

Erişkinlerde Hipertansiyon Tedavisinde Renal Denervasyon - ESC Hipertansiyon Konseyi ve Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Müdahaleler Birliğinin (EAPCI) Klinik Konsensusu

Dr. Hüseyin Aksoy

Erişkinlerde Hipertansiyon Tedavisinde Renal Denervasyon - ESC Hipertansiyon Konseyi ve Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Müdahaleler Birliğinin (EAPCI) Klinik Konsensusu

“Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)”

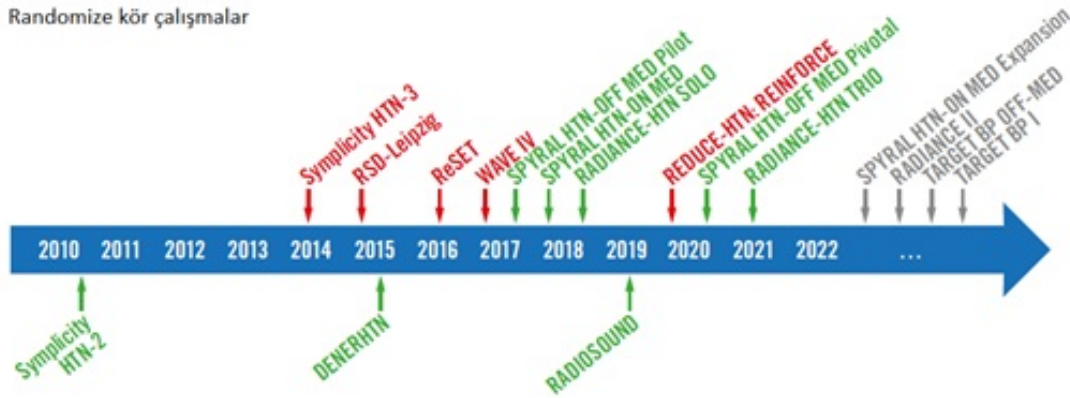
Yorumlayan: Dr. Hüseyin Aksoy

Link: Barbato, Emanuele, et al. "Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)." European Heart Journal 44.15 (2023): 1313-1330.

Giriş:

Hipertansiyon, en yaygın değiştirilebilir kardiyovasküler (KV) risk faktörleri arasında olmasına rağmen önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Kan basıncını antihipertansif ilaçlar kullanarak düşürmenin KV morbidite ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, hastalık farkındalığı ve kan basıncı kontrol oranları, özellikle düşük-orta gelirli ülkelerde ve yüksek gelirli ülkelerde ikamet eden düşük gelirli popülasyonlarda (özellikle bazı etnik kökenlerde) dünya çapında zayıf olmaya devam etmektedir.

Son 20 yıldır kontrolsüz hipertansiyonda ek tedavi seçenekleri olarak cihaz temelli tedaviler araştırılmaktadır. Bunlar arasında renal sempatik denervasyon (RSD) etkinlik ve güvenlik kanıtı en yüksek olan tedavi seçeneğidir. 2018 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzunda, yeterli randomize kontrollü klinik çalışma olmadığı için hipertansiyon için cihaz tabanlı tedavilerin rutinde kullanılmasını önerilmemektedir. 2018'den beri olan randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) ise tedavide yeni kanıtlar sağlamıştır (Şekil 1).



Şekil 1

Symplcity HTN-3 çalışmasında, 6 aylık takipte bir Sham grubu ile karşılaştırıldığında tek elektrotlu bir radyo frekans (RF) kateter sisteminin arteriyel kan basıncını (KB) düşürücü etkisi gösterilememiştir. Bu çalışmada sık ilaç değişiklikleri, operatörlerin sınırlı deneyimi, çoğu hastada eksik çevresel ablasyon yapılması çalışmanın metodolojik kısıtlılıklarıdır.

İkinci nesil Sham kontrollü RKÇ'lerde RF ve ultrason (USG) ile RSD yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu RKÇ'lerde antihipertansif tedaviye uyum, ilaçların kan ve idrardaki metabolitleri saptanarak değerlendirilmiştir. RSD'nin KB düşürücü etkisi ilaç uyumundan, doz şemasından, ilaçların farmakokinetik özelliklerinden bağımsız olarak 24 saat boyunca devam etmiş.

Japonya ve Kore Cumhuriyeti'nde son zamanlarda yayınlanmış olan REQUIRE çalışmasında, RSD ve Sham grupta 3 ayda benzer KB düşüşleri gözlenmiştir. Araştırma tasarımı ve yürütülmesindeki eksiklikler şu şekildedir: Beraberindeki antihipertansif ilaçlar standardize edilmemiştir, ilaç uyumu objektif olarak değerlendirilememiştir, tedaviyi yapan hekimler körlenmemiştir, evde ölçülen ile 24 saatlik ambulator KB değişiklikleri tutarsızdır.

Güvenlik:

Mevcut veriler ışığında uzmanlar, transfemoral arter girişim prosedürünün beklenen komplikasyon oranları (%1'den az) ve hastaların radyasyona maruz kalması dışında RSD ile ilişkili herhangi bir özel güvenlik endişesi belirtmemiştir. İşlemle ilgili akut komplikasyon olayları tablo 1'de özetlenmiştir.

Akut Komplikasyon	Önleyici Yönetim Stratejileri
Vasküler giriş yeri komplikasyonları, hematoma, fistül, psödoanevrizma, kanama	Ultrason eşliğinde ponksiyon, vasküler kapama cihazı kullanmak, kan basıncı kontrolü
Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı	İşlem öncesi yeterli hidrasyon, minimal hacimde kontrast verilmesi
Vasküler komplikasyonlar renal arter spazmı, diseksiyonu, distal perforasyon, intrakapsüler renal hematoma, renal arter stenozu/diseksiyonu, aortik diseksiyon, embolizasyon	Selektif olmayan abdominal aorta anjiyografi yapılması, hidrofilik kılavuz tellerden kaçınılması, uygun Renal sempatik denervasyon tekniği uygulanması, arter içine vazodilatör ajan enjeksiyonu, akut renal arter komplikasyonu sırasında uzun süre balon uygulamasına cevap vermeyen vakalarda uygun stent implantasyonu

Tablo 1

RF-RSD uygulanan 5.769 hastayı (10.249 hasta-yılı) içeren 50 çalışmanın meta-analizinde, renal arter stentleme için yıllık insidans oranı %0,2 gözlenmiştir; bu oran arteriyel hipertansiyondaki renal arter stenozunun insidansına benzerdir. 2.381 hastayı içeren 48 çalışmanın meta-analizinde, ortalama 9,1 aylık takipten sonra tahmini glomerüler filtrasyon hızında (GFR) önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

GFR'si <40 ml/dk/1.73 m² olan hastalar tüm Sham kontrollü çalışmaların dışında bırakılmıştır. Diğer bir kısıtlılık ise hastaların üç yılı aşan takiplerinin olmamasıdır.

Dayanıklılık:

RSD sonrası böbreklerin tekrardan fonksiyonel innervasyonuna ilişkin endişeler mevcuttur. Kronik böbrek yetmezliği olan hipertansif koyunlarda RSD'den 30 ay sonra renal sinirlerin kısmi olarak yeniden fonksiyon kazandığı rapor edilmiştir. Buna karşın domuz modellerinde kalıcı aksonal hasar ve sürekli renal noradrenalin seviyelerinde azalma gösterilmiştir.

Global SYMPPLICITY, SPYRAL HTN-ON MED ve RADIANCE-HTN SOLO çalışmalarından alınan uzun vadeli takip verileri, RSD'nin hipertansiyonlu hastalarda KB düşürücü etkinliğinin en az üç yıla kadar sürdüğünü göstermiştir.

Hasta Seçimi:

Dirençli hipertansiyon, uygun yaşam tarzı değişikliklerine ve maksimum tolere edilen dozlarda biri diüretik olmak üzere üçlü ilaç kombinasyonunun alınmasına rağmen, ofis dışı KB ölçümleriyle doğrulanmış kontrolsüz ofis KB ($\geq 140/\geq 90$ mmHg) olarak tanımlanır. Dirençli hipertansiyonun teşhisi, psödo dirençli hipertansiyonun ve başta primer hiperaldosteronizm, renovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı olmak üzere ikincil hipertansiyon nedenlerinin dışlanması gerektirir. Antihipertansif ilaca uyumsuzluk, KB kontrolünün önündeki en büyük engeldir ve kontrolsüz hipertansiyonu olan tüm hastalarda taranmalıdır.

RSD, GFR >40 ml/dak/1,73 m² olan ve kontrolsüz dirençli hipertansiyonu olan yetişkin hastalarda kullanılabilir.

RSD, antihipertansif ilaçları uzun vadede tolere edemeyen hastalarda veya RSD'yi tercih eden hastalarda olası bir tedavi seçeneği olabilir.

Yüksek riskli popülasyonlar (son evre böbrek hastalığı, miyokard enfarktüsü sonrası, kalp yetmezliği, kontrolsüz tip II veya tip I diyabet hastaları) Sham kontrollü RSD çalışmalarından çıkarılmıştır.

Merkez Seçimi:

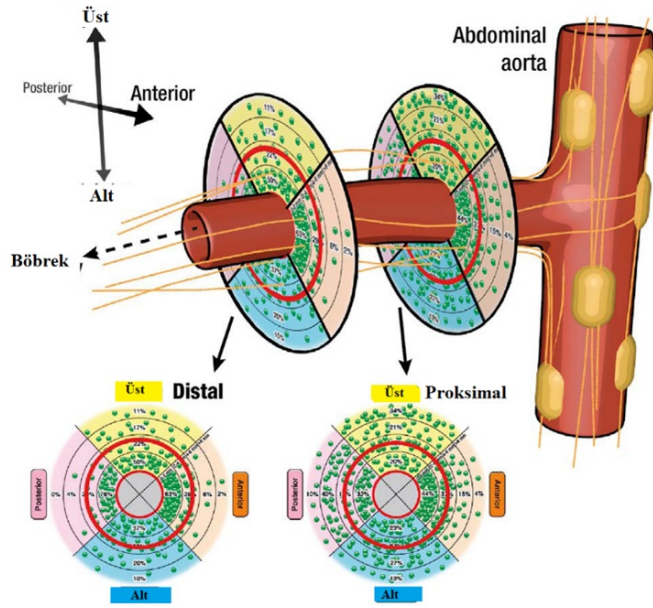
Hipertansiyon ve perkütan KV müdahaleler konusunda uzmanlardan oluşan multidisipliner hipertansiyon ekipleri endikasyonu değerlendirmelidir. Nitelikli RSD programı için merkezin hipertansiyon polikliniği, yataklı servisi, radyoloji bölümü, klinik ve hormon laboratuvarı, kateterizasyon laboratuvarı bulunmalıdır.

RSD'den önce selektif renal anjiyografi altın standarttır çünkü bilgisayarlı tomografik anjiyografi veya manyetik rezonans anjiyografi fibromusküler displazi gibi RSD'yi engelleyen bazı renal arter anormalliklerini gözden kaçırabilir.

İşlem Hazırlığı ve İşlem:

Hastalara kontrastlı işlem yapıldığı için yeterli hidrasyon uygulanmalıdır. İşlem sırasında aspirin yüklenmeli ve işlem sonrası 1 ay boyunca 75-100 mg idame günlük tedavi verilmelidir. Anestezi ve sedasyon için düşük doz opioid (1-3 mg morfin veya 1-2 mcg/kg fentanil intravenöz (i.v.) yoldan) ve benzodiazepin (midazolam 2-3 mg i.v. yoldan) uygulanabilir. Yan etkilerin yönetimi için naloksan ve flumazenil gibi ilaçlar bulunmalıdır. KB kontrolü için i.v. yoldan etkili ilaçlar bulunmalıdır (nitroprussid, urapidil, nitrogliserin, fentolamin gibi.)

Günümüzde renal sinirlerin ablasyonunda işlem esnasında etkinliği gösterilmiş, kolay uygulanabilen bir klinik gösterge bulunmamaktadır.



Şekil 2: Çevresindeki sinirlerle birlikte renal arterin şematik gösterimi. Sempatik sinir lifleri abdominal ganglionlardan kaynaklanır ve damarın distaline doğru konik olarak uzanır. Altta daireler sinirlerin toplam sayısının segment başına yüzdesine göre sınıflandırılmış sinir dağılımını gösterir.

Radio Frekans ve ultrason temelli renal sempatik denervasyon kateterlerin Özellikleri:

	Symplicity Spyral RF	Paradise USG
Anatomik Uygunluk Kriterleri	3-8 mm çaplı arterlere erişebilir.	3-8 mm çaplı ana renal artere erişebilir.
Girişim Yeri	6 F femoral girişim	7 F femoral girişim
Kullanılan Tel	Ekstra support tel veya tortiyoz anatomilerde buddy wire tekniği kullanılabilir.	Ekstra support tel veya tortiyoz anatomilerde buddy wire tekniği kullanılabilir.
Ablasyon Bölgeleri	Ana renal arter ve dalları	Ana renal arter Her artere 2-3 ablasyon yapılmalıdır. Kateter boyutu ve ablasyon yeri işlem öncesi BT/MRA ile planlanmalı ve işlem öncesi renal anjiyografi yapılmalıdır.
Arteriyel Duvar Teması	Damar duvarı ile RF elektrodunun uygun teması sağlanmalıdır, enerji verildiğinden emin olunmalıdır (en az 45sn, ideal 60sn)	Balon şiştikten sonra renal arterin tam tıkanmış olduğundan emin olunmalıdır.

Süresi	Aynı anda 4 noktada ablasyon (En az 45 sn, ideal 60 sn)	Her ablasyon için 7 sn
--------	---	------------------------

Tablo 2: F: french; RF: radyofrekans; BT: bilgisayarlı tomografi; MRA: manyetik rezonans anjiyografi

Kardiyovasküler Mortalitenin ve Morbiditenin Değerlendirilmesi

Birinci basamak ajanlar ölümcül ve ölümcül olmayan olayları azaltmaktadır. Diğer antihipertansif tedaviler (egzersiz, metabolik cerrahi, mineralokortikoid reseptör antagonistleri, klonidin, moksonidin, doksazosin, minoksidil ve hidralazin gibi) KB'nı düşürmesine rağmen bu ajanların KV sonuçlar üzerindeki etkileri prospektif olarak araştırılmamıştır. KB'nın düşürülmesi KV morbidite ve mortalite için kabul edilen bir öngördücüdür.

RSD sonlanım çalışmalarının; karıştırıcı faktörlerin olması (uyumdaki değişiklikler, yaşam tarzı değişikliği, vb.), çalışmaların pahalı olmaları, uzun süreli takip (>3 yıl) gerektirmesi nedeniyle yürütülmesi zordur.

Birkaç gözlemsel çalışmayı içeren bir meta-analizde, RSD'nin hipertansiyon aracılı organ hasarını iyileştirebileceği (sol ventrikül hacminde gerileme, diyastolik fonksiyonlarda iyileşme yapabileceği) gösterilmiştir.

Hipertansiyon Dışındaki Endikasyonları

RSD, artan sempatik sinir sistemi aktivitesi ile ilişkili hastalıklarda da tamamlayıcı tedavi olarak araştırılmaktadır. Paroksizmal atriyal fibrilasyonu ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda, pulmoner ven izolasyonu (PVI) ile birlikte RSD, tek başına PVI ile karşılaştırıldığında atriyal fibrilasyon (AF) nüksünü azaltmaktadır.

Cevaplanmayı Bekleyen Sorular

1. Yüksek KB dışında, araştırılan hasta özelliklerinin, hemodinamik parametrelerin veya biyobelirteçlerin hiçbirisi tedavi yanıtı için tutarlı bir öngörücü olarak tanımlanmamıştır.
2. Başarılı RSD'yi intraprosedürel olarak doğrulamak için basit ve güvenilir bir yöntem yoktur.
3. Kalıcı kontrolsüz hipertansiyonu olan bireylerde tekrar RSD uygulanmasının yararlılığı araştırılmamıştır.
4. Henüz transradial RSD için özel bir kateter sistemi ticari olarak mevcut değildir.
5. Böbrek dışındaki organların sempatik denervasyonunun değeri belirsizdir ve araştırılması gerekmektedir.
6. RSD için iyi tasarlanmış maliyet etkililik çalışmaları eksiktir.

Sonuç:

Arteriyel Hipertansiyon Yönetimi için 2018 ESC/ESH Kılavuzundan sonra, RF ve ultrason RSD'nin güvenliğini ve KB düşürücü etkinliğini gösteren, yüksek metodolojik kalitede birkaç Sham kontrollü çalışma yayınlandı. RSD, ambulator KB ölçümleri ile doğrulanan kontrolsüz dirençli hipertansiyonu olan erişkin hastalarda alternatif bir tedavi seçeneğidir. RSD ayrıca, antihipertansif ilaçlara uyumsuz seçilmiş hastalarda da kullanılabilir.