

Stanovisko Evropské společnosti pro hypertenzi k renální denervaci 2021

Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al.; members of the ESH Working Group on Device-Based Treatment of Hypertension. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens* 2021;39:1733–1741.

V roce 2018 vyšlo stanovisko Evropské společnosti pro hypertenzi,¹ které velmi opatrně konstatovalo, že klinické důkazy, jež by renální denervaci (RDN) podpořily jako účinnou metodu snížení tlaku, jsou konfliktní a že použití instrumentálních metod nelze doporučit pro rutinní léčbu hypertenze kromě klinických a randomizovaných studií, dokud nebudou další důkazy o jejich bezpečnosti a účinnosti. Už tři roky poté pracovní skupina pro instrumentální léčbu hypertenze, součást Evropské společnosti pro hypertenzi, považovala za vhodné vydat aktualizované stanovisko na podkladě nových studií (**tab. 1**). Toto stanovisko vychází v *Journal of Hypertension* jako aktuálně komentovaný článek.

Stanovisko se věnuje následujícím tématům:

Vliv renální denervace na aktivitu sympatiku: Renální denervace zmírňuje nebo zcela přerušuje aferentní i eferentní signalizaci mezi centrálním nervovým systémem a ledvinami, která probíhá přes sympatikus. Jak bylo prokázáno na zvířecích modelech i ve studiích na lidech, následně se snižuje centrální aktivita sympatiku, což je mechanismus, který snižuje krevní tlak jak přímo, tak potlačením sekrece reninu.

Účinnost na snížení krevního tlaku: Randomizované studie první generace, které ukončila studie SYMPPLICITY HTN-3, neprokázaly primární účinnost. Vzhledem k četným metodickým chybám, jež byly studii vytýkány, byla svolána konference pro klinický konsenzus v instrumen-

tálních metodách léčby hypertenze. Konala se již třikrát a publikovala svá doporučení, na jejichž základě se zlepšilo instrumentarium tak, aby ablace zahrnovala celý obvod renální tepny, zpřísnila se kritéria zařazování pacientů a vstupní fáze studie, stejně jako analýza adherence k medikaci.

V poslední době byly publikovány výsledky studií druhé generace, kterých bylo celkem pět dokončeno a publikováno.^{2–6} Všechny studie používaly buď radiofrekvenční, nebo ultrazvukovou metodu denervace a výsledky všech byly celkem podobné. U všech byl v kontrolní skupině zaznamenán jen minimální pokles tlaku. Ve skupině s intervencí byl během 24hodinového monitorování zjištěn pokles systolického tlaku o 4,7–9,0 mm Hg a pokles diastolického tlaku o 3,7–6,0 mm. Pokles byl zaznamenán, i pokud šlo o noční tlak, a byl potlačen i ranní vzestup tlaku. V ordinaci došlo ve zmiňovaných studiích ke snížení systolického tlaku o 9,0–10,8 mm Hg a k poklesu diastolického tlaku o 5,0–5,5 mm Hg. V tomto směru lze tedy uzavřít, že RDN konzistentně snižuje krevní tlak u hypertoniků s mírnou až střední i závažnou hypertenzí, a to samostatně i v kombinaci s antihypertenzními léky.

Trvalost antihypertenzního účinku RDN: Tento účinek nebyl v dosavadních studiích dostatečně prokázán. Pouze studie RADIANCE-HTN SOLO uváděla výsledky po 12 měsících sledování. Navíc ve všech studiích bylo povoleno po určité době přidávat další medikaci jak v pla-

TAB. 1 Stanovisko 2021 (překlad z komentovaného článku)

- Na základě konzistentních výsledků klinických studií s kontrolou zaslepené procedury představuje renální denervace možnost léčby hypertenze založenou na důkazech, spolu se změnami životního stylu a léky na snižování tlaku.
- Renální denervace rozšiřuje terapeutické možnosti, jak zvládnout základní cíl léčby hypertenze, tedy efektivně snížit zvýšený krevní tlak a dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku.
- Renální denervace je považována za bezpečnou endovaskulární metodu bez významných krátkodobých nebo dlouhodobých nežádoucích účinků podle dat, která jsou k dispozici za tři roky sledování.
- Renální denervace je alternativní nebo aditivní, nikoliv konkurenční léčebnou strategií.
- V klinické praxi se doporučuje strukturovaný postup pro zařazení renální denervace do klinické praxe.
- Pacientova prognóza a preference, stejně jako pacientovo stadium hypertenzní nemoci a jeho komorbidit by měly vést k individualizované strategii ve sdíleném procesu rozhodování, který důkladně zvažuje různé možnosti léčby včetně renální denervace.

cebové, tak v aktivní větvi. Ve studii RADIANCE-HTN SOLO po 12 měsících nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma větvemi v krevním tlaku, ale pacienti po RDN měli signifikantně méně léků. V mezinárodním registru Global SYMPPLICITY Registry (GSR; n = 2 652, tři roky sledování) byl tlak snížen celkově o 8,9 mm Hg (systolický tlak, 24hodinové měření) a u rezistentní hypertenze o 8,7 mm Hg. Systolický tlak v ordinaci byl nižší o 14,8 mm Hg. Za tři roky nebylo pozorováno oslabování účinku. V souhrnu tedy data ukazují, že antihypertenzní efekt RDN je u lidí dlouhodobý, ale spolehlivé sledování máme k dispozici pouze za tři roky. Případná reinervace tedy nebrání dlouhodobému účinku.

Zlepšuje renální denervace kardiovaskulární výsledek? Závislost výskytu kardiovaskulárních příhod na krevním tlaku je obecně známa, stejně jako pokles počtu srdečních a kardiovaskulárních příhod po snížení tlaku medikamentózně. Pro RDN není k dispozici žádná studie, která by toto zkoumala, ani žádná v současné době neprobíhá. Byly provedeny odhady pomocí metaregresní analýzy z registru GSR, kde relativní snížení rizika vyšlo 26 % pro kardiovaskulární příhody a 34 % pro cévní mozkové příhody. Autoři z toho dovozují, že na základě těchto odhadů by měla být renální denervace považována za antihypertenzní léčebný postup, který snižuje tlak a zlepšuje kardiovaskulární prognózu pacientů.

Bezpečnost renální denervace: Periprocedurální komplikace byly velmi řídké a nelišily se mezi aktivní a kontrolní větvi. Riziko stenózy renální arterie, které by vyžadovalo intervenci, bylo popsáno kolem 0,2 % v metaanalýze zahrnující 50 studií a 5 769 pacientů. Ze samotných randomizovaných studií nevyšel žádný signál týkající se bezpečnosti.

Pokud jde o renální funkci, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) nižší než 40–45 ml/min/1,73m² byla vylučujícím kritériem v randomizovaných studiích. Pilotní studie u pacientů s nižší glomerulární filtrací sice nenašla ani u těchto nemocných vyšší riziko, ale zařazených pacientů bylo málo na to, aby se daly vyvozovat obecné závěry.

V souhrnu lze tedy říci, že kromě malého množství komplikací femorálního přístupu (hematom, aneurysma) žádné akutní nežádoucí příhody nebyly v randomizovaných studiích pozorovány. Autoři tedy uzavírají, že RDN je dobře tolerovaná endovaskulární intervence.

RDN a otevřené otázky: Zatím nejsou známy žádné prediktory odpovědi individuálního pacienta na RDN. Zdá se také, že pacienti s izolovanou systolickou hypertenzí mají menší odpověď. Některé menší studie popisují arteriální tuhost jako prediktor horší odpovědi na RDN. Žádné další prediktory nebyly spolehlivě ověřeny.

Není vyřešena otázka, zda výběr technologie má vliv na výsledek RDN. V současné době se používá radiofrekvenční energie a endovaskulární ultrazvuk. V testování je Peregrine Catheter System, který perivaskulárně injikuje alkohol. Tento systém zatím nemá výsledky studií kontrolovaných zaslepenou procedurou, ale tyto studie již probíhají (TARGET BP OFF-MED a TARGET BP-I). Lepší výsledky přináší denervace hlavních arterií a postranních větví, stejně jako akcesorních renálních arterií. V souhrnu lze říci, že se v současné době vynakládá velké úsilí ke zjištění klinických prediktorů účinnosti RDN a k výběru pacientů, kteří budou z metody nejvíce profitovat. Doporučuje se otevřený přístup ke všem individuálním databázím různých studií, aby bylo možno tyto prediktory určit na základě metaanalýz založených na pacientech.

Přístup k renální denervaci v klinické praxi: K zavedení bude nutné zabudování výsledků zmíněných studií do doporučených postupů léčby hypertenze. Je nutný souhlas regulačních úřadů a následné vyjednávání úhrady pojišťovnami. Náklady na léčbu hypertenze a jejích komorbidit se mezi evropskými zeměmi liší, takže poměr nákladů a efektivity je nutné stanovit v každé zemi zvlášť. Je nutné přísně určit kvalifikaci center. Návod nabízí souhlasný postup německé kardiologické, nefrologické a hypertenziologické společnosti.

Důležitou složkou je i přístup pacientů a lékařů k metodě renální denervace. U lékařů je obvykle rozhodující stadium hypertenze a množství léků, pacienti se mohou rozhodovat na základě svých osobních zkušeností s léky a jejich nežádoucími účinky.

V souhrnu je doporučován strukturovaný postup v indikaci RDN. Protože názory poskytovatelů péče, lékařů a pacientů mohou být protichůdné, doporučuje se standardizovaný postup rozhodování o optimální léčbě hypertenze, včetně RDN (**tab. 2**).

TAB. 2 **Mezery v dosavadních informacích (překlad z komentovaného článku)**

- ! Prediktory odpovědi tlaku na renální denervaci
- ! Prediktory procedurální účinnosti RDN
- ! Přímé srovnání různých ablačních technologií
- ! Dlouhodobá účinnost snížení krevního tlaku a bezpečnost delší než tři měsíce
- ! Bezpečnost u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací < 45 ml/min/1,73 m²
- ! Randomizované studie u komorbidit (např. chronické onemocnění ledvin, fibrilace síní, srdeční selhání)
- ! Analýza poměru nákladů a účinku založená na předběžných studiích
- ! Perspektivy pacientů, terapeutické preference a kvalita života

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Není úplně obvyklé měnit stanoviska odborných společností po několika málo letech. Přestože jsem v článku nenašla nic, co by nebylo založeno na dostupných důkazech, považuji za nutné upozornit na následující fakta: Téměř všichni autoři stanoviska se podíleli na citovaných studiích. Navíc udávají v „disclosures“ i nějaké další placené kontakty s firmami, které jsou angažovány ve vývoji a výrobě instrumentária pro renální denervaci (ReCor, Medtronic a/nebo Ablative Solutions). Je samozřejmé, že stanoviska by měly vypracovávat osobnosti, které mají zkušenosti, nejlépe osobní, s posuzovaným postupem, ale je potřeba mít na paměti, že v tomto případě se nemusí nutně jednat o osobnosti nezaujaté.

Pokud jde o renální denervaci, názory na ni se od jejího prvního klinického použití měnily poměrně rychle. První nerandomizované studie vyvolaly příval nadšení. Po provedení randomizovaných studií, které neprokázaly lepší výsledky proti medikamentózní léčbě, zájem nejenže prudce opadl, ale metoda byla prakticky zavržena.

Komentovaný článek je projevem druhé vlny vzestupu zájmu po dokončení studií kontrolovaných zaslepenou procedurou. Tyto studie používají dvě různé metody denervace, ale mají velmi podobné výsledky, takže se dá předpokládat, že zjištěné změny jsou skutečně výsledkem RDN a že jsou v různých studiích konzistentní.

Přestože účinnost renální denervace lze těmito studiemi mít za prokázanou, rozdíly oproti kontrolní skupině v jednotlivých studiích jsou v řádu pouze jednotek mm Hg. S delším odstupem od výkonu se obvykle tlak v obou skupinách příliš neliší a u pacientů bez intervence je rozdíl pouze v množství podávaných léků. Pokud je RDN kombinována s medikamentózní

léčbou, je problémem i nízká adherence pacientů k předepsané medikaci, což ztěžuje porovnání. To je ale paradoxně jednou z podstatných výhod RDN pro reálný život, protože provedení výkonu eliminuje vliv non-adherence na léčbu, a to dlouhodobě.

Snížení morbidity a mortality po RDN je v komentovaném stanovisku pouze odhadováno ze snížení krevního tlaku a není podloženo přímými důkazy, které ovšem nejsou k dispozici. Jednotlivé studie jsou malé a krátkodobé na to, aby mohly vůbec tyto výsledky hodnotit, bude tedy třeba metaanalýzy nebo dlouhodobých hodnocení z registrů.

Pokud jde o bezpečnost, studie kontrolované zaslepenou procedurou skrývají další paradox: protože i kontrolní skupina je vystavena katetrizaci renální žíly, komplikace vpichu do v. femoralis se budou jistě vyskytovat u obou skupin a intuitivně mezi nimi nebude příliš velký rozdíl. To však nic neříká o bezpečnosti RDN, protože pacient léčený medikamentózně by nebyl takovému riziku vůbec vystaven. Komplikací však bylo popsáno pouze minimum, a riziko je tedy pravděpodobně přijatelné.

Jak přiznávají sami autoři stanoviska, zatím neexistuje spolehlivá možnost předpovědět, zda u konkrétního pacienta bude RDN mít klinicky významný účinek. Na rozdíl od léků, které je možno snadno vysadit a nahradit jinými, RDN je postup nevratný. Někteří jedinci tak budou vystaveni pouze rizikům, aniž by z metody měli prospěch.

Pokud jde o zavedení do praxe, doporučení nebo stanovisko odborné společnosti je prvním předpokladem pro to, aby příslušné regulační úřady výkon povolily v klinické praxi a následně byla metoda případně hrazena pojišťovnami. Přesto by podle mého názoru některé závěry z komentovaného článku měly být formulovány s větší opatrností.

LITERATURA

- Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. *J Hypertens* 2018;36:2042–2048.
- Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018;391:2335–2345.
- Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet* 2021;397:2476–2486.
- Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020;395:1444–1451.
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017;399:2160–2170.
- Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018;391:2346–2355.