

Dirençli Hipertansiyonda Renal Denervasyonun Yeni Konumu Nedir?

Prof Dr. Alparslan Kurtul

Dirençli Hipertansiyonda Renal Denervasyonun Yeni Konumu Nedir?

Prof Dr. Alparslan Kurtul

Dirençli hipertansiyon tanımı ve önemi nedir?

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve ölüm için ciddi bir küresel risk faktörüdür. Çoğu hastada yaşam tarzı değişiklikleri ve antihipertansif ilaçlar yoluyla kan basıncını etkili bir şekilde kontrol altına alınabilirken, dirençli hipertansiyonu olan bir hasta alt grubu da mevcuttur. Dirençli hipertansiyon, tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip 3 antihipertansif ilaçla (maksimum tolere edilebilir dozda ve mutlaka diüretik içeren) tedaviye rağmen kan basıncı hedef değerin üzerinde olan veya kan basıncı hedef değerde (<130/80 mmHg) olmasına rağmen 4 ilaca ihtiyaç duyulması olarak tanımlanır. Bu durum, hastaların tahminen %12,8'ini etkilemekte ve hedef organ hasarı, kardiyovasküler olaylar ve ölüm riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu nedenle, yenilikçi tedavi yaklaşımlarına acil ihtiyaç duyulmaktadır.

Renal Denervasyon

Sempatik sinir sistemi aktivitesi artışı, hipertansiyon gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur. Kateter bazlı renal denervasyon (RDN), dirençli hipertansiyon için umut vadeden bir tedavi modalitesi olarak ortaya çıkmıştır. Renal sempatik sinirler, sodyum tutulumunu, renin salınımını ve renal kan akımını etkileyerek hipertansiyona önemli ölçüde katkıda bulunur. Radyofrekans enerji ile renal arterlerin adventisya ve perivasküler dokusundaki afferent ve efferent sempatik sinirlerin kesintiye uğratılması, RDN'nin temelini oluşturur ve kontrolsüz, tedaviye dirençli hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncında önemli düşüşler sağlamıştır. Ancak, 2014 yılında, plasebo kontrollü SYMPPLICITY-3 HTN çalışmasında, RDN ile plaseboya kıyasla anlamlı bir kan basıncı azalması göstermeyince, RDN klinik araştırmaları neredeyse durmuştu. Bu yüzden 2018 ESC kılavuzunda cihaz bazlı tedavilerin, klinik ve randomize çalışmalarda güvenlik ve etkinliklerine ilişkin daha fazla kanıt elde edilene kadar, hipertansiyonun rutin tedavisinde kullanılması önerilmemişti (Sınıf III). Fakat SYMPPLICITY-3-HTN çalışmasında önemli BP düşüşünün olmaması daha sonra, innerve renal arterin proksimal lokasyonda (distal yerine) enerji verilmesine, inkomplet çevresel olmayan denervasyona, başlangıç ve tedavi aşamasında yüksek ilaç değiştirme oranlarına ve ilaç tedavisine uyum eksikliğine yorumlanmıştır. Sonuç olarak, Avrupa ve ABD'deki klinik konsensus konferansları; renal sinirlerin tam çevresel ablasyonunu sağlayan optimize edilmiş tekniklerin kullanılmasını, hastaların dahil edilmesi ve başlangıç (run-in) aşamasında katı kriterlerin uygulanmasını ve ilaç uyumunun bireysel olarak objektif bir şekilde ölçülmesini önermiştir. Bu doğrultuda ikinci nesil radyofrekans ve ultrason kateterlerini araştıran plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen daha yeni veriler, dirençli hipertansiyonu olanlar dahil, eş zamanlı tansiyon düşürücü ilaç kullanan ve kullanmayan geniş bir hasta yelpazesinde tansiyon düşürücü etki göstermiştir. Son zamanlarda Global Symplcity Kayıtlarından elde edilen uzun dönem non-randomize takip verileri, Spyral HTN-ON MED, ve RADIANCE-HTN SOLO gibi randomize kontrollü çalışmalar, endovasküler RDN'nin, kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda belirgin olmasa da anlamlı bir ofis ve ambulator kan basıncı düşüşüyle ilişkili olabileceğini göstermiştir. Tek merkezli açık etiketli bir çalışma, 10 yıla kadar süren kalıcı kan basıncı düşüşleri olduğunu öne sürmüştür RDN uygulanan hastaların geniş bir kayıt çalışmasında, kan basıncı düşüşü uzun süreliydi ve önemli güvenlik sorunlarından yoksundu. Bu veriler ayrıca RDN'nin potansiyel olarak önemli bir avantajını da vurgulamaktadır; bu müdahalenin kan basıncını düşürücü etkisinin 'sürekli' olabileceği ve bu yaklaşımı ilaç uyumu yetersiz olan hastalar için cazip hale getirebileceğidir. Bazı hastalar kronik olarak günlük ilaç almak yerine tek seferlik bir prosedürü tercih edebilir ve RDN isteyebilir. Bunun yanında RDN cihazları için geniş endikasyonlar onaylanmış olsa da, mütevazı kan basıncı düşürücü etkilere sahip klinik çalışmalarda nispeten kısa takip süresi ve kardiyovasküler hastalık sonuç çalışmalarının yokluğu göz önüne alındığında, RDN hipertansiyon için kuratif bir tedavi veya antihipertansif ilaçların tam bir alternatifi olarak düşünülmemelidir.

RDN etkinlik-maliyeti hakkında endişeler

RDN'nin kan basıncını düşürmedeki açık vaadine rağmen, dikkate alınması gereken bazı endişeler vardır. Birincisi, mevcut RDN kateter teknolojilerinin kan basıncını düşürme üzerindeki etkisi, invaziv bir işlem için nispeten mütevazidir (meta-analizler, ofis kan basıncı değerlendirmesinde yaklaşık 6 mmHg ve 24 saatlik ABPM'de 4 mmHg'lik plasebo-düzeltilmiş sistolik kan basıncı düşüşü bildirmektedir). Bu nedenle, RDN'nin ortalama kan basıncı düşürücü etkisi, standart kan basıncı düşürücü bir ilacın etkisinden fazla görünmemektedir. Buna göre, RDN yapılan birçok yetişkinin, işlem sonrası sürekli kan basıncı düşürücü ilaçlara ihtiyaç duyması muhtemeldir. İkinci olarak, RDN'nin maliyet-etkinliği tam olarak kanıtlanmamıştır. Mevcut RDN teknolojilerinin etkileri, standart bir kan basıncı düşürücü ilacına benzer olduğundan, işlemin çoğu hasta için maliyet-etkinliğinin kanıtlanabileceği bir senaryo görmek zordur. İstisna olarak kardiyovasküler olay riski çok yüksek olan ve dirençli hipertansiyon nedeniyle kontrol altına alınamayan kan basıncına sahip (ilaç kullanımına uyumsuzluk olsun veya olmasın) hastalar RDN için aday olabilir. Üçüncüsü, RDN'nin kardiyovasküler olayları azalttığını ve uzun-dönemde güvenli olduğunu gösteren yeterli güce sahip sonuç çalışmaları bulunmamaktadır. Gözlemsel raporlar RDN ile kardiyovasküler olay riskinin azalması arasında ilişkiler olduğunu öne sürmüş olsa da, bu gözlemsel verilerin önemli kısıtlılıkları vardır. Kan basıncının düşürülmesi genellikle kardiyovasküler fayda için iyi bir gösterge olsa da, bunun RDN için de geçerli olduğunun garantisi yoktur ve ayrıca, kan basıncından bağımsız hedef dışı etkiler, işlem sonrası kardiyovasküler ve diğer olumsuz olayları etkileyebilir. Böylece kardiyovasküler sonuç çalışmalarının eksikliği nedeniyle, RDN şu an Sınıf I

endikasyon eşiğine ulaşamamıştır. Dördüncüsü, sonuç verilerinin eksikliğiyle ilgili olarak, RDN'nin potansiyel olarak "sürekli" etkisi, geç komplikasyonlar ortaya çıkarsa ters tepebilir. Komplikasyonlara veya yan etkilere neden olan ilaçlar, bu tür sorunlar ortaya çıktığında kolayca durdurulabilir ve alternatif ilaçlarla değiştirilebilir; fakat bu durum RDN için geçerli değildir. Beşincisi, RDN işleminin, kardiyoloji bölümünün olağan kateterizasyon laboratuvarı iş akışları üzerindeki etkisi bazı endişelere yol açmaktadır. Özellikle, RDN prosedürlerinin, kardiyovasküler hastalık sonuçlarını azaltmada kanıtlanmış etkinliğe sahip diğer elektif prosedürlere zamanında erişimi geciktirmemesi önemlidir. Altıncı olarak, RDN işlemlerinin başarılı olup olmadığını ve böbreklerin denervasyona uğrayıp uğramadığını ve zamanla yeniden innerve olup olmadığını ölçmek için hala doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla bağlantılı olarak, RDN'ye yanıt verenler ve vermeyenler kavramı (ve yanıtın belirleyicilerinin, işlem için en uygun hastaları belirlemeye yardımcı olabileceği hipotezi) sorgulanmaktadır. İlaçlar da dahil olmak üzere tıbbi müdahaleler, doğal olarak bireyler arası yanıt değişkenliğine tabidir. Son olarak, hemen hemen tüm RDN çalışmaları, yalnızca sistolik ve diyastolik kan basıncında yükselme ve eGFR'nin en az 40 mL/min/1.73 m² olduğu hastaları içermiştir. İzole sistolik hipertansiyon veya ileri kronik böbrek hastalığı için RDN'nin faydası belirsizliğini korumaktadır. Ek olarak, çalışmalara yalnızca arter çapları 3 ile 8 mm arasında olan uygun renal anatomiye sahip hastalar dahil edilmiş, fibromusküler displazi, renal arter stenozu, renal stent ve renal arter anevrizması gibi önceden var olan renal arter anormalliklerinin varlığı ise dışlanmıştır. Dirençli hipertansiyonu olan hastalarda, RDN ile elde edilen SBP düşüşünün büyüklüğünün, 2 çalışmada dördüncü ajan olarak spironolakton eklenmesine göre daha düşük veya benzer olduğu gösterilmiştir; ancak, çalışmalardaki hastaların %10 ila %40'ı spironolaktonu tolere edememiştir. RDN'nin plasebo grubuna veya spironolakton ilavesine kıyasla kan basıncını düşürmedeki mütevazı etkileri göz önüne alındığında, RDN, optimal antihipertansif rejimlere karşı tolere edilemeyen yan etkiler geliştiren hipertansiyonlu yetişkinler için saklı tutulmalıdır. Hasta seçimi, klinik sonuçları maksimale çıkarırken potansiyel komplikasyonları minimize etmek için klinik çalışmalarda kullanılan şekilde yapılmalıdır.

RDN güvenliği

RDN'nin güvenliğiyle ilgili başlıca endişeler, uygulanan enerji nedeniyle arteriyel endotelyum, intima ve mediaya potansiyel hasar, kısa-dönemde renal arter diseksiyonu, kontrast-induced nefropati, uzun-dönemde de novo renal arter stenozu ve eGFR kaybının meydana gelmesidir. RDN sonrası, stentleme gerektiren renal arter stenoz/diseksiyon oranı %0,25-%0,5'tir. Uç yıla kadar olan uzun dönem takip verileri, hafif-orta derecede böbrek fonksiyonu azalmış hipertansiyonlu hastalarda beklenen oranların ötesinde böbrek fonksiyonunda kötüleşme olduğunu göstermemiştir. Dikkat çekici bir şekilde, bugüne kadar yapılan plasebo kontrollü çalışmalar, başlangıçta ciddi derecede azalmış böbrek fonksiyonuna sahip hastaları dışlamıştır.

Birinci ve ikinci nesil cihazlarla yapılan RDN çalışmalarında, femoral arter erişim prosedürlerinin olağan riskinin ötesinde, prosedürle ilgili ciddi güvenlik sinyalleri bildirilmemiştir. Bunun yanında şu ana kadar yapılan çoğu çalışmanın güvenlik sonuçları için yeterli güce sahip olmadığı ve RDN prosedürlerinden sonra majör kanama ve majör femoral arter vasküler erişim komplikasyonlarının kesin oranlarına ilişkin yayınlanmış meta-analiz verisi bulamadığı da belirtilmelidir. Klasik bilgi olarak femoral yolla yapılan koroner anjiyografide majör kanama ve majör femoral arter vasküler erişim komplikasyon oranı %1-%4 olarak bildirilmektedir fakat bazı çalışmalarda %5-%10 olarak da bildirilmiştir. Renal denervasyonu için radyal erişimi araştıran çalışmalar halen devam etmektedir.

RDN kararı ve RDN sonrası takipte nelere dikkat edelim?

Hastalarla birlikte karar alma sürecinde, kan basıncını düşürmenin prosedürel riskleri ve potansiyel kardiyovasküler faydaları konusunda fikir birliği sağlanması, sonucun hastanın beklentilerini karşılaması için çok önemlidir. RDN'ye kan basıncı yanıtının belirleyicileri, klinik çalışmalarda tutarlı bir şekilde gösterilememiştir. Klinik çalışmalarda, RDN uygulanan hastaların yalnızca %60 ila %70'inde ayakta ölçülen sistolik kan basıncında en az 5 mm Hg'lik anlamlı bir azalma görülmüştür. Renal arter hastalığının (stenoz, diseksiyon, renal stent) varlığı, prosedür için kontrendikasyon olarak kabul edilir. RDN'den sonra, müdahale gerektiren renal arter stenozu riskinin yılda yaklaşık %0,2 olduğu tahmin edilmektedir ve en yüksek risk ilk 6 ay içindedir. Bu nedenle, RDN sonrası noninvaziv görüntüleme yöntemleri (örneğin, dupleks Doppler, bilgisayarlı tomografi anjiyografi veya manyetik rezonans anjiyografi) kullanılarak renal arter stenozu veya diseksiyonu açısından izlem önerilir.

RDN endikasyonları

RDN için uygun hastalar; dirençli hipertansiyon veya kontrolsüz hipertansiyonda, sekonder hipertansiyon ve kontrendikasyonları taramak için uzman multidisipliner bir ekip tarafından yapılan değerlendirme sonrasında ve ortak karar alma sürecinin ardından; eGFR ≥ 40 mL/min/1.73m² olmak şartıyla, (i) Hastanede ölçülen sistolik kan basıncı (SBP) ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı (DBP) ≥ 90 mmHg olan, optimal dozlarda 4'ten fazla antihipertansif ilaç (ACEi/ARB +CCB +tiyazid tipi diüretikler ve MRA) almalarına rağmen kan basıncı hedef değere ulaşmamış dirençli hipertansiyonu olan hastalar, (ii) Hastanede ölçülen SBP ≥ 140 mm Hg ve DBP ≥ 90 mmHg olan ve tolere edilemeyen yan etkiler nedeniyle optimal dozlarda antihipertansif ilaç veya ek ilaç alamayan evre 2 hipertansiyonlu hastalar. RDN için 2024 ESC ve 2025 AHA kılavuzları tarafından öneri düzeyi şu an Sınıf IIb düzeyindedir. RDN düşünülen hipertansiyon hastalarda, medikal tedaviye devam etmeye kıyasla, kan basıncını düşürmenin faydaları ve olası işlem riskleri, hastaların beklentilerini karşılayan tedaviyi seçmelerini sağlamak amacıyla ortak karar alma sürecinin bir parçası olarak tartışılmalıdır.

RDN kontrendikasyonları

Nörojenik ortostatik hipotansiyon, gebelik, fibromusküler displazi, stentli renal arter, renal arter anevrizması, ciddi renal arter stenozu, bilinen böbrek veya adrenal sekretuvar tümörler.