

L'ABLAZIONE TRANSCATETERE DEI NERVI RENALI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA SEVERA E RESISTENTE

Chiara Grasselli¹, Antonio Manari², Franco Perazzoli¹, Rosaria Santi¹, Simona Davoli¹, Elena Radighieri¹, Gianpaolo Farioli¹, Aurelio Negro¹

¹Seconda Medicina Interna, Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova – IRCCS Reggio Emilia;

²Cardiologia Interventistica, Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova – IRCCS Reggio Emilia

Introduzione

L'ipertensione arteriosa costituisce un importante fattore di rischio per malattie cardiovascolari e nefropatia. Nonostante interventi sullo stile di vita e la terapia farmacologica riducano i valori pressori e conseguentemente le complicanze cardiovascolari, a tutt'oggi circa il 60% dei pazienti presenta un controllo non ottimale della pressione arteriosa (1,2). All'interno di questa ampia popolazione di soggetti ipertesi "non a target", esiste un sottogruppo di pazienti portatori della cosiddetta ipertensione resistente. In accordo con le Linee Guida correnti della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa, vengono definiti "resistenti" quei pazienti che non rispondono o rispondono in maniera insufficiente ad un trattamento condotto con almeno tre farmaci antiipertensivi, compreso un diuretico, a dosi ottimali ed in unione all'adozione di un adeguato stile di vita (3). La prevalenza dell'ipertensione resistente varia dal 3% al 20% a seconda delle casistiche (4). La vera resistenza va accuratamente distinta dalla pseudo-resistenza che può essere determinata ad esempio da mancata o irregolare assunzione dei farmaci antiipertensivi o da contemporaneo uso di sostanze interferenti (eccesso di sodio, liquirizia, FANS, succo di pompelmo, cocaina ecc.), oppure da cause di ipertensione secondaria come l'iperaldosteronismo primario e le stenosi delle arterie renali (per non citare che le situazioni meno rare). I pazienti "veri" resistenti rappresentano una vera sfida per il medico in quanto gravati da un rischio assai elevato di danno d'organo con precoce comparsa di complicanze cardio-cerebrovascolari e renali, e conseguente aumento della mortalità (5). Per tutti questi motivi, di fronte a questa sorta di impotenza terapeutica si è sentito il bisogno di nuovi approcci terapeutici per questa categoria di pazienti ad alto rischio. Negli ultimi anni, nuove acquisizioni riguardo la fisiopatologia dell'ipertensione resistente ed il riconoscimento dell'importante ruolo del sistema nervoso simpatico hanno condotto allo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche tra cui la denervazione renale

percutanea in radiofrequenza (6).

L'innervazione simpatica renale esercita un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'ipertensione attraverso la modulazione della secrezione di renina, del riassorbimento tubulare del sodio e la regolazione della filtrazione glomerulare. Le fibre nervose simpatiche preganglionari originano nella colonna intermedia del midollo spinale dorso-lombare (da D10 a L2) e, attraverso nervi splanchnici, contraggono sinapsi con neuroni posti nei gangli paravertebrali. Il sistema simpatico renale è costituito da una fitta rete di fibre efferenti post-ganglionari che decorrono lungo le arterie renali, indovate prevalentemente nell'avventizia. I filamenti nervosi seguono le strutture vascolari fino ad innervare le parti più intime del singolo nefrone come le cellule tubulari e l'apparato juxtaglomerulare. Come si è detto, l'attività di queste fibre aumenta la produzione di noradrenalina con conseguente ritenzione idro-salina, aumento della secrezione di renina e riduzione del flusso plasmatico renale attraverso una vasocostrizione delle arteriole renali. Tutte queste azioni stimolano a loro volta il sistema nervoso centrale ad aumentare ulteriormente il tono simpatico. Inoltre, dal rene partono anche fibre afferenti verso il sistema nervoso centrale, in particolare verso il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo. Queste fibre afferenti sono particolarmente sensibili all'ipossia ed alla ischemia renale; la loro stimolazione contribuisce all'aumento della PA attraverso il rilascio di vasopressina ed incremento delle resistenze vascolari sistemiche. Inoltre, fibre afferenti comunicano anche con il rene controlaterale a costituire le basi del cosiddetto riflesso reno-renale che ha lo scopo di contrastare eventuali anomalie unilaterali dell'escrezione di sodio ed acqua (7,8)

Storicamente, già negli anni Quaranta-Cinquanta del secolo scorso interventi sulla innervazione renale attraverso la cosiddetta simpaticectomia dorso-lombare avevano comportato una marcata riduzione della mortalità per ipertensione maligna, miglioramento delle funzioni cardiaca e renale, e ridotta incidenza di accidenti cerebro-vascolari, a costo tuttavia di effetti collaterali seri ed assai invalidanti. Con l'avvento di farmaci antiipertensivi sempre più efficaci e tollerati, tale pratica chirurgica venne progressivamente abbandonata a partire dalla seconda metà degli anni Settanta. L'entusiasmo determinato dalla scoperta in quegli anni del sistema renina-angiotensina-aldosterone relegò quindi in secondo piano il sistema nervoso simpatico. Nel 2009 venne pubblicato il primo lavoro (Symplicity-HTN 1) che riportava l'efficacia e la tollerabilità della denervazione renale ottenuta non chirurgicamente ma per via percutanea in un gruppo di ipertesi resistenti, usando un catetere connesso ad un generatore di energia in radiofrequenza (RF) ed inserito nell'arteria femorale fino a raggiungere le arterie renali bilateralmente, con multiple

erogazioni di RF applicate in maniera circumferenziale a partire dal tratto distale fino all'ostio di ogni singola arteria renale. Quello studio dimostrava un calo della PA ad un anno pari a -27/12 mmHg di PA sistolica e diastolica rispettivamente ed una riduzione del 47% della noradrenalina renale (valutata con la tecnica dello spillover), con un unico incidente di dissezione dell'arteria renale risolto mediante procedura di stenting (9). Questi primi risultati venivano poi confermati da un trial prospettico e randomizzato (Symplicity HTN-2) di 106 pazienti affetti da ipertensione resistente, con una riduzione media della PA al follow-up (6 mesi) pari a -32/12 mmHg contro un +1/0 nei controlli (10). Un terzo successivo lavoro non soltanto confermava una diminuzione della PA (a 3 mesi) pari a -32/12 mmHg nel gruppo di 37 pazienti sottoposti a DNR contro nessuna variazione della PA nel gruppo di 13 pazienti di controllo, ma evidenziava anche un favorevole effetto della denervazione renale su alcuni parametri del metabolismo glucidico (11). Un nuovo lavoro, oltre ad una diminuzione della PA (a 6 mesi) pari a -28/9 mmHg, dimostrava una significativa riduzione dell'ipertrofia ventricolare snx valutata mediante ecocardiografia (12). Successivamente, altri lavori hanno confermato i precedenti risultati. Recentemente, anche il nostro gruppo ha pubblicato i risultati preliminari di tale tecnica praticata nel nostro Ospedale in collaborazione con i Cardiologi Interventisti: in un gruppo di 8 pazienti, ad un follow-up mediano di 12 mesi, la PA sistolica media passava da 161 mmHg (range 158 - 191) a 144 mmHg (136 - 153) e la PA diastolica da 102 mmHg (94 - 122) a 90 mmHg (78 - 99); anche l'ipertrofia ventricolare snx presentava una significativa riduzione in quanto la massa ventricolare si riduceva da valori medi pari a 160 g/mq a valori pari a 126 g/mq (13).

Con questo lavoro presentiamo i dati relativi alla attuale casistica di pazienti affetti da ipertensione arteriosa resistente, provenienti dal "mondo reale" e non da quello dei trials, allo scopo di valutare su un numero di soggetti più ampio e con follow-up più prolungato l'efficacia e la sicurezza di questo nuovo approccio terapeutico per l'ipertensione arteriosa resistente.

Metodi di selezione e descrizione dei partecipanti

La casistica presentata comprende pazienti giudicati eleggibili per la denervazione renale in quanto portatori di PA \geq 140/90 mmHg nonostante un trattamento con almeno tre farmaci antiipertensivi, oppure con una PA controllata da $n^{\circ} \geq$ 4 farmaci, o ancora per severa e ben documentata intolleranza ai medicinali. Le misurazioni pressorie venivano

effettuate al mattino, in posizione seduta e dopo almeno 10 minuti di riposo, con tre letture di cui veniva riportata la media. Un monitoraggio ambulatoriale della PA/24 ore (ABPM), eseguito prima della procedura, consentiva di escludere un effetto “camice bianco”. L'anatomia delle arterie renali veniva valutata preliminarmente mediante AngioTAC o AngioRMN; venivano giudicate passibili di trattamento le arterie con calibro ≥ 4 mm, una lunghezza ≥ 20 mm, e prive di stenosi significative e/o altre anomalie anatomiche. I pazienti venivano accuratamente valutati al fine di escludere forme secondarie di ipertensione arteriosa come iperaldosteronismo primario, ipertensione nefrovascolare, nefropatie, feocromocitoma e malattia di Cushing. Venivano eseguiti esami di laboratorio per funzionalità renale, glicemia, insulinemia e HOMA-IR (indice espressione di resistenza insulinica), renina, aldosterone, catecolamine plasmatiche, microalbuminuria. Mediante ecocardiografia transtoracica si valutava la massa ventricolare snx (LVM) usando la formula di Devereux.

Le procedure venivano eseguite da un Cardiologo esperto in manovre interventistiche. Mediante accesso via arteria femorale, si otteneva anzitutto una arteriografia selettiva delle arterie renali. Veniva quindi eseguito il trattamento mediante catetere Symplicity (Ardian Inc, Palo Alto, CA, USA) con erogazioni focali di 8 watts in RF e della durata di circa due minuti ciascuna, in modo da ottenere 5-7 ablazioni per singola arteria. Il monitoraggio continuo della temperatura e dell'impedenza all'apice del catetere consentiva di variare l'erogazione di energia secondo un algoritmo predeterminato. La sintomatologia dolorosa intraprocedurale veniva controllata mediante narcotici ed ansiolitici e.v. Al termine dell'ablazione, una arteriografia renale consentiva di escludere eventuali lesioni alle strutture vascolari.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un regolare follow-up con un primo controllo ad un mese e quindi con cadenza trimestrale. I controlli prevedevano misurazione della PA “office” e con ABPM, analisi di laboratorio (v. sopra), ecocardiogramma ed ecodoppler delle arterie renali. Il follow-up mediano è pari a 16 mesi (range 3 – 34).

Tutti i pazienti fornivano un consenso scritto firmato alla procedura.

Metodi statistici

I dati sono stati espressi come mediana (range). I confronti statistici sono stati eseguiti utilizzando test non parametrici (test di Wilcoxon dei ranghi con segno per campioni appaiati). Sono state considerate significative le differenze con $p < 0.05$.

Risultati

La casistica presentata è relativa a 15 pazienti seguiti regolarmente presso il nostro Centro; le caratteristiche basali sono riportate in Tabella 1. I pazienti presentavano un'età mediana pari a 52 anni (37-76), prevalentemente maschi (75%), con un body mass index mediano di 26.9 Kg/mq (24–32.7), e con una lunga storia di ipertensione arteriosa (mediana 9 anni, range 3–20). Tre pazienti erano affetti da diabete mellito tipo 2°. I valori basali di PA “office” erano pari a 171.7 mmHg (range 152 – 224) per la sistolica e 103.6 mmHg (84 – 129) per la diastolica, nonostante un trattamento medio con 5 (range 2 - 8) diverse classi di farmaci antiipertensivi. Al follow-up, i valori di PA “office” erano pari a 144.5 mmHg (126 – 200) per la sistolica (Figura 1) e 87 mmHg (70 – 112) per la diastolica ($p = 0.001$) (Figura 2). All'ABPM, i valori basali di PA sistolica e diastolica erano pari a 158 (136 -186) e 96.5 (76 – 116) mmHg rispettivamente; al follow-up, essi risultavano pari a 141.1 (124 – 207) (Figura 3) e 85.3 (66 – 138) mmHg rispettivamente ($p = 0.05$) (Figura 4). Il numero di farmaci passava da 4.67 (2 – 8) a 3.87 (0 – 7) ($p = 0.008$). La massa ventricolare snx presentava una significativa diminuzione da 191.8 g/mq (80 – 347) a 154 g/mq (62 – 377) ($p = 0.011$) (Figura 5). Anche l'indice HOMA passava da 3.38 (0.43 – 7.88) a 2.82 (0.40 – 6.64) ($p = 0.13$). Analogo comportamento si osservava per la microalbuminuria che passava da 5.18 mg/g creatinina (0.20 – 35.60) a 2.13 mg/g creatinina (0.20 – 10.9) ($p = 0.03$) (Figura 6). La funzione renale ed altri dati bioumorali non mostravano significative variazioni (dati non presentati). Non si sono verificate complicanze legate alla procedura.

Discussione

Il contributo del sistema nervoso simpatico nella genesi e il mantenimento dell'ipertensione arteriosa è ben noto. Vari studi hanno dimostrato un' aumentata attività simpatica nell'ipertensione essenziale; in particolare, un marcato aumento del tono simpatico è caratteristico dell'ipertensione resistente (7). Sebbene sia difficile poter stabilire il contributo del sistema nervoso simpatico al persistente incremento della PA nei singoli pazienti affetti da ipertensione resistente, la consistente e prolungata riduzione di valori pressori ottenuta mediante la denervazione renale nei primi trials ne testimonia indirettamente l'importanza (9,10). La nostra esperienza conferma i buoni risultati ottenuti

nei precedenti studi e recentemente rivisti complessivamente da Schlaich (14). Abbiamo infatti osservato una significativa diminuzione dei valori pressori sostanzialmente sovrapponibile a quella riportata in altri studi, confermandosi anche la notevole sicurezza della procedura non essendosi verificata alcuna complicanza. Ovviamente rimane da verificare la persistenza nel tempo dell'effetto sulla pressione arteriosa. Recentemente, è stato pubblicato il più lungo follow-up che dimostra una riduzione della PA di 32/14 mmHg a 36 mesi (15). Il nostro follow-up mediano è attualmente pari a 16 mesi con un range tra 3 e 34 mesi. A differenza di quanto riportato in altri studi, ove circa il 10% dei soggetti trattati non presentava alcuna risposta alla manovra, nella nostra esperienza un effetto ipotensivo si è verificato in tutti i pazienti. Tuttavia, è doveroso segnalare che il paziente con il follow-up più lungo ha presentato marcato calo della PA per circa 30 mesi, con una successiva lenta risalita fino quasi a raggiungere i valori pressori pre-procedura.

L'ipertensione resistente è una condizione che conferisce un rischio molto elevato di stroke, infarto del miocardio, insufficienza renale, insufficienza cardiaca e morte (5). A tal proposito, una recente meta-analisi di studi di intervento farmacologico ha dimostrato che un calo di 10 e 5 mmHg della PA sistolica e diastolica rispettivamente determina una riduzione degli eventi cardiovascolari pari al 22%; l'incidenza di stroke è ridotta del 41%. Presupponendo che gli effetti della denervazione renale sulla PA possano essere sovrapponibili a quelli ottenuti con la terapia farmacologica, è facilmente immaginabile che la riduzione pressoria ottenuta con tale procedura possa determinare outcomes assai favorevoli in questa categoria di pazienti a rischio assai elevato. A tutt'oggi comunque, non vi sono ancora evidenze certe sui cosiddetti end-points "duri". Daltra parte, vi sono varie segnalazioni di efficacia sugli end-points cosiddetti "intermedi", come l'ipertrofia ventricolare snx, che possono comunque avere importanti implicazioni prognostiche nei pazienti con ipertensione resistente (12). Anche nella nostra esperienza si conferma una significativa e progressiva riduzione della massa ventricolare snx parallelamente alla diminuzione della PA.

I benefici della denervazione renale non sembrano tuttavia limitarsi solo all'abbassamento pressorio e dell'ipertrofia ventricolare snx. L'ipertensione arteriosa si associa frequentemente a sovrappeso o obesità, e ad alterazioni metaboliche quali alterata glicemia a digiuno, ridotta tolleranza glucidica ed insulino-resistenza. E' stato dimostrato che l'attivazione simpatica gioca un ruolo significativo in questo scenario (16). In effetti, in un gruppo di soggetti sottoposti a denervazione renale si è rilevato significativo miglioramento di vari parametri del metabolismo glucidico come la glicemia a digiuno,

l'HOMA-IR e il test di tolleranza glucidica orale; nessuna variazione invece nel gruppo di soggetti di controllo (11). I nostri dati, sia pure condizionati dalla limitata numerosità, sembrano confermare il miglioramento della resistenza insulinica valutata come HOMA-IR. Di valore è anche, a nostro giudizio, la netta riduzione dei valori di microalbuminuria. In conclusione, vengono presentati i buoni risultati di efficacia e sicurezza della DNR, ottenuti nella pratica clinica quotidiana in pazienti altamente selezionati e con ipertensione arteriosa resistente. In considerazione del numero non irrilevante di tali pazienti, è auspicabile la diffusione tra la classe medica della conoscenza di queste nuove opportunità terapeutiche.

Bibliografia

1. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121-2158
2. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kehgane AP, et al. The effect of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011; 29:4-16
3. Mancia G, Fagard R. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31:1281-1357
4. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011; 57: 1076-1080
5. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2011; 19:2063-2070
6. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens* 2011; 2011:ID642416
7. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298:R245-R253
8. Stella A, Zanchetti A. Neural-renal interactions: physiological evidence. In: Zanchetti A, Mancia G, editors. *Handbook of Hypertension*. Vol 17: Pathophysiology of Hypertension. Amsterdam: Elsevier Science; 1997
9. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275-1281
10. Esler MD, et al on behalf of the Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903-1909
11. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123:1940-1946
12. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Bohm M, et al. Renal

- sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:901-909
13. Negro A, Manari A, Santi R, Grasselli C, Davoli S, Pignatelli G, et al. Endovascular radiofrequency renal denervation in resistant hypertension: a single center experience. *It J Int Med* 2013; 16:46-52
 14. Schlaich MP, Hering D, Sobotka PA, Krum H, Esler MD. Renal denervation in human hypertension: mechanisms, current findings, and future prospects. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14(3):247-253
 15. Krum H, Schlaich MP, Bohm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, Katholi R, Esler MD. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2013; 7 november in press
 16. Lambert GW, Straznicky NE, Lambert EA, Dixon JB, Schlaich MP. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome. Causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2010; 126(2):159-172