



Disponibile online all'indirizzo www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



EDITORIALE

L'ablazione dei nervi renali: una prospettiva reale nella cura delle ipertensioni resistenti?

Catheter-based renal sympathetic denervation: a real therapeutic prospect for the treatment of refractory hypertension?

Chi ha vissuto l'epoca preterapeutica dell'ipertensione arteriosa sa bene che cosa significhi avere di fronte un iperteso grave e incontrollabile. Ma anche chi si è formato quando già si disponeva di antipertensivi attivi e ben tollerati si è imbattuto talora in casi che non rispondono, o rispondono in maniera insufficiente, a un trattamento condotto con almeno tre antipertensivi a dosi piene, compreso un diuretico, in unione all'adozione di un adeguato stile di vita: cioè, a casi di "ipertensione resistente". La prevalenza, tra gli ipertesi in trattamento, dei casi di ipertensione resistente risulta in aumento sulla base di dati recenti provenienti dagli Stati Uniti d'America che segnalano un valore del 28,0% nel periodo tra il 2005 e il 2008, a fronte del 15,9% tra il 1998 e il 2004 [1].

Una volta eliminate le ipotesi di una mancata o irregolare assunzione dei farmaci, o quella del contemporaneo uso di sostanze interferenti (eccesso di sodio, liquirizia, succo di pompelmo ecc.), oppure dell'esistenza di un'ipertensione secondaria, per non citare che le situazioni meno rare, ci si trova nell'imbarazzante situazione che è sempre generata dall'impotenza terapeutica.

Il tentativo di abbassare la pressione arteriosa attraverso la simpaticectomia renale muove dalla constatazione del ruolo fondamentale che il controllo simpatico esercita nella genesi dell'ipertensione soprattutto attraverso l'innervazione dei reni [2]. Già negli anni Quaranta dello scorso secolo vi erano stati tentativi di interventi chirurgici sul simpatico renale per il trattamento dell'ipertensione maligna, con risultati non certo ottimali. Questa prospettiva, messa da parte con il fiorire di un'efficace farmacoterapia antipertensiva, ha recentemente conosciuto un revival grazie all'impiego di una nuova tecnica, molto meno invasiva di quelle chirurgiche.

Il lavoro di Schlaich et al. [3] presentato in questo numero dell'*Italian Journal of Medicine* esamina i risultati sulla pressione arteriosa degli ipertesi "resistenti" trattati con

la tecnica ablativa comunicati in tre contributi comparsi in letteratura a opera del medesimo gruppo australiano, più un quarto contributo proveniente dalla Clinica Medica di Amburgo.

Il primo lavoro, pubblicato nel 2009 a firma di Krum et al. [4], riferisce sull'efficacia e la tollerabilità della denervazione del simpatico renale ottenuta usando un catetere connesso a un generatore di radiofrequenze e inserito nell'arteria femorale fino a raggiungere le arterie renali bilateralmente. I pazienti trattati sono stati 45 e il calo della pressione a 1 anno è stato pari a $-27/12$ mmHg; si è osservata una riduzione pari al 47% della noradrenalina versata in circolo dai reni ("spillover") e si è verificato un unico incidente intraprocedurale di dissezione dell'arteria in cui era stato inserito il catetere.

Il secondo lavoro [5] è un'estensione del primo studio sull'ablazione con riferimento al numero dei pazienti trattati (153) e alla durata del follow-up, e fornisce la prova che la denervazione tramite catetere a radiofrequenza mantiene l'effetto antipertensivo entro i 2 anni di osservazione.

Il terzo lavoro esaminato [6] è un trial multicentrico, prospettico, randomizzato, controllato che include ipertesi con valori di pressione sistolica uguali o superiori 160 mmHg (mediamente 178/96 mmHg nel gruppo dei 52 trattati e 178/97 mmHg nel gruppo dei 54 controlli che hanno continuato la terapia farmacologica). A 6 mesi, l'84% dei pazienti trattati con denervazione via catetere a radiofrequenza ha ottenuto una diminuzione della pressione sistolica di almeno 10 mmHg, contro soltanto il 35% nel gruppo di controllo che ha proseguito la terapia farmacologica; al termine dello studio, la pressione sistolica del gruppo di intervento è diminuita mediamente di 32 mmHg rispetto ai valori basali, contro un valore di +1 nei controlli.

Il quarto lavoro [7] non soltanto conferma una diminuzione della pressione, a 3 mesi, pari a $-32/12$ mmHg nel

gruppo di 37 pazienti sottoposti a trattamento ablativo, contro nessuna variazione della pressione nel gruppo di 13 pazienti che serviva da controllo e aveva continuato la terapia farmacologica, ma evidenzia altresì un favorevole effetto della denervazione simpatica sul metabolismo del glucosio.

Sulla base dei risultati descritti nei lavori citati, Schlaich et al. concludono che l'ablazione del simpatico renale con le radiofrequenze appare una tecnica sicura e capace di migliorare il controllo della pressione, anche se soltanto ulteriori studi, già in corso su questo argomento, potranno offrire una conferma e identificare i pazienti che possono beneficiare al massimo di tale procedura.

È evidente, peraltro, la difficoltà concettuale di confrontare l'ablazione con radiofrequenze, che si sperimenta da soli due anni e deve inoltre scontare l'immagine negativa delle simpaticectomie effettuate per via chirurgica negli anni Quaranta e Cinquanta, con un indirizzo di cura, quello farmacologico, che ha più di cinquant'anni di storia e sul quale esiste un'immensa letteratura di studi controllati e di studi osservazionali. Inoltre, mancano ancora veri studi controllati: infatti, gli studi finora pubblicati [4,5] non si sono avvalsi di un vero gruppo di controllo quale sarebbe quello costituito dall'effettuazione di un "finto intervento" ("sham operation").

Ciò che sembra determinante per assegnare il giusto ruolo alla nuova tecnica di ablazione è la scelta dei pazienti e crediamo che, oltre a nuovi trial, siano indispensabili anche osservazioni su casistiche ben selezionate e attentamente seguite nel tempo che si riferiscano a pazienti ipertesi non soltanto davvero resistenti alla terapia farmacologica, ma anche realmente a rischio tanto per i valori della pressione arteriosa, quanto per la presenza di seppur iniziali segni di danni d'organo o di eventi cardiovascolari pregressi.

In effetti il capitolo delle ipertensioni resistenti presenta ancora non pochi aspetti da chiarire. È osservazione frequente quella di anziani con ipertensione prevalentemente o esclusivamente sistolica che, nonostante ogni sforzo terapeutico, non si riesce a riportare a valori di pressione inferiore a 140 mmHg. La rigidità arteriosa, elemento anatomico e patogenetico scarsamente modificabile, è la comune spiegazione che viene offerta in questi casi. Tra questi pazienti, alcuni possono non andare incontro a eventi cardiovascolari. L'aver inserito nella sperimentazione sull'efficacia dell'ablazione pazienti con pressione sistolica uguale o superiore a 160 mmHg (più di 150 nei diabetici) senza alcun riferimento ai valori della diastolica porta all'inclusione nello studio di ipertesi esclusivamente sistolici a patogenesi differente rispetto a quanti presentino un'ipertensione sisto-diastolica, nonché all'inclusione di un numero non trascurabile di ipertesi con valori di pressione solo modestamente elevati. Si pensi a un settantenne con valori di pressione sotto trattamento che si mantengono intorno a 160/80 mmHg, senza segni di danno d'organo e senza precedenti cardiaci o neurologici: può essere un buon candidato a un intervento di ablazione? O non ci si accontenterebbe, piuttosto, di continuare a trattarlo con farmaci, come sta avvenendo? Inoltre, com'è stato osservato in una lettera a *Lancet* [8], la riduzione della pressione sistolica nello studio HTN-2 [6] varia da -32 mmHg per i dati misurati dai medici a -20 mmHg per quelli misurati al domicilio e a -11 mmHg per il monitoraggio in ambulatorio. Casi come

quello oggetto di una lettera al *New England Journal of Medicine* [9] ci sembrano nella loro unicità quasi più convincenti circa l'efficacia della denervazione del simpatico renale con catetere a radiofrequenza di quanto non lo sia un trial multicentrico, in cui i pazienti vengono osservati da medici diversi tra loro e, almeno in parte, diversi dagli estensori dell'articolo e delle sue conclusioni. Nel lavoro citato si trattava di un iperteso di 59 anni, con ipertensione essenziale di lunga durata resistente al trattamento con sette farmaci, il quale manteneva una pressione mediamente di 161/107 mmHg, aveva avuto due attacchi ischemici transitori e soffriva di sindrome da apnea nel sonno. L'ablazione transcateretere fece diminuire la pressione fino a 127/81 mmHg nel termine di un anno, fu seguita da una riduzione cospicua della noradrenalina versata in circolo dal rene sinistro (-75%) e dal rene destro (-48%), da un dimezzamento dell'attività reninica plasmatica, da un aumento della portata renale plasmatica da 719 a 1.126 mL/min e da una riduzione della massa ventricolare sinistra da 184 a 169 g nell'arco di 12 mesi.

È vero che l'invasività della tecnica proposta è molto minore e che - per l'esperienza acquisita finora - la tecnica di ablazione con catetere sembra essere priva di gravi complicazioni, ma su 153 ablazioni effettuate sono pur segnalati 3 casi di pseudoaneurisma nella sede di accesso dell'arteria femorale all'inguine e 1 di dissezione dell'arteria, tutti trattati senza sviluppo di ulteriori complicazioni [4]. Inoltre, manca tuttora il suggello di una più ampia e più protratta sperimentazione di questa procedura.

Ci sembra importante sottolineare la necessità di valutare sempre con la massima attenzione e con una sufficiente durata di osservazione i singoli casi di ipertensione ritenuta resistente perché non poche volte il ricorso ad associazioni di farmaci maggiormente dotate di potenziamento d'azione, ai diuretici a dosi più elevate, ai diuretici risparmiatori di potassio e anche a periodi di dieta veramente molto ristretta nei confronti del sodio possono far uscire dalla condizione di "resistenza" ipertesi che altrimenti vi potrebbero rientrare. La diversità dei limiti indicati in letteratura per parlare di ipertensione resistente - ipertensione "non controllata" [10], superiore a 140/90 mmHg [1], superiore a 160 mmHg di pressione sistolica [5] - non contribuisce a un'omogenea selezione dei casi da inserire negli studi.

Appare quindi necessario giungere a un consenso su una più precisa definizione di ipertensione resistente, che permetta una selezione corretta dei pazienti da arruolare nei trial sull'ablazione e, in futuro, trattare con tale tecnica.

Aspetti "futuribili" da indagare sono poi quelli riferiti alla possibile riduzione della glicemia e al miglioramento della funzione renale. Se effettivamente, com'è apparso in questi studi preliminari, la riduzione della glicemia è un "effetto collaterale" di rilievo, allora vi sarebbe la possibilità di indicare selettivamente tale tecnica a pazienti ipertesi diabetici o con sola ridotta intolleranza glucidica.

Inoltre, l'aumento del flusso plasmatico renale segnalato in alcuni studi [7] potrebbe rappresentare, in futuro, un utile provvedimento terapeutico per migliorare la funzione renale.

Il contributo di Schlaich et al. è utile per far conoscere l'esistenza di una possibile via di trattamento per ipertesi che davvero non risentano favorevolmente di terapie dietetico-farmacologiche prescritte ed eseguite in accordo con tutte le opportunità offerte dalle attuali conoscenze.

Ci sembra però necessaria una riflessione finale. I tentativi "interventistici" di trattamento dell'ipertensione arteriosa rischiano di diventare un proposta di soluzione semplice di un problema in realtà molto complesso e a patogenesi multifattoriale. Una sorta di scorciatoia che, in quanto tale, è spesso una strada non priva di rischi, tra i quali non vanno sottovalutati quello legato alla possibilità di un eccesso di trattamento e quello dovuto al fatto che ancora adesso la denervazione viene eseguita con una tecnica standard che non tiene conto in modo preciso della localizzazione delle terminazioni nervose renali, per le quali sarebbe necessario un preciso "mapping" della parete arteriosa, che permetta una terapia denervante mirata.

Altri motivi che sollecitano alla prudenza sono quelli stessi segnalati dagli autori [3–6] che hanno studiato e proposto l'ablazione: la scarsa numerosità dei pazienti finora trattati e l'ancora breve follow-up dopo il trattamento ablativo. A questo va aggiunto anche il problema della rigenerazione delle terminazioni nervose simpatiche, che si realizza in un lasso di tempo e con modalità imprevedibili e che potrebbe finire per annullare l'effetto anti-ipertensivo, rendendo necessario, ove possibile, un nuovo intervento di denervazione.

Questa prospettiva è ancora tutta da esplorare e valutare sul piano biologico, clinico e terapeutico.

Del tutto recentemente, anche per rispondere ai dubbi e alle incertezze sulla denervazione di cui abbiamo fin qui riferito, sono state pubblicate le indicazioni ufficiali dell'European Society of Hypertension (ESH) sul tema della terapia interventistica nella ipertensione resistente [11].

Esse sono:

- (1) Escludere l'ipertensione falsamente resistente (pseudoresistenza) mediante il monitoraggio pressorio delle 24 ore e l'automisurazione domiciliare. Escludere l'ipertensione arteriosa secondaria.

Escludere cause di ipertensione quali ad esempio sindrome sonno-apnea, assunzione eccessiva di sale, farmaci ipertensivanti.
- (2) Ottimizzare la terapia con almeno 3 o meglio 4 farmaci compreso un diuretico e un farmaco antialdosteronico (verificando il rischio di iperpotassiemia) e verificare l'effettivo controllo pressorio mediante il monitoraggio delle 24 ore, prima di dare l'indicazione per la denervazione renale.
- (3) Considerare le controindicazioni anatomiche quali: arterie renali multiple, arteria renale principale con diametro inferiore a 4 mm e lunghezza inferiore a 20 mm, stenosi arteria renale, precedente angioplastica o stenting. Inoltre il VFG dovrebbe essere superiore a 45 ml al minuto.
- (4) La procedura deve essere effettuata in Centri altamente qualificati e con personale esperto, utilizzando strumentazioni che abbiano documentata efficacia e sicurezza.

Il progetto di realizzare un "Registro Prospettico Italiano sulla Denervazione Renale Transcatetere in pazienti affetti da ipertensione arteriosa resistente alla terapia" potrà contribuire a definire meglio valore e limiti della denervazione renale, e anche a effettuare un monitoraggio dei costi, attualmente ancora molto elevati, di questa nuova procedura terapeutica.

Bibliografia

- [1] Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States: 1988-2008. *Circulation* 2011;124(9):1046–58.
- [2] 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.
- [3] Schlaich MP, Hering D, Esler MD. Catheter based radiofrequency ablation of renal nerves for the treatment of resistant hypertension. *Int J Med* 2012;6(2):105–9.
- [4] Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373(9671):1275–81.
- [5] Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57(5):911–7.
- [6] Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9756):1903–9.
- [7] Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123(18):1940–6.
- [8] Bunte MC. Renal sympathetic denervation for refractory hypertension. *Lancet* 2011;377(9771):1074.
- [9] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361(9):932–4.
- [10] Papademetriou V, Doumas M, Tsioufis K. Renal sympathetic denervation for the treatment of difficult-to-control or resistant hypertension. *Int J Hypertens* 2011;2011:196518.
- [11] Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH Position Paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30(5):837–41.

Vito Cagli^{a,*}, Dario Manfellotto^b, Michele Stornello^c

^aLibero docente, "Sapienza" Università di Roma

^bCentro di Fisiopatologia Clinica, Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma

^cUOC Medicina Interna, Ospedale Umberto I, Siracusa

*E-mail: v.cagli@alice.it