

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Denervazione renale per controllare la pressione arteriosa: cosa sappiamo?

Introduzione

Nonostante l'ipertensione sia una delle principali cause di morbilità e mortalità cardio-vascolare, nonostante le iniziative politico-sanitarie e le numerose opzioni terapeutiche disponibili, i suoi tassi complessivi di controllo sono tutto sommato deludenti. Le cause sono multi-fattoriali e includono la durata limitata delle modifiche dello stile di vita, l'aderenza variabile ai farmaci, gli effetti avversi dei farmaci e l'accesso limitato a risorse sanitarie e *follow-up* adeguati.

Un nuovo filone terapeutico per ottenere un miglior controllo della pressione arteriosa (PA) (anche meno legato alle somministrazioni giornaliere di un alto numero di farmaci) è costituito da dispositivi che potrebbero integrare le modifiche dello stile di vita e gli interventi farmacologici, tra cui sembra promettente la denervazione renale (RDN).

L'attivazione dei nervi simpatici del rene può ridurre il flusso sanguigno renale, l'escrezione di sale e acqua e aumentare i livelli di renina, portando ad attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. I nervi simpatici si trovano all'interno dello spazio peri-avventiziale che circonda le arterie renali e sono accessibili attraverso un approccio endo-vascolare.

Gli attuali sistemi RDN sono costituiti da cateteri intra-arteriosi utilizzati per ablate i nervi renali mediante radiofrequenza, ultrasuoni o iniezione di etanolo. L'ablazione delle fibre nervose renali diminuisce l'attività del nervo simpatico, determinando effetti sia locali che sistemici, che si traducono in un abbassamento della PA.

Efficacia dell'RDN

Il primo rapporto sull'RDN da catetere si riferiva a un paziente con grave ipertensione nonostante numerosi farmaci, in cui si era ottenuto un drastico abbassamento pressorio, nonché di molteplici marcatori dell'attività renina-angiotensina.

Dopo questa segnalazione, si sono susseguiti diversi studi clinici, portando forse troppo rapidamente a un entusiasmo quasi sfrenato per l'RDN, smorzato alla fine dalla doccia fredda dello studio Symplicity HTN-3, randomizzato, in cieco, su 535 pazienti, che a 6 mesi non è riuscito a dimostrare la superiorità dell'RDN da radiofrequenza delle arterie principali del rene rispetto a una procedura simulata (2).

Studi successivi hanno valutato i dispositivi di nuova generazione con tecniche RDN ottimizzate (e, soprattutto, con una migliore selezione dei candidati). All'interno di questi studi, è stata dimostrata l'efficacia dell'RDN rispetto a una procedura fittizia in pazienti con ipertensione non controllata e/o resistente, senza alcun apprezzabile evento avverso sulla sicurezza (3).

È vero che le riduzioni pressorie con RDN in questi studi sono state più modeste rispetto ai rapporti iniziali (riduzione della sistolica di circa 8 mm Hg rispetto al basale e di circa 5 mm Hg rispetto a una procedura simulata), ma tale effetto si è mantenuto in *follow-up* più lunghi e con meno farmaci (4).

Un vantaggio teorico dell'RDN è che si tratta di una terapia "sempre attiva", con effetti distinguibili durante tutto il ciclo circadiano delle 24 ore. Pertanto, l'RDN potrebbe essere meno dipendente sia dalla variabilità giornaliera che dall'aderenza quotidiana, differenziando potenzialmente il suo meccanismo d'azione dagli interventi farmacologici e non farmacologici convenzionali. Ad esempio, nello studio RADIANCE-HTN SOLO, controllato rispetto a una procedura fittizia, dopo l'aggiustamento per la PA basale e il numero di farmaci, la randomizzazione a RDN è stata associata a riduzioni della PA diurna, notturna e nelle 24 ore. Anche la variabilità pressoria era inferiore con RDN a 12 mesi. Inoltre, nel *follow-up* a 6 mesi dello studio RADIANCE-HTN-TRIO (5) su pazienti con ipertensione resistente alla terapia combinata con un diuretico tiazidico, un bloccante dei recettori

Aggiornamenti Scientifici FADOI

dell'angiotensina e un calcio-antagonista, tra i pazienti assegnati in modo casuale a RDN vs intervento fittizio è stata meno frequentemente necessaria l'aggiunta di un antagonista dell'aldosterone per ottenere il controllo pressorio (40% vs 61%).

Ulteriori domande

Non tutti i pazienti trattati rispondono all'RDN e, soprattutto, è difficile prevedere a priori chi risponderà alla terapia senza un marcatore intra-procedurale di efficacia dell'ablazione. Sebbene le riduzioni di PA con RDN tra i pazienti responsivi appaiano coerenti e non guidate da valori anomali, circa un terzo dei pazienti può essere classificato come non responsivo, con diminuzione della PA sistolica < 5 mm Hg dopo RDN. L'identificazione anticipata dei pazienti con potenziale risposta pressoria inadeguata potrebbe evitare loro di sottoporsi alla procedura.

Non sono ancora disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine della procedura e sulla durata dell'effetto. I dati di un ampio registro di pazienti trattati in Europa sono stati favorevoli per entrambi gli aspetti, ma finora gli studi clinici randomizzati di RDN hanno riguardato campioni di dimensioni modeste con *follow-up* relativamente breve. Una domanda di fondamentale importanza, ancora senza risposta definitiva, è se la riduzione pressoria causata da RDN si traduca in una riduzione degli eventi correlati alla PA (ad es. ricoveri non pianificati) o degli eventi avversi cardio-vascolari.

Potenziali candidati per RDN

Nonostante le prove più recenti dimostrino l'efficacia dell'RDN nell'abbassare la PA, lo *standard* di cura dovrebbe rimanere la modifica dello stile di vita e l'uso dei farmaci, che sono prontamente disponibili, senza necessità di procedure invasive.

Questi principi rafforzano la necessità di un attento *screening* e valutazione dei pazienti, sia per cause secondarie di ipertensione che per l'inizio di altri trattamenti per la PA. Infatti, come osservato nello studio RADIANCE-HTN TRIO, in molti pazienti sottoposti a *screening* con ipertensione resistente, in realtà la PA veniva poi controllata dopo il passaggio alla terapia di combinazione con una singola pillola. Nello studio questi pazienti ovviamente sono stati esclusi dalla randomizzazione per l'RDN. Sono evidenti, quindi, l'utilità e l'importanza della farmacoterapia combinata nel trattamento dell'ipertensione (senza RDN).

I futuri potenziali candidati all'RDN saranno probabilmente pazienti con ipertensione non controllata nonostante siano in trattamento con più farmaci o che non sono veramente in grado di tollerare o aderire ai farmaci.

Bibliografia

1. Chau KH, et al. What we know and don't know about renal denervation to lower blood pressure. JAMA Cardiol [2022, 7: 471-2](#).
2. Bhatt DL, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med [2014, 370: 1393-401](#).
3. Kandzari DE, et al. Renal denervation in hypertension patients: Proceedings from an expert consensus roundtable cosponsored by SCAI and NKF. Catheter Cardiovasc Interv [2021, 98: 416-26](#).
4. Azizi M, et al. 12-month results from the unblinded phase of the RADIANCE-HTN SOLO trial of ultrasound renal denervation. JACC Cardiovasc Interv [2020, 13: 2922-33](#).
5. Kirtane A. RADIANCE-HTN: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Conference; Orlando, FL, [November 4, 2021](#).