

# L'ABLAZIONE DELL'ARTERIA RENALE NELL'IPERTENSIONE RESISTENTE: LUCI ED OMBRE

*F. Versaci\**, *A. Trivisonno*<sup>o</sup>, *C. Olivieri*<sup>o</sup>, *G. Magri\**, *M. Viccione*<sup>o</sup>,  
*F. Caranci\**, *A. Colavita\**, *C. De Vincenzo\**, *D. Berardi\**,  
*E. Assante di Panzillo\**, *A. De Fazio\**

\*U.O.C. di Cardiologia, Ospedale "A. Cardarelli", Campobasso.  
<sup>o</sup>U.O.C. di Cardiologia, Ospedale "F. Veneziale", Isernia.

L'Ipertensione Resistente (IR) è stata definita come la condizione in cui la terapia medica massimale, di almeno tre farmaci incluso un diuretico, fallisce nel ridurre i valori pressori a livelli definiti target <sup>1,2</sup>. L'obiettivo terapeutico è un valore di pressione arteriosa inferiore a 140/90 mmHg nella popolazione generale ed inferiore a 130/80 mmHg in quella con diabete mellito o malattia renale cronica <sup>3</sup>. Tale condizione va distinta dall'ipertensione non controllata, dovuta ad un inadeguato regime terapeutico, scarsa aderenza alla terapia o ipertensione secondaria <sup>4</sup>.

L'IR rappresenta un problema importante, con una prevalenza che oscilla dal 12% al 15% nella popolazione globale <sup>5</sup>. Tuttavia, studi clinici come ASCOT, ALLHAT, e ACCOMPLISH sottolineano il fatto che l'incidenza di IR è più elevata (35%) quando vengono considerate popolazioni con un'elevata percentuale di pazienti anziani ipertesi con alto rischio cardiovascolare <sup>6</sup>. Il numero di casi con ipertensione non controllata cresce, infatti, in popolazioni particolari che ormai tuttavia rappresentano una parte significativa dei pazienti del "mondo reale" come nel caso dell'insufficienza renale cronica, dove l'IR supera il 60% <sup>7</sup>.

La DeNervazione Renale (RDN), è stata recentemente sviluppata come nuova terapia in risposta a questo problema. Tale tecnica, basata sulle conoscenze derivate dalla simpaticectomia chirurgica del distretto toraco-lombare, ha evidenziato risultati molto promettenti determinando, attraverso un approccio percutaneo endovascolare, una riduzione statisticamente significativa dei valori pressori dei pazienti trattati. Nello studio Symplicity HTN-1 e nello studio randomizzato Symplicity HTN-2 la riduzione di pressione ottenuta era significativa a sei mesi ed il beneficio ottenuto si manteneva nel tempo: a 3 anni -32/-14 mmHg e -34/-13 mmHg rispettivamente <sup>8,9</sup>.

L'entusiasmo derivato dai risultati iniziali della RDN è stato recentemente smorzato a marzo 2014, dopo la presentazione all'American College dei ri-

sultati negativi del Symplicity HTN-3: lo studio randomizzato, molto atteso dalla comunità scientifica, che evidenziava il mancato raggiungimento dell'end-point di efficacia della procedura di RDN.

## Il sistema nervoso simpatico e la pressione arteriosa

La pressione arteriosa è regolata da molti fattori neurogeni ed umorali che condizionano lo stato funzionale e strutturale della microcircolazione regolando le resistenze vascolari periferiche<sup>10</sup>. Il Sistema Nervoso Simpatico (SNS) ha un ruolo ben definito nella regolazione della pressione sia in condizioni acute sia in quelle croniche. L'attività nervosa simpatica è aumentata in tutte le forme di ipertensione quando è misurata come Attività Nervosa Simpatica Muscolare (MSNA). La produzione della noradrenalina renale, in media, è da due a tre volte più elevata nei pazienti con ipertensione essenziale o secondaria a obesità (fig. 1).

Quest'osservazione evidenzia il ruolo del SNS nella regolazione della pressione e la sua attività incrementa precocemente nei pazienti ipertesi. Appare interessante l'osservazione che la reattività del sistema simpatico è au-

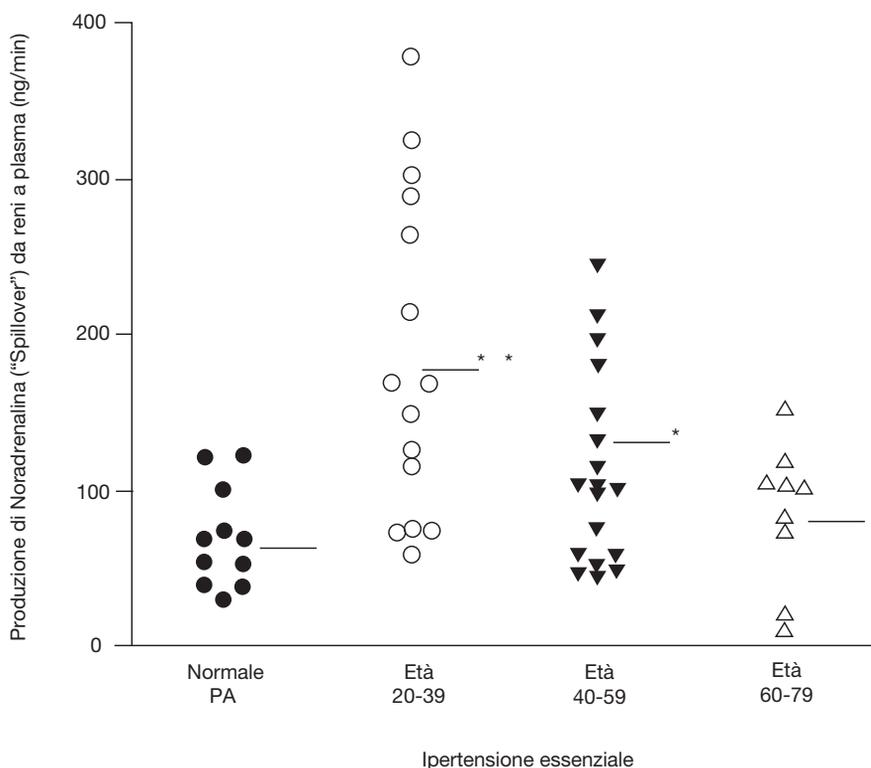


Fig. 1. Produzione ("spillover") di noradrenalina. Lo spillover della noradrenalina renale è in media da due a tre volte più elevato nei pazienti con ipertensione essenziale, in particolare nei pazienti con meno di 60 anni.

mentata maggiormente nei normotesi figli di genitori ipertesi rispetto a quelli figli di normotesi. Quest'aspetto sottolinea la differente espressione fenotipica della reattività del SNS in base alla familiarità <sup>11</sup>.

Il rene esercita un ruolo chiave nella regolazione della funzione cardiovascolare e nell'omeostasi pressoria. Due principali funzioni del rene sono coinvolte nel controllo cardiovascolare: la produzione ed il rilascio di renina con conseguente produzione di angiotensina II, un potente agente vasocostrittore, e l'escrezione urinaria di Na, che va ad influenzare il bilancio dei fluidi. Entrambi questi effetti sono sotto l'influenza di fattori nervosi adrenergici che esercitano un ruolo chiave nel controllo del rilascio di renina e del bilancio salino attraverso meccanismi sia diretti che indiretti. In particolare, il SNS ha un ruolo chiave nella regolazione della perfusione e della funzione renale attraverso fibre afferenti ed efferenti che raggiungono i reni dall'aorta con fibre localizzate nell'avventizia delle arterie renali <sup>12</sup>.

Cannon fu il primo a descrivere nel 1931 gli effetti della simpaticectomia sulla pressione arteriosa <sup>13</sup>. Negli anni '50, la simpaticectomia chirurgica divenne una tecnica in grado di controllare i valori pressori riducendo la mortalità dei pazienti affetti da ipertensione maligna <sup>14</sup>. Purtroppo tale tecnica, sebbene efficace, era gravata da un'elevata morbilità ed inevitabilmente fu abbandonata con la scoperta dei farmaci antiipertensivi e dei diuretici.

## **La denervazione a radiofrequenza**

Sulla base di risultati di studi sperimentali che sottolineavano il ruolo delle fibre nervose simpatiche del rene per il controllo della pressione <sup>15</sup> veniva sviluppata una tecnica in grado di effettuare una simpaticectomia selettiva prendendo ispirazione dalle procedure utilizzate in elettrofisiologia per le ablazioni dei disordini del ritmo. Nasceva così il primo catetere Symplicity, sviluppato dalla Ardian Inc. (Palo Alto, CA, USA) in grado di distruggere selettivamente, mediante energia a radiofrequenza e con un approccio percutaneo, le fibre simpatiche delle arterie renali. Mediante tale sistema, veniva dimostrato, prima su modello animale e successivamente nell'uomo con IR, che tale procedura era in grado di ridurre la produzione di noradrenalina, MSNA ed i valori di pressione arteriosa sistemica <sup>16</sup>. Tra i lavori sperimentali, uno dei più eleganti è quello effettuato da Chinushi et al. <sup>17</sup> che, attraverso la stimolazione elettrica delle vie nervose simpatiche, riusciva a dimostrare il legame tra vie nervose afferenti renali e risposta del sistema nervoso autonomo.

## **Gli studi Symplicity HTN-1, HTN-2 e HTN-3**

Nel 2009, Schlaich et al. <sup>18</sup> pubblicava i risultati del primo caso di denervazione mediante ablazione a radiofrequenza in un paziente con IR a cinque farmaci. Veniva descritta una riduzione significativa dei valori sistolici e diastolici sin dal primo mese (da 161/107 mmHg a 121/90 mmHg) con una significativa riduzione dello spillover di noradrenalina, di renina plasmatica, miglioramento del flusso ematico renale e riduzione della massa ventricolare sinistra.

I risultati ottenuti erano confermati da un registro osservazionale comprendente un più elevato numero di pazienti (Symplicity-HTN-1) e anche dal

primo studio randomizzato verso terapia medica (Symplicity-HTN2)<sup>8,9,19-21</sup>. Questi dati generavano un notevole entusiasmo nella comunità scientifica: nel 2013 veniva pubblicato un consenso di esperti per il trattamento dei pazienti con ipertensione che, per la prima volta, includeva la procedura di ablazione delle vie simpatiche come strategia terapeutica per la IR<sup>22</sup>.

L'epidemiologia dell'ipertensione nella sua forma resistente ai farmaci e i risultati preliminari della denervazione erano così interessanti da giustificare un grosso impulso tecnologico. Le industrie del settore, in pochi mesi, mettevano a disposizione oltre venti nuovi device che, mediante l'utilizzo di differenti sorgenti di energia, potevano essere utilizzati per tale strategia.

Anche gli apparati (cateteri e generatori) di seconda generazione si mostravano altrettanto efficaci, rendendo le procedure più rapide e soprattutto meno dipendenti dall'esperienza dell'operatore.

L'ipotesi che la denervazione potesse giocare un ruolo chiave anche in altre patologie come scompenso cardiaco, aritmie, controllo della glicemia, ecc., ha reso ancora più interessante l'attività di ricerca in questo settore<sup>22-25</sup>, al punto che, fino ad ora, oltre 10.000 pazienti sono stati trattati mediante denervazione delle vie simpatiche.

Questo notevole interesse ha avuto una battuta d'arresto con la presentazione dei risultati del Symplicity-HTN3. Il disegno di tale studio, randomizzato, in doppio cieco, includeva pazienti con pressione sistolica superiore od uguale a 160 mmHg malgrado almeno 3 farmaci più un diuretico al massimo dosaggio tollerato. Da 1.441 pazienti valutati venivano arruolati 535 pazienti (37%) da 88 centri USA. Dopo lo screening iniziale, i pazienti erano seguiti per due settimane prima di essere randomizzati (randomizzazione 2:1) ad ablazione mediante catetere Symplicity Flex (Medtronic, Mn, USA) o solamente angiografia (gruppo sham di controllo). Gli obiettivi dello studio riguardavano la sicurezza della procedura e l'efficacia del trattamento al follow-up di 6 mesi, con una riduzione della pressione sistolica ambulatoriale di almeno 5 mmHg e della pressione sistolica media registrata mediante monitoraggio Holter di almeno 3 mmHg.

Mentre l'obiettivo principale riguardante la sicurezza (eventi avversi e complicazioni renali e vascolari) veniva raggiunto, la RDN effettuata mediante l'utilizzo del catetere Symplicity Flex non raggiungeva l'end-point di efficacia sulla riduzione della pressione arteriosa sistolica. Infatti, a sei mesi si otteneva un decremento significativo della pressione sistolica rispetto ai valori basali sia nel gruppo RDN che in quello di controllo, in particolare la riduzione di 14.1 mmHg ottenuta nel gruppo RDN non era significativamente inferiore rispetto a quella ottenuta nel gruppo sham, nel quale la riduzione ottenuta era di 11.7 mmHg (differenza di -2.29 mmHg di pressione sistolica,  $p=0.26$ ). Anche la differenza di pressione sistolica media all'Holter non era statisticamente significativa tra i due gruppi (-1.96 mmHg,  $p=0.98$ ).

### **Analisi del fallimento del Symplicity HTN-3**

Non vi è dubbio che il disegno dello studio S-HTN-3 sia stato volutamente molto rigoroso: gli interessi legati ai risultati erano davvero notevoli, con in gioco l'approvazione del sistema di denervazione a radiofrequenza da

parte della FDA americana e diffusione ancora maggiore della procedura in tutto il mondo. Tuttavia, da un'attenta lettura dello studio e dei risultati ottenuti si evidenziano numerosi elementi che possono aver influenzato il raggiungimento degli end-point prefissati. In particolare, questi fattori emergono dall'analisi di tre punti fondamentali del disegno dello studio e comprendono la popolazione selezionata, la terapia farmacologica e gli aspetti tecnico-procedurali delle procedure di denervazione.

## Popolazione studiata

Il confronto dei dati pressori a sei mesi dell'HTN-3 con quelli degli studi HTN-1 ed HTN-2 è davvero sorprendente (fig. 2). L'effetto così evidente della RDN sui valori pressori ottenuto negli studi HTN-1 e HTN-2 potrebbe essere legato al fenomeno di "regressione dalla media": bias tipico di registri e studi osservazionali, con deviazione standard molto elevata.

Aver "sovrastimato" l'efficacia della procedura negli studi precedenti può aver determinato un errore nel calcolo della numerosità del campione (calcolo

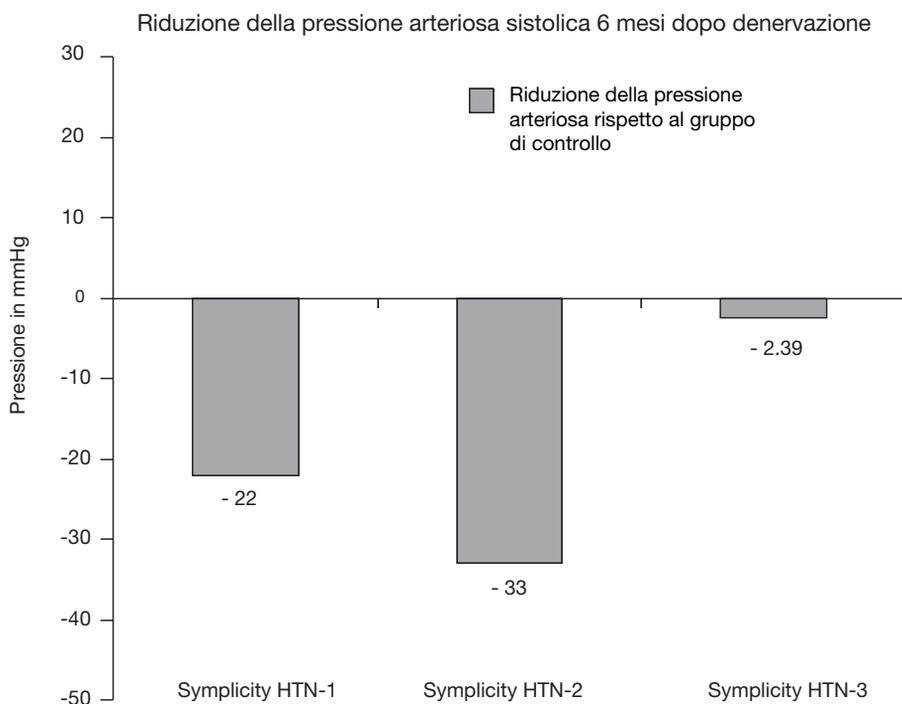


Fig. 2. Riduzione della pressione arteriosa sistolica dopo sei mesi dalla RDN rispetto al gruppo di controllo (Symplicity HTN-2 e Symplicity HTN-3) e rispetto ai valori basali nello studio Symplicity HTN-1. Il mancato raggiungimento dell'end-point di efficacia sulla riduzione della pressione arteriosa sistolica dello studio Symplicity HTN-3 è legato sia ad una minore riduzione di pressione del gruppo trattato con RDN sia alla riduzione statisticamente significativa dei valori pressori, rispetto ai valori basali, che si ottenevano anche nel gruppo sham di controllo.

della potenza) di pazienti da reclutare nell'HTN-3. Tale studio, con oltre 500 pazienti, è il più numeroso sul trattamento dell'ipertensione mediante RDN, tuttavia risulta un piccolo studio se confrontato con i trial farmacologici che, per dimostrare la superiorità di un trattamento rispetto ad un gruppo di controllo, hanno arruolato diverse migliaia di pazienti.

Anche la popolazione di pazienti è profondamente differente da un punto di vista genetico, psicosociale e socioeconomico rispetto a quella reclutata con gli studi precedenti in Europa ed in Australia. L'HTN-3 includeva il 26% di Afro-Americani, popolazione che, come noto, è caratterizzata da ipertensione con bassi livelli di renina plasmatica. Infatti, l'ipertensione in tale popolazione è poco responsiva alla terapia con ACE inibitori e beta-bloccanti, mentre è particolarmente sensibile all'uso di diuretici e vasodilatatori. La deviazione standard del cambiamento della pressione rispetto ai valori di base ottenuta dall'HTN-3 sottolinea la notevole variabilità della risposta dopo RDN: suggerendo che la procedura può essere efficace in particolari gruppi di pazienti come quelli di razza non Afro-Americana, i pazienti giovani (<65 anni) e quelli con normale funzione renale ( $\geq 60\text{ml/min/1.73 m}^2$ ) (fig. 3).

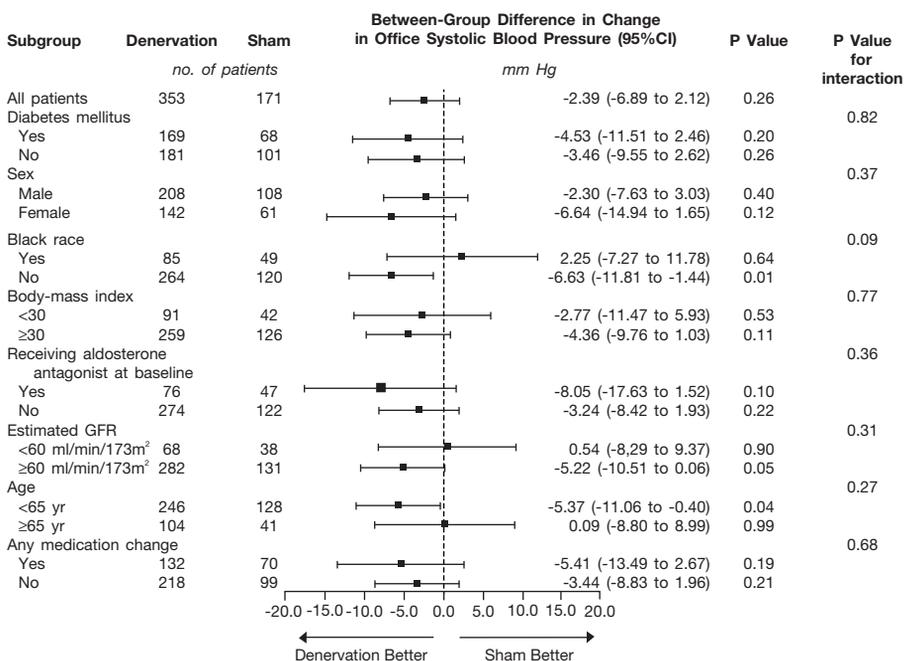


Fig. 3. L'analisi dei sottogruppi Symplicity HTN-3. La deviazione standard del cambiamento della pressione rispetto ai valori di base ottenuta dall'HTN-3 sottolinea la notevole variabilità della risposta dopo RDN: suggerendo che la procedura può essere efficace in particolari gruppi di pazienti come quelli di razza non Afro-Americana, i pazienti giovani (<65 anni) e quelli con normale funzione renale ( $\geq 60\text{ml/min/1.73 m}^2$ ).

## Terapia farmacologica

È nota da molti studi farmacologici la necessità di almeno otto settimane per valutare l'efficacia di un nuovo farmaco o gli effetti della variazione della

terapia antiipertensiva. Sulla base delle precedenti esperienze, le due settimane prima della randomizzazione previste nello studio HTN-3 possono essere state non sufficienti per un'adeguata stabilizzazione della pressione, soprattutto se dopo somministrazione di cinque o più farmaci a dosaggi massimali. Infatti, la marcata riduzione della pressione ottenuta nel gruppo sham di controllo supporta questa ipotesi.

La mancanza di un adeguato periodo di stabilizzazione ha reso inoltre necessaria, per la presenza di effetti collaterali, una variazione di almeno un farmaco in circa il 40% dei pazienti dopo la randomizzazione, creando in tal modo un ulteriore elemento confondente. In aggiunta, è difficile dimostrare com'è avvenuta nel HTN-3 una significativa ulteriore riduzione di pressione in pazienti in terapia massimale con 5 o più farmaci. E infine, appare l'obbligo di chiedersi se è eticamente corretto prevedere "a vita" una terapia medica con cinque o più farmaci a dosaggi così elevati, tanto da essere difficilmente gestibile per la presenza di effetti collaterali.

### **Aspetti tecnico-procedurali**

Tra i punti meno convincenti da un punto di vista metodologico appaiono quelli relativi ad aspetti tecnico-procedurali proprio sulla procedura di RDN. Da notare che i 535 pazienti dello studio sono stati reclutati in 88 centri degli USA. Sono state effettuate un totale di 364 RDN da 111 operatori differenti senza una precedente esperienza (l'utilizzo della RDN negli Stati Uniti non ha l'approvazione dalla FDA). Per tale motivo, rimangono forti i dubbi, fondati anche su esperienze precedenti, che le procedure effettuate possano essere effettivamente state efficaci: in media ogni operatore effettuava durante lo studio solo 3 procedure (un terzo degli operatori solo una procedura), con una curva di apprendimento effettuata proprio durante il trial. L'analisi multivariata ha infatti evidenziato che il numero di ablazioni effettuato per ogni paziente è un predittore significativo di successo nella riduzione dei valori pressori ( $p=0.04$ ). Inoltre, la distribuzione radiale delle lesioni sulla circonferenza del vaso rappresenta un aspetto determinante per il successo della procedura: una maggiore riduzione dei valori pressori è stata osservata nei pazienti con segni di ablazione in tutti e quattro i quadranti. In effetti, se da un lato la metodica di RDN è semplice da un punto di vista tecnico, soprattutto per un cardiologo interventista, l'utilizzo di un catetere monopolare di prima generazione come il Symplcity Flex utilizzato nello studio richiede una particolare esperienza, soprattutto in mancanza di marker od altri segnali intra-procedurali di avvenuta denervazione. E non sempre, anche con operatori esperti, è possibile effettuare una RDN efficace.

### **Conclusioni**

La ricerca di nuove strategie terapeutiche non farmacologiche, come quella dell'ablazione a radiofrequenza, rappresenta un punto importante nel trattamento dell'IR, una condizione clinica caratterizzata da un'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare. La gestione clinica e terapeutica di tali pazienti è particolarmente complessa, incide in modo rilevante sia sulla spesa sanitaria

farmaceutica sia ospedaliera per la necessità di nuovi e ripetuti ricoveri. Anche la qualità della vita è spesso limitata, non solo per la morbilità elevata ma anche per gli effetti collaterali secondari alla terapia farmacologica necessaria. Non vi è dubbio che la RDN rappresenti uno strumento importante per la riduzione della pressione arteriosa non controllabile e lo studio Symplicity HTN-3, pur non raggiungendo gli end-point di efficacia, ha avuto il merito di stimolare la comunità scientifica ad approfondire il perché del suo fallimento. L'analisi attenta dello studio HTN-3 sottolinea comunque la potenzialità della tecnica di ablazione e suggerisce nuove ipotesi per potenziarne l'efficacia attraverso un'adeguata selezione dei pazienti e l'utilizzo di una tecnologia ancora più avanzata.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Istituto Superiore Sanità, Progetto Cuore, [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)
- 2) Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-23
- 3) Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014; 23:3-14
- 4) Bramlage P, Bohm M, Volpe M et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2010 Sep; 12(9):666-77
- 5) de la Sierra A, Segura J, Benegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57:898-902
- 6) Pimenta E, Calhoun DA. Resistant Hypertension: incidence, prevalence and prognosis. *Circulation* 2012; 125:1594-96
- 7) Ong KL, Cheung BM, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007; 49:69-75
- 8) 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 Feb 15; 383(9917):622-9
- 9) Esler MD, Böhm 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 Jul; 35(26):1752-9
- 10) Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007; 370:591-603
- 11) Esler M et al. The Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol* 2010; 108:227-237
- 12) Grassi G et al. Assessment of Sympathetic Cardiovascular Drive in Human Hypertension - Achievements and Perspectives. *Hypertension* 2009; 54:690-697
- 13) Cannon B. The effect of progressive sympathectomy on blood pressure. *American Journal of Physiology*, Published 1931; 97:592-596
- 14) Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential Hypertension: results in 1266 cases. *JAMA* 1953; vol 152 (16):1501-6
- 15) Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 25 1995; 878-882
- 16) Bertog SC, Sobotka PA, Sievert H. Renal denervation for hypertension. *JACC Car-*

diiovasc Interv 2012 Mar; 5(3): 249-58

- 17) *Chinushi M, Izumi D, Iijima K, et al.* Blood pressure and autonomic responses to electrical stimulation of the renal arterial nerves before and after ablation of the renal artery. *Hypertension* 2013 Feb; 61(2): 450-6
- 18) *Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al.* Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361:932-4
- 19) *Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275-81
- 20) *Symplivity HTN-1 Investigators.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57:911-7
- 21) *Symplivity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplivity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903-9
- 22) *Witkowski A et al.* Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58(4):559-65
- 23) *Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al.* Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123:1940-6
- 24) *Brandt MC, Mahfoud F, Reda S et al.* Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012 Mar 6; 59(10):901-9
- 25) *Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I et al.* Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1176-82
- 26) *Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neil WW, et al.* A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370:1393-401
- 27) *Versaci F, Trivisonno A, Olivieri C, Caranci F, Brunese L, Prati F.* Vascular response after percutaneous sympathectomy: not all devices are equal. *Int J Cardiol* 2014 Jun 15; 174(2):406-7. pii: S0167-5273(14)00708-6. doi: 10.1016/j.ij-card.2014.04.049.
- 28) *Versaci F, Nardi S, Trivisonno A, Olivieri C, Caranci F, Prati F.* 3D-sympathetic renal denervation increases procedural efficacy in non-responders after percutaneous renal denervation: Dream or reality with second generation of devices. *Int J Cardiol* 2014 Aug 1; 175(2):370-1