclusive.*

*Current RDN experiences are based primarily on the Symplicity® catheter (Medtronic). The other RDN systems and new versions of RDN systems that have only been assessed in early trials might differ with regard to ablation mechanisms and catheter size, which in turn might generate disparate risk profiles, necessitating further research to establish their safety. There are several ongoing studies in RDN; thus, more data are expected in the next several years.*

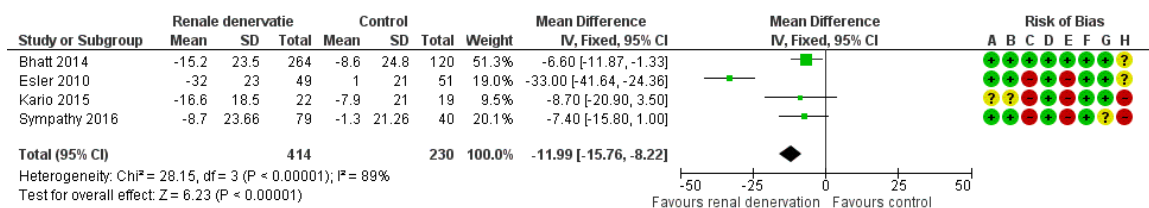
*With regard to its budgetary impact, renal denervation will be an add-on therapy, leading to additional health care resource expenditures in the form of the cost of the system, the training of staff specialists, and the use of hospital radiology services during the procedure.*

**NICE:** Percutaneous transluminal radiofrequency sympathetic denervation of the renal artery for resistant hypertension. Geraadpleegd in augustus 2016 via <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg418/chapter/1-Guidance> (publicatiedatum januari 2012)

*Current evidence on percutaneous transluminal radiofrequency sympathetic denervation of the renal artery for resistant hypertension is from limited numbers of patients, but there is evidence of efficacy in the short and medium term. There is inadequate evidence on efficacy in the long term; this is particularly important for a procedure aimed at treating resistant hypertension. The limited evidence suggests a low incidence of serious periprocedural complications, but there is inadequate evidence on long-term safety. Therefore this procedure should only be used with special arrangements for clinical governance, consent, and audit or research.*

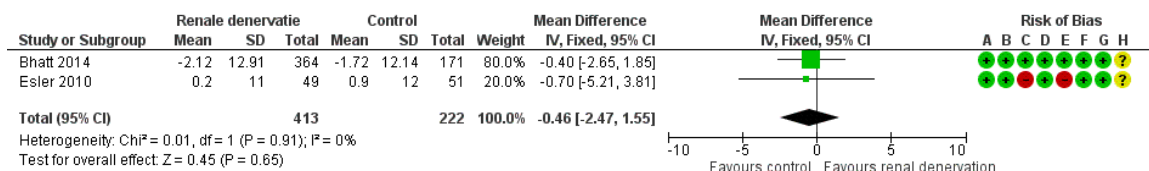






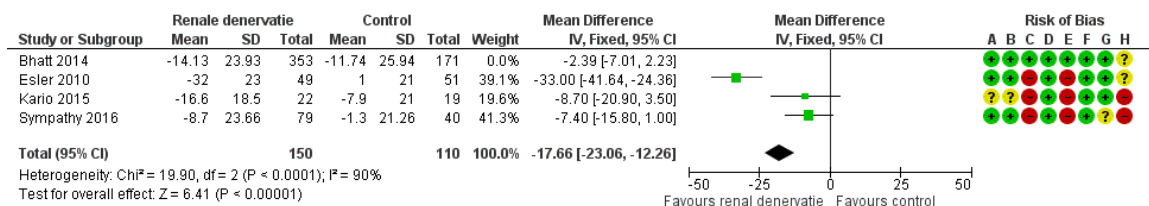
Figuur 12. Sensitiviteitsanalyse (§4.5.1.2): Spreekkamer SBP bij 6 maanden follow-up (zonder negroïden)

Resultaten voor DBP (zonder negroïden) zijn niet getoond, doordat deze subgroep-analyses ontbraken in de studie van Bhatt et al.

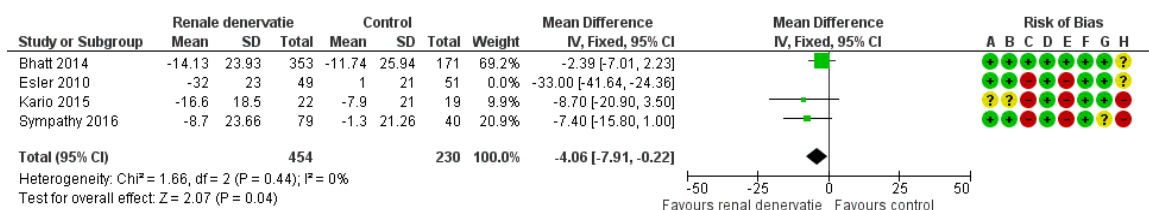


Figuur 13. eGFR bij 6 maanden follow-up

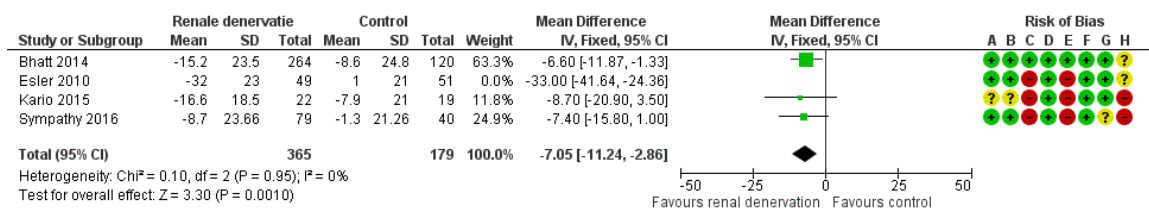
Het relatieve gepoolde verschil is vergelijkbaar met die in Sympathy studie (-1.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; 95% BI: -3,1 – 0,1; n=?)



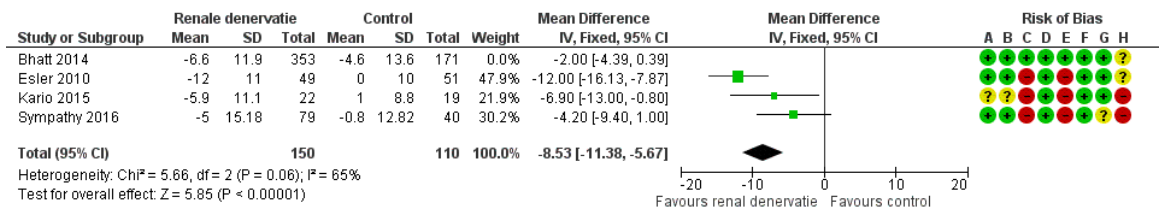
Figuur 14. Sensitiviteitsanalyse (§4.6.1.2): Spreekkamer SBP bij 6 maanden follow-up (zonder Bhatt et al)



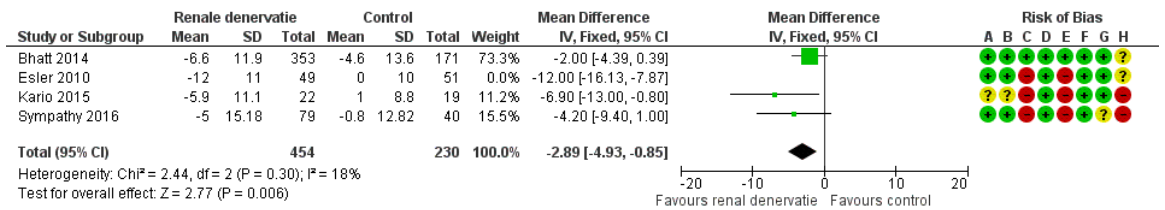
Figuur 15. Sensitiviteitsanalyse (§4.6.1.2): Spreekkamer SBP bij 6 maanden follow-up (zonder Esler et al)



Figuur 16. Sensitiviteitsanalyse (§4.6.1.2): Spreekkamer SBP bij 6 maanden follow-up (zonder Esler et al en negroïden)



Figuur 17. Sensitiviteitsanalyse (§4.6.1.2): Spreekkamer DBP bij 6 maanden follow-up (zonder Bhatt et al)



Figuur 18. Sensitiviteitsanalyse (§4.6.1.2): Spreekkamer DBP bij 6 maanden follow-up (zonder Esler et al)



## Voorwaardelijke toelating tot het basispakket - geneeskundige zorg Eindverslag

Deel 1 – Algemene gegevens .....	2
Deel 2 – Rapportage uitvoeringsproces .....	2
Deel 3 – Realisatie .....	5
Deel 4 – Rapportage resultaten .....	7
Deel 5 – Implementatie of exitstrategie .....	12
Deel 6 – Concrete eindproducten.....	15
Appendix 1 Voortgang, deelnemende centra .....	21
Appendix 2 SYMPATHY.....	23
Appendix 3 Systematic review.....	34
Appendix 4 Kosten en effecten.....	45

Dit eindverslag van de voorwaardelijke toelating van uw interventie wordt door zowel ZonMw als het Zorginstituut gebruikt voor een eindoordeel.

ZonMw beoordeelt aan de hand van uw eindverslag (inhoudelijke verantwoording) of de bereikte resultaten en de verrichte activiteiten in overeenstemming zijn met de in de onderzoeksvoorstel voorgenomen activiteiten. Na goedkeuring van het inhoudelijke eindverslag en de eindafrekening stelt ZonMw de hoogte van de subsidie definitief vast.

Het Zorginstituut beoordeelt aan de hand van uw eindverslag of de effectiviteit van de voorwaardelijk toegelaten interventie voldoende is aangetoond. Het Zorginstituut zal beoordelen of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Daarbij maakt het gebruik van zowel het door u in manuscriptvorm aangeleverde eindverslag als de door u aangeleverde systematische review van de huidige stand van zaken in de internationale literatuur. In de systematische review dient de huidige 'evidence' betreffende de effectiviteit van de interventie volgens GRADE te worden beoordeeld. Voor meer informatie over de beoordelingswerkwijze van het Zorginstituut verwijzen wij u naar het Rapport Beoordeling stand van wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015).

Alleen bij een volledig en goed kwalitatief uitgewerkt eindverslag is het mogelijk om tijdig (d.w.z. vóór afloop van de voorwaardelijke toelatingsperiode) te kunnen concluderen dat de interventie tot het verzekerde pakket kan gaan behoren. Een incompleet of ondeugdelijk eindverslag zal leiden tot een vertraging in het beoordelingsproces.

Voor de rapportage van resultaten omtrent de kosteneffectiviteit houdt u de richtlijn aan zoals beschreven in de richtlijnen farmaco-economisch onderzoek (zie hiervoor website van Zorginstituut Nederland) en de Handleiding voor kostenonderzoek (Hakkaart et al, Zorginstituut Nederland, 2010). Zorginstituut Nederland werkt aan nieuwe richtlijnen voor (farmaco-)economische evaluaties. Deze komen naar verwachting medio 2015 beschikbaar. We gaan ervan uit dat u t.z.t. de meest recente gepubliceerde versie met betrekking tot de richtlijnen farmaco-economisch onderzoek gebruikt.



## Deel 1 – Algemene gegevens

### a. Goedgekeurd ZonMw budget + cofinanciering

€ 525.086,53 (ZonMw)  
€ 377.500 (Medtronic)  
€ 100.000 (Nierstichting)

### b. Looptijd project

Van startdatum: 1 januari 2013 tot en met einddatum 31 december 2016.

## Deel 2 – Rapportage uitvoeringsproces

### a. Wijzigingen

Zijn er in één of meer onderdelen van het door ZonMw/Zorginstituut Nederland goedgekeurde project wijzigingen opgetreden? Zo ja, beschrijf deze wijzigingen, de redenen en de gevolgen ervan.

De belangrijkste wijziging in de loop van het project is de verkleining van de studiegrootte. Dit was niet een bewuste keuze onzerzijds, maar een gevolg van de internationale ontwikkelingen in het veld. Dit onderwerp is in de opeenvolgende Voortgangsrapportages en daarmee samenhangende Klankbordgroepbijeenkomsten bij herhaling besproken.

Zeer kort samengevat: In begin 2014, d.w.z. circa 9 maanden na de inclusie van de eerste patiënt, werden de resultaten van Symplicity-HTN-III gepubliceerd. In tegenstelling tot (vrijwel) alle daarvoor gepubliceerde studies, toonde Symplicity-HTN-III geen verschil in de behandelde patiënten t.o.v. controle populatie. Daarna ontstond verwarring en twijfel in het veld over de vraag “hoe nu verder?” en kwam inclusie in de studie vrijwel tot stilstand.

Gaandeweg kwam additionele informatie beschikbaar, waarmee beter kan worden uitgelegd waarom Symplicity-HTN-III een neutraal resultaat had opgeleverd. De gevolgen voor ons project waren als volgt. Bij aanvang was een groeps-grootte van tenminste 195 patiënten berekend, met uitloop naar 300 of nog meer. Bij het maken van groeps-grootte schattingen werd uitgegaan van de informatie zoals toentertijd (in 2012, begin 2013) beschikbaar tezamen met een breed gedragen optimisme over het vermoedelijke beloop van de studie.

Na Symplicity-HTN III was een herijking noodzakelijk. Zoals gezegd, kwam de inclusie vrijwel tot stilstand. Begin 2015 kwam DENER-HTN beschikbaar. In deze studie van ruim 100 patiënten, was er wel degelijk een verschil in bloeddruk na 6 maanden tussen de behandelde en de controle groep. Deze bevinding gaf steun aan het idee dat een kleinere studiepopulatie ook een zinvolle bijdrage aan de literatuur zou kunnen zijn en was dus reden om door te gaan. Dit leidde tot een target van 140-150, na uitvoerig hierover gesproken te hebben met de statisticus betrokken bij het project, de DSMB en Klankbordgroep. Uiteindelijk zijn 139 patiënten geïnccludeerd. Dit aantal is dus lager dan aanvankelijk was afgesproken. Echter, vergelijkbare studies elders in de wereld hadden dezelfde ervaring en zijn hierdoor vroegtijdig gestopt.

Dus wij realiseren ons dat de studiegrootte niet overeenkomt met grootte zoals afgesproken in de aanvraag. Door de tragere inclusiesnelheid en aantal is de follow up tijd ook ingekort. In dit rapport tonen wij resultaten over de studiepopulatie op baseline en 6 maanden follow up. De gegevens over follow up na 6 maanden in deze rapportage beperken zich tot de bloeddrukmetingen en leefstijl veranderingen en de verandering in kwaliteit van leven. De overige gegevens (beperkte 12-maands follow-up gegevens) worden niet besproken. De oorzaak voor bovenstaande wijzigingen ligt buiten ons en is niet door ons beïnvloedbaar geweest. Wij hebben met grote inzet gewerkt aan de studie. Uiteindelijk kunnen wij zeggen dat wij op het ogenblik wat betreft patiëntaantal, de op een na grootste studie ter wereld zijn. Alleen Symplicity-HTNIII is groter.



## b. Succesfactoren & belemmeringen

Heeft u tips voor collega's die een soortgelijk project (gaan) uitvoeren? Denk hierbij bijvoorbeeld aan hoe u eventuele knelpunten heeft opgelost bij voorbereiding, uitvoering, samenwerking, draagvlak, tijd, financiën, etc.

Daarnaast kunt u hieronder zaken vermelden waarvan u vindt dat die voor de betrokken partijen van de voorwaardelijke toelating van belang kunnen zijn.

Het concept van "voorwaardelijke financiering", d.w.z. in potentie veel belovende nieuwe therapieën worden tijdelijk toegestaan op voorwaarde dat de patiënten worden opgenomen in (een) studie(s), is fantastisch. Patiënten kunnen al in een vroeg stadium voordeel hebben van nieuwe ontwikkelingen, Nederlandse onderzoekers kunnen onderzoek doen met nieuw ontwikkelde therapieën ook buiten de industrieën om en kunnen daarmee in het wetenschappelijk veld "voorop" lopen en de overheid heeft enige grip op de mate van invoer van nieuwe behandelingen. Bij de uitvoering van dit onderzoek hebben wij een aantal knelpunten ervaren:

1. Niet alle patiënten die renale denervatie ondergingen werden opgenomen in de studie. Hier is een complex van factoren voor verantwoordelijk. Er was en is geen uniek "zorgproduct" of DBC-code voor renale denervatie. Dit heeft ertoe geleid dat afgeleide codes werden gebruikt. Gevolg hiervan was dat op geen enkele wijze te controleren was of patiënten wel werden geïncludeerd. Onduidelijkheden over de regelgeving bij centra en lokale/regionale verzekeraars was met name in aanvang de aanleiding tot langdurige onderhandelingen. Ook binnen centra was niet altijd consensus tussen de verschillende beroepsgroepen onderling (interventie discipline aan de ene kant en de verwijzers (meestal internisten) aan de andere kant) maar ook tussen artsen en bestuurders. In een enkele regio vond de lokale verzekeraar het "niet nodig" dat de behandeling in een bepaald centrum zou worden opgezet. Helaas is ook discipline in het veld niet altijd optimaal. In het bijzonder voorafgaand en in het begin van de studie werd de behandeling in een groot aantal centra opgezet en opgestart. Lang niet alle centra die door ons zijn opgestart, wilde uiteindelijk meedoen aan de studie.

Concrete suggesties: van meet af aan een uniek zorgproduct/DBC beschikbaar stellen. Controle door overheid/zorgverzekeraar, d.w.z. controle of alle patiënten van wie een declaratie wordt ingediend ook daadwerkelijk geïncludeerd zijn. Dat betekent dus op een of andere wijze een koppeling maken tussen de studie en bestanden van verzekeraars. Op het niet naleven van deze regelgeving moet een sanctie komen. Het tegenovergestelde valt ook te overwegen: d.w.z. deelnemende centra die zich aan de regelgeving houden op een of andere wijze belonen. Te denken valt bijvoorbeeld aan het instellen van een "trial DBC". Wij bedoelen daarmee dat voor patiënten die geïncludeerd worden in een trial in het kader van de voorwaardelijke financiering een additionele DBC mag worden geopend, waarmee dus extra inkomsten worden gegenereerd. Dit zouden wel duidelijk "zichtbare" trajecten moeten zijn, om te zorgen dat inkomsten daadwerkelijk ten goede komen van deelnemende afdelingen. Investigator fees worden vaak aangewend om onderzoeksverpleegkundige en dergelijke te financieren. Ten slotte valt sterk te overwegen een nieuwe behandeling slechts in een beperkt aantal centra toe te laten.

2. Het beschikbare subsidiebedrag is krap. Teneinde goed aan de voorwaarden voor een gerandomiseerde multicenter interventie studie te kunnen voldoen, die opgelegd zijn in de huidige wet- en regelgevingen, moet een complexe en multidisciplinaire organisatie worden opgezet/ingehuurd. Hiermede zijn aanzienlijke kosten gemoeid waarvoor het toegezegde maximale bedrag van ZonMw geenszins toereikend. Gevolg is dan ook dat cofinanciering noodzakelijk is, hetgeen vrijwel altijd een moeizaam en langzaam traject is. In geval van onze studie is dat toch gelukt. Het is zeker waarschijnlijk dat cofinanciering in andere gebieden (veel) moeilijker realiseerbaar is. Zelfs met onze cofinanciering was



Zorginstituut Nederland



DBC || Onderhoud ||  
Diagnose Behandeling Combinatie



budget (te) krap. Een investigator fee was niet opgenomen in het initiële budget. Industrie trials leveren in het algemeen een redelijk tot goede investigator fee op. Wij moesten dus in centra de competitie aangaan met een enkele “goed betalende” industriestudie. De uitkomst valt te raden. Ook dit pleit voor het instellen van een “trial DBC”.

Concrete suggesties: houdt rekening met het feit dat er aanzienlijke kosten gemoeid zijn met het opzetten en onderhouden van een trialorganisatie. Overweeg subsidiebedrag op te hogen, afhankelijk van het type en grootte van de studie. Overweeg instellen van een trial DBC of een ander soort beloning voor deelnemende centra.

3. Juist omdat het gaat om nieuwe therapieën, is het ook zeker denkbaar dat in de periode van het project inzichten over (aspecten van) de behandeling veranderen, d.w.z. dat er voortschrijdend inzicht plaats vindt. Dergelijke (internationale) ontwikkelingen kunnen grote gevolgen hebben voor de studie. Aanvankelijke doelstellingen kunnen onhaalbaar blijken te zijn geworden en om die reden substantieel moeten worden bijgesteld.

Concrete suggesties: Oog hebben voor ontwikkelingen in het veld. Dat aanvankelijke doelstellingen veranderen en mogelijk naar beneden toe moeten worden bijgesteld door internationale ontwikkelingen, kan en mag niet de onderzoekers worden aangerekend en “bestraft” met budgetverlaging. De overheid mag uitgaan van een “inspanningsverplichting” maar niet zozeer van een “prestatieverplichting”.

4. Formuleer een visie over een vervolgtraject. In het geval van onze studie, werd naast de RCT een zgn. nationale registratie opgezet en uitgevoerd. Hoewel dit de nadrukkelijke wens was van de subsidiegever, werd er geen budget voor beschikbaar gesteld. In de periode van de studie, konden wij met hulp van de Nierstichting en de aanvullende financiering van een andere sponsor de registratie opstarten. Eind 2016 is het budget volstrekt uitgeput en zelfs is er sprake van een tekort. ZIN geeft aan dat bij een positief advies, dataregistratie wordt gecontinueerd (bron: Voorwaardelijke toelating tot het basispakket, voortgangsrapportage 2016, paragraaf 1.1.6), zonder dat duidelijk wordt gemaakt hoe dit gefinancierd wordt. Ook in het geval van negatief of ander advies zou het nuttig zijn om de circa 500 patiënten die nu in de registratie zitten langer te vervolgen. Voor alle bovenstaande situaties geldt dat de onderzoekers zeker bereid zijn om deze taak op zich te nemen, maar dan dient er wel een separate financiering voor beschikbaar komen.

Concrete suggesties: voor continuering van de registratie dienst separate financiering beschikbaar te komen

5. Formuleer een visie voor het geval dat na 4 jaar nog geen duidelijk positief of negatief advies mogelijk is. Het uitkristalliseren van nieuwe medische ontwikkelingen kan gemakkelijk langer dan 4 jaar duren. Onze conclusie (zie onder) is dat het te vroeg voor implementatie is, dat er meer onderzoek nodig is en dat van de-implementation geen sprake zou mogen zijn.

Concrete suggestie: Er zou dus een visie moeten komen/zijn hoe hiermede om te gaan. Wij denken dan aan een vorm van verlenging van de structuur van voorwaardelijke financiering met periodieke (bijv. jaarlijks of tweejaarlijks) herijking van de situatie.



## Deel 3 – Realisatie

### a. Realisatie doelstelling en vraagstelling/taakstelling

Formuleer de vraagstelling(en) van het project. In hoeverre zijn deze behaald dan wel beantwoord? Indien deze niet of gedeeltelijk zijn gerealiseerd, licht dit dan verder toe.

De rationale en design van de studie zijn in detail elders beschreven (15).

De primaire vraagstelling was:

Wat is het effect van renale denervatie op de bloeddruk bij patiënten met resistente hypertensie, wanneer toegevoegd aan een standaardbehandeling met antihypertensiva, 6 maanden na randomisatie?

Sympathy heeft deze primaire vraagstelling kunnen beantwoorden.

Secundaire vraagstellingen waren:

1. Wat is het effect van renale denervatie op het gebruik van bloeddrukmedicatie?  
Deze vraagstelling hebben we kunnen beantwoorden.

2. Wat is het effect van renale denervatie op bloeddruk in patiënten groepen met verschillende nierfuncties en bloeddruk bij baseline?  
Deze vraagstellingen hebben wij kunnen beantwoorden, hoewel de kleinere studiepopulatie een beperking opleverde.

3. Wat is het effect van renale denervatie op spreekuurbloeddruk?  
Deze vraagstelling hebben we kunnen beantwoorden.

Andere vraagstellingen waren:

1. Wat is het effect van renale denervatie op nierfunctie en wat is de incidentie van periprocedure complicaties?  
Deze vraagstellingen hebben we kunnen beantwoorden.
2. Wat zijn lange termijn effecten van renale denervatie op fatale en non-fatale cardiovasculaire events.  
Deze vraag hebben wij nog niet kunnen beantwoorden, gezien de beperkte follow up.
3. Kosteneffectiviteit.  
Deze vraagstelling hebben we kunnen onderzoeken.
4. Exploratieve analyse van predictoren die het effect van renale denervatie kunnen voorspellen op bloeddruk.  
Deze vraagstelling hebben we kunnen beantwoorden.
5. Impact van renale denervatie op kwaliteit van leven en Budget impact analyse.  
De gegevensverwerking en analyse zijn nog niet uitgevoerd.

Toegevoegde vraagstelling (niet in de originele aanvraag opgenomen): In welk percentage van de patiënten wordt voorgeschreven medicatie ook inderdaad aangetoond in het bloed?

In de afgelopen jaren werden wij in de discussies over resistente hypertensie in het algemeen én over studies naar het effect van renale denervatie in dergelijke patiënten in het bijzonder, steeds meer geconfronteerd met het feit dat medicatiegebruik in potentie een zeer grote effect-modifier kon zijn. Gaandeweg werd duidelijk dat medicatie adherence bij dergelijke patiënten toch op zijn minst “niet optimaal” kan zijn. Dit voortschrijdend inzicht onderstreepte de noodzaak van het ontwikkelen van een methode voor objectieve kwantificatie van medicatiegebruik. Tezamen met de afdeling klinische farmacie van het UMCU werd een methode operationeel gemaakt om antihypertensiva te meten in het bloed.

Hierdoor hopen wij 2 soorten vraagstellingen te kunnen beantwoorden:

- 1] In welke mate speelt medicatie non of poor-adherence een rol bij resistente hypertensie?  
Dit is een cross-sectionele analyse.



Zorginstituut Nederland



Nederlandse  
Zorgautoriteit

I DBC II Onderhoud III  
Diagnose Behandeling Combinatie



ZonMw

2] In hoeverre spelen medicatie wisselingen en verandering in adherence tijdens de studie een rol bij het verklaren van veranderingen in de bloeddruk. Dit is een longitudinale studie met metingen op baseline en na 6 maanden (ten tijde van primaire eindpunt). Bloedafnames werden uitgevoerd op de dezelfde dag van de bloeddrukmeting. Metingen zijn kwalitatief (dus wel of niet aantoonbaar) en niet kwantitatief (geen uitspraak mogelijk over bijv. dosering). Naar beste weten, kunnen wij aangeven dat we de eersten in de wereld zijn die de voorgeschreven en gebruikte medicatie op deze wijze kunnen vergelijken in beide studiearmen en op beide studiemomenten.

In dit rapport berichten wij over resultaten bij 50 patiënten. Volgende set data komt volgens planning half september 2016 beschikbaar. Naar verwachting kunnen wij uiteindelijk dus over een grotere groep rapporteren.

**b. Realisatie methode (studiepopulatie, uitkomstmaten)**

Omschrijf het inclusieproces van de studiepopulatie en de uiteindelijk gebruikte uitkomstmaten. Is de beoogde populatiegrootte behaald en zijn de beoogde uitkomstmaten gemeten?

Zie ook onder punt 2a.

De studie grootte is dus kleiner dan aanvankelijk was opgegeven. Hiervoor zijn de internationale ontwikkelingen, zoals samengevat onder Deel 2a, verantwoordelijk. Niet te min hebben wij de primaire vraagstelling goed kunnen beantwoorden, alsmede veel van de secundaire vraagstellingen (zie onder).





## Deel 4 – Rapportage resultaten

- Formuleer in de vorm van een manuscript de resultaten van het effectiviteitsonderzoek en het kosteneffectiviteitsonderzoek (indien beschikbaar). Het manuscript voegt u toe als bijlage 1.
- De belangrijkste resultaten uit het manuscript bespreekt u hieronder.
- Schrijf een systematische review over de effectiviteit en, indien u ook rapporteert over de kosteneffectiviteit, een systematische review van kosteneffectiviteitsgegevens (voeg toe als bijlage 2). In de systematische review(s) dient u ook uw eigen resultaten te betrekken, zodat het Zorginstituut een compleet overzicht krijgt van alle op dit moment beschikbare 'evidence'.

### a. Inleiding

Korte samenvatting van de huidige situatie in de zorg (incl. de standaard- of gebruikelijke behandeling(en), de interventie, en mortaliteit, morbiditeit, incidentie en prevalentie en, indien aanwezig, gegevens over de maatschappelijke ziektelast van de aandoening.

Een manuscript is niet toegevoegd, omdat dit nog "in preparation" is (ref 49). Nog niet alle resultaten die wij in de "main paper" willen beschrijven zijn beschikbaar. Een aantal van de tabellen en figuren staan in Appendix 2. De resultaten m.b.t. de vraagstellingen zijn definitief. De resultaten m.b.t. de medicatie adherence kunnen nog veranderen wanneer additionele gegevens beschikbaar komen. Dit verandert het effect op het primaire eindpunt niet, maar wel mogelijk de interpretatie ervan.

Hypertensie komt veel voor. De relatie met hart- en vaatziekten is onomstreden en het gunstige effect van bloeddrukverlaging algemeen aanvaard. Standaardbehandeling omvat leefstijlaanpassingen en medicatie. Toch is het percentage van patiënten waarvan de bloeddruk onvoldoende geregeld is aanzienlijk. Renale denervatie zou voor deze populatie een uitkomst kunnen zijn. De interventie is dan ook in eerste instantie gepositioneerd als behandeling van zgn. therapie resistente hypertensie. De precieze prevalentie van therapie resistente hypertensie is onduidelijk en hangt erg af van de definitie en van de onderzoekspopulatie. Verschillende patiëntgroepen werden door ons specifiek onderzocht op het voorkomen van "apparent resistant hypertension". Percentages liepen uiteen van circa 10 tot 30% (36,44,45). Wij hebben in de Nederlandse en/of Nederlandstalige literatuur bijdragen geleverd over de evt. plaats van renale denervatie in Nederland (2,9,25,37,38,42). In referentie 28 hebben wij gespeculeerd over kosteneffectiviteit in de Nederlandse situatie.

### b. Methode

Korte samenvatting van de studieopzet van het uitgevoerde project

De rationale en studieopzet van Sympathy zijn in detail elders beschreven (15). De Sympathy-studie is een multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde trial. Doel was om tenminste 300 patiënten van 18 jaar of ouder te includeren die, ondanks gebruik van 3 of meer antihypertensiva of intolerantie voor  $\leq 2$  of meer antihypertensiva gemiddeld een systolische bloeddruk hebben van  $\geq 135$  mmHg tijdens het dag-interval, gemeten met ambulante 24-uursbloeddrukmeting. Randomisatie vond plaats in een ratio van 2:1 (denervatie plus medicatie vs. alleen medicatie), met stratificatie naar nierfunctie en centrum. De belangrijkste exclusiecriteria zijn secundaire hypertensie en een eGFR  $< 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. In opzet was de totale follow-up 2 jaar, waarin we patiënten na 1,3,6,12,18 en 24 maanden voor follow-up zouden zien. Andere parameters die, naast bloeddruk, tijdens deze visits werden verzameld, zijn: biochemische parameters in bloed en urine, vragenlijsten m.b.t. kwaliteit van leven, procedure gerelateerde adverse events en (cardio)vasculaire events. Therapietrouw werd objectief gemeten in het bloed op baseline en bij follow-up. Appendix 2 beschrijft de methode.



Gezien de veel tragere inclusiesnelheid en aantal (zie Deel 2) is langere termijn follow up maar beperkt beschikbaar. Dit rapport bericht alleen over data m.b.t. het primaire eindpunt. Informatie over follow up na 6 maanden is nog niet beschikbaar.

### c. Resultaten

Korte samenvatting voor elk van de vraagstellingen de resultaten van de studie.

In de Sympathy studie zijn 139 patiënten gerandomiseerd: 95 naar renale denervatie en 44 naar de controle groep. Veertien centra hebben patiënten geïnccludeerd (Appendix 1). Baseline karakteristieken staan in Appendix 2 in tabel 1 en 2.

Primair eindpunt: effect van renale denervatie op 24-uurs systolische dag bloeddruk 6 maanden na interventie. Er was geen significant verschil in verandering in systolische dag bloeddruk na renale denervatie in vergelijking tot de controlegroep (gemiddeld verschil tussen beide groepen: 2.0 (-6.1 tot 10.2) mmHg). Zie ook Appendix 2, tabel 3a. Van 12 patiënten hebben we geen 6 maanden follow-up voor 24 –uurs bloeddruk door drop-out (1 patiënt) of omdat er om een mix van andere redenen (nog) geen 24-uursmeting was gedaan (11 patiënten). Daarom hebben we ook een gepaarde analyse uitgevoerd, welke min of meer dezelfde resultaten laat zien. Daaruit kunnen we concluderen dat de 12 missende follow-up waarden een random sample betreft (Appendix 2, tabel 3b).

#### Secundaire eindpunten

1. Het effect van renale denervatie op het gebruik van bloeddrukmedicatie.

Er is geen significant verschil in het aantal voorgeschreven pillen na 6 maanden tussen de beide groepen: gemiddeld verschil is -0.1 (-0.4 tot 0.1) pil. Zie ook Appendix 2, tabel 4.

2. Het effect van renale denervatie op bloeddruk in patiënten groepen met verschillende nierfuncties en bloeddruk bij baseline.

Deze vraagstellingen lieten geen verschillen zien in effect tussen de verschillende subgroepen. Echter deze analyses hebben een beperkte precisie vanwege de kleine studiepopulatie.

3. Het effect van renale denervatie op office bloeddruk.

De verandering in systolische office bloeddruk 6 maanden na renale denervatie (of baseline visit in controle groep) verschilde borderline significant tussen beide groepen met een gemiddeld verschil van -8.2 (-17.1 tot 0.7) mmHg (Appendix 2, tabel 3a).

#### Andere vraagstellingen waren:

1. Effect renale denervatie op nierfunctie en incidentie van periprocedure complicaties.

De nierfunctie, geschat met eGFR-CKD-epi, daalde in de gehele groep met -1.5 (-3.1 tot 0.05) ml/min/1.73m<sup>2</sup>, waarbij er geen significant verschil was tussen de interventie en controle groep (gemiddeld verschil van -1.9 (-5.3 tot 1.5) ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

De incidentie van peri-procedurele complicaties staan beschreven in tabel 6 van Appendix 2. Er zijn 26 problemen rondom de procedure gemeld, waarvan 16 complicaties (14% van alle patiënten die gedenerveerd zijn), variërend van hematoom of blaasretentie, tot een stenose van de nierarterie tijdens de procedure, waarvoor een extra interventie is gedaan. Er waren 2 opnames (0.5 en 3 dagen) op de intensive care, vanwege hypotensie met klachten na de renale denervatie behandeling. Patiënten herstelden zonder restverschijnselen na aanpassing of stoppen van antihypertensieve medicatie.



2. Lange termijn effecten van renale denervatie op fatale en non-fatale cardiovasculaire events.

De verzameling en analyse zijn nog niet afgerond en zal beperkt worden door kleinere groepsgrootte en kortere gemiddelde follow up (zie Deel 2).

3. Kosteneffectiviteit.

Deze vraagstelling wordt besproken in Appendix 4.

4. Exploratieve analyse van predictoren die het effect van renale denervatie kunnen voorspellen op bloeddruk.

Predictoren die het effect van renale denervatie kunnen voorspellen op bloeddruk werden niet aangetoond. Subgroep analyses werden uitgevoerd voor: geslacht, leeftijd, BMI, diabetes mellitus, cardiovasculaire voorgeschiedenis, roken, grootte van het centrum, baseline gebruik van spironolacton, eGFR, cholesterol, aantal bloeddrukverlagende middelen, aantal ablaties, aantal nierarteriën, aantal behandelde accessoire nierarteriën. Hier werden geen verschillen gevonden in effect tussen de subgroepen. Echter de precisie van deze analyses is niet erg hoog vanwege de beperkte sample size.

5. Impact van renale denervatie op kwaliteit van leven en Budget Impact Analyse.

De gegevensverwerking en analyse zijn nog niet uitgevoerd.

Daarnaast is er exploratief gekeken of het gebruikte device uitmaakt wat betreft het effect op bloeddruk. Bij 60 patiënten is de Symplicity Flex katheter gebruikt van Medtronic, bij 31 patiënten de EnligHTN katheter van St. Jude. Er werd geen verschil in bloeddrukdaling gevonden tussen deze 2 devices. Echter dit is geen gerandomiseerde vergelijking maar een cohort vergelijking en in deze analyse is niet gecorrigeerd voor potentiële confounders (confounding by indication).

#### Toegevoegde vraagstelling

In aanvulling hierop is gekeken in het bloed of patiënten daadwerkelijk hun medicatie innemen. Deze analyse werd gedaan in opgeslagen samples. Wij hadden toestemming van de METC om materiaal op te slaan. Wij hadden *niet* aan de patiënten aangekondigd dat deze analyse zou worden gedaan. De resultaten geven dus een “real world experience” weer. Onze voorlopige analyse toont dat patiënten gemiddeld genomen ongeveer de helft van hun medicatie niet blijken in te nemen (Appendix 2, tabel 5, figuur 1)! Het verschil tussen voorgeschreven en daadwerkelijk inname van medicatie is hetzelfde in de interventie en controlegroep. Dus de mate van non/poor adherence verschilde niet tussen de groepen. Exploratieve analyse toonde dat de bloeddruk hoger was, naarmate de adherence afneemt (figuur 1, Appendix 2). Vermeldenswaardig is, dat de patiënten in de controlegroep wel significant meer (of beter) hun pillen zijn gaan innemen na 6 maanden (verschil van 0.6 pil t.o.v. baseline,  $P=0.03$ ). Getalsmatig was dit ook het geval in de interventie groep, alleen minder uitgesproken en niet statistisch significant. Formele toetsing van deze twee verschillen toonde geen significantie.

#### **d. Conclusie**

Korte samenvatting van de belangrijkste conclusies, de verwachte plek in het behandelarsenaal en aanbevelingen van uw project.

Wij vonden geen verschil tussen de behandelde groep en de controle groep voor wat betreft het effect op het primaire eindpunt, d.w.z. 24-uurs systolische dag bloeddruk 6 maanden na interventie. De consequenties van deze bevindingen worden in de volgende paragraaf besproken.

#### **e. Discussie**

Bespreek de resultaten van het uitgevoerde project in het kader van een systematische review van de literatuur over de effectiviteit van de interventie.



Onze studie toont aan dat er geen aanvullend bloeddrukverlagend effect is van renale denervatie bij patiënten met zgn. resistente hypertensie in vergelijking met de controlegroep. Vergelijkbaar met andere studies, vonden ook wij dat er een grote variatie in bloeddrukverlagend effect is, zowel in de behandelde als in de controle groep.

Onze systematische review van de literatuur, inclusief Sympathy, toont aan dat er overall een bloeddrukverlagend effect is wanneer uitgedrukt als 24-uurs gemiddelde vastgesteld met een ambulante 24-uursmeting. In de behandelde groep is de verlaging van systolische bloeddruk 2.8 mmHg groter dan in de controlegroep. Effecten op 24-uurs dagbloeddruk en bij spreekuurbloeddruk waren niet statistisch significant. De richting van het effect was voor alle drie de bloeddrukresultaten identiek, namelijk wijzend op een gunstig effect van renale denervatie. De zgn. heterogeniteit varieerde nogal: voor 24-uurs bloeddruk laag, dagbloeddruk moderate en spreekuurbloeddruk: hoog.

### Toelichting

Het is inmiddels wel duidelijk dat het “neutrale resultaat” van onze en andere studies (waaronder de Symplicity HTN III studie) waarschijnlijk twee sets van redenen heeft. Ook de grote variatie in effect is opvallend en tevens gerapporteerd in andere studies. Belangrijkste oorzaken zijn:

- 1 De methode van renale denervatie moet nog worden verbeterd. Het is zeer waarschijnlijk dat met de eerste generatie katheters slechts een partiële en zeer variabele renale denervatie wordt verkregen, hetgeen waarschijnlijk (in belangrijke mate) bijdraagt aan het variabele effect van de behandeling. Bepaalde procedurele aspecten bleken van groot belang. Zo bleek dat renale denervatie proximaal in de nierarterie (veel) minder effectief is dan distaal in de nierarterie. Ook bleek in sommige studies de “dosering” (d.w.z. hoeveelheid ablatiepunten) van belang te zijn. Wij rapporteerden over een slechts partiële destructie van de nierzenuwen in de wand van de nierarteriën bij een patiënte die 1.5 week na renale denervatie plotseling (door een niet gerelateerde oorzaak) overleed (ref 19).
- 2 Er is een brede discussie ontstaan over de vraag bij welk type patiënten renale denervatie geïndiceerd is of zou kunnen zijn. Tot op heden zijn de meeste studies uitgevoerd bij zogenaamde therapieresistente hypertensie patiënten (d.w.z. patiënten zijn hypertensief ondanks het feit dat ze medicatie hebben voorgeschreven gekregen). Wij beschreven onze ervaringen over systematische screening van dergelijke patiënten. Deze groep bestaat in werkelijkheid uit een mixed bag van diagnoses: witte jassen hypertensie, niet gediagnostiseerde secundaire vormen van hypertensie, slecht gedoseerde medicatie, en sterk wisselende medicatie adherence (ref 10,16). Het is toenemend duidelijk dat medicatie adherence in deze specifieke groep erg wisselend is. Wisselingen in medicatiegebruik kunnen in potentie groot effect hebben op de uitkomst van de studie, waarvan het primaire eindpunt bloeddruk is. Systematische screening is dus van zeer groot belang. Echte “resistente hypertensie” is waarschijnlijk tamelijk zeldzaam.

De eerste resultaten van onze medicatie adherence metingen laten zien dat ongeveer 80% van deze patiënten populatie “poor adherent” is, gedefinieerd als minder dan 80% van hun voorgeschreven medicatie inneemt. Dit betekent dat bij slechts 1 op de 5 patiënten wij alle voorgeschreven medicatie konden aantonen. Ook bij 1 op de 5 patiënten konden wij geen enkel medicament aantonen. In onze studie was er echter geen verschil in medicatie adherence tussen beide studiearmen, zodat het verschil in effect op de bloeddruk niet aan medicatie adherence kan worden toe geschreven.

In andere RCT's is dit op meer subjectieve wijze gemeten, bijvoorbeeld aan de hand van vragenlijsten. Onzekerheid bestaat dus of medicatie adherence in die studies een rol heeft gespeeld bij de uiteindelijke verandering in bloeddruk. Zoals boven al weergegeven hadden wij deze metingen niet aangekondigd bij de deelnemers. Onze analyse is dus een “real world experience”.



Zorginstituut Nederland



Nederlandse  
Zorgautoriteit

IBC || Onderhoud ||  
Diagnose Behandeling Combinatie



ZonMw

Hoewel wij geen predictoren vonden voor het effect van renale denervatie op bloeddruk, zijn er studies die aantonen dat patiënten met lagere nierfunctie, meer ablaties en meer (behandelde) nierarteriën een grotere bloeddrukdaling laten zien na renale denervatie.

De kosten-effecten analyse staat in Appendix 4. Op basis van onze gegevens is de behandeling niet kosteneffectief. Van belang is te realiseren dat de vraag naar het verschil in kosteneffectiviteit tussen de twee groepen hoofdzakelijk gedreven wordt door de kosten van de behandeling en het effect. Beide variabelen kunnen in de toekomst in belangrijke mate veranderen. Analyse van toekomstige trials kunnen dus aanzienlijk verschillen met de voorliggende.

Belangrijk is nog om te melden dat zowel de internationale literatuur als onze eigen resultaten geen twijfel over veiligheid heeft doen ontstaan, dat wil zeggen een lage incidentie van ernstige afwijkingen als gevolg van de denervatie. Echter, in Sympathy was bij 26/94 deelnemers sprake van enige complicatie, vaak van zeer milde aard. Een enkele maal werd een katheterisatie gerelateerde complicatie gemeld. Bij één patiënt ontstond een stenose tijdens de procedure die vervolgens werd gedotterd met stentplaatsing. Huidige inzichten zijn dat zgn. ablatie notches regelmatig voorkomen. Dit is waarschijnlijk oedeem van de vaatwand. Dergelijke vernauwingen verdwijnen vanzelf en behoeven geen behandeling. Bij één patiënt trad kidney failure op (zie voor definitie tabel 6, Appendix 2), maar dit was geheel reversibel. In Sympathy hadden twee patiënten een (ernstige) lage bloeddruk kort (enkele dagen) na de behandeling, waarvoor ziekenhuisopname nodig was. Na toediening van intraveneus vocht en stoppen van medicatie konden patiënten zonder restverschijnselen weer vertrekken. Het betreft hier dus niet zozeer een *bijwerking* als wel de *werking* van de interventie. Een voor de hand liggende vraag is of de behandeling leidt tot een verhoogd risico op arterie renalis stenose *op langere termijn*. In een studie naast de hoofdstudie werd op baseline (dus kort voor renale denervatie) en circa 12 maanden later een MRA vervaardigd (ref 43). Wij vonden geen aanwijzingen voor een verhoogd risico.

### Vervolgstappen

De verschillende medical device industrieën hebben nieuwe grote global randomized trials ontworpen en deels ook gestart. In deze volgende studies wordt zeer bewust rekening gehouden met bovengenoemde bevindingen. Er zijn verschillende nieuwe katheters ontworpen die in experimentele settings een complete(re) renale denervatie veroorzaken dan de eerste generatie katheter. Er zijn gedetailleerde voorschriften over hoe de procedure moet worden uitgevoerd en welke dosering moet worden nagestreefd. Bij studies in patiënten die medicatie gebruiken, wordt dit gebruik actief gemonitord. Ook zijn studies gestart in patiënten met hypertensie die geen antihypertensiva gebruiken. Al deze nieuwe initiatieven geven duidelijk aan dat wereldwijd het geloof in het concept renale denervatie niet verdwenen is en dat huidig en toekomstig onderzoek draait om de vraag “hoe kan renale denervatie zo goed mogelijk worden uitgevoerd” en “bij welke patiënt”.

### Nationale registratie

Gelijktijdig met de Sympathy trial is een landelijke registratiestudie (Registry) van start gegaan, deels gefinancierd door de Nierstichting Nederland. Rationale en design zijn beschreven in ref 38. In deze registratie worden in principe gegevens van alle patiënten die in Nederland worden behandeld met renale denervatie, verzameld en gevolgd wat betreft ziekte en sterfte. Met de registratie hoopt men vragen te beantwoorden over eventuele complicaties op lange termijn, over voorspellende factoren voor effectiviteit van de interventie, eventuele verschillen tussen gebruikte devices en over de lange termijn effecten op bloeddruk, nierfunctie en cardiovasculaire gebeurtenissen. In totaal bevat de database op dit moment (juli 2016) gegevens van ongeveer 500 patiënten. Patiënten die vanaf 2016 renale denervatie ondergaan, doen niet meer mee aan het Sympathy onderzoek (de inclusie daarvoor is begin 2016 gestopt), maar de gegevens van deze patiënten worden meegenomen in de landelijke registratiestudie.



## Deel 5 – Implementatie of exit-strategie

- a. Indien de effectiviteit voldoende is aangetoond: hoe zal de implementatie van de interventie naar verwachting plaats gaan vinden na het voorwaardelijke toelatingstraject? Is de verwachting dat de interventie landelijk of uitsluitend in gespecialiseerde centra zal worden aangeboden? Indien de effectiviteit niet voldoende is aangetoond: wat is de beste (en snelste) strategie voor het beëindigen van het –voor rekening van de basisverzekering– leveren van de interventie?

Beschrijf hieronder uw plan van aanpak voor (de)implementatie.

### Concluderende opmerkingen

De huidige stand van kennis, zoals samengevat in de systematische review (Appendix 3), geeft aan dat renale denervatie, zoals dat tot nu toe werd uitgevoerd, een variabele effectiviteit vertoont bij patiënten met resistente hypertensie, d.w.z. het effect op de 24-uurs bloeddruk is wel significant groter dan de controle groep, maar het effect op dagbloeddruk en/of spreekuurbloeddruk is niet verschillend. De Sympathy gegevens passen bij de internationale literatuur. Er is een aantal duidelijke verbeterpunten geïdentificeerd in katheterdesign, procedure en patiënt selectie, die mogelijk er toe leiden dat volgende studies een duidelijker en eenduidiger beeld zullen geven met wellicht ook een kleinere variatie in de grootte van het effect.

Onvolledige of afwezige medicatie adherence (therapietrouw) komt heel veel voor bij onze resistente hypertensie patiënten. Onze patiënten wisten niet dat deze metingen zouden worden gedaan. In het algemeen wordt aangenomen dat patiënten die deelnemen aan een trial mogelijk iets trouwer medicatie innemen. Het is dus denkbaar dat onze resultaten nog een onderschatting zijn van de werkelijkheid. Het is duidelijk dat wisselend medicatie gebruik in potentie een (zeer) grote effect modifier is in dergelijk onderzoek. Er zijn twee manieren om daar mee om te gaan: 1] studie in medicatieloze patiënten of 2] studie waarin medicatiegebruik zeer nauwgezet wordt gemonitord.

Gezien deze onzekerheden en gezien de inmiddels opgestarte vervolgstappen, waarvan resultaten nog niet bekend zijn, concluderen wij dat medio 2016 nog onvoldoende evidence is die een brede toepassing van renale denervatie verantwoord en nodig maakt.

Met nadruk wordt gezegd: renale denervatie zoals tot nu toe uitgevoerd. Zoals hierboven is weergegeven is er een aantal device, behandeling en patiënt gerelateerde factoren die van groot belang zijn. Eigenlijk is dus het concept van renale denervatie nog niet uitontwikkeld en bestaan er belangrijke beperkingen in de studies zoals die tot nu toe zijn uitgevoerd. Verder onderzoek waarin met deze factoren rekening wordt gehouden, is absoluut nodig. Tenslotte, wij vonden evenals anderen geen argumenten voor twijfel aan de veiligheid van de behandeling.

### Nederland

*Wat heeft de afgelopen 4 jaar gebracht?* De periode van voorwaardelijke financiering heeft ertoe geleid dat Nederlandse onderzoekers zinvol hebben kunnen bijdragen aan de ontwikkeling. Wij hebben hiermede een aantoonbare en ook zichtbare positie in het internationale veld verkregen. Dit komt o.a. tot uiting in deelname aan internationale Expert en Consensus bijeenkomsten (bijv. ref. 13 en 35) en in verschillende uitgenodigde Editorials en reviews op uitnodiging in de internationale medische literatuur en invited lectures op verschillende podia, waaronder ook de grote jaarlijkse congressen van de wetenschappelijke verenigingen op nier (European Renal Association-European Renal Transplant Association, ERA-EDTA), hypertensie en hart- en vaatziekten (European Society of Hypertension, American Society of Hypertension, European Society of Cardiology), interventie radiologie (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE)) en cardiologie (EURO-PCR) gebied (zie paragraaf 6). Voorts hebben wij actief geparticipeerd in en initiatief genomen tot internationale samenwerkingen (bijv. refs 16,40,43,47,48). Ook hebben wij actief deelgenomen aan de ontwikkeling van Nederlandse richtlijnen (ref 25).



Zorginstituut Nederland



Nederlandse  
Zorgautoriteit

IBC || Onderhoud ||  
Diagnose Behandeling Combinatie



ZonMw

In oktober 2016 wordt wederom een expertmeeting georganiseerd door dezelfde groep als in ref 35.

*Wat is de huidige situatie?* De huidige situatie in Nederland (juli 2016) is dat renale denervatie slechts in een beperkt aantal centra verspreid over Nederland wordt uitgevoerd. Een klein aantal centra is ook betrokken bij een of meerdere van bovengenoemde medical device industrie geïnitieerde global studies. In een enkel centrum in Nederland wordt investigator initiated onderzoek op dit gebied gedaan. Conclusie is derhalve dat Nederlandse centra (zeer) actief bijdragen aan de verdere ontwikkeling en plaatsbepaling van renale denervatie.

### **Toekomstvisie en hoe nu verder in Nederland**

Het concept van “katheter gestuurde applicatie” van een interventie (energie, farmacologisch, warmte/koude, echo, mechanisch, of anderszins) is bijzonder aantrekkelijk. Er is voor het concept van renale denervatie ruim voldoende theoretische en experimentele onderbouwing. Onze toekomstvisie is dan ook dat de ontwikkeling van het concept zal doorgaan. Toekomstig onderzoek is gericht op de twee hoofdvragen: 1] “hoe uit te voeren” (welke methode, welk device, welke locatie ten opzichte van de nierarterie, hoe effect te kwantificeren etc. etc.) en 2] “bij welke patiënt”. Een eenmalige behandeling met een langdurig (wellicht wel jarenlang) bloeddrukverlagend effect is bijzonder aantrekkelijk en naar verwachting snel kosteneffectief.

Op dit moment bestaan er geen noemenswaardige veiligheidsvragen. Echter safety informatie is alleen beschikbaar betreffende de eerste generatie katheters. De “incomplete” denervatie (zie hierboven), die mogelijk (partieel) verantwoordelijk is voor het variabele effect, zou ook kunnen bijdragen aan het gunstige veiligheidsprofiel. Met nadruk moet dus gezegd worden dat de huidige informatie niet automatisch extrapoleerbaar is naar de volgende generatie devices, die immers bedoeld zijn om een “intensievere” behandeling te leveren met als gevolg een completere denervatie te bewerkstelligen. Daarom dient voor elke volgende generatie katheterdesign, procedure etc. opnieuw nauwgezet veiligheid te worden gemonitord!

Het is te verwachten dat wanneer de discussie over “hoe de procedure precies uit te voeren” is afgerond, het idee van katheter gestuurde zenuwblokkade niet alleen bij resistente hypertensie patiënten zal worden toegepast maar verder zal worden “uitgerold” naar mildere vormen van hypertensie en vervolgens ook naar andere patiëntcategorieën. Vermoedelijke eerst volgende patiëntgroepen omvatten o.a. hartfalen (besproken in ref 30) en chronische nierinsufficiëntie (besproken in o.a. ref 1,4, 7,8,17,20,41), sommige hartritmestoornissen, metabool syndroom (ref 31) en nog andere. Voor deze patiëntcategorieën bestaat inmiddels theoretisch en experimenteel en ook enig klinisch bewijs.

Het is zeker te verwachten dat ook hypertensie patiënten *zonder* medicatie zullen worden onderzocht. Wij rapporteerden als eersten ter wereld resultaten in een dergelijke groep (ref 40). In deze observationele studie vonden wij een bloeddrukverlagend effect wat duidelijk groter was dan wat van een “placebobehandeling” kon worden verwacht. Wederom was er een opvallend grote spreiding in het effect, waarvoor mogelijk bovengenoemde verklaringen zouden kunnen worden gegeven.

Hoewel over kwaliteit van leven na deze interventie maar weinig gegevens beschikbaar zijn, vinden veel patiënten het idee van een eenmalige interventie met langdurig effect (wellicht wel jarenlang) uitermate aantrekkelijk. Deze opmerking hebben wij veel gehoord.

Bijzonder interessant zijn tevens: behandeling van nier gerelateerde pijnsyndromen zoals bijvoorbeeld cystenieren en andere, waarover wij als een van de eersten ter wereld berichtten (ref 11,18,24). Recent zijn eerste resultaten beschikbaar gekomen over gebruik van deze katheter voor behandeling van maligniteit gerelateerde pijn (abstract tijdens CIRSE September 10-14, 2016).

Gezien bovenstaande concluderen wij dat het zeker denkbaar is en eigenlijk wel te verwachten dat het concept van “katheter gestuurde zenuwblokkade” uiteindelijk een (veel) bredere toepassing zal kunnen krijgen dan hypertensiebehandeling alleen!



Zorginstituut Nederland



Nederlandse  
Zorgautoriteit

I DBC II Onderhoud III  
Diagnose Behandeling Combinatie



ZonMw

## Eindconclusie en advies

Al met al concluderen wij Sympathy onderzoekers (in juli 2016) dat we nog maar aan het begin staan van een ontwikkeling. Het is te vroeg voor brede implementatie maar wij adviseren zeer nadrukkelijk tegen de-implementatie.

Het instrument van “voorwaardelijke financiering” is fantastisch! Het is goed voor de belangrijkste betrokken partijen, d.w.z. patiënten, overheid, wetenschappers, zorgverleners, industrie en verzekeraars. Hier en daar zijn nog verbeteringen mogelijk. Wij hebben enkele suggesties gedaan. Ook internationaal wordt Nederlandse gecomplimenteerd en als “gidsland” gezien vanwege dit instrument. Eigenlijk is het een “all win situation”!

Wij adviseren de overheid dat na afsluiting van deze periode van 4 jaar voorwaardelijke vergoeding van renale denervatie, de behandeling aanhoudend beschikbaar blijft voor patiënten echter onder bepaalde voorwaarden. Te denken valt aan een situatie waarin renale denervatie wordt toegelaten om te worden uitgevoerd in een beperkt aantal duidelijk geselecteerde centra en op voorwaarde dat de behandeling in studieverband gebeurt. Op zijn minst zouden patiënten moeten worden opgenomen in de nationale registratie. Voorts zou dan periodiek (bijvoorbeeld tweejaarlijks) een herijking van dit standpunt moeten plaatsvinden op basis van de op dat moment beschikbare nationale en internationale gegevens. Hierdoor kan de bijdrage van Nederlandse onderzoekers aan de verdere ontwikkeling van het concept van (katheter gestuurde) renale denervatie worden vergroot en de rol en zichtbaarheid van Nederland als onderzoeksland kan worden versterkt. Eigenlijk stellen wij dus een soort verlenging van de voorwaardelijke financiering voor maar dan onder striktere voorwaarden en voor een beperkt aantal duidelijk geselecteerde centra. Op die wijze kunnen effectiviteit maar nadrukkelijk ook veiligheid goed onderzocht en gemonitord worden

Peter J Blankestijn, namens de SYMPATHY onderzoekers  
26 juli 2016





## Deel 6 – Concrete eindproducten

### a. Publicaties, presentaties en andere producten

U dient producten en publicaties te melden in Projectnet bij 'Producten'

### Publicaties door de SYMPATHY onderzoekers over renale denervatie en/of resistente/ernstige hypertensie.

Publicaties in Nederlandse en/of Nederlandstalige literatuur betreffen: 2, 9, 25, 37, 38 en 42

1. PJ Blankestijn, E Ritz. Renal denervation: potential impact on hypertension in kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2732-4.
2. Voskuil M, Verloop WL, Blankestijn PJ, Agostoni P, Stella PR, Doevendans P. Percutaneous renal denervation for the treatment of resistant essential hypertension; the first Dutch experience. *Neth Heart J* 2011; 19: 319-23.
3. E. Vink, PJ Blankestijn. Evidence and consequences of the central role of the kidneys in the pathophysiology of sympathetic hyperactivity. *Front Physio* 2012; 3: 29
4. Blankestijn PJ, Joles JA. Renal denervation in chronic kidney failure. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 439-40.
5. E. Vink, PJ Blankestijn. Catheter based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult to control hypertensive patients. Letter to the Editor. *Hypertension* 2013; 61: e8
6. A. Persu, C Scavee, JA Steassen, PJ Blankestijn. Electric nerve stimulation to monitor the efficacy of renal denervation. Editorial Comment. *Hypertension* 2013; 61: 288-9.
7. Vink EE, de Jager RL, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathophysiology and (new) treatment options. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15:95-101.
8. R de Jager, PJ Blankestijn. Pathophysiology: sympathetic nervous system and the kidney. *EuroIntervention* 2013; 9: R42-47
9. RL de Jager, EE Vink, E de Beus, ML Bots PJ Blankestijn. Renale denervatie bij therapieresistente hypertensie. De SYMPATHY studie en de Dutch Renal Denervation Registry. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 157: A6530
10. WL Verloop, EE. Vink, M Voskuil<sup>1</sup>, EJ Vonken, ML. Bots, PA. Doevendans, PJ. Blankestijn, W Spiering. Eligibility for renal denervation: the importance of a systematic screening. *J Hypertens* 2013; 31: 1662-8.
11. E de Beus, J. Fox, PJ Blankestijn, C Zoccali. Catheter-based renal denervation as a novel treatment for loin pain haematuria syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2197-9.
12. LEG Hubens, WL Verloop, JA Joles, PJ Blankestijn, M Voskuil. Ischemia and reactive oxygen species in sympathetic hyperactivity states: a vicious cycle that can be interrupted by renal denervation? *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 313-20
13. MP Schlaich, RE Schmieder, G Bakris, PJ Blankestijn, M Böhm, V Campese, D Francis, G Grassi, R Katholi, S Kjeldsen, H Krum, F Mahfoud, G Mancina, F H Messerli, J Morgan, K Narkiewicz, G Parati, K J Rocha-Singh, L M Ruilope, L C Rump, D A Sica, K Tsioufis, O Vonend, M Weber, T Zeller, M D Esler. International Expert Position Statement: Percutaneous Transluminal Renal Denervation for the Treatment of Resistant Hypertension. On behalf of the Global Medical Education Committee on Renal Denervation. *J Am Col Card* 2013; 62: 2031-45
14. Vink EE, Bots ML, Blankestijn PJ. Renal denervation as therapy for hypertension: potentials and unanswered questions. *Eur J Prev Cardiol.* 2013; 20: 980-91 .
15. Vink EE, de Beus E, de Jager RL, Voskuil M, Spiering W, Vonken EJ, de Wit GA, Roes KC, Bots ML, Blankestijn PJ. The effect of renal denervation added to standard pharmacologic treatment versus standard pharmacologic treatment alone in patients with resistant hypertension: Rationale and design of the SYMPATHY trial. *Am Heart J.* 2014;167:308-314.
16. Persu A, Jin Y, Baelen M, Vink E, Verloop WL, Schmidt B, Blicher MK, Severino F, Wuerzner G, Taylor A, Pechère-Bertschi A, Jokhaji F, Fadl Elmula FE, Rosa J, Czarnecka D, Ehret G, Kahan T, Renkin J, Widimsky JI Jr, Jacobs L, Spiering W, Burnier M, Mark PB, Menne J, Olsen MH, Blankestijn PJ, Kjeldsen S, Bots ML, Staessen JA; on behalf of the European Network Coordinating research on Renal Denervation (ENCOREd) Consortium. Eligibility for Renal Denervation: Experience at 11 European Expert Centers. *Hypertension.* 2014 63:1319-1325
17. Blankestijn PJ, Bots ML, Spiering W, Leiner T, Voskuil M. Pro: Sympathetic renal denervation in hypertension and in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Jun;29(6):1120-3.



Zorginstituut Nederland

DBC || Onderhoud ||  
Diagnose Behandeling Combinatie

- 18 Casteleijn NF, de Jager RL, Neeleman MP, Blankestijn PJ, Gansevoort RT. Chronic kidney pain in autosomal dominant polycystic kidney disease: a case report of successful treatment by catheter-based renal denervation. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 1019-21.
- 19 Vink EE, Goldschmeding R, Vink A, Weggemans C, Bleijs RL, Blankestijn PJ. Limited destruction of renal nerves after catheter-based renal denervation: results of a human case study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Aug;29(8):1608-10
- 20 de Beus E, de Jager R, Joles JA, Grassi G, Blankestijn PJ. Sympathetic activation secondary to chronic kidney disease: therapeutic target for renal denervation? *J Hypertens.* 2014; 32: 1751-61
- 21 Vink EE, Verloop WL, Bost RB, Voskuil M, Spiering W, Vonken EJ, Bots ML, Blankestijn PJ. The blood pressure-lowering effect of renal denervation is inversely related to kidney function. *J Hypertens.* 2014 Oct;32(10):2045-53.
- 22 Verloop WL, Vink EE, Spiering W, Blankestijn PJ, Doevendans PA, Bots ML, Vonken EJ, Voskuil M. Renal denervation in multiple renal arteries. *Eur J Clin Invest.* 2014 Aug;44(8):728-35.
- 23 Vink EE, Verloop WL, Siddiqi L, van Schelven LJ, Liam Oey P, Blankestijn PJ. The effect of percutaneous renal denervation on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 2014 Sep;176(1):8-12.
- 24 Casteleijn NF, Blankestijn PJ, Gansevoort RT. In Reply to 'Catheter-Based Renal Denervation in ADPKD: Just for Pain Control?'. *Am J Kidney Dis.* 2014 Dec;64(6):999-1000.
- 25 Verloop WL, Agema WR, Allaart CP, Blankestijn PJ, Khan M, Meuwissen M, Muijs van de Moer WM, Rensing BJ, Spiering W, Voskuil M, Doevendans PA. Renal denervation for the treatment of hypertension: the Dutch consensus. *Neth J Med.* 2014 Nov;72(9):449-54. PubMed PMID: 25431389.
- 26 Casteleijn NF, Blankestijn PJ, Gansevoort RT. In Reply to 'Catheter-Based Renal Denervation in ADPKD: Just for Pain Control?'. *Am J Kidney Dis.* 2014 Dec;64(6):999-1000.
- 27 Vink EE, Boer A, Verloop WL, Spiering W, Voskuil M, Vonken E, Hoogduin JM, Leiner T, Bots ML, Blankestijn PJ. The effect of renal denervation on kidney oxygenation as determined by BOLD MRI in patients with hypertension. *Eur Radiol.* 2015 Jul;25(7):1984-92.
- 28 Henry TL, De Brouwer BF, Van Keep MM, Blankestijn PJ, Bots ML, Koffijberg H. Cost-effectiveness of renal denervation therapy for the treatment of resistant hypertension in The Netherlands. *J Med Econ.* 2015 Jan;18(1):76-87.
- 29 Blankestijn PJ, Alings M, Voskuil M, Grobbee DE. The complexity after simplicity: How to proceed with renal denervation in hypertension? *Eur J Prev Cardiol.* 2015 Apr;22(4):412-4
- 30 Verloop WL, Beeftink MM, Santema BT, Bots ML, Blankestijn PJ, Cramer MJ, Doevendans PA, Voskuil M. A systematic review concerning the relation between the sympathetic nervous system and heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *PLoS One.* 2015 Feb 6;10(2):e0117332.
- 31 Verloop WL, Spiering W, Vink EE, Beeftink MM, Blankestijn PJ, Doevendans PA, Voskuil M. Denervation of the Renal Arteries in Metabolic Syndrome: The DREAMS-Study. *Hypertension.* 2015 Apr;65(4):751-7.
- 32 Vink EE, de Boer A, Hoogduin HJ, Voskuil M, Leiner T, Bots ML, Joles JA, Blankestijn PJ. Renal BOLD-MRI relates to kidney function and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2015 Mar;33(3):597-603; discussion 603-4.
- 33 Vink EE, de Boer A, Hoogduin HJ, Voskuil M, Leiner T, Bots ML, Joles JA, Dvm, Blankestijn PJ. Renal BOLD-MRI relates to kidney function and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2015 Mar;33(3):597-603
- 34 de Beus E, Meijs MF, Bots ML, Visseren FL, Blankestijn PJ; SMART study group. Presence of albuminuria predicts LV mass in patients with chronic systemic arterial hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2015 Jun;45(6):550-6.
- 35 F Mahfoud, M Böhm, M Azizi, A Pathak, I Durand Zaleski, S Ewen, K Tsioufis, B Andersson, PJ. Blankestijn, M Burnier, G Chatellie, S Gafoor, G Grassi, M Joner, SE. Kjeldsen, Th Lüscher, MD. Lobo, C Lotan, G Parati, J Redon, L Ruilope, I Sudano, C Ukena, E van Leeuwen, M Volpe, S Windecker, A Witkowski, W Wijns, T Zeller, RE. Schmieder. Conference For Renal Denervation – Considerations on Future Clinical Trial Design. *Eur Heart J* 2015 Sep 1;36(33):2219-27
- 36 de Beus E, Bots ML, van Zuilen AD, Wetzels JF, Blankestijn PJ. Prevalence of Apparent Therapy-Resistant Hypertension and Its Effect on Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertension.* 2015 Nov;66(5):998-1005
- 37 de Jager R, Rutten F, Boets M, Spiering W, Blankestijn PJ. Hypertensie die slecht op behandeling reageert. *Huisarts & Wetenschap* 2016; 56: 24-26.
- 38 M.F. Sanders, MD; P.J. Blankestijn; M. Voskuil; W. Spiering; E.J. Vonken; J.I. Rotmans; B.L. van der Hoeven, PhD; J. Daemen; A.H. van den Meiracker; A.A. Kroon; M.W. de Haan; M. Das; M. Bax; I.M.



Zorginstituut Nederland

Nederlandse  
ZorgautoriteitDBC || Onderhoud ||  
Diagnose Behandeling Combinatie

ZonMw

- van der Meer; H. van Overhagen; B.J.H. van den Born; P.M. van Brussel; P.H.M. van der Valk; P.J.H. Smak Gregoor; M. Meuwissen; M.E.R. Gomes; T. Oude Ophuis; E. Troe; W.A.L. Tonino; C.J.A.M. Konings; P.A.M. de Vries; A. van Balen; J.E. Heeg; J.J.J. Smit; A. Elvan; R. Steggerda; S.M.L. Niamu; J.O.J. Peels; J.B.R.M. de Swart; A.J. Wardeh; J.H.M. Groeneveld; E. van der Linden; M.H. Hemmeler; R. Folkeringa; M.G. Stoel; G.D. Kant; J.P.R. Herrman; S. van Wissen; J. Deinum; S.W. Westra; W.R.M. Aengevaeren; K.J. Parlevliet; A. Schramm; G.A.J. Jessurun; B.J.W.M. Rensing; M.H.M. Winkens; T.K.A. Wierema; E. Santegoets; E. Lipsic; E. Houwerzijl; M. Kater; C.P. Allaart; A. Nap; M.L. Bots.
- Safety and long-term effects of renal denervation: Rationale and design of the Dutch registry. *Neth J Med.* 2016 Jan;74(1):5-15
- 39 Amsterdam WA, Blankestijn PJ, Goldschmeding R, Bleys RL. The morphological substrate for Renal Denervation: nerve distribution patterns and parasympathetic nerves. A post-mortem histological study. *Ann Anat.* 2016; 204: 71-79
- 40 De Jager RL, Sanders MF, Bots ML, Lobo MD, Ewen S, Beeftink MM, Böhm M, Daemen J, Dörr O, Hering D, Mahfoud F, Nef H, Ott C, Saxena M, Schmieder RE, Schlaich MP, Spiering W, Tonino PA, Verloop WL, Vink EE, Vonken EJ, Voskuil M, Worthley SG, Blankestijn PJ. Renal denervation in hypertensive patients not on blood pressure lowering drugs. *Clin Res Cardiol.* 2016 Apr 22. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27105858
- 41 Sanders MF, Blankestijn PJ. Chronic Kidney Disease As a Potential Indication for Renal Denervation. *Front Physiol.* 2016 Jun 8;7:220. doi: 10.3389/fphys.2016.00220. eCollection 2016. Review. PubMed PMID: 27375498.
- 42 Blankestijn PJ, Bots ML. Renale denervatie: ruim 5 jaar later. *Ned Tijdschrift Geneesk* 2016
- 43 M.F. Sanders; P.J. van Doormaal; M.M.A. Beeftink; M.L. Bots; F.E.M. Fadl Elmula; J. Habets; F. Hammer; P. Hoffmann; L. Jacobs; P.B. Mark; A. Persu; J. Renkin; G. Roditi; W. Spiering; J.A. Staessen, A.H. Taylor; W.L. Verloop; E.E. Vink; E.J. Vonken; M. Voskuil; T. Leiner; P.J. Blankestijn On behalf of the European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOReD) Consortium.
- Renal artery and parenchymal changes after renal denervation. Submitted
- 44 N.C.G. van der Sande, E de Beus, P.J. Blankestijn, ML Bots, F.L.J. Visseren, Wilko Spiering on behalf of the SMART study group. Resistant hypertension and the risk of cardiovascular disease in patients with clinically manifest vascular disease. Submitted
- 45 E de Beus, N.C.G. van der Sande, , ML Bots, F.L.J. Visseren, Wilko Spiering P.J. Blankestijn on behalf of the SMART study group. Apparent therapy-resistant hypertension in patients with cardiovascular disease: prevalence and related factors. Submitted
- 46 M.M.A. Beeftink , M.F. Sanders, M.L. Bots, J.A. Joles, P.J. Blankestijn, M. Voskuil, W. Spiering. The effect of withdrawal of antihypertensive medication on ambulatory blood pressure in the diagnostic work-up of patients with complicated hypertension. submitted
- 47 Alexandre Persu\*, Daniel Gordin\*, Lotte Jacobs, Lutgarde Thijs, Michiel L. Bots, Wilko Spiering, Atena Miroslawska, Jonas Spaak, Jan Rosa, Mark de Jong, Elena Berra, Fadl-Elmula M. Fadl-Elmula, Grégoire Wuerzner, Alison Taylor, Agnieszka Olszanecka, Danuta Czarnecka, Patrick B. Mark, Michel Burnier, Jean Renkin, Sverre E. Kjeldsen, Jiří Widimský, Arif Elvan, Thomas Kahan, Terje K. Steigen, Peter. J. Blankestijn, Ilkka Tikkanen, Jan A. Staessen, on behalf of the European Network Coordinating research on Renal denervation (ENCOReD). submitted
- Blood Pressure Variability Changes after Renal Denervation at 11 European Expert Centers
- 48 Christian Ukena, Sebastian Ewen, Thomas Felix Lüscher, Martin Bergmann, Peter J. Blankestijn, Erwin Blessing, Bodo Cremers, Oliver Dörr, Dagmara Hering, Lukas Kaiser, Holger Nef, Elias Noory, Markus Schlaich, Faisal Sharif, Isabella Sudano, Britta Vogel, Michiel Voskuil, Thomas Zeller, Abraham R. Tzafirri, Elazer R. Edelman, Bruno Scheller, Michael Böhm, Felix Mahfoud. Anatomical and procedural determinants of catheter-based renal denervation efficacy – insights from a clinical multicenter study. Submitted
- 49 The effect of renal denervation added to standard pharmacologic treatment versus standard pharmacologic treatment alone in patients with resistant hypertension: the SYMPATHY trial. RL. de Jager, E de Beus, MM. Beeftink, MF. Sanders, EE. Vink, W Spiering, L Vendrig, EJ Vonken, M Voskuil, A de Wit, EM. van Maarseveen, ML. Bots, PJ. Blankestijn<sup>1</sup> on behalf of the SYMPATHY investigators. In preparation



Zorginstituut Nederland



Nederlandse  
Zorgautoriteit

IBC || Onderhoud ||  
Diagnose Behandeling Combinatie



ZonMw

## **Beperkte selectie van presentaties over renale denervatie en/of resistente hypertensie door PJB vanaf 2011 op internationaal of nationaal niveau.**

Industrie geïnitieerde/georganiseerde (inter)nationale bijeenkomsten zijn bewust niet genoemd.

### **2011**

Netherlands Heart Days. January 27-29, Curacao.

Pathophysiology and pathogenesis of hypertension: focus on the kidney.

14<sup>th</sup> Renal Highlights. February 10<sup>th</sup>. Utrecht.

Renal denervation as treatment for hypertension.

Cardiovasculaire conferentie, Noordwijkerhout, March 17-18.

New frontiers in management of hypertension: renal denervation.

Radboud Symposium. Gestoorde regulatie van de bloeddruk: consequenties voor de praktijk. March 28<sup>th</sup>

Renale sympathicusablatie als behandeling van therapieresistente hypertensie.

NFN symposium "Nefrologie voor internisten". June 12<sup>th</sup>, Driebergen

Therapie resistente hypertensie: is renale denervatie de oplossing?.

3<sup>rd</sup> Renin Academy of Japan. September 3, Tokyo, Japan

Sympathetic hyperactivity as target for treatment.

26<sup>th</sup> Annual Meeting of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). Munich, Germany, September 11-14<sup>th</sup>.

How does renal denervation lowers blood pressure in resistant hypertension?

### **2012**

34<sup>th</sup> meeting of the Czech Society of Nephrology. Brno, Czech Republic, June 14<sup>th</sup> – 16<sup>th</sup>

Current experience with renal denervation methods.

27<sup>th</sup> Annual Meeting of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). Lisbon, Portugal, September 11-14<sup>th</sup>.

Concept of renal denervation.

TREND Asia-Pacific September 29<sup>th</sup>, Hong Kong, China

Renal denervation in hypertension and chronic kidney disease.

### **2013**

First Resistant Hypertension Course. February 15<sup>th</sup>-16<sup>th</sup>. Berlin, Germany

A step-by-step personalised patient assessment: results of the Utrecht screening program.

TRENDS Europe March 1-2, Darmstadt, Germany

Rationale to alternative therapies of hypertension.

12<sup>th</sup> AFIB symposium. March 20-23<sup>rd</sup> Barcelona, Spain

Clinical experience with renal denervation in hypertension.

CME course of EUROCA-m, official Working Group of the European Renal Association - European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). April 4<sup>th</sup>-5<sup>th</sup>, Lyon, France

Renal denervation in hypertension and chronic kidney disease.

Annual meeting of the Hungary Society of Cardiology. Belatonfüred, Hungary. May 9 and 10<sup>th</sup>.

Clinical evidence of renal denervation.

50<sup>th</sup> Annual meeting of the European Renal Association - European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). Istanbul, Turkey, May 18<sup>th</sup> - 21<sup>st</sup>

Rationale to renal denervation



Zorginstituut Nederland



Nederlandse  
Zorgautoriteit

IBC || Onderhoud ||  
Diagnose Behandeling Combinatie



ZonMw

Annual meeting of EuroPCR, May 21<sup>st</sup>-24<sup>th</sup>, Paris, France.

Resistant hypertension: epidemiology, current treatment and future of device-based renal denervation.

23<sup>rd</sup> European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, June 14<sup>th</sup> – 17<sup>th</sup>.

Pro ⇔ con debate: Con position. Resistant hypertensive patients should only be medically managed.

Annual meeting of the Brazilian Society of Hypertension. Rebreiro Preto, Brasil, August 8-10<sup>th</sup>.

Renal denervation: rationale and clinical evidence.

CIRSE - European School Interventional Radiology (ESIR) Course. Management of resistant hypertension: renal artery denervation. Rome, Italy, October 18-19<sup>th</sup>

Patients selection.

Clinical and imaging follow up.

## 2014

2nd Resistant Hypertension Course Berlin 22<sup>th</sup> - 22<sup>nd</sup> February

Different modalities to measure blood pressure.

Renal denervation for the treatment of metabolic syndrome associated hypertension.

Renal denervation in the multi-disciplinary clinical practice.

Master Course in hypertension: vasoactive substances in hypertension & kidney.

Beirut, Libanon. March 22<sup>nd</sup>-24<sup>th</sup>

Sympathetic overactivity and renal denervation.

Vaatdagen 2014, March 27<sup>th</sup>-28<sup>th</sup>, Noordwijkerhout

Renale denervatie: hoe werkt het en wat kunnen we ervan verwachten?

European Society of Clinical Investigation. Utrecht. May 1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup>.

Renal denervation: hope or hype?

51<sup>st</sup> Annual meeting of the European Renal Association - European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). Amsterdam, May 31<sup>st</sup> - June 2<sup>nd</sup>

Introduction on renal denervation.

51<sup>st</sup> Annual meeting of the European Renal Association - European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). Amsterdam, May 31<sup>st</sup> - June 2<sup>nd</sup>

Sympathetic denervation in nephrology and hypertension.

25ste Nefrologie workshop Papendal. Update over renale denervatie.

## 2015

Resistant Hypertension Course, Berlin, Germany, February 27<sup>th</sup>-28<sup>th</sup>

Renal denervation: effective in chronic kidney disease?

Master Course in hypertension. Beirut, Libanon, March 26<sup>th</sup>-28<sup>th</sup>.

Current evidence on renal denervation.

Annual meeting of the American Society of Hypertension. May 15-17<sup>th</sup>. New York, USA.

Selecting patients for renal denervation: resistant hypertension and beyond.

52<sup>th</sup> Annual meeting of the European Renal Association - European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). London, UK, May 28<sup>th</sup> - May 31<sup>st</sup>

Does renal denervation influence the course of CKD?

European Society of Cardiology Congress 2015, 29<sup>th</sup> Aug – 2<sup>nd</sup> Sept, London, UK

Addressing the confounding effect of dynamic drug therapy adherence in clinical trial design.



Zorginstituut Nederland



Nederlandse  
Zorgautoriteit

I DBC II Onderhoud III  
Diagnose Behandeling Combinatie



ZonMw

15<sup>th</sup> Seminar Advances in Nephrology and hypertension. (Katowickie Seminarium). Katowice, Poland, November 26-28<sup>th</sup>

The bumpy road of the introduction of renal denervation: present knowledge and considerations for the future.

### 2016

53rd Annual meeting of the European Renal Association - European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). London, UK, May 28<sup>th</sup> - May 31<sup>st</sup>

Selecting patients for renal denervation.

### Proefschriften betreffende renale denervatie en/of gecompliceerde hypertensie

1. Eva E. Vink. Renal denervation. Hope or Hype? Studies on patient selection and mechanisms. 2014.
2. Willemien L. Verloop. The dreams of renal denervation. A translational approach. 2015.

### Verwachte promoties 2016/2017.

1. Martine M. Beeftink.
2. Margreet F. Sanders.
3. Rosa L. de Jager.
4. Esther de Beus.



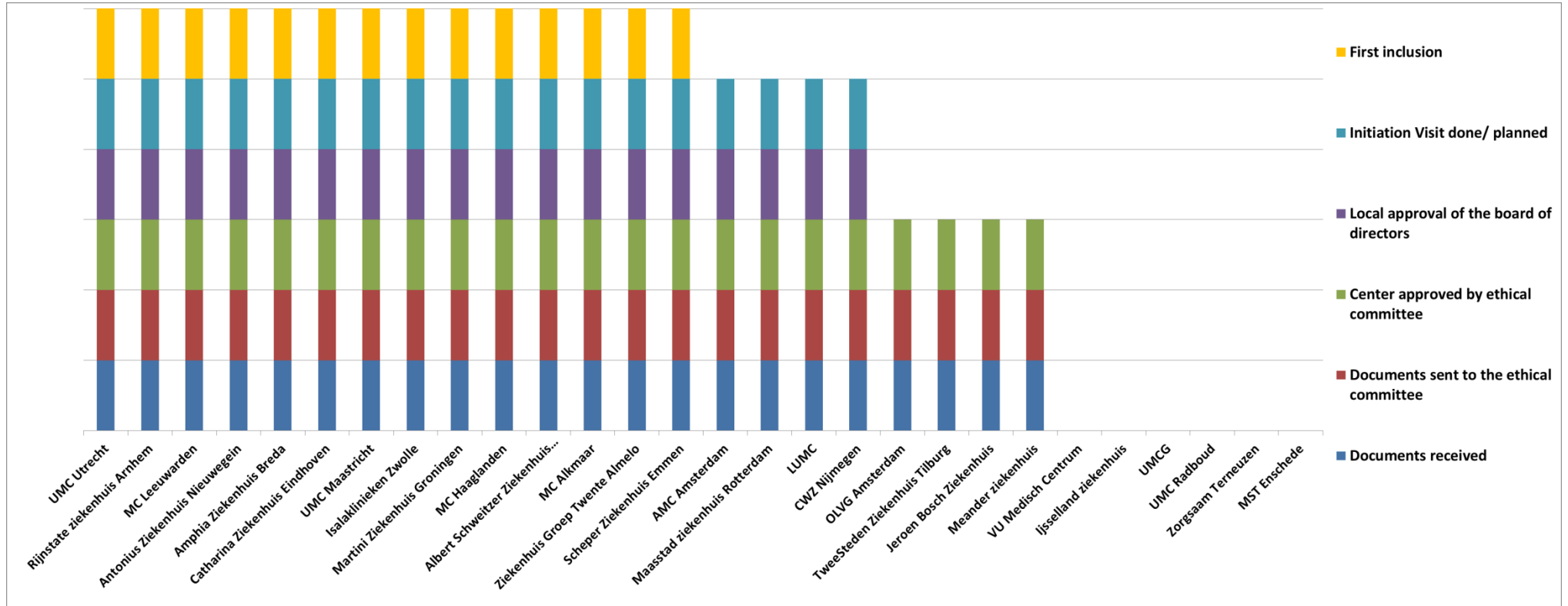
## Appendix 1. Participating centers in Sympathy trial

### Participating (including) centers

Center	No. of inclusions	Date last inclusion
UMC Utrecht, Utrecht	35	26-feb-16
Martini Ziekenhuis, Groningen	29	12-jan-16
Isala klinieken, Zwolle	20	19-feb-16
MC Leeuwarden, Leeuwarden	19	25-feb-16
Catharina ziekenhuis, Eindhoven	8	10-jun-15
Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein	6	28-aug-14
MC Alkmaar, Alkmaar	5	3-aug-15
Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht	5	23-sep-15
Rijnstate ziekenhuis, Arnhem	4	26-mrt-15
MUMC, Maastricht	2	7-apr-14
ZGT, Almelo	2	23-sep-15
Amphia Ziekenhuis, Breda	2	22-feb-16
MC Haaglanden, den Haag	1	3-okt-14
Scheper Ziekenhuis, Emmen	1	11-dec-15
<b>Total number of inclusions</b>	<b>139</b>	



Status of all participating centers at the end of the study







Zorginstituut Nederland



Nederlandse  
Zorgautoriteit

IBC | DBC || Onderhoud |||

Diagnose Behandeling Combinatie



ZonMw

## Appendix 2. Sympathy

### Methods

The rationale and design of SYMPATHY have been described in detail previously.<sup>1</sup> In short, SYMPATHY is a multi-center RCT in 14 centers in the Netherlands. The study population comprised adults with resistant hypertension, which is defined as an average ambulatory day-time systolic blood pressure  $\geq 135$  mmHg, despite use  $\geq 3$  blood pressure lowering-agents or adults with uncontrolled hypertension and  $\leq 2$  blood pressure lowering lowering-agents due to intolerance. Before randomization a standardized protocol was advised aimed to exclude white coat hypertension, secondary causes of elevated blood pressure, and anatomical abnormalities that would make renal denervation (RDN) infeasible.

The original sample size was estimated to be 300 with a possibility to increase the enrolment up to 570 in order to address several key secondary objectives. However, due to the drop in number of RDN procedures which occurred after the publication of the HTN-3 results, the sample size was adjusted, after consultation of the independent data and safety monitoring board (DSMB).

Both intervention-group as well as the control-group is treated with usual care. In the intervention group, RDN is added. Randomization was performed in a 2:1 ratio and stratified by hospital and eGFR, using a web based computerized approach.<sup>1</sup> Ethics approval was obtained at the University Medical Center Utrecht. All patients signed informed consent. The trial is registered [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), NCT01850901.

### Blood pressure assessment

Ambulatory blood pressure monitoring was taken noninvasively, with readings taken every 30 minutes during daytime and every 60 minutes during nighttime. A measurement was considered to be valid when  $\geq 70\%$  of the recordings has been successful. Office blood pressure is taken using an automatic device, in sitting position after 10 minutes of rest, twice at both arms using an appropriate cuff size. The mean value of these measurements is used as “office blood pressure.”

### Laboratory measurements

Blood was sampled at regular visits for routine laboratory tests. Further, samples were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  for later analysis. Blood and urine samples were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  for later analysis.



## Medication assessment and defined daily dose

All medication were reported at study visits and recorded in the database. Blood pressure lowering agents were identified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system of the World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics (WHOC). We registered the number of different classes antihypertensive drugs and we calculated the defined daily dose (DDD) of blood pressure lowering agents per patient per visit, which is internationally accepted as a statistical unit for drug consumption.

## Adherence measurements

For this analysis, stored plasma samples were used.

Liquid chromatography, combined with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) has been rapidly embraced by the pharmaceutical industry as the definitive method for the determination of drug levels in biological fluids obtained from pharmacokinetic and toxicological studies. This technique has proved to be reliable, accurate and precise for the determination of drugs and related in support of clinical care, and (pre)clinical studies. Our group has recently expanded the use of quantitative LC-MS/MS into the area of broad screening and identification of antihypertensive agents in serum and urine using LC-MS/MS combined with a spectra library search. First, phospholipid removal technology was employed for sample purification and enrichment. After purification, the samples were analyzed using LC-MS/MS under full-scan and data-dependent MS/MS mode. The acquired mass spectra were compared with an in-house library (compound library and MS/MS mass spectral library) built with TOXID automated screening software (Thermo Fisher Scientific) which contained the M/Z of the precursor ion, retention time, product ions and the entire MS/MS spectra of 40 compounds including metabolites covering over 95 % of all registered antihypertensive agents. Identification was achieved by comparing full MS<sup>2</sup> spectra and/or mass/charge of precursor ion with confirmation by second selected reaction monitoring transitions. Using the developed method, the identification results from spiked and actual samples indicated a sensitivity and specificity of 95 % and 5 % respectively.

Patients were categorized in adherent (100% match prescribed and measured), partially adherent (81-99% match prescribed and measured), poor adherent (1-80% match prescribed and measured) and completely non-adherent (0% match prescribed and measured).

## Data analyses

Primary efficacy analysis is based on the (modified) intention to treat population including all



Zorginstituut Nederland



Nederlandse  
Zorgautoriteit

I DBC II Onderhoud III  
Diagnose Behandeling Combinatie



ZonMw

patients randomized with available BP-data  $\geq$  one follow-up visit. The primary analysis, i.e., rate of change in daytime systolic ABPM between treatment arms was based on t-test. All other analyses were performed using either t-tests (continuous variables (rates of change) or chi-square test for dichotomous variables. Linear regression models were used to study whether treatment effects differed across predefined subgroups, using multiplicative interaction terms (treatment group \* subgroup).

Linear regression models with adjustments for life style changes and changes in prescribed medication were run to study the effects of these factors on the observed change in the daytime ABPM and in office systolic pressure.

In the subgroup (n=50) of whom measurements in blood on medication use were taken and descriptive analyses were performed.

Unless otherwise specified, data are expressed as mean (SD) and a two-sided 0.05 level of significance is used. Statistical analyses were done using SPSS version 22.



## Results

**Table 1. Baseline characteristics of the study population, by treatment assignment.**

	<b>Renal denervation group (n=95)</b>	<b>Control group (n=44)</b>
Age (years)	62 ( $\pm$ 12)	60 ( $\pm$ 10)
Male <sup>¥</sup>	40 (42.1)	13 (29.5)
Caucasian <sup>¥</sup>	92 (96.8)	42 (95.5)
History of cardiovascular disease <sup>¥</sup>	41 (43.2)	19 (43.2)
Current smoking <sup>¥</sup>	22 (23.2)	10 (22.7)
Diabetes mellitus <sup>¥</sup>	26 (27.4)	14 (31.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.6 (4.8)	29.4 (4.6)
Plasma creatinine ( $\mu$ mol/l)	87 (36)	88 (27)
eGFR estimated with CKD-epi (ml/min*1.73m <sup>2</sup> )	77 (19)	80 (21)
LDL (mmol/l)	3.1 (1.1)	2.8 (1.0)
Office systolic blood pressure (mmHg)	170.3 (25.9)	164.7 (22.0)
Office diastolic blood pressure (mmHg)	96.1 (17.7)	94.4 (12.5)
24-hour ambulatory systolic blood pressure (mmHg)	157.3 (15.6)	155.8 (17.4)
24-hour ambulatory diastolic blood pressure (mmHg)	90.1 (14.3)	91.4 (12.6)
Daytime ambulatory systolic blood pressure (mmHg)	160.8 (16.0)	159.5 (18.2)
Daytime ambulatory diastolic blood pressure (mmHg)	92.4 (15.0)	94.5 (13.5)
Nighttime ambulatory systolic blood pressure (mmHg)	146.0 (16.7)	144.8 (16.7)
Nighttime ambulatory diastolic blood pressure (mmHg)	81.7 (12.5)	82.7 (12.1)

Data are expressed as mean $\pm$ SD unless stated otherwise. <sup>¥</sup> data are expressed as n(%).

BMI: Body Mass Index; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; LDL: Low Density Lipoprotein.



**Table 2. Baseline characteristics at baseline of blood pressure lowering medication, by assigned treatment group.**

	Renal denervation group (n=95)	Control group (n=44)
Diuretics <sup>¥,*</sup>	69 (72.6)	26 (59.1)
Betablocker <sup>¥</sup>	60 (63.2)	26 (59.1)
ACE –inhibitor <sup>¥</sup>	25 (26.3)	15 (34.1)
Angiotensin receptor blocker <sup>¥</sup>	57 (60)	26 (59.1)
Renine inhibitor <sup>¥</sup>	3 (3.2)	0 (0)
Calcium antagonist <sup>¥</sup>	60 (63.2)	27 (61.4)
Spironolactone <sup>¥</sup>	23 (24.2)	10 (22.7)
Aldosterone antagonist <sup>¥</sup>	5 (5.3)	3 (6.8)
Alphablocker <sup>¥</sup>	30 (31.6)	11 (25.0)
Centrally acting antihypertensive drug <sup>¥</sup>	9 (9.5)	3 (6.8)
Other <sup>¥</sup>	4 (4.2)	0 (0)
Number of blood pressure lowering drugs	3.8 (1.5)	3.4 (1.5)
Number blood pressure lowering classes	3.5 (1.3)	3.2 (3.4)
Daily Dose Used of blood pressure lowering drugs	5.5 (4.0)	5.3 (3.4)

Data are expressed as mean±SD unless stated otherwise.

<sup>¥</sup>Data are expressed as n(%).

\*Diuretics without spironolactone and aldosterone antagonists.

ACE: Angiotensin Converting Enzyme.

**Table 3a. Blood pressure levels at baseline, follow-up and the mean difference in the SYMPATHY trial in all patients**

	Renal denervation group			Control group			Mean difference between groups (95%CI)	P-value
	Baseline	6 months	Mean difference (95%CI)	Baseline	6 months	Mean difference (95%CI)		
	N=95	N=83		N=44	N=41			
Day systolic ABPM	160.8 ±16.0	155.2 ±23.9	-6.0 (-10.7 to -1.2)	159.5 ±18.2	152.4 ±20.1	-7.9 (-14.7 to -1.3)	2.0 (-6.1 to 10.2)	0.63
Day diastolic ABPM	92.4 ±15.0	90.3 ±16.2	-3.5 (-6.4 to -0.7)	94.5 ±13.5	89.4 ±13.3	-4.7 (-8.3 to -1.1)	1.2 (-3.5 to 5.9)	0.62
Night systolic ABPM	146.0 ±16.7	141.9 ± 21.5	-3.8 (-8.7 to 1.1)	144.8 ±16.7	139.4 ±23.3	-7.9 (-15.0 to -0.8)	4.1 (-4.4 to 12.6)	0.34
Night diastolic ABPM	81.7 ±12.5	80.2 ±13.3	-2.6 (-5.6 to 0.4)	82.7 ±12.1	80.6 ±13.9	-3.3 (-7.8 to 1.2)	0.7 (-4.5 to 5.9)	0.78
24-hour systolic ABPM	157.4 ±15.5	152.0 ±23.5	-5.6 (-10.2 to -0.9)	155.8 ±17.4	150.2 ±22.2	-6.6 (-13.3 to -0.2)	1.0 (-7.1 to 9.1)	0.81
24-hour diastolic ABPM	90.0 ±14.2	87.8 ±15.4	-3.5 (-6.3 to -0.8)	91.4 ±12.6	87.2 ±12.8	-3.9 (-7.7 to -0.1)	0.4 (-4.3 to 5.1)	0.87
	N=95	N=94		N=44	N=44			
Office SBP	170.3±25.9	162.7 ±26.7	-7.5 (-12.5 to -2.5)	164.7 ±22.0	165.4 ±25.4	0.7 (-6.9 to 8.3)	-8.2 (-17.1 to 0.7)	0.07
Office DBP	96.1 ±17.7	91.6 ±18.4	-4.4 (-7.4 to -1.4)	94.4 ±12.5	95.4 ±16.6	0.9 (-3.7 to 5.6)	-5.3 (-10.7 to 0.1)	0.05

Data are expressed as mean±SD unless stated otherwise.

P-value presented for the mean difference in effect between the intervention group and control group.

ABPM: ambulatory blood pressure measurement. SBP: systolic blood pressure. DBP: diastolic blood pressure.

**Table 3b. Blood pressure levels at baseline, follow-up and the mean difference in the SYMPATHY trial**  
**Only in patients with blood pressure data on both baseline and 6 months follow up**

	Renal denervation group			Control group		
	Baseline	6 months	Mean difference (95%CI)	Baseline	6 months	Mean difference (95%CI)
	N=83	N=83		N=41	N=41	
Day systolic ABPM	161.2 ±16.1	155.2 ±23.9	-6.0 (-10.7 to -1.2)	160.4 ±18.5	152.4 ±20.8	-8.0 (-14.6 to -1.3)
Day diastolic ABPM	93.9 ±14.6	90.3 ±16.2	-3.5 (-6.4 to -0.7)	94.2 ±13.9	89.4 ±13.3	-4.7 (-8.3 to -1.1)
Night systolic ABPM	145.2±16.5	141.5 ±21.3	-3.8 (-8.7 to 1.1)	146.3 ±16.8	138.4 ±22.8	-7.9 (-15.0 to -0.8)
Night diastolic ABPM	82.5 ±12.1	80.0 ±13.3	-2.6 (-5.6 to 0.4)	83.4 ±11.4	80.1 ±13.7	-3.3 (-7.8 to 1.2)
24-hour systolic ABPM	157.5 ±16.1	151.3 ±22.0	-6.2 (-10.7 to -1.7)	156.7 ±17.5	150.1 ±22.2	-6.6 (-13.3 to 0.2)
24-hour diastolic ABPM	91.5 ±14.0	87.4 ±15.2	-4.1 (-6.8 to -1.4)	91.1 ±12.9	87.2 ±12.8	-3.9 (-7.7 to -0.1)
	N=79	N=79		N=40	N=40	
Office SBP	170.7±25.0	162.0 ±28.1	-8.7 (-14.0 to -3.2)	165.5 ±22.3	165.4 ±25.4	-1.3 (-8.1 to 5.6)
Office DBP	97.7 ±17.3	92.7 ±18.3	-5.0 (-8.4 to -1.6)	94.0 ±12.7	93.1 ±14.3	-0.8 (-4.9 to 3.4)

Data analyzed with paired samples T-test.

Data are expressed as mean ±SD unless stated otherwise.

ABPM: ambulatory blood pressure measurement. SBP: systolic blood pressure. DBP: diastolic blood pressure.

**Table 4. Mean change in prescribed medication between baseline and 6 months**

	Renal denervation group (n=95)	Control group (n=44)	Mean difference (95%CI)	P-value
No. of classes of blood pressure lowering drugs	0.2 ±0.5	0.3 ±0.9	-1.0 (-0.3 to 0.1)	0.43
Number of blood pressure lowering drugs	0.3 ±0.7	0.4 ±1.0	-0.1 (-0.4 to 0.1)	0.35
Daily defined use of blood pressure lowering drugs	-0.05 ±1.4	0.06 ±1.6	-0.1 (-0.6 to 0.4)	0.68

Data presented as mean change ±SD, unless stated otherwise.

No.: number





DBC || Onderhoud ||  
Diagnose Behandeling Combinatie



**Table 5. Medication adherence (n=50)**

	Renal denervation group			Control group			Mean difference between groups*
	Baseline	6 months	Mean change	Baseline	6 months	Mean change	
No. of blood pressure lowering drugs prescribed	3.8 ±1.5	4.1 ±1.6	0.3 ±0.7	3.4 ±1.5	3.9 ±1.2	0.4 ±1.0	-0.1 (-0.4 to 0.1)
No. of blood pressure lowering drugs detected	1.7 ±1.4	2.0 ±1.6	0.3 ±1.4	1.8 ±1.2	2.4 ±1.0	0.6 ±1.1	-0.3 (-1.0 to 0.5)
Mean difference between prescribed and measured	1.7 (1.1 to 2.3)	1.8 (1.2 to 2.4)	0.07 ±1.8	1.9 (1.1 to 2.7)	1.8 (1.1 to 2.4)	-0.2 ±1.0	0.2 (-0.7 to 1.1)
P-value	< 0.001	<0.001	0.8	<0.001	<0.001	0.5	

Data are expressed as mean ±SD, unless stated otherwise.

P-value presented for the mean difference between number of prescribed blood pressure lowering drugs and number of measured blood pressure lowering drugs in blood.

No.: number

\* mean difference between renal denervation and control group for changes 6 months after renal denervation.

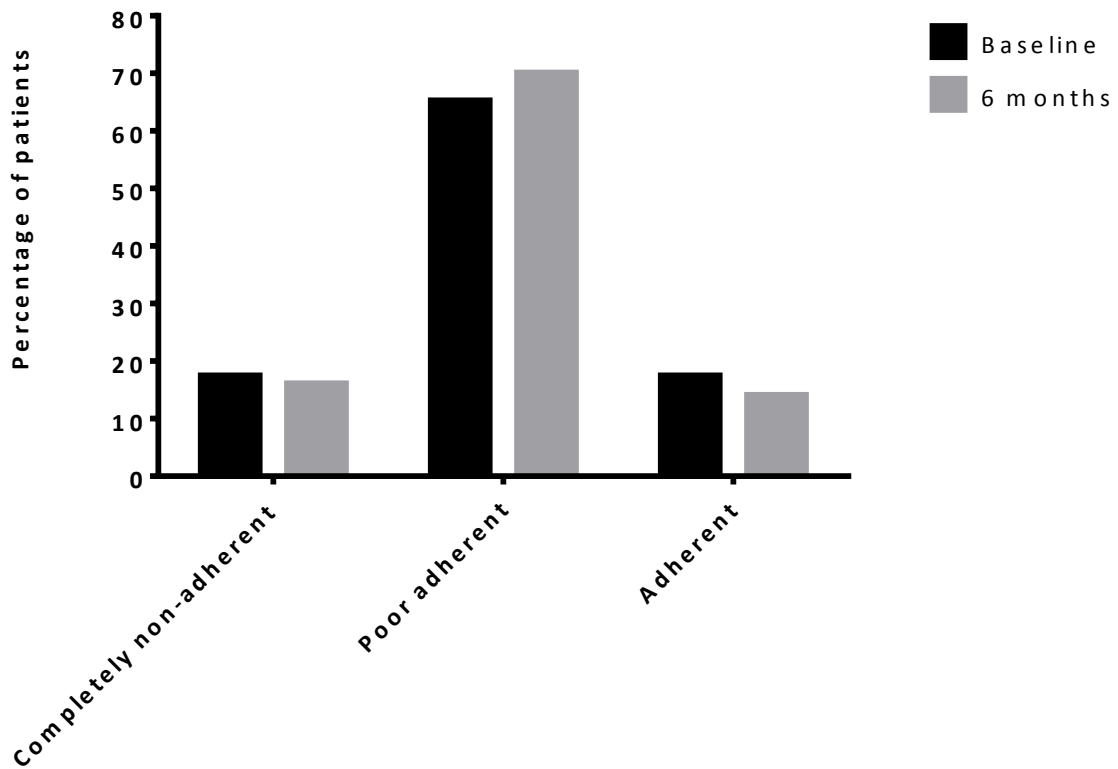


Figure 1. Adherence at baseline and 6 months for 50 patients (intervention + control).

**Adherent:** 100% match prescribed and measured

Mean baseline daytime ambulatory systolic blood pressure: 153.8 mmHg,

**Poor adherent:** 1-80% match prescribed and measured

Mean baseline daytime ambulatory systolic blood pressure: 155.9 mmHg,

**Completely non-adherent:** 0% match prescribed and measured

Mean baseline daytime ambulatory systolic blood pressure: 160.4 mmHg.

**Table 6. Peri-procedural complications**

	No. of patients (%)
Vascular complications	6 (5.3)
Pseudoaneurysm	1
Aneurysm spurium	1
Occlusion accessory renal artery	1
Other	3
Bleeding complications	9 (7.9)
Hematoma	6
Other	3
Kidney failure	1 (0.9)
Total no. of complications	16 (14)
Other complaints	10 (8.8)
Backpain	2
Groin pain	2
Leg pain	1
Hypotension	3
Arrhythmia	1
Bladder retention	1
Prolonged admission	7 (6.1)
Admission on the ICU	2 (1.8)

Data are expressed as number (percentage of denervated patients, n=114))

ICU: Intensive Care Unit. No.: number.

### Definitions

**Vascular complications:** pseudo aneurysm, perforation or obstruction of the femoral artery, AV-fistel, Haematoma, Infection, anaphylaxis, mild allergic reaction, cardiac arrhythmias, death,

**Kidney failure:** increase of plasma creatinine  $\geq 50 \mu\text{mol/l/day}$  with baseline value  $< 300 \mu\text{mol/l}$ , independent of urine production.



## Appendix 3. Systematic review

### Methods

PubMed, Embase and Cochrane databases were searched for publications in English or Dutch. We chose “resistant hypertension” and “renal denervation” and their synonyms (table 1, Appendix 3-a) as search terms for titles and abstracts. First, each author screened 25% of the titles and abstracts of retrieved publications for predefined in- and exclusion criteria (Figure 1). Eligible for inclusion were reports of randomized controlled trials (RCT) comparing renal denervation (RDN) with care as usual in resistant hypertension. Systolic blood pressure had to be measured by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) at baseline and at 6 months.

We used the GRADE-approach (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) to critically assess study design, generalizability and quality of the study of the remaining RCT's and to give a final score for the available evidence in a summary of findings table.<sup>2</sup> We extracted the change in daytime ambulatory systolic between baseline and 6-month follow-up for both RDN and control groups. The pooled effect size and its confidence interval (CI) were estimated using Review Manager version 5.3 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). As we assumed that the true effect size differed among studies, we used a random-effects model.

### Results

#### Literature search and selection

By screening title, abstract and full text, we identified seventeen relevant studies (Figure 1). One study was excluded, as treatment in the control group could not be considered care as usual. Seven other excluded studies had different follow-up moments. Cross-reference check revealed no additional relevant studies.

#### *Quality assessment, GRADE-approach*

Study characteristics for the eight remaining studies plus Sympathy are presented in table 2 of appendix 3-a. All RCT's performed RDN in our population of interest. Two RCT's had no data available concerning our primary endpoint, but were taken into account for 24 hour ambulatory blood pressure and office blood pressure. Three studies were sham controlled, including the largest trial, HTN-3. The critically assessment of the eight remaining RCT's plus Sympathy is presented in table 3 of appendix 3-a.



Zorginstituut Nederland



Nederlandse  
Zorgautoriteit

| DBC || Onderhoud |||  
Diagnose Behandeling Combinatie

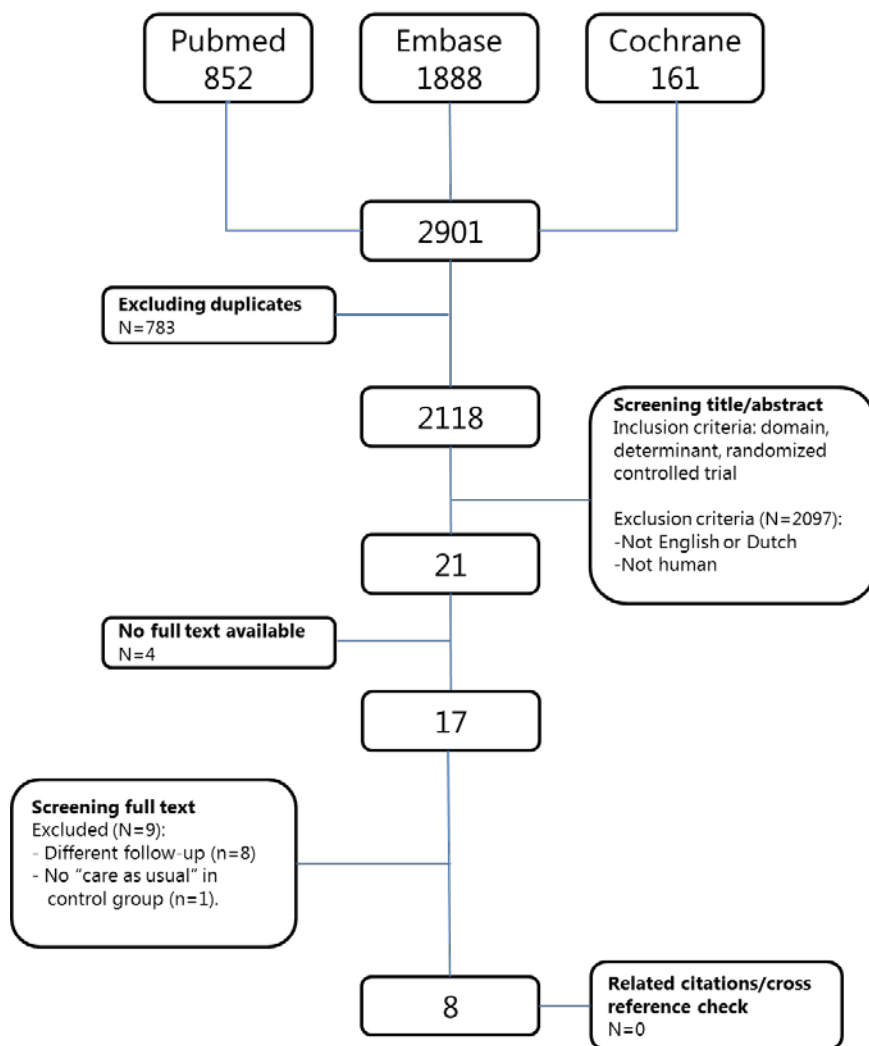


ZonMw

### *Data extraction and analysis*

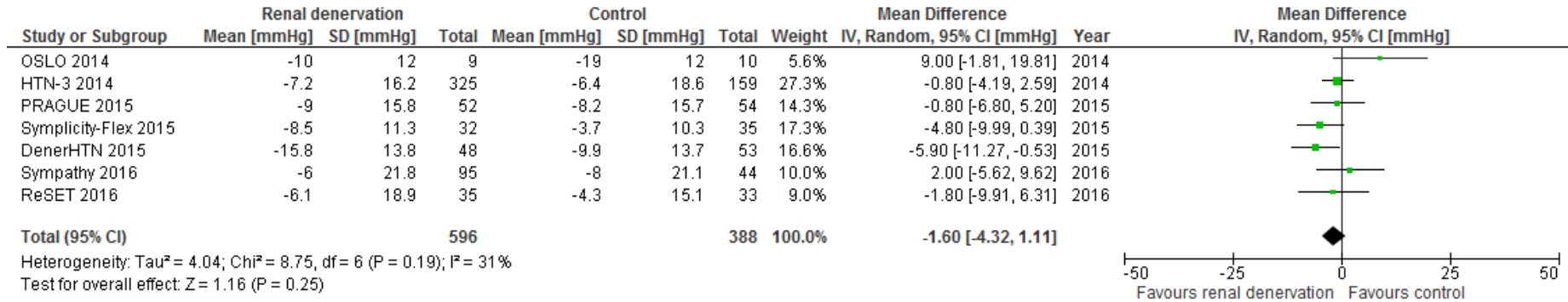
Figure 2 contains the different forest plots of the pooled blood pressure data. Overall, systolic blood pressure declines in favor of renal denervation. The pooled effect on daytime systolic blood pressure and office blood pressure shows no significant decline in favor of renal denervation ( $P=0.25$  and  $P=0.27$ , respectively). The decline in systolic ambulatory blood pressure is significant in favor of the denervated population, with a mean difference of  $-2.76$  ( $-5.43$  to  $-0.10$ ) mmHg. The summary of findings table represents the most important outcomes and the final quality assessment, using the GRADE-approach (table 1). The quality of the evidence is for all outcomes low. Arguments are, for example: sham and open label studies, concealment of allocation in some studies unclear and inconsistent results.

Figure 1. Systematic search of databases.

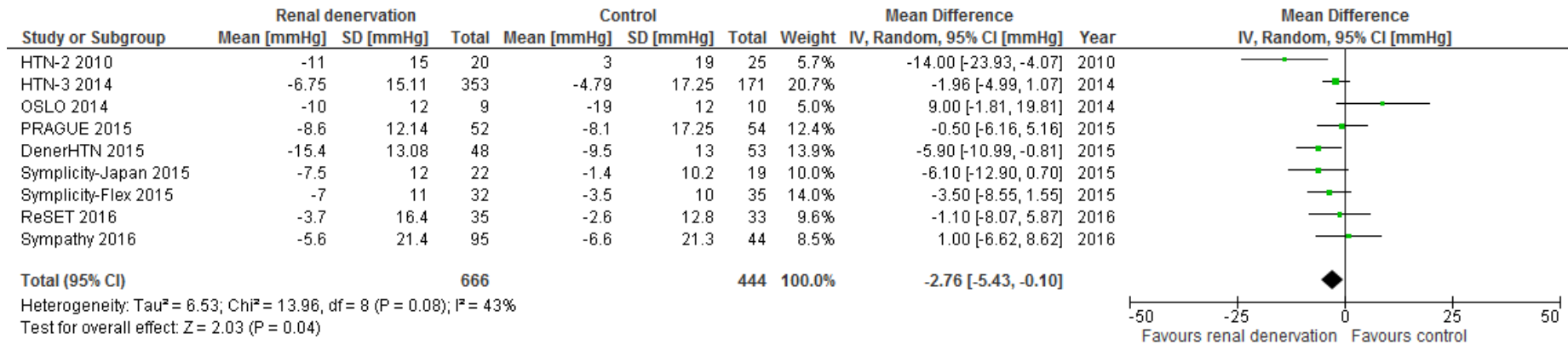


Search performed 11th July 2016

**Figure 2.** Forest plots of comparison renal denervation vs. control for change in daytime ambulatory systolic blood pressure (A), 24-hour systolic blood pressure (B) and office systolic blood pressure (C) 6 months after inclusion.<sup>2-10</sup>



**A.**

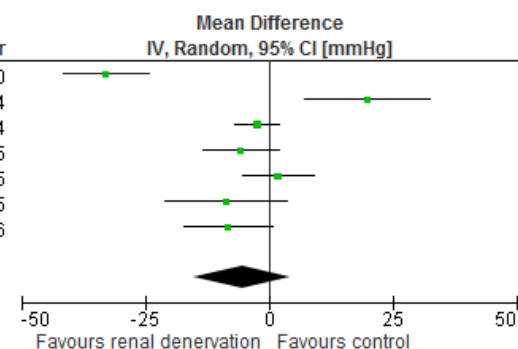


**B.**



Study or Subgroup	Renal denervation			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI [mmHg]	Year
	Mean [mmHg]	SD [mmHg]	Total	Mean [mmHg]	SD [mmHg]	Total			
HTN-2 2010	-32	23	49	1	21	51	14.4%	-33.00 [-41.64, -24.36]	2010
OSLO 2014	-8	15	9	-28	13	10	12.7%	20.00 [7.31, 32.69]	2014
HTN-3 2014	-14.13	23.93	353	-11.74	25.94	171	15.7%	-2.39 [-7.01, 2.23]	2014
DenerHTN 2015	-15.1	19.4	48	-9.5	19.3	53	14.8%	-5.60 [-13.16, 1.96]	2015
PRAGUE 2015	-12.4	16.9	52	-14.3	20.2	54	15.0%	1.90 [-5.18, 8.98]	2015
Symplicity-Japan 2015	-16.6	19	22	-7.9	21	19	12.9%	-8.70 [-21.04, 3.64]	2015
Sympathy 2016	-7.5	24.3	95	0.7	25	44	14.4%	-8.20 [-17.06, 0.66]	2016
<b>Total (95% CI)</b>			<b>628</b>			<b>402</b>	<b>100.0%</b>	<b>-5.44 [-15.09, 4.22]</b>	

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 148.60; Chi<sup>2</sup> = 60.95, df = 6 (P < 0.00001); I<sup>2</sup> = 90%  
 Test for overall effect: Z = 1.10 (P = 0.27)



C.





DBC || Onderhoud ||  
Diagnose Behandeling Combinatie



**Table 3. Summary of findings table.**

<b>Renal sympathetic denervation as a new treatment for therapy resistant hypertension</b>				
<b>Patient population:</b> resistant hypertension				
<b>Setting:</b> secondary / third line centers				
<b>Intervention:</b> renal denervation				
<b>Comparison:</b> usual care				
<b>Outcomes</b>	<b>Mean difference (mean, 95% CI) mmHg</b>	<b>No. of participants (studies)</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>	<b>Comments</b>
Daytime systolic blood pressure (follow-up 6 months)	-1.60 (-4.32, 1.11)	984 (7)	Low (2 points)	RCT's, (sham and open label studies), inconsistent results, generalisable to our population
24-hour ambulatory systolic blood pressure (follow-up 6 months)	-2.76 (-5.43, -0.10)	1110 (9)	Low (2 points)	RCT's, sham and open label studies, inconsistent results, generalisable to our population, large number of studies
Office systolic blood pressure (follow-up 6 months)	-5.44 (-15.09, 4.22)	1030 (7)	Low (2 points)	RCT's, sham and open label studies, inconsistent results, generalisable to our population, concealment of allocation in some studies unclear,

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations ; RCT: Randomized Controlled Trials



**Appendix 3-a Table 1. Search strategy**

	Pubmed	Embase	Cochrane
<b>Domain</b>	(((((((high blood pressure*[Title/Abstract]) OR elevated blood pressure*[Title/Abstract]) OR hypertens*[Title/Abstract]) OR raised blood pressure*[Title/Abstract]) OR hypertension[MeSH Terms])) AND (((resistant[Title/Abstract]) OR uncontrolled[Title/Abstract]) OR refractory[Title/Abstract])))	hypertens*:.ab,ti OR 'high blood pressure':.ab,ti OR 'elevated blood pressure':.ab,ti OR 'raised blood pressure':.ab,ti AND (resistant:ab,ti OR uncontrolled:ab,ti OR refractory:ab,ti) OR 'resistant hypertension'/exp	((hypertens*:.ti,ab OR "high blood pressure":.ti,ab OR "elevated blood pressure":.ti,ab OR "raised blood pressure":.ti,ab OR hypertension [MeSH]) AND (resistant:ti,ab OR uncontrolled:ti,ab OR refractory:ti,ab))
<b>AND</b>			
<b>Determinant</b>	((((((renal[Title/Abstract]) OR kidney[Title/Abstract]) OR kidney[MeSH Terms]) OR renal artery[MeSH Terms])) AND (((((denervation[Title/Abstract]) OR sympathectomy[Title/Abstract]) OR radio frequency ablation[Title/Abstract]) OR sympathectomy[MeSH Terms]) OR denervation[MeSH Terms]))	renal:ab,ti OR kidney:ab,ti OR 'kidney'/exp AND (denervation:ab,ti OR sympathectomy:ab,ti OR 'radio frequency ablation':.ab,ti) OR 'kidney denervation'/exp	((renal:ti,ab OR kidney:ti,ab OR kidney [MeSH] OR "renal artery" [MeSH]) AND denervation:ti,ab OR sympathectomy:ti,ab OR "radio frequency ablation":.ti,ab OR denervation [MeSH] OR sympathectomy [MeSH]))
<b>Outcome</b>	x	x	x
<b>Results</b>	852 hits	1888 hits	161 hits

Table 2. Study characteristics<sup>2-10</sup>

	<b>HTN-2 2010</b>	<b>HTN-3 2014</b>	<b>Oslo 2014</b>	<b>PRAGUE 2015</b>	<b>DenerHTN 2015</b>	<b>Symplicity-F 2015</b>	<b>Symplicity-J 2015</b>	<b>ReSET 2016</b>	<b>Sympathy 2016</b>
<b>Location</b>	Europe, Australia, New Zealand	USA	Norway	Czech Republic	France	Germany	Japan	Denmark	Netherlands
<b>Center</b>	Multiple	Multiple	Single	Multiple	Multiple	Single	Multiple	Single	Multiple
<b>Primary BP endpoint</b>	Office systolic	Office systolic	Office systolic	24 hour systolic	Daytime systolic	24 hour systolic	Office systolic	Daytime systolic	Daytime systolic
<b>ABPM entry criteria</b>	-	24 hour	Daytime	24 hour	Daytime	Daytime	24 hour	Daytime	Daytime
<b>Systolic/diastolic BP (mmHg)</b>		≥160/-	>135/-	>130/-	≥135/≥85	135-149/90-94	≥135/-	≥145/-	≥135/-
<b>eGFR criteria (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	≥45	≥45	≥45	-	≥40	≥45	≥45	>30	≥20
<b>No. of patients randomized (No. RDN/CON)</b>	106 (52/54)	535 (364/171)	20 (10/10)	106 (52/54)	106 (53/53)	71 (35/36)	41 (22/19)	99 (36/33)	139 (95/44)
<b>Treatment in control group</b>	Drug treatment	Sham plus maintained drug treatment	Drugs adjusted to hemodynamic condition	Intensified drug treatment plus spironolactone	Standardised drug treatment guided by home BP	Sham plus maintained drug treatment	Drug treatment	Sham plus maintained drug treatment	Drug treatment
<b>Women %RDN/%CON</b>	35/50	36/41	0/22	23/37	40/36	31/23	32/16	25/27	58/71
<b>Mean age (years)</b>	58/58	58/56	57/63	56/59	55/55	65/57	60/56	54/57	62/60
<b>White ethnicity %RDN/%CON</b>	98/96	73/70	100/100	100/100	79/77	100/100	0/0	97/97	97/96
<b>No. of blood pressure lowering drugs</b>	5.2/5.3	5.1/5.2	5.1/5.0	5.4/5.4	3.0/3.0	4.4/4.3	4.9/4.9	4.1/4.2	3.8/3.4
<b>Drug adherence assessment</b>	Diary	Diary	Witnessed intake	Plasma drug concentrations at baseline	Diary	Interview	Diary	-	Plasma drug concentrations at baseline and follow-up

BP: blood pressure; ABPM: ambulatory blood pressure measurement; eGFR: estimated glomerular filtration rate; RDN: renal denervation; CON: control.

Table 3. Quality assessment table for GRADE approach per study

Study	HTN-2	HTN-3	OSLO	PRAGUE	DenerHTN	Symplicity-J	Symplicity-F	ReSET	Sympathy
	2010	2014	2014	2015	2015	2015	2015	2016	2016
<b>General</b>									
Design	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Sample size	106	535	20	106	106	41	71	68	139
<b>Generalisability</b>									
Population of interest (a)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Intervention (b)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Control (c)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Outcome (d)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Daytime ambulatory systolic blood pressure	3	2	2	2	1	3	2	1	1
24-hour ambulatory blood pressure	2	2	2	1	2	2	1	2	2
Office systolic blood pressure	1	1	1	2	2	1	3	2	2
<b>Quality</b>									
no selective inclusion of patients (e)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Random sequence generation (f)	+/-	+	+	-	+	+	+	+	+
Concealment of allocation (g)	-	+	+	-	+	-	+	+	+
Blinding Patient (h)	-	+	-	-	-	-	+	+	-
Outcome	-	+	-	-	+	-	+	+	+
Trial ended as scheduled (i)	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Loss to follow-up (j)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Intention-to-treat analysis (k)	+	+	+	+	-	+	-	+	+
no selective outcome reporting (l)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
no suspected conflict of interest o	-*	+	+	+	+	+	+	+	+

(a) patients with uncontrolled hypertension



ZonMw

- (b) renal denervation
- (c) usual care
- (d)1: primary outcome 2: secondary outcome
- 3: not available
- (e) +: no selective inclusion, -: selective inclusion
- (f) +: random sequence generation, +/-: predetermined sequence / small blocks, -: no random sequence generation reported
- (g) +: concealed allocation, -: no concealed allocation or unclear method reported
- (h) +: sham-procedure, -: open label
- (i) +: ended as scheduled, -: trial ended preliminary
- (j) +  $\leq$  20% loss to follow-up, non-selective; -:  $\geq$  20% loss to follow-up, non-selective
- (k) +: intention to treat analysis, -: modified intention to treat analysis or per-protocol analysis
- (l) +: non-selective outcome reporting, -: selective outcome reporting

\* The sponsor designed the study in collaboration with the study investigators and was responsible for data collection and analysis



Zorginstituut Nederland



DBC || Onderhoud ||  
Diagnose Behandeling Combinatie



## Referentielijst bij de bijlagen

- (1) Vink EE, de Beus E, de Jager RL et al. The effect of renal denervation added to standard pharmacologic treatment versus standard pharmacologic treatment alone in patients with resistant hypertension: rationale and design of the SYMPATHY trial. *Am Heart J* 2014;167:308-314.
- (2) Usama Ahmed Ali, Marja A.Boermeester. Beoordelen van bewijs voor nieuwe behandelingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158.
- (3) Azizi M, Sapoval M, Gosse P et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1957-1965.
- (4) Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-1401.
- (5) Desch S, Okon T, Heinemann D et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015;65:1202-1208.
- (6) Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-1909.
- (7) Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2014;63:991-999.
- (8) Kario K, Ogawa H, Okumura K et al. SYMPPLICITY HTN-Japan - First Randomized Controlled Trial of Catheter-Based Renal Denervation in Asian Patients -. *Circ J* 2015;79:1222-1229.
- (9) Mathiassen ON, Vase H, Bech JN et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* 2016;34:1639-1647.
- (10) Rosa J, Widimsky P, Tousek P et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* 2015;65:407-413.

## Appendix 4. Kosten effectiviteit analyse opgesteld door Dr. G. Frederix en Dr. G.A. de Wit

### Cost-effectiveness of renal denervation therapy for the treatment of resistant hypertension in the Netherlands, the SYMPATHY trial

#### 1. Methods

##### 1.1 Study design

A Markov model was developed and analyzed at  $t=0$  to assess the cost-effectiveness of renal denervation for temporary reimbursement. The model used for this  $t=0$  assessment was used and updated with effects from the SYMPATHY trial, 2015 prices and indirect medical costs<sup>1</sup>. The model had two arms; one arm followed patients who were treated with renal denervation and standard of care and the other followed patients treated with standard of care alone. The model was a transition-state Markov model with seven clinical end-points; stroke, myocardial infarction (MI), coronary heart disease (CHD), heart failure (HF), end-stage renal disease (ESRD), cardiovascular mortality and all-cause mortality.

The model had in total 34 uniquely defined health states that allowed for patients to be categorized as having up to two types of cardiovascular events; primary and secondary. The risk of subsequent events, particularly mortality, was therefore different between patients who had one or more cardiovascular events. Time-dependent health states were also included in the model (post-stroke, post-MI and HF year 1 and year 2) to allow different risks to be applied.

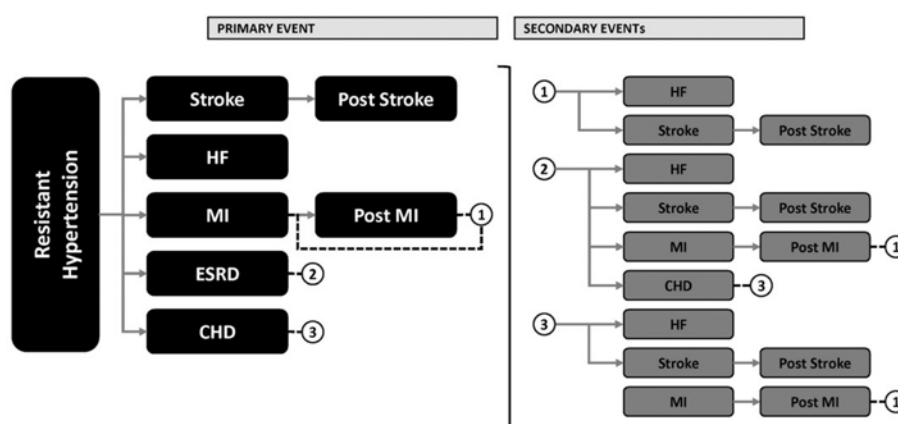


Figure 1. Model diagram. CHD, coronary heart disease; ESRD, end-stage renal disease; HF, heart failure; MI, myocardial infarction.

Non-cardiovascular death was applied at each cycle based on the general mortality rate (for patients with hypertension) and modelled ESRD mortality (ESRD state). Cardiovascular death was applied at each cycle based on the published data for CHD, stroke, MI and mortality.

At each cycle of the model, patients could have either remained in their current health state or experienced a new cardiovascular or non-cardiovascular event or death and moved to a new state.

The model uses a cycle length of 1 month and followed patients over a lifetime horizon. Clinical input and patients characteristics such as baseline SBP, age and gender were taken from the SYMPATHY trial. The difference in rates of cardiovascular events in each arm was

driven by the difference observed in day time ambulatory systolic blood pressure between renal denervation and the control group. The effect of renal denervation on blood pressure was -6.00 (-10.7 to -1.2) the effect in the control group was -7.9 (-14.7 to -1.3). Difference in effect between both was 2.02 (-6.1 to 10.2). Difference in effect is the main effectiveness input parameter from the SYMPATHY trial.

Results were derived using a Dutch societal perspective. The outcomes of the model were costs, LY and QALYs gained. In line with the Zorginstituut Nederland guidelines for pharmacoeconomic research, costs and benefits were discounted at 4.0% and 1.5% per annum respectively.

## 1.2 Transition probabilities

The Framingham risk equations were used to estimate the underlying transition probabilities based on a range of patient characteristics (see supplementary content) for stroke, HF, and CHD. The incidence of MI was estimated using PROCAM risk equations and the probability of ESRD was predicted using the results of a recent cohort study<sup>1</sup>. Mortality rates for each of the health states were taken from the UK model and were based on recent estimates from the literature. Background mortality rates that apply to patients in all health states were based on data published by Statistics Netherlands.

Table 2. Model inputs.

Patient characteristics	Parameter, <i>n</i> (Range)
Stroke incidence	Exponential (SBP, age, sex, CVD, LVH, DM, smoking, AF) <sup>34,35</sup>
AP/CHD incidence	Weibull (SBP, age, sex, menopausal status (♀), TC, HDL, TG (♀), DM, smoking, medications, alcohol) <sup>36,37</sup>
MI incidence	Exponential (SBP, age, TG, HDL, LDL, DM, $\gamma$ -GT, smoking) <sup>18</sup>
Primary HF incidence	Exponential (SBP, age, sex, DM, LVH, cardiomegaly, vital capacity, heart rate, CHD, valve disease) <sup>38</sup>
Secondary HF incidence	0.12% for AP; 0.18% post MI, 23.1% in the first 30 days <sup>39</sup>
ESRD incidence	Rate with HRs (SBP, diabetes) <sup>40,41</sup>
Stroke mortality	12.6% (Month 1) HR = 2.3 (Months 2+) applied to general mortality RR = 2.27–2.99 post-MI applied to stroke mortality RR = 2.19 post-HF applied to stroke mortality <sup>42</sup>
MI mortality	1.5–29.5% depending on age (Month 1); applies a constant death risk (2.2–3.5%) based on SBP with a RR (1.00–2.46) for age (Months 2+) <sup>43–45</sup>
HF mortality	4–6% (Month 1); 1.2–1.5% (Months 2–12); 0.7% (Months 13+); with a RR = male 0.29–2.48; female 0.39–3.28 applied based on age stratified regression <sup>43,46</sup>
ESRD mortality	Age-stratified regression (0.24–1.27% per month) <sup>19</sup>

AF, atrial fibrillation; AP, angina pectoris; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; ERA-EDTA, European Renal Association–European Dialysis and Transplantation Association; ESRD, end-stage renal disease;  $\gamma$ -GT, gamma-glutamyl transferase; HDL, high-density lipoprotein; HF, heart failure; HR, hazard ratio; LDL, low-density lipoprotein; LVH, left ventricular hypertrophy; MI, myocardial infarction; RR, relative risk; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglycerides.

## 1.3 Costs

Costs as indicated in the previous article on cost-effectiveness of renal denervation in the Netherlands were updated to 2015 prices when necessary.



Table 3. Cost and utility inputs.

Health state	Cost in 2012 Euros (Range*)	Utility (range †)
Stable AP/CHD	€9.78 (€7.95, €11.78) per month <sup>23,47,48</sup>	0.82 (0.64–0.95) <sup>25</sup>
Initial unstable AP/CHD	€3983 (€3240, €4800) per event <sup>25</sup>	0.64 (0.51–0.76) <sup>25</sup>
Unstable AP/CHD	€12.61 (€10.26, €15.20) per month <sup>23,47,48</sup>	0.82 (0.64–0.95) <sup>25</sup>
ESRD patient without diabetes	€3680 (€2994, €4435) per month <sup>49</sup>	0.72 (0.6–0.83) <sup>50</sup>
ESRD patient with diabetes	€3680 (€2994, €4435) per month <sup>49</sup>	0.72 (0.60–0.83) <sup>50</sup>
Initial HF	€4413 (€3590, €5318) per event <sup>51</sup>	0.68 (0.62–0.80) <sup>52</sup>
HF Year 1	€35.22 (€28.65, €42.45) per month <sup>23,47,53</sup>	0.68 (0.62–0.80) <sup>52</sup>
HF Year 2	€22.75 (€18.51, €27.42) per month <sup>23,47,53</sup>	0.68 (0.62–0.80) <sup>52</sup>
SoC	€16.71 (€13.59, €20.14) per month <sup>23,24,47</sup>	1.00 <sup>54–55</sup>
RDN therapy	€6574 (€5349, €7923) per event (source: Medtronic cost estimation 2012)	N/A
Initial MI	€3983 (€3240, €4800) per event <sup>56</sup>	0.76 (0.72–0.79) <sup>57</sup> (first 6 months)
Post-MI	€94.41 (€76.82, €113.79) per month <sup>58</sup>	0.88 (0.80–0.96) <sup>59</sup> (after 6 months from initial MI)
Acute stroke	€9663 (€7862, €11,647) per event <sup>58</sup>	0.72 (0.57–0.85) <sup>60</sup>
Post-stroke Year 1	€781 (€635, €941) per month <sup>58</sup>	0.72 (0.57–0.85) <sup>60</sup>
Post-stroke Year 2	€781 (€635, €941) per month <sup>58</sup>	0.72 (0.57–0.85) <sup>60</sup>

AP, angina pectoris; CHD, coronary heart disease; ESRD, end-stage renal disease; HF, heart failure; MI, myocardial infarction; NICE, National Institute of Health and Care Excellence; NL, The Netherlands; RDN, renal denervation; SoC, standard of care. Utility for death is 0. Utility values were adjusted for age using the age-dependent multipliers from Kind *et al.*<sup>26</sup>, which give utility values for the average member of the population at each age. UK-specific utility multipliers were used in the absence of such data for the Dutch population.

\*Upper and lower bounds were calculated for costs assuming a gamma distribution with a standard error of 10% of the mean deterministic value.

†Where possible 95% confidence intervals were used for upper and lower bound values according to a beta distribution; where this was not possible upper and lower bounds were calculated assuming standard error equal to 10% of the deterministic (mean) value.

The cost of the RDN procedure was estimated at €6573.63. This estimation was obtained by MedTronics using a microcosting study. The cost estimation included both the procedure and material costs and the screening phase resources.

## 1.4 Utilities

Health related quality of life was captured in the model by assigning utility weights to each of the following health states (stroke, MI, HF, AP/CHD (stable & unstable), ESRD, and death<sup>1</sup>. Similar utility values were used as in the previous,  $t=0$ , analysis.

## 1.5 Sensitivity analysis

All inputs in the economic model were averages and had distributional properties. We therefore performed deterministic and probabilistic sensitivity analyses.

## 1.6 Scenario analysis

We included two different scenario's, 1) inclusion of indirect medical costs and 2) inclusion of a decrease of 1.60 mmHg in day time ambulatory systolic blood pressure, as difference between renal denervation and standard of care, obtained from the systematic review.

## 2. Results

### 2.1 Incremental costs and effects

Renal denervation results in less life years (0.04 and 0.06) and QALYs (0.05 and 0.06) respectively for discounted and undiscounted outcomes, in comparison to standard of care.

	Renal Denervation	Standard of Care	Difference
<i>Discounted (1.5%)</i>			
Life years	15.50	15.54	-0.04
QALYs	13.77	13.88	-0.05
<i>Undiscounted</i>			
Life years	18.13	18.19	-0.06
QALYs	15.95	16.01	-0.06

**(Table 3)**

Table 3: Discounted and undiscounted incremental and total effect

	Renal Denervation	Standard of Care	Difference
<i>Discounted (4%)</i>			
Hypertension (Renal Denervation)	€ 6,574		€ 6,574
Hypertension (Background Medication)	€ 2,275	€ 2,296	-€ 21
Angina Pectoris (AP)	€ 726	€ 726	€ 0
Myocardial Infarction (MI)	€ 4,355	€ 4,306	€ 49
Heart Failure (HF)	€ 1,369	€ 1,360	€ 8
Stroke	€ 28,186	€ 27,920	€ 266
ESRD	€ 1,203	€ 1,199	€ 4
Unrelated disease	€ 0	€ 0	€ 0

<u>Total:</u>	<u>€ 44,687</u>	<u>€ 37,807</u>	<u>€ 6,880</u>
<i>Undiscounted</i>			
Hypertension (Renal Denervation)	€ 6,574		€ 6,574
Hypertension (Background Medication)	€ 2,217	€ 1,726	€ 491
Angina Pectoris (AP)	€ 573	€ 699	-€ 126
Myocardial Infarction (MI)	€ 4,350	€ 3,348	€ 1,002
Heart Failure (HF)	€ 1,369	€ 1,359	€ 10
Stroke	€ 28,181	€ 27,920	€ 260
ESRD	€ 1,203	€ 1,199	€ 4
Unrelated disease	€ 0	€ 0	€ 0
<u>Total</u>	<u>€ 44,466</u>	<u>€ 36,250</u>	<u>€ 8,215</u>

Table 4: Discounted and undiscounted incremental and total costs

At a discount rate of 4% total costs for renal denervation are €6,880 higher compared to standard of care. Main difference in costs is related to cost of renal denervation procedure (€ 6,574). (**Table 4**)

	ICER
Incremental cost per QALY (discounted)	Dominated
Incremental cost per life year gained (discounted)	Dominated
Incremental cost per QALY (undiscounted)	Dominated
Incremental cost per life year gained (undiscounted)	Dominated

Table 5: Discounted and undiscounted ICERs

Renal denervation is dominated by standard of care. (effects for standard of care are higher compared to renal denervation and costs for renal denervation are higher compared to standard of care) (**Table 5**)

## 2.2 Sensitivity analyses

### 2.2.1 One-way sensitivity analysis

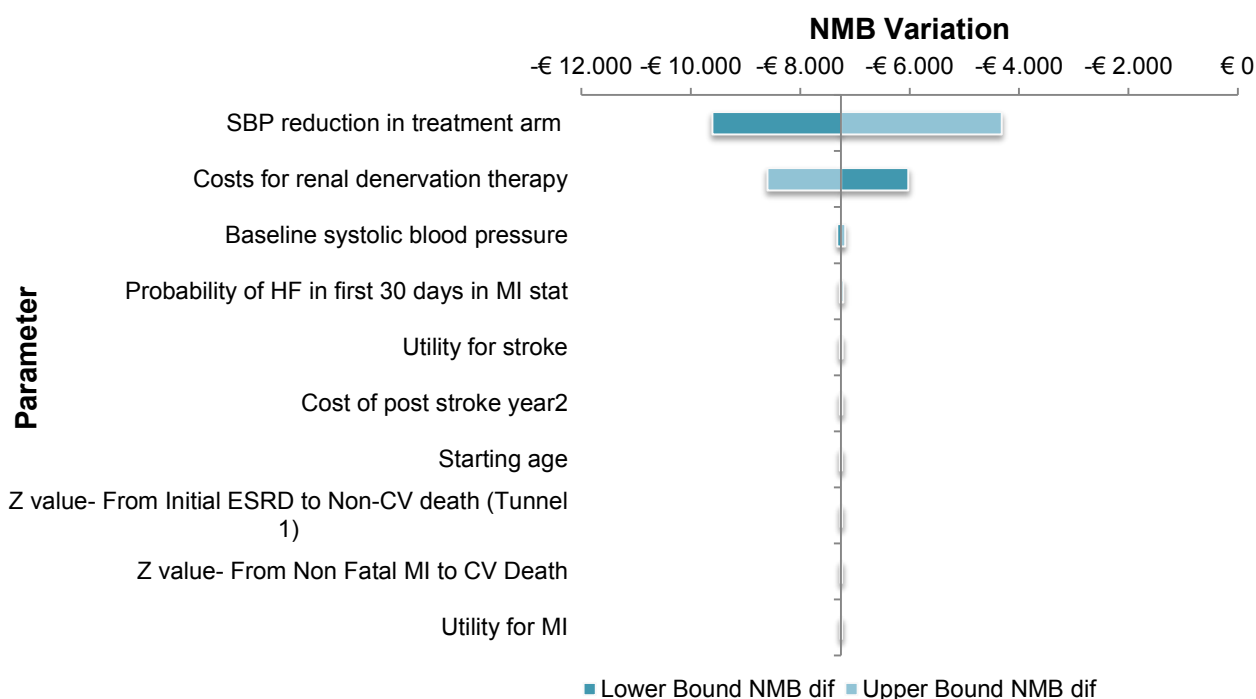


Figure 2: Tornado diagram, with impact on difference in Net Monetary Benefit based on willingness to pay threshold of €10,000

The one-way sensitivity analysis outlined in figure 2 indicates that blood pressure reduction has the highest impact on the Net Monetary Benefit (NMB), followed by costs for renal denervation therapy. NMB was used as outcome measure because of standard of care was the dominated strategy.

### 2.2.2 Probabilistic sensitivity analysis

Outcomes of the probabilistic sensitivity analysis illustrate that the majority of outcomes are in the dominated quadrant (standard of care more effective and less costly). (**Table 6, figure 3**). The cost effectiveness acceptability curve in **figure 4** depicts a 10% chance of being cost-effective at a willingness to pay threshold of €80.000. At a willingness to pay threshold of €300.000 a chance of 25% of being cost-effective is seen.

	Costs	QALYS	Incremental		ICER (Cost/QALY)
			Costs	QALYS	
Renal Denervation	€27,943	13.84			
Standard of Care	€21,217	13.88	€6,726	-0.04	Dominated

Table 6. Probabilistic model outcomes (discounted)

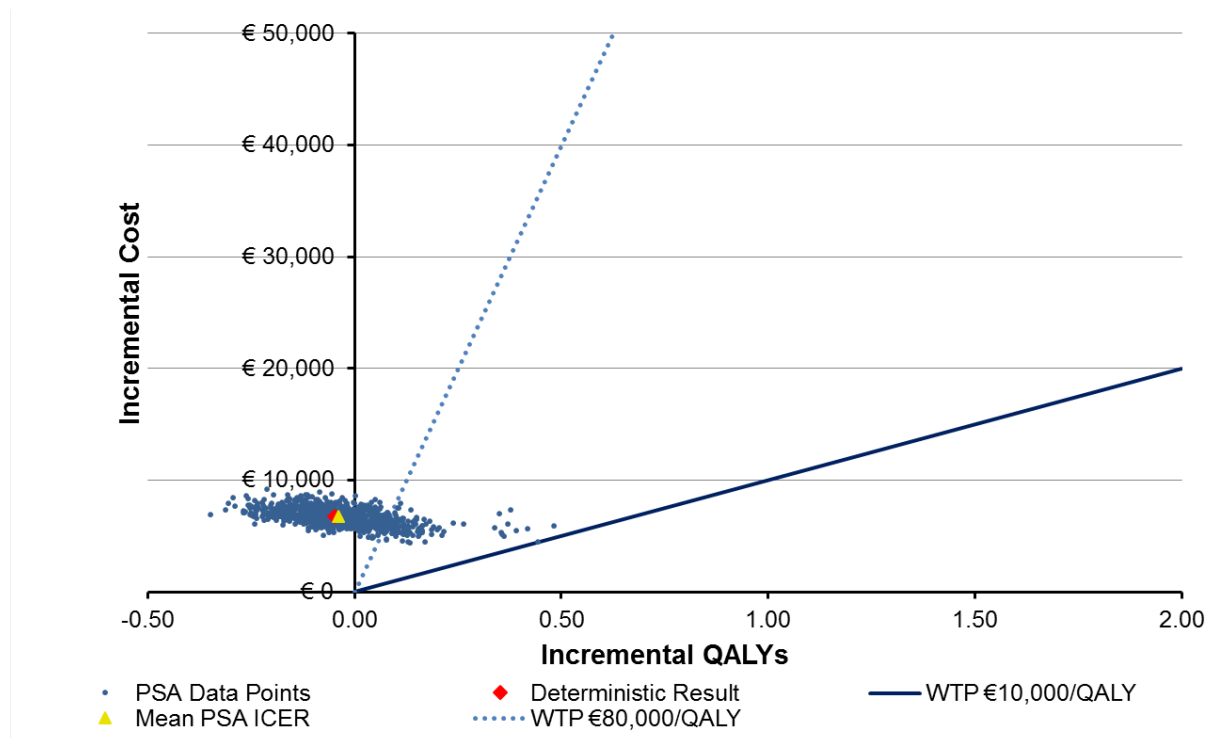


Figure 3: Cost-effectiveness plane

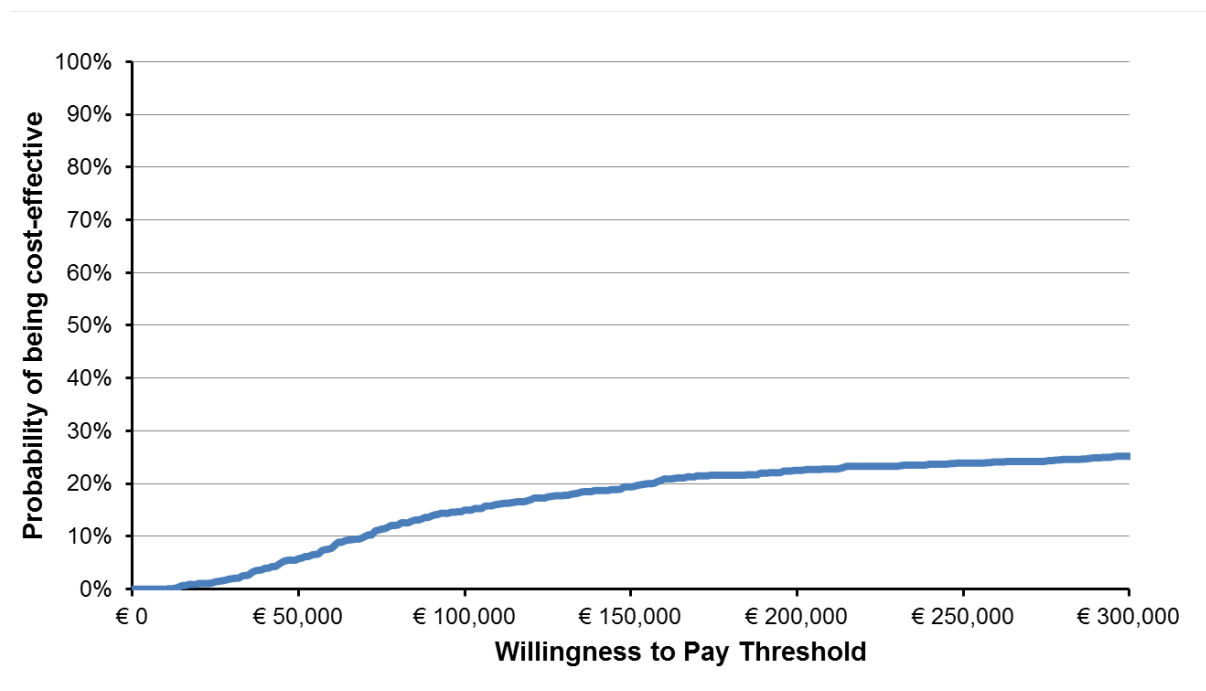


Figure 4: Cost-effectiveness acceptability curve

## 2.3 Scenario analysis

### 2.3.1 Inclusion of costs of unrelated care

	Renal Denervation	Standard of Care	Difference
<i>Discounted (1.5%)</i>			
Life years	15.50	15.54	-0.04
QALYs	13.77	13.88	-0.05
<i>Undiscounted</i>			
Life years	18.13	18.19	-0.06
QALYs	15.95	16.01	-0.06

Table 7: Discounted and undiscounted incremental and total effects

When including indirect medical costs we obviously see no change in effects. In addition the total difference in costs only has a minor change -€657 related to the standard of care which is slightly more expensive than renal denervation with regard to unrelated disease costs (**Table 8**). This implicates that renal denervation is dominated by standard of care. (**Table 9**).

	Renal Denervation	Standard of Care	Difference
<i>Discounted (4%)</i>			
Hypertension (Renal Denervation)	€ 6,574		€ 6,574
Hypertension (Background Medication)	€ 2,275	€ 2,296	-€ 21
Angina Pectoris (AP)	€ 726	€ 726	€ 0
Myocardial Infarction (MI)	€ 4,355	€ 4,306	€ 49
Heart Failure (HF)	€ 1,369	€ 1,360	€ 8
Stroke	€ 28,186	€ 27,920	€ 266
ESRD	€ 1,203	€ 1,199	€ 4
Unrelated disease	€ 158,196	€ 158,852	-€ 657
<u>Total:</u>	<u>€ 202,883</u>	<u>€ 196,659</u>	<u>€ 6,223</u>
<i>Undiscounted</i>			
Hypertension (Renal Denervation)	€ 6,574		€ 6,574
Hypertension (Background Medication)	€ 2,217	€ 1,726	€ 491
Angina Pectoris (AP)	€ 573	€ 699	-€ 126
Myocardial Infarction (MI)	€ 4,350	€ 3,348	€ 1,002
Heart Failure (HF)	€ 1,369	€ 1,359	€ 10
Stroke	€ 28,181	€ 27,920	€ 260
ESRD	€ 1,203	€ 1,199	€ 4
Unrelated disease	€ 158,195	€ 158,852	-€ 656
<u>Total</u>	<u>€ 202,661</u>	<u>€ 195,102</u>	<u>€ 7,559</u>

Table 8: Discounted and undiscounted incremental and total costs

	ICER
Incremental cost per QALY (discounted)	Dominated
Incremental cost per life year gained (discounted)	Dominated
Incremental cost per QALY (undiscounted)	Dominated
Incremental cost per life year gained (undiscounted)	Dominated

Table 9: Discounted and undiscounted ICERs

### 2.3.2 Inclusion of effect from systematic review

Inclusion of the effect observed from the systematic review, difference in decrease of 1.60 mmHg between the renal denervation group compared to standard of care group, resulted in an increase of 0.04 LYs and QALYs and an ICER of €168.955 per QALY or €193.864 per life year.

	Renal Denervation	Standard of Care	Difference
<i>Discounted (1.5%)</i>			
Life years	15.54	15.58	0.04
QALYs	13.85	13.81	0.04
<i>Undiscounted</i>			
Life years	18.23	18.19	0.05
QALYs	16.06	16.01	0.05

Table 10: Discounted and undiscounted incremental and total effect (effect from systematic review)



	ICER
Incremental cost per QALY (discounted)	€168.955
Incremental cost per life year gained (discounted)	€193.864
Incremental cost per QALY (undiscounted)	€136.114
Incremental cost per life year gained (undiscounted)	€151.706

Table 11: Discounted and undiscounted ICERs (effect from systematic review)

### 3. Preliminary conclusions

These preliminary outcomes suggest that standard of care has more effect on blood pressure compared to renal denervation and renal denervation has higher costs compared to standard of care. Combining both outcomes implicates that renal denervation is dominated by the standard of care.

### 4. Upcoming and additional results

For the complete evaluation, due in December 2016, we aim to include 1) updated costs of renal denervation by a micro costing study, 2) a budget impact analysis and 3) assessment of the medication costs during the trial and 4) updated cost-effectiveness analysis (with input from upcoming results).

### 5. References

1) Henry TL, De Brouwer BF, Van Keep MM, Blankestijn PJ, Bots ML, Koffijberg H. Cost-effectiveness of renal denervation therapy for the treatment of resistant hypertension in The Netherlands. *J Med Econ.* 2015 Jan;18(1):76-87.

## Advies aan Zorginstituut Nederland (ZiN)

### Vermelding van SAE's

De rapportage van SAE's zoals vermeld in het rapport verstuurd op 26 juli jongstleden, betreft de rapportage van alle SAE's die gedurende de gehele studie zijn vermeld. Dit betreffen dus ook SAE's die zijn gemeld in de periode na het behalen van het primaire eindpunt bij zes maanden. In deze periode waren ook geen IC-opnames (betroffen twee patiënten in de cross-over groep) en was er geen spraken van een patiënt met nierfalen. Hieronder vindt u de aangepaste tekst in het Engels m.b.t. de SAE's, zoals in het definitieve manuscript zijn geplaatst. Daarnaast is ook een tabel toegevoegd met het overzicht van de SAE's gemeld tot zes maanden.

Tekst manuscript: *During six months follow-up 36 self-reported, un-adjudicated serious adverse events were registered: 24 (26%) in the intervention groups and 12 (27%) in the usual care group.*

Tabel SAE's:

<b>Serious adverse event</b>	<b>Renal denervation group (n=91)</b>	<b>Control group (n=44)</b>
Ablatio retinae	1	
Arrhythmia	4	1
Carcinoma	1	
Cerebra Vascular Accident	2	
Collaps		1
Collaps and weightloss		2
Decompensatio cordis	1	
Diarrhoea	1	
Dyspneu with fever	1	
Elective coronary angiography		1
Elective Coronary Artery Bypass Grafting		1
Elective hospitalization to adjust antihypertensive medication	2	1
Elective surgery	4	4
Epileptic insult	2	
Intoxication	1	
Microcytic anemia		1
Pericarditis	1	
Readmission due slow bleeding complication leg	1	
Recanalisation occluded stent	2	
Trauma	1	
<b>Total number serious adverse events</b>	<b>24</b>	<b>12</b>

Serious adverse events were self-reported and not adjudicated.

### Advies

Wij adviseren om alleen een overzicht te geven van de SAE's tot 6 maanden na behandeling met renale denervatie of inclusie in de studie (controlegroep), zodat dit in het juiste perspectief geplaatst kan worden, aangezien we het effect van de behandeling bij zes maanden bespreken.

## Peri-procedurele complicaties (pagina 29)

Zoals ook bij de vermelde SAE's geldt, zijn de peri-procedurele complicaties gemeld die gedurende de gehele studie zijn verzameld. Ook de complicaties van de cross-over patiënten die dus na het behalen van het primaire eindpunt, alsnog renale denervatie hebben ondergaan. Hieronder vindt u weer de aangepast tekst, zoals deze in het definitieve manuscript staat vermeld, als de tabel met peri-procedurele complicaties van de 91 gedenerveerde patiënten (4 van de 95 gerandomiseerde patiënten voor RDN hebben uiteindelijk behandeling geweigerd).

### Tekst manuscript:

*We observed 17 peri-procedural complications, including four vascular complications, eight bleeding complications and five other (mild) complaints. All participants recovered without sequelae. Kidney function declined in the entire group by 1.5 (-3.1 to 0.1) ml/min/1.73m<sup>2</sup> at six months, with no difference between groups.*

### Tabel:

**Table 4. Peri-procedural complications in renal denervation group**

	No. of participants (%)
Vascular complications	4 (4.4)
Aneurysm spurium	2
Arrhythmia	1
Other	1
Bleeding complications	8 (8.8)
Hematoma	6
Other	2
Total no. of complications	12 (13.2)
Other complaints	5 (5.5)
Back pain	3
Groin pain	1
Hypotension	1
Prolonged admission	4 (4.4)

Data are expressed as number (percentage of denervated participants, n=91))

ICU: Intensive Care Unit. No.: number.

### **Definitions**

**Vascular complications:** pseudo aneurysm, perforation or obstruction of the femoral artery, arterio-venous-fistula, haematoma, infection, anaphylaxis, mild allergic reaction, cardiac arrhythmias, death,

**Kidney failure:** decline of 30% of eGFR compared to baseline value.

### Advies

Wij adviseren om alleen een overzicht te geven van de peri-procedurele complicaties tot 6 maanden na behandeling met renale denervatie of inclusie in de studie (controlegroep). Waardoor alleen de complicaties vermeld worden in de daadwerkelijk tot renale denervatie gerandomiseerde patiënten groep, zodat dit in het juiste perspectief geplaatst kan worden, aangezien we het effect van de behandeling bij zes maanden bespreken.

## Adherence analyse

Na het versturen van het eindrapport 26 juli zijn we verder gegaan met het verzamelen van opgeslagen materiaal en het analyseren van het gebruik van bloeddrukverlagende middelen. Derhalve zijn er nieuwe resultaten en inzichten naar voren gekomen, die het effect van renale denervatie op bloeddruk in een ander perspectief plaatsen. Hoewel dit een secundaire analyse betreft, vinden wij dit wel van belang te melden, aangezien dit bij de interpretatie van het effect van belang zijn. Hieronder de tekst zoals vermeld in het definitieve manuscript en een tabel met een overzicht van de adherence en een figuur met het effect van adherence op bloeddruk.

### Tekst definitieve manuscript:

#### Medication adherence at baseline and follow-up

*Prescribed medication did not differ significantly between treatment groups at baseline and at six months and increased in both groups over time. Information on adherence was available for 98 and 83 participants at baseline and at follow-up, respectively (78 pairs). At both study time points, adherence was poor: 80% were either poorly adherent or completely non-adherent. In 54 (29 in RDN group) participants adherence remained stable. The adherence category changed (e.g. from poorly adherent to completely non-adherent) in 31% of the participants (n=24). There was no significant difference in change in adherence between treatment arms with a mean difference of 0.2 pills (-0.4 to 0.8) more pills not measured in the RDN group.*

#### Medication adherence and blood pressure

*Baseline and six month daytime systolic ABPM were the highest in participants completely non-adherent in an analysis restricted to the 78 participants with adherence measurements at baseline and at follow-up . When medication adherence was the same at baseline and follow-up, daytime systolic ABPM was -3.3 (-13.7 to 7.2) mmHg in favour of the RDN group. The same trend was seen for 24-h systolic ABPM (-4.7 [-15.3 to 5.8]) mmHg) and office SBP (-14.0 [-25.7 to -2.4] mmHg). Baseline characteristics did not differ significantly between the intervention and control group in this selected population. In particular, no difference was found in factors that potentially drive a larger RDN effect.*

Tabel:

**Table 3. Prescribed versus measured blood pressure lowering drugs and change in adherence (n=78)**

	Renal denervation group			Control group			Mean difference between groups *
	Baseline (n=63)	6 months (n=51)	Mean change <sup>¥</sup>	Baseline (n=35)	6 months (n=32)	Mean change <sup>¥</sup>	
No. of BP lowering drugs prescribed	3.7 ±1.5	4.0 ±1.7	0.3 ±0.1	3.4 ±1.5	3.9 ±1.2	0.4 ±0.2	-0.1 (-0.4 to 0.1)
No. of BP lowering drugs detected	1.8 ±1.4	2.0 ±1.5	0.2 ±0.2	1.7 ±1.3	2.0 ±1.0	0.4 ±0.2	-0.2 (-0.7 to 0.4)
Mean difference between prescribed and measured	1.8 (1.3 to 2.2)	1.9 (1.5 to 2.4)	0.1 ±0.2	1.8 (1.3 to 2.4)	1.8 (1.3 to 2.3)	-0.1 ±0.2	0.2 (-0.4 to 0.8)
P-value	<0.001	<0.001	0.705	<0.001	<0.001	0.474	

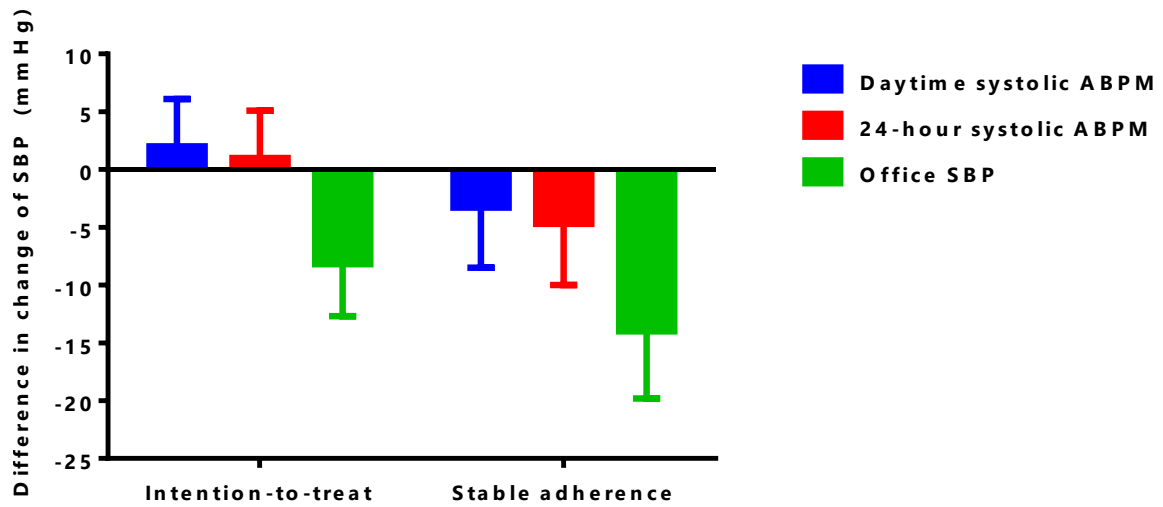
Data are expressed as mean ±SD, unless stated otherwise. <sup>¥</sup>mean change expressed as mean (±SE).

P-value presented for the mean difference between number of prescribed BP lowering drugs and number of measured BP lowering drugs in blood.

No.: number

\* mean difference between RDN and control group for changes 6 months after RDN.

Figuur:



Mean difference ( $\pm$ SD) between control group and RDN for change in SBP after 6 months, presented for intention-to-treat population (n=139) and population with stable medication adherence (n=54).

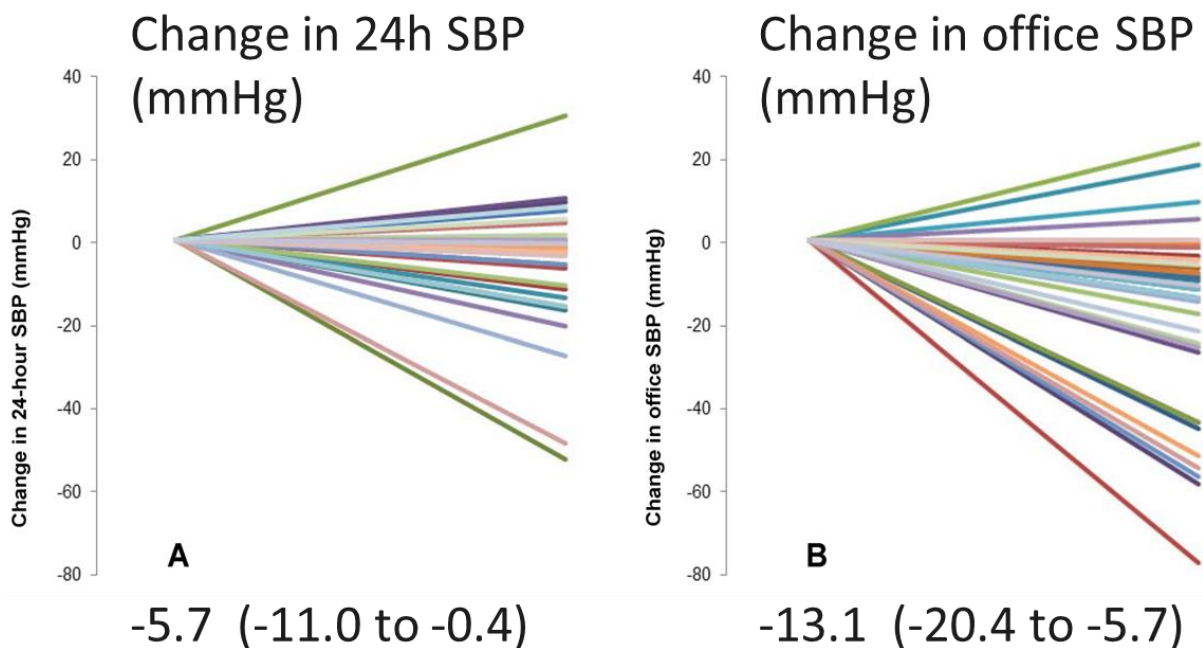
Advies

Wij adviseren om de nieuwe, uitgebreidere analyse m.b.t. therapietrouw (adherence) op te nemen in het definitieve rapport, zodat er een betere interpretatie van de grootte en richting van het bloeddruk effect in onze studie gegeven kan worden.

## Inhoud rapport

Er lijkt onduidelijkheid te bestaan welke bloeddrukdaling als klinisch relevant kan worden beschouwd. Aanvankelijk wordt 5 mmHg systolische ABPM daling aangehouden en later 10 mmHg systolische ABPM. Er is wel brede consensus om als grens van "klinisch relevant" aan te houden  $\geq 5$  mmHg systolisch ABPM en/of  $\geq 10$  mmHg spreekuurbloeddruk. Dit staat ook op uw pagina 22.

- Op pagina 23 staat een opmerking van het "intravasculair genootschap" van de NIV. Dit genootschap bestaat niet. Waarschijnlijk wordt een vasculair gezelschap bedoeld, bijv. Ned Hypertensie Genootschap. Als zij  $\geq 10$  mmHg systolisch ABPM aanhouden dan zal dit onderbouwd moeten worden. Deze mening is verschillend van de algemeen internationaal heersende opinie.
- Het is van groot belang voor ogen te houden dat het effect van bloeddrukbehandeling op outcome een continuüm is, d.w.z. dat de waarden geen absoluut afkappunt betekenen, maar een suggestie betekenen als "target". M.a.w. 4.9 mmHg daling is maar nauwelijks inferieur aan 5.1 mmHg daling. Grote studies en meta-analyses laten keer op keer weer zien dat een verlaging van enkele mmHg systolische bloeddruk al een verlaging van het hart- en vaatziekte risicoprofiel laat zien.
- In een internationaal cohort van 53 patiënten met resistente hypertensie, maar zonder medicatie, vonden wij een gemiddelde bloeddrukdaling 1 jaar na behandeling van 5.7 (24 uren gemiddelde systolische bloeddruk) en 13.1 mmHg (spreekuur systolische bloeddruk) na behandeling met renale denervatie (zie ook het figuur hieronder). Gezien de meest gebruikte definitie van klinisch relevant (zie boven), steunt deze bevinding het idee dat er wel degelijk een zinvol bloeddrukverlagend effect is tenminste bij een deel van de patiënten. In deze studie hadden wij geen controle groep. Het effect lijkt (aanzienlijk) groter dan wat van placebo of geen behandeling kan worden verwacht. Literatuur geeft aan dat de binnen persoon reproduceerbaarheid van een 24 uren meting (als een soort controle groep) rond de 0 mmHg is.





## Advies

Consequent gebruiken van meest gesuggereerde definitie van “klinisch relevant”, d.w.z. een verschil  $\geq 5$  mmHg in systolische 24-uurs bloeddruk en/of  $\geq 10$  mmHg systolische spreekkamerbloeddruk. Mocht afgeweken worden van deze waarden dan dient dat duidelijk en overtuigend te worden beargumenteerd en gesteund door referenties uit de literatuur.

Als gevolg hiervan is woordkeuze op pagina 32 middelste paragraaf onjuist. Hier wordt gesproken over “niet-veelbelovend”. Het woord “niet” is onjuist en dient te worden verwijderd. Ook adviseren wij de juiste referentie toe te voegen.

De Jager RL, Sanders MF, Bots ML, Lobo MD, Ewen S, Beeftink MM, Böhm M, Daemen J, Dörr O, Hering D, Mahfoud F, Nef H, Ott C, Saxena M, Schmieder RE, Schlaich MP, Spiering W, Tonino PA, Verloop WL, Vink EE, Vonken EJ, Voskuil M, Worthley SG, Blankestijn PJ. Renal denervation in hypertensive patients not on blood pressure lowering drugs. Clin Res Cardiol. 2016 Sep;105(9):755-62.

## Overall

Eigenlijk dient de conclusie te zijn dat we op dit moment onvoldoende goede gegevens ter beschikking hebben om een beslissing te nemen over wel of niet opname in het pakket. Gaandeweg zijn afgelopen jaren zoveel bijkomende factoren boven water gekomen die een juiste en eerlijke conclusie over het wel of niet werkzaam zijn van renale denervatie en in welke type patiënten simpelweg onmogelijk maken. Er is duidelijk een signaal (bijv. onze data in stable adherent patients, onze cohort studie) dat er een bloeddrukverlagend effect is, tenminste in een deel van de patiënten.

Gezien al deze onduidelijkheden, is het correct dat ZIN besluit dat renale denervatie nog niet breed toegepast kan en mag worden. Mocht ZIN besluiten elke vorm van regeling van vergoeding voor renale denervatie volledig te stoppen, dan wordt die beslissing genomen op basis van studies waar op zijn mildst gezegd zeer belangrijke bezwaren aan kleven en eigenlijk deze conclusie niet toelaten. Per 1 januari 2017 ontstaat dan een situatie dat renale denervatie uitsluitend kan worden aangeboden in het kader van door de industrie georganiseerde trials. Deze studies zullen naar verwachting op een aantal belangrijke vragen antwoord geven, maar zijn bijzonder rigide van opzet. Gezien alle onduidelijkheden is er grote behoefte aan kleinere “proof of concept” trials, mechanistische studies en studies in verschillende patiëntgroepen. De voorgestelde situatie per 1 januari 2017 betekent een “grote stap terug”, terwijl er een evident “unmet need” is in de vele patiënten met onvoldoende geregelde bloeddruk. Mocht ZIN doorzetten dan is **de patiënt dus de grootste verliezer**. Dat kan toch niet de bedoeling zijn van de beslissing van ZIN. De enige echte optie is doorgaan met onderzoek maar dan onder strikte voorwaarden.

## Voorstel voor herziening van Eindconclusie

Wij concluderen dat de afgelopen 4 jaar de kennis over renale denervatie duidelijk is toegenomen. Studies rapporteren een variabel bloeddrukverlagend effect. Variabiliteit wordt verklaard doordat: 1] de techniek nog niet uitontwikkeld is, d.w.z. het variabele effect op de bloeddruk wordt (ten dele) verklaard door een partieel en variabel geslaagde interventie. 2] voortschrijdend inzicht heeft ons geleerd dat de keuze van patiënten populaties waarin de studies zijn gedaan, op zijn mildst gezegd belangrijke methodologische bezwaren met zich mee blijken te brengen. Derhalve kan op dit moment op basis van de huidige kennis geen conclusie worden geformuleerd of en voor welke patiënt renale denervatie een zinvolle behandeling zou kunnen zijn. Daarom kan het nog niet worden toegelaten tot het standaard pakket. Gezien het feit dat de theoretische onderbouwing goed is, de behandeling geen belangrijke bijwerkingen lijkt te hebben en er wel degelijk (ondanks bovengenoemde beperkingen) een bloeddrukverlagend effect wordt gevonden, adviseren wij een continuering van de voorwaardelijke vergoeding maar dan onder striktere voorwaarden. Hierdoor wordt een situatie gecreëerd waarin goed geselecteerde patiënten kunnen worden behandeld in een beperkt aantal centra. Nederlandse onderzoekers kunnen dan ook buiten industrietrials bijdragen aan de vooruitgang van de geneeskunde

## Bijlage 9 – Reacties partijen

Geachte heer, mevrouw,

De NIV wil het ZIN complimenteren voor de uitgebreide analyse van de plaatsbepaling van renale denervatie voor de behandeling van therapieresistente hypertensie. Uw conclusie (*Deze behandeling voldoet daarom bij de genoemde indicatie(s) niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat renale denervatie bij therapieresistente essentiële hypertensie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zvw.*) onderschrijven wij op basis van de huidige beschikbare gegevens. Ons voorstel om te werken met een meer klinisch relevante bloeddruk daling van >10 mmHg 24-uurs SBP bij een invasieve behandeling is niet overgenomen, maar desondanks wordt ook de 5 mmHg niet gehaald. Enige nuancering die je nog zou kunnen aanbrengen is dat formeel alleen over de plaatsbepaling van renale denervatie *middels radiofrequente ablatie* kan worden gesproken. Nieuwe technieken zoals intravasculaire echo of chemische denervatie zijn niet onderzocht. Doet overigens verder niets af aan het besluit om renale denervatie niet in de Zvw op te nemen vanaf 01-01-2017.

Vriendelijke groet,

Marjolijn Verstegen,  
Beleidsadviseur NIV

---

Aan de Nederlandse Internisten Vereniging  
t.a.v. mevr mr M.I.W. Verstegen, beleidsadviseur

Betreft: consultatie concept-standpunt renale denervatie

Geachte mevr Verstegen,

Het concept-standpunt van het Zorginstituut over renale denervatie bij therapieresistente hypertensie dat door u aan de Nederlandse federatie voor Nefrologie (NfN) is voorgelegd, is door de richtlijncommissie van de NfN beoordeeld.

Het rapport is uitgebreid en goed onderbouwd, met meta-analyse van alle beschikbare RCT's inclusief Simplicity trials en de Nederlandse Sympathy studie. De resultaten van renale denervatie zijn teleurstellend, het therapeutisch effect van de ingreep is niet duidelijk aangetoond terwijl de ingreep belastend is en met complicaties gepaard kan gaan.

De richtlijncommissie is het eens met de conclusie van het ZIN-rapport dat de meerwaarde van renale denervatie voor de behandeling van therapieresistente hypertensie niet is aangetoond.

De commissie is van mening dat waarschijnlijk meer winst te behalen is uit meer aandacht voor non-compliance, het bevorderen van therapietrouw aan de medicamenteuze behandeling van hypertensie.

Er zijn een paar opmerkingen bij de conclusie van het rapport. Het is niet duidelijk of patiënten met intoleranties voor meerdere antihypertensiva mogelijk wel baat hebben bij renale denervatie. Die groep is niet systematisch onderzocht. Het is mogelijk dat de behandeling voor deze groep wel meerwaarde heeft. Het zou de

voorkeur hebben als voor deze patiënten de ingreep wel beschikbaar blijft en vergoed wordt. Dat geldt ook voor een mogelijk andere indicatie voor renale denervatie, het loin pain hematuria syndrome, waar geen goede andere behandeling voor beschikbaar is.

Wij hopen hiermee uw vraag voldoende te hebben beantwoord.

Met vriendelijke groet,

Richtlijncommissie NfN

---

Geachte mevrouw Schelleman,

Bedankt voor het toesturen van deze consultatie.

Namens het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) kan ik u het volgende doorgeven:

Wij adviseren u om te faciliteren in de lopende studie (Sympathy), zodat deze kan worden afgemaakt.

Wij zijn akkoord met het stopzetten van de financiering.

Indien u nog vragen en/of opmerkingen heeft naar aanleiding hiervan dan horen wij dit graag via [kwaliteit@nvvc.nl](mailto:kwaliteit@nvvc.nl).

Met vriendelijke groet,

Moniek Elsendoorn,  
beleidsmedewerker kwaliteit en opleiding  
NVVC-bureau

Beste mw Schelleman,

De NVvR heeft geen aanvullende opmerkingen bij het rapport en kan zich derhalve vinden in de conclusies .

Met vriendelijke groet,  
Karin Flobbe

*Dr. Karin Flobbe*  
*Senior beleidsadviseur kwaliteit NVvR*

**Nederlandse Vereniging Voor Radiologie**  
(gevestigd ten kantore van De Jong Accountants)  
Taalstraat 40  
5261 BE Vught  
nvvv@radiologen.nl  
[www.radiologen.nl](http://www.radiologen.nl)  
073 - 614 14 78 / 0800 - 023 15 36

Geachte mevrouw Schelleman,

Hierbij ontvang u onze reactie op de studie naar Renale denervatie bij therapieresistente essentiële hypertensie.

Wij onderschrijven uw mening wat betreft de stand van de wetenschap en praktijk: De meerwaarde van renale denervatie toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling ten opzichte van het gebruikelijke behandeling is in dit onderzoek niet aangetoond.

We zijn als Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN) steeds betrokken geweest bij de voortgang rond Sympathy via de klankbordgroep. Bij het lezen van de eindrapportage hebben we toch nog een aantal aanvullende opmerkingen:

- Bij 4.6.1.3. *overige overwegingen*: Naast de genoemde publicatie van Bhatt et al die ervoor zorgde dat een aantal centra tijdig of volledig afzagen van actieve deelname aan de studie, missen wij hier het gegeven dat de regeling op zich ook niet duidelijk was bij aanvang van de studie. Bij ons weten konden patiënten aanvankelijk toch behandeld worden, zonder dat ze meededen aan de studie. Dit is pas per 1 januari 2014 goed geregeld. Ook dit heeft ertoe geleid dat er minder patiënten in de studie zijn geïnccludeerd, maar dit vinden wij in de verslaglegging niet terug. Wat ons betreft had dit mede aanleiding kunnen zijn de studie te verlengen.
- Nu we het eindrapport zien, valt het ons op dat er in de beoordeling eigenlijk geen literatuurbevindingen of eindpunten zijn beschreven vanuit het perspectief van de patiënt. Daarbij denken we aan zaken als: hoe hebben de patiënten zelf de behandeling ervaren? Vonden zij het belastend? Zouden zij het met de ervaring die zij nu hebben, willen ondergaan? Wat zouden zij erin willen verbeteren? Hoe voelen zij zich nu? Ervaren zij een subjectieve verbetering? Ook deze aspecten zijn interessant voor mogelijke invoering. Was hier al iets over bekend uit andere studies? Anders is het wellicht interessant voor vervolgstudie.
- Ten slotte missen wij een opmerking hoe patiënten die renale denervatie hebben ontvangen nu verder gevolgd worden. Deze studie heeft niet voldoende tijd om iets te zeggen over langere termijn gevolgen, maar het is wel van belang deze patiënten blijvend gecontroleerd worden en dat hun data ook verzameld blijven worden. Deze patiënten hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan wetenschappelijk onderzoek door een nog experimentele behandeling te ondergaan. Het mag niet zo zijn dat mensen die later in de studie zijn geïnccludeerd daar niet volledig bij worden gevolgd. In het verslag van de onderzoekers lezen we dat de overheid de registratie ook belangrijk vond, maar dit niet financierde. De huidige financiering vanuit de Nierstichting is op. Hoe gaat dit nu verder na 1 januari 2017?
- Ons is duidelijk geworden dat de data uit verschillende studies die ook beschreven staan in de rapportage niet onderling gedeeld worden. Dit *poolen* van data zou een schat van nieuwe informatie kunnen opleveren. Zou de overheid hier een stimulerende rol in kunnen spelen? Waarom is dat nu niet gebeurd?

Ten slotte heeft de bevinding dat zo weinig patiënten hun medicatie slikken als voorgeschreven ons wel zeer verrast. Wij vragen ons af wat er met een goede begeleiding en controle van medicatie wellicht nog te winnen valt op het gebied van 'therapieresistente' hypertensie. Dit is ook een interessante vervolgvraag voor

onderzoek.

Namens Drs. J.A.J. Bart, directeur NVN

Met vriendelijke groet,  
Nierpatiënten Vereniging Nederland

Drs. Karen Prantl  
Coördinator Kwaliteit & onderzoek  
(Aanwezig op ma, di, wo, do)

Postadres:  
Postbus 284  
1400 AG Bussum

Bezoekadres:  
Groot Hertoginnelaan 34  
1400 AG Bussum  
mobiel 06 - 382 973 92  
tel alg. 035 - 691 21 28  
fax 035 - 691 93 34  
[www.nvn.nl](http://www.nvn.nl)



Geachte mevrouw Schelleman,

De Hart&Vaatgroep is met u van mening dat renale denervatie bij therapieresistente essentiële hypertensie met de huidige gegevens en op dit moment niet als 'stand van wetenschap en praktijk' kan worden aangemerkt.

Uiteraard zien wij graag dat er vervolgonderzoek wordt gedaan. Wat niet is onderzocht en wat ons betreft wel zou moeten is het onderzoeken en laten meewegen van het perspectief van de patiënt en diens waardering en ervaring met RD.

Met vriendelijke groet,

Hans van Laarhoven

Manager Team Collectieve Belangenbehartiging

*De Hart&Vaatgroep behartigt belangen voor hart- en vaatpatiënten samen met de Hartstichting.*

Geachte mevrouw Schelleman,

St Jude Medical dankt het Zorginstituut voor de mogelijkheid om te reageren op het concept standpunt renale denervatie. St Jude Medical gelooft, net als de betrokken artsen, dat de fundamentele van renale denervatie tot een werkzame behandeling zouden moeten leiden en betreuren het dat dit in de huidige literatuur niet aangetoond is. De meest treffende uitkomst van deze studie is toch wel de mate van therapietrouw binnen deze patiënt groep, deze leidt tot de wens van een technologische eenmalige ingreep.

St Jude Medical buigt zich momenteel over de richting waar deze technologie haar toegevoegde waarde voor de patiënt zou kunnen aantonen. We worden aangemoedigd door de positieve klinische resultaten gezien voor onze EnligHTN multi-elektrode renale denervatie systeem en blijven ons inzetten voor de therapie. St. Jude Medical hoopt begin 2017 meer informatie te communiceren over haar geplande EnligHTNed IDE studie waarin patiënten gerandomiseerd zullen worden naar de therapie of sham-controlled. Hierin zal patiëntselectie, therapie trouwheid, etc. nauwkeurig worden gedefinieerd en worden gemonitord. We brengen u daarvan te zijner tijd graag op de hoogte.

Verder spreekt St Jude Medical graag haar waardering uit richting VWS en het ZIN voor het instrument "voorwaardelijke toelating", het concept spreekt tot de verbeelding en geeft ruimte aan innovatie. Wij hopen dat de opgedane ervaring zal leiden tot uitbouw en optimalisatie van het instrument met een betere aansluiting op medisch technologische ontwikkelingen.

Leermomenten uit deze specifieke versie van voorwaardelijke toelating hebben betrekking op:

- Duidelijke codering van nieuwe technologieën binnen DOT systematiek, zoals ook al besproken in het rapport
- Door goede registratie en codering kan de "real life data" van de technologie gevolgd worden via Vektis of Open DIS data.
- Vergoeding van de procedure (richtbedrag, niet vrijblijvend voor de zorgverzekeraar, er was sprake van grote verschillen tussen de centra)
- Zouden wij ruimte moeten maken voor technologische optimalisatie van de techniek?
- Soepele maar duidelijke toetredingseisen van meerdere industriële partijen vooraf vastleggen.

Vriendelijk groet,

**Hanneke Fischer**  
**Health economics & Reimbursement manager**  
Netherlands

SJM Nederland  
Standaardruiter 13  
3905 PT Veenendaal

Zorginstituut Nederland  
T.a.v. Mw. H. Schelleman PhD  
Adviseur Interne Geneeskunde Sector Zorg  
Postbus 320  
1110 AH Diemen

Bart van de Kerkhof  
Country Director  
Medtronic Trading NL BV  
Larixplein 4  
5616 VB Eindhoven

Inhoudelijk contactpersonen Medtronic:

Bonnie de Brouwer, BSN MSc  
Senior reimbursement analyst  
@: [bonnie.de.brouwer@medtronic.com](mailto:bonnie.de.brouwer@medtronic.com)  
T: 06 – 835 66 854

Niels Kock, MD PhD  
Senior Clinical Affairs Research Specialist  
@: [niels.kock@medtronic.com](mailto:niels.kock@medtronic.com)  
T: 06 – 27 411 412

Betreft: Reactie Medtronic inzake concept standpunt renale denervatie dd. 11-10-2016

Eindhoven, 7 november 2016  
Onze ref.; 16075/BvdK/DD

Geachte mevrouw Schelleman, beste Hedi

Op 11 oktober jongst leden ontvingen wij van u onder andere het concept standpunt inzake voorwaardelijke toelating renale denervatie bij therapie resistente essentiële hypertensie. Wij zijn blij geweest met de mogelijkheid dat renale denervatie als een van de eerste therapieën onderdeel mocht uitmaken van het traject voorwaardelijke toelating (verder VT-traject genoemd) en de bijdragen die wij hieraan hebben kunnen en mogen leveren. Wij hebben inmiddels uw rapport gelezen. Voordat u later dit jaar overgaat tot het omzetten van het concept standpunt in een definitief besluit willen wij graag een aantal punten ter discussie stellen en u een aantal zaken ter overweging meegeven.

Hypertensie is de belangrijkste oorzaak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Het blijft een slecht controleerbare chronische ziekte met een wereldwijde incidentie onder de volwassen populatie van 31%<sup>1</sup>. Ondanks de beschikbaarheid van veilige en effectieve (orale) medicatie zijn de mogelijkheden de ziekte te controleren de afgelopen jaren in een plateaufase beland<sup>2</sup>. Recente klinische studies, inclusief de SPRINT trial, herhalen de duidelijk aangetoonde relatie tussen het controleren van de bloeddruk en een daling van morbiditeit en mortaliteit<sup>3,4</sup>.

Redenen voor het niet onder controle krijgen van hypertensie zijn divers van aard. Een belangrijke factor is het onvermogen van patiënten om levenslange therapietrouw na te leven bij het innemen van medicatie.

De SYMPATHY trial onderzocht de effectiviteit van renale denervatie bij patiënten met zogeheten 'therapie resistente' hypertensie. Beperkingen in de uitvoer van de trial ten aanzien van onverwachte fluctuaties in therapietrouw van medicatie hebben de resultaten van de trial kunnen beïnvloeden. Volledige therapietrouw was veel lager dan verwacht. Slechts ongeveer 50% van alle voorgeschreven medicatie werd ingenomen op baseline. Daarnaast veranderde de mate van therapietrouw in beide groepen waarbij er een trend waarneembaar was dat de therapietrouw toenam in de controlegroep in vergelijking met de behandelgroep. Diverse andere recente publicaties hebben zogeheten dynamische therapietrouw in renale denervatie trials onderschreven<sup>5,6</sup>. Zo is in een recent rapport van het Centrum voor Disease Control (CDC) de erg lage therapietrouw bij de inname van anti-hypertensie medicatie onder Amerikaanse Medicare patiënten beschreven<sup>7</sup>. SYMPATHY is echter de eerste RCT studie die de dynamiek in therapietrouw heeft beschreven vanaf baseline tot en met de follow-up periode. Een belangrijke sub-analyse binnen de SYMPATHY trial, die enkel op patiënten focuste met een gedocumenteerde consistente therapietrouw gedurende de follow-up periode, liet een significant grotere daling in office bloeddruk zien in de behandelgroep in vergelijking met de controlegroep. Om die reden kan de impact van therapietrouw t.a.v. medicatie inname op de resultaten van de SYMPATHY studie, niet genegeerd worden.

In de DENER HTN Trial (een prospectieve RCT) is in een post hoc analyse eveneens de therapietrouw t.a.v. medicatie inname nader beschreven<sup>8,9</sup>. Deze RCT toont een significante verbetering in de 6-maands ambulante bloeddrukmeting bij patiënten die RD ondergingen als toevoeging aan de stapsgewijze medicamenteuze behandelstrategie. Ondanks deelname aan een klinische trial en het bewustzijn dat ze getest zouden worden op therapietrouw, waren minder dan de helft van de patiënten volledig therapietrouw. De therapietrouw had betrekking op een gemiddeld aantal medicijnen van 5 tijdens de 6-maands follow-up controle. Anders dan bij SYMPATHY toonde de DENER HTN trial geen enkele trend t.a.v. verschillen in patronen van therapietrouw tussen de gerandomiseerde follow-up groepen. Interessant is dat in een sub-analyse van de DENER HTN resultaten gebaseerd op actuele therapietrouw zelfs een groter effect van RD te zien was in de groep die niet therapietrouw was. Dus, zowel de resultaten van de DENER HTN als de SYMPATHY trial bevestigen dat therapietrouw een impact kan hebben op de uitkomsten van de trial. Bovendien kunnen deze belangrijke verschillen in trialuitvoering gedeeltelijk de verschillen in effectiviteit tussen deze twee trials verklaren.

Sinds de publicatie van de SYMPATHY HTN 3 resultaten zijn er meerdere peer-reviewed publicaties beschikbaar gekomen die de veiligheid en effectiviteit van RD in gerandomiseerde en niet gerandomiseerde trials aantonen. Het SYMPATHY rapport bevat een rigoureuze meta-analyse van deze gerandomiseerde trials. De registries bevestigen de veiligheid en effectiviteit van RD binnen meerdere geografieën<sup>10,11,12</sup>.

De veelbesproken resultaten van de SYMPLICITY HTN 3 trial waren niet enkel en alleen teleurstellend. Een van te voren gedefinieerde sub-analyse gebaseerd op een prospectieve stratificatie van inclusie gebaseerd op ras toonde aan dat het zogeheten niet-Afro-Amerikaanse (voornamelijk Kaukasiërs) cohort van patiënten die deelnamen aan de HTN3 een voordeel ondervonden van de RD therapie wanneer ze vergeleken werden met de 'sham' controle groep. (De 6-maands verandering van office systolische bloeddruk was: -15.2 mmHg [RDN] vs -8.6 mmHg [Sham];  $p=0.012$ )<sup>13</sup>. Dit verschil kan mogelijk vanuit een sociaal economisch perspectief te verklaren zijn boven een fysiologisch verschil. Zo bleken bijvoorbeeld de baseline bloeddrukverlagende vasodilatoren (met voor therapietrouw lastige meer-dagelijkse doseringen) meer voorgeschreven in het Afro-Amerikaanse cohort.

Interessant is dat de confounder van de patiëntenpopulatie lijkt te worden bevestigd door de gevoeligheidsanalyse uitgevoerd door het ZIN. Uitsluiting van het Afro-Amerikaanse cohort uit de meta-analyse resulteerde in een significant voordeel voor renale denervatie (-2,87 mmHg; 95% CI: -5,43 tot -0.31mmHg). Hoewel het ZIN concludeerde dat dit geschatte effect van de behandeling niet klinisch relevant is, werd gesteld dat het echter onzeker is of de daling niet toch voldoende is om klinisch relevant te zijn, aangezien de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van -5,53 mmHg de klinisch relevante drempel van 5mmHg overschrijdt.

De lopende SPYRAL HTN trial pakt de confounders, geïdentificeerd in zowel SYMPLICITY HTN 3 als de SYMPATHY studie, aan. Deze omvatten procedurebeperkingen van eerste generatie technologie, heterogeniteit van de zogenaamde "therapieresistente" patiëntenpopulatie en zoals hierboven opgemerkt, slechte en wisselende therapietrouw van de antihypertensiva<sup>14</sup>. Helaas waren deze confounders onbekend bij de SYMPATHY onderzoekers op het moment van het opzetten van de studie. Deze factoren, evenals het ontbreken van een geblindeerde 'placebo' procedure in de controlegroep, hebben betekenisvolle interpretatie van de SYMPATHY resultaten beperkt. De eerste resultaten van de prospectieve, internationale, multicenter placebo gecontroleerde SPYRAL HTN studies<sup>15</sup> zullen naar verwachting beschikbaar zijn in de tweede helft van 2017. In tegenstelling tot SYMPATHY voldoen de SPYRAL HTN trials vrijwel geheel aan studieopzet aanbevelingen van een internationale Europees expert consensus commissie<sup>16</sup>.

Sinds het ontwerp en de start van de SYMPATHY studie ondersteunen nieuwe preklinische<sup>17,18</sup>, anatomische<sup>19,20</sup> en eerste klinische gegevens<sup>21,22</sup> de theorie, veiligheid en werkzaamheid van de behandeling van de gehele nierslagader, inclusief het distale gedeelte van het hoofdvat en de proximale vertakkingen na de bifurcatie. Het bewijs toont duidelijk aan dat de renale sympathische zenuwen in deze regio's veel dichters in de buurt van het lumen gesitueerd zijn en dus meer kwetsbaar voor destructie middels RF-energie. Niet gerandomiseerde pilot<sup>22</sup> alsmede gerandomiseerde<sup>21</sup> studies tonen uitstekende veiligheid en superieure werkzaamheid aan van deze nieuwe benadering, welke is geïntegreerd in de lopende SPYRAL HTN klinische trials<sup>15</sup>. Nieuwe generatie renale denervatie katheterontwerpen bevatten meerdere ablatie-elektroden in een spiraalvormig patroon die gelijktijdig vuren teneinde de gehele omtrek van het vat te behandelen. Eveneens bieden deze de mogelijkheid om distale nierslagaders en bloedvatvertakkingen zo klein als

3 mm te behandelen. Helaas werd geen van deze nieuwe technieken toegepast in de SYMPATHY studie, waarin eerste generatie technologie werd gebruikt voor de behandeling van slechts het hoofdvat en met focus op het proximale gedeelte<sup>23</sup>.

Een ander punt van overweging is de relatieve impact van renale denervatie versus traditionele therapieën op de nierfunctie. Progressieve nierfunctiestoornissen in de hypertensieve populatie zijn duidelijk beschreven<sup>24</sup> en kunnen mede gevolg zijn van de effecten van bloeddrukverlagende medicatie. Meerdere studies, met inbegrip van de Global SYMPLICITY Registry<sup>25</sup>, hebben uitstekende renale veiligheid aangetoond en het behoud van de nierfunctie. Zo ook heeft een recent pilot-onderzoek bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie en stadium III of IV chronische nierziekte aangetoond dat renale denervatie de achteruitgang van de nierfunctie vertraagt of zelfs stopt. Bovendien toonde twee recente studies, waarin renale denervatie werd vergeleken met het toevoegen van een Aldosteron-antagonist, meer renale bijwerkingen in de met geneesmiddel behandelde groep<sup>26, 27</sup>. Andere studies suggereren ook verbeterde renale hemodynamiek, waaronder verlaagde renale vasculaire weerstand, nierslagader dilatatie en verminderde totale perifere weerstand na renale denervatie<sup>28,29,30</sup>. Ten slotte gaf een prospectieve analyse van mogelijke voorspellers van de renale denervatie reactie aan dat ongecontroleerde hypertensie patiënten met een lagere basale nierfunctie wellicht beter op renale denervatie zouden reageren in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie<sup>31</sup>.

Sinds de publicatie van de SYMPLICITY HTN 3 resultaten is aanzienlijke vooruitgang geboekt bij de klinische onderbouwing van de volgende generatie SYMPLICITY SPYRAL™ katheter en SYMPLICITY G3™ technologie. Uitstekende veiligheid en effectiviteit zijn reeds gemeld bij 288 ongecontroleerde hypertensie patiënten (zie tabel). Deze resultaten ondersteunen de validiteit van het ontwerp van de lopende SPYRAL HTN studies.

Published Reports on Safety and Efficacy of Symplicity Spyral			
Trial	Author	Reference	N
SPYRAL FIM	Whitbourn et al.	EuroIntervention. 2015;11:104-9.	50
GLOBAL SYMPLICITY REGISTRY	Mahfoud et al.	EuroPCR 2016	201
RESISTANCE	Davies et al.	EuroPCR 2016	16
UK Registry	Sharp et al.	Clin Res Cardiol. 2016;105:544-52.	10
TREND Registry	Goncalves et al.	PLoS ONE. 2016;11(8): e0161250	11
		<b>Total</b>	<b>288</b>

Klinische consensus voor verder onderzoek naar de mogelijkheden van renale denervatie voor de behandeling van ongecontroleerde bloeddruk is ook bevestigd door diverse Europese gezaghebbende instanties. In 2013, heeft de ESH / ESC Task Force voor de behandeling van hypertensie, renale denervatie aanbevolen als een Klasse IC strategie<sup>32</sup>. De International Expert Consensus volgde door renale denervatie aan te bevelen voor zorgvuldig geselecteerde patiënten bij wie de bloeddruk niet kan worden gecontroleerd door een combinatie van aanpassing van de levensstijl en farmacologische therapie<sup>33</sup>. Meer recent hebben, ESH en CIRSE opnieuw de noodzaak bevestigd dat renale denervatie als therapie beschikbaar blijft in expertisecentra<sup>34</sup>:

*"Tot we resultaten hebben van de nieuwe placebo-gecontroleerde studies bij patiënten met ernstige en milde / matige hypertensie, is onze aanbeveling dat RDN overwogen en uitgevoerd kan worden door ervaren interventiespecialisten in hypertensie centra."*

Samenvattend blijft er een belangrijke onvervulde behoefte de wereldwijde epidemie van therapie resistente hypertensie aan te pakken, met als doel het verminderen van zowel morbiditeit als mortaliteit. Nieuwe data blijven relevante verbeteringen in de klinische uitkomst en kosteneffectiviteit benadrukken middels relatief bescheiden verbeteringen van de bloeddruk. Eveneens bevestigen nieuw gepubliceerde data de veiligheid en effectiviteit met focale RDN therapie op het distale deel van de renale hoofdtak en de proximale aftakkingen met nieuwe generatie technologie. Zoals benadrukt door het ZIN, vereist een definitieve beslissing over de klinische bruikbaarheid van renale denervatie onomstotelijke effectiviteitsgegevens. Derhalve wordt er getoetst aan de hand van 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Echter, maken de op grote schaal heterogene naleving van bloeddrukverlagende medicatie (therapietrouw) evenals eerste generatie technologiebeperkingen, zinvolle interpretatie van de onderzoeksresultaten van SYMPATHY bijna onmogelijk. Deze beperkingen in het ontwerp zijn geïdentificeerd en in meerdere lopende prospectieve, gerandomiseerde en placebo gecontroleerde klinische studies verwerkt. Wij stellen voor dat het ZIN geen overhaast besluit neemt om voortijdig een oordeel over renale denervatie therapie te geven op basis van ondeugdelijk gebleken klinische studies en hiermee voorbij gaat aan lopende onderzoeken, klinische consensus en veel bewijs dat nader onderzoek ondersteunt.

Medtronic gelooft in het nut van het inzetten van renale denervatie bij therapie resistente hypertensie. We realiseren ons dat het geloof in deze therapie door de uitkomst van de HTN-3 onder druk is komen te staan. Maar we zien zeker ook dat er een positieve ontwikkeling heeft plaatsgevonden in het verder optimaliseren van de therapie. Daarbij kunt u bijvoorbeeld denken aan de introductie van de nieuwe Spyral catheter™<sup>1</sup>.

Wanneer we uw concept standpunt lezen en de huidige ontwikkelingen van de therapie naast elkaar leggen is helder dat de therapie innovatieve ontwikkelingen heeft doorgemaakt.

Het verlengen van het VT Traject willen we als suggestie aandragen daar we dit zien als een reële optie om nieuwe inzichten mee te nemen in een gecontroleerde setting en tevens het verschil met de "oude" catheter inzichtelijk gemaakt kan worden en terapietrouw meegenomen kan worden in de onderzoek setting.

Mocht u bij uw besluit blijven om renale denervatie per 1 januari 2017 niet langer deel te laten uitmaken van het basispakket willen wij graag in gesprek blijven over renale denervatie. Wij zijn van mening dat deze therapie een plek kan hebben binnen het behandelarsenaal van therapie resistente hypertensie. Zoals reeds eerder benoemd zullen de eerste resultaten van de prospectieve,

---

<sup>1</sup> Voor alle voordelen die het gebruik van de Spyral catheter™ met zich meebrengen verwijzen we graag naar de brief van 14 oktober 2014 gericht aan mevrouw Ligtenberg met als onderwerp: verzoek tot toelating van de Medtronic Symplicity Spyral catheter™ en Symplicity G3™ generator voor de behandeling van renale denervatie bij therapie resistente hypertensie tot de voorwaardelijke vergoeding en de Sympathy trial.

internationale, multicenter placebo gecontroleerde SPYRAL HTN studies<sup>35</sup> naar verwachting beschikbaar zijn in de tweede helft van 2017. Graag gaan we opnieuw met u in gesprek over renale denervatie en de mogelijke toepassingen en inzet van deze therapie binnen het Nederlandse zorgstelsel. Zaken als het opzetten van een vervolg VT-traject, doelmatigheidsstudie, risk-sharing project met de medical device industrie zijn mogelijkheden waar we over zouden kunnen praten.

Met vriendelijke groeten,

Bart van de Kerkhof	Bonnie de Brouwer	Niels Kock
Country director	Sr. Reimbursement Analyst	Sr. Clinical Affairs Research Specialist
Medtronic Nederland	Medtronic Nederland	Medtronic Nederland

---

<sup>1</sup> Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016 Aug 9;134(6):441-50.

<sup>2</sup> Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, Calhoun DA. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013 Oct;62(4):691-7.

<sup>3</sup> SPRINT Research Group., Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16.

<sup>4</sup> Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):957-67.

<sup>5</sup> Ott C, Mahfoud F, Schmid A, et al. The effect of renal denervation in moderate treatment-resistant hypertension with confirmed medication adherence. *J Hypertens*. 2016 Sep 6. [Epub ahead of print] PMID: 27607458

<sup>6</sup> Ewen S, Meyer MR, Cremers B, et al. Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015 Dec;104(12):1097-105. doi: 10.1007/s00392-015-0905-5

<sup>7</sup> Ritchey M, Chang A, Powers C, et al. Vital Signs: Disparities in Antihypertensive Medication Nonadherence Among Medicare Part D Beneficiaries - United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Sep 16;65(36):967-76.

<sup>8</sup> Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 May 16;385(9981):1957-65.

<sup>9</sup> Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I, et al. Adherence to Antihypertensive Treatment and the Blood Pressure-Lowering Effects of Renal Denervation in the Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Trial. *Circulation*. 2016 Sep 20;134(12):847-57.

<sup>10</sup> Sharp AS, Davies JE, Lobo MD, et al. Renal artery sympathetic denervation: observations from the UK experience. *Clin Res Cardiol*. 2016 Jun;105(6):544-52.

<sup>11</sup> de Sousa Almeida M, de Araújo Gonçalves P, Branco P, Mesquita J, Carvalho MS, Soares H, et al. (2016) Impact of Renal Sympathetic Denervation on Left Ventricular Structure and Function at 1-Year Follow-Up. *PLoS ONE* 11(3): e0149855. doi:10.1371/journal.pone.0149855

<sup>12</sup> Aripov M, Mussayev A, Alimbayev S, Goncharov A, Zhushupova G, Pya Y. Individualized renal artery denervation improves blood pressure control in Kazakhstani patients with resistant hypertension. *Kardiolog Pol*. 2016 Jun 14. doi: 10.5603/KP.a2016.0096.



- 
- <sup>13</sup> Flack JM, Bhatt DL, Kandzari DE, et al. An analysis of the blood pressure and safety outcomes to renal denervation in African Americans and Non-African Americans in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *J Am Soc Hypertens*. 2015 Oct;9(10):769-79.
- <sup>14</sup> Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015 Jan 21;36(4):219-27.
- <sup>15</sup> Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, et al. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J*. 2016 Jan;171(1):82-91.
- <sup>16</sup> Mahfoud F, Böhm M, Azizi M, et al. Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J*. 2015 Sep 1;36(33):2219-27.
- <sup>17</sup> Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 20;66(16):1766-75.
- <sup>18</sup> Henegar JR, Zhang Y, Hata C, Narciso I, Hall ME, Hall JE. Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation: Location Effects on Renal Norepinephrine. *Am J Hypertens*. 2015 Jul;28(7):909-14.
- <sup>19</sup> Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 19;64(7):635-43.
- <sup>20</sup> Mompeo B, Marañillo E, Garcia-Touchard A, Larkin T, Sanudo J. The gross anatomy of the renal sympathetic nerves revisited. *Clin Anat*. 2016 Jul;29(5):660-4.
- <sup>21</sup> Pekarskiy S, Baev AE, Mordovin VF, et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *Journal of Hypertension* 2016, 34: DOI:10.1097/HJH.(E-pub ahead of Print)
- <sup>22</sup> Davies J; Systematic evaluation of haemodynamic parameters to predict haemodynamic responders to renal artery denervation. *EuroPCR*. 2016.  
<http://www.pcronline.com/Lectures/2016/Systematic-evaluation-of-haemodynamic-parameters-to-predict-haemodynamic-responders-to-renal-artery-denervation>
- <sup>23</sup> Vink EE, de Beus E, de Jager RL, et al. The effect of renal denervation added to standard pharmacologic treatment versus standard pharmacologic treatment alone in patients with resistant hypertension: rationale and design of the SYMPATHY trial. *Am Heart J*. 2014 Mar;167(3):308-314.
- <sup>24</sup> Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000 Sep;36(3):646-61
- <sup>25</sup> Mancia G, Mahfoud F, Narkiewicz K, Ruilope LM, Schlaich MP, Schmieder RE, Williams B, Böhm M. 4A.01: LONG-TERM EFFECTS OF RENAL ARTERY DENERVATION IN REAL WORLD PATIENTS WITH UNCONTROLLED HYPERTENSION FROM THE GLOBAL SYMPLICITY REGISTRY. *J Hypertens*. 2015 Jun;33 Suppl 1:e49. doi: 10.1097/01.hjh.0000467475.67073.7e.
- <sup>26</sup> Rosa J, Widimský P, Waldauf P, et al. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension*. 2016 Feb;67(2):397-403.
- <sup>27</sup> Oliveras A, Armario P, Clarà A, Sans-Atxer L, Vázquez S, Pascual J, De la Sierra A. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study - a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2016 Sep;34(9):1863-71.
- <sup>28</sup> Doltra A, Hartmann A, Stawowy P, et al. Effects of Renal Denervation on Renal Artery Function in Humans: Preliminary Study. *PLoS One*. 2016 Mar 22;11(3):e0150662.
- <sup>29</sup> Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2012 Aug;60(2):419-24.
- <sup>30</sup> Ewen S, Cremers B, Meyer MR, et al. Blood pressure changes after catheter-based renal denervation are related to reductions in total peripheral resistance. *J Hypertens*. 2015 Dec;33(12):2519-25.
- <sup>31</sup> Vink EE, Verloop WL, Bost RB, Voskuil M, Spiering W, Voncken EJ, Blankestijn PJ. The blood pressure-lowering effect of renal denervation is inversely related to kidney function. *J Hypertens*. 2014 Oct;32(10):2045-53; discussion 2053.

- 
- <sup>32</sup> Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357.
- <sup>33</sup> Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 3;62(22):2031-45
- <sup>34</sup> Moss J, Belli AM, Cocah A. Joint Position Paper on Renal Denervation of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) and the European Society of Hypertension (ESH): [https://eu-csite-storage-prod.s3.amazonaws.com/www-cirse-org/files/files/Profession/CIRSE-ESH\\_Joint\\_Position\\_Paper\\_on\\_RDN.pdf](https://eu-csite-storage-prod.s3.amazonaws.com/www-cirse-org/files/files/Profession/CIRSE-ESH_Joint_Position_Paper_on_RDN.pdf)
- <sup>35</sup> Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, et al. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J*. 2016 Jan;171(1):82-91.