



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
STUDI DI DOTTORATO DI RICERCA XXIX CICLO
IN BIOMEDICINA TRASLAZIONALE
COORDINATORE PROF. LORENZO MALATINO

Dott.ssa Alessia Giaquinta

STUDIO CLINICO ETNA PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE
ARTERIOSA RESISTENTE IN PAZIENTI CON TRAPIANTO DI RENE
MEDIANTE L'UTILIZZO DI UN DISPOSITIVO MEDICO DENOMINATO
BAROSTIM NEO.

TESI DI DOTTORATO

Tutor: Prof. Pierfrancesco Veroux

ANNO ACCADEMICO 2016 - 2017

Abstract

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti trapiantati. In particolare, l'ipertensione arteriosa è la più frequente complicanza post-trapianto. La BAT (Baroflex Activation Therapy) si è dimostrata efficace nel ridurre la pressione arteriosa refrattaria nei pazienti trapiantati di rene, mantenendo un filtrato glomerulare stabile nel tempo, anche se non esistono dati in letteratura sul suo utilizzo nei suddetti pazienti.

Scopo dello studio è verificare la sicurezza e l'efficacia del dispositivo Barostim Neo nei pazienti trapiantati di rene con ipertensione arteriosa refrattaria alla terapia farmacologica.

Pazienti e metodi: 8 pazienti arruolati in cui è stato impiantato il device "Barostim Neo".

Risultati: in 7 pazienti si è osservato una riduzione della pressione arteriosa in un paziente la normalizzazione.

Conclusione: il nostro studio ha documentato per la prima volta che l'impianto del Barostim Neo, ha un profilo di sicurezza ottimale anche nei pazienti trapiantati di rene, nei quali ha dimostrato di normalizzare e/o ridurre i valori pressori e di mantenere la funzionalità del rene trapiantato.

Oggetto dello studio

Valutare la sicurezza e l'efficacia del dispositivo "Barostim Neo™" nel trattamento di pazienti trapiantati di rene con ipertensione arteriosa refrattaria alla terapia medica farmacologica "best medical therapy".

Disegno dello studio

Studio Clinico no profit. Prospettico, post Market.

Nella seduta del 10 Dicembre 2013 Il Comitato Etico Aziendale ha espresso parere favorevole allo svolgimento dello studio in oggetto. (Fig. 1)

Azienda Ospedaliero-Universitaria
"Policlinico-Vittorio Emanuele" Catania
Comitato Etico

Presidio Ospedaliero Policlinico "G. Rodolico"
Via Santa Sofia 78 – 95123 Catania

Prot. n. 178 del 16 dicembre 2013

Chiar.mo Prof. Pierfrancesco Veroux
Centro Trapianti d'Organo
SEDE

e p.c. Al Direttore Generale
Dr. Antonio Lazzara
SEDE

OGGETTO: Studio clinico No-Profit prot. ETNA

"Studio clinico ETNA per il trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente in pazienti con trapianto di rene mediante l'utilizzo di un dispositivo medico denominato Barostim Neo".

(Protocollo registrato al n. 720 del Registro delle Sperimentazioni)

Si comunica che nella seduta del **10 dicembre 2013** il Comitato Etico ha espresso all'unanimità **PARERE FAVOREVOLE** allo studio in oggetto.

Documentazione esaminata:

- Lettera di richiesta dello sperimentatore del 19 novembre 2013
- Dichiarazione pubblica sul conflitto di interesse dello sperimentatore
- Protocollo di studio v. 16/11/2013
- Sinossi
- Consenso informato
- Scheda CRF
- Scheda tecnica e marchio CE del dispositivo
- Delibera autorizzazione in gara n. 1173 del 07 ottobre 2011

Il Presidente
(Prof. Matilde Amico-Roxas)



Fig. 1

Primo studio al mondo di impianto del dispositivo nei pazienti trapiantati.

Background

Le patologie cardiovascolari sono una delle cause non immunologiche più frequenti di perdita del graft e la principale causa di mortalità nei pazienti trapiantati di rene, anche in quei pazienti con normale funzionalità dell'organo trapiantato.¹

La pressione arteriosa sistemica del ricevente infatti è strettamente correlata con la sopravvivenza, in termini di funzionalità, dell'organo trapiantato.

Si definisce **ipertensione resistente o refrattaria** una situazione clinica in cui non si raggiungono i valori di pressione arteriosa (PA) previsti dalle linee guida, che sono <140/90 mmHg per la popolazione generale e <130/80 mmHg per i soggetti con diabete e malattie renali, nonostante l'uso di almeno tre farmaci, usati ai dosaggi massimi previsti, e tra i quali vi sia un diuretico.

Recenti studi hanno dimostrato che i pazienti trapiantati di rene hanno un tasso di mortalità inferiore rispetto a quelli che permangono in trattamento emodialitico. Il minor tasso di eventi avversi maggiori nei pazienti trapiantati è principalmente dovuto a una minore incidenza di complicanze cardiovascolari.³

Tra le malattie cardiovascolari, l'ipertensione arteriosa rappresenta la più frequente patologia nei pazienti in emodialisi ma anche in circa il 70% dei trapiantati di rene nei quali la terapia farmacologica ha sovente una modesta efficacia.

Uno studio monocentrico ha infatti dimostrato che solo il 5% dei pazienti trapiantati erano normotesi ed il 30% presentava ipertensione notturna.

Dato che l'ipertensione arteriosa ha un impatto negativo sulla funzionalità e sulla sopravvivenza dell'organo trapiantato e dei pazienti trapiantati, un suo corretto controllo è uno dei principali obiettivi della terapia post trapianto.

Nei pazienti con ipertensione refrattaria pertanto è mandatorio considerare un approccio terapeutico alternativo.

I barocettori carotidei sono notoriamente correlati al controllo della pressione arteriosa sistemica.⁴

In recenti studi è stato documentato che la stimolazione elettrica dei barocettori carotidei (Baroreflex Activation Therapy- BAT) è in grado di ridurre la pressione arteriosa nei pazienti refrattari a terapia farmacologica, grazie anche alla sua influenza sul sistema nervoso autonomo, cardiaco, vascolare e sul sistema renina-angiotensina-aldosterone.⁵

Le afferenze sensitive dei barocettori carotidei decorrono nel nervo glossofaringeo mentre quelle aortiche percorrono il nervo vago per raggiungere il nucleo del tratto solitario del midollo allungato. Le fibre efferenti del SNC sono delle fibre simpatiche che raggiungono il cuore, i vasi, ma anche fibre parasimpatiche solo per il cuore.

La regolazione del tono simpatico e parasimpatico permette uno stretto ed immediato controllo della pressione arteriosa (Fig. 2)

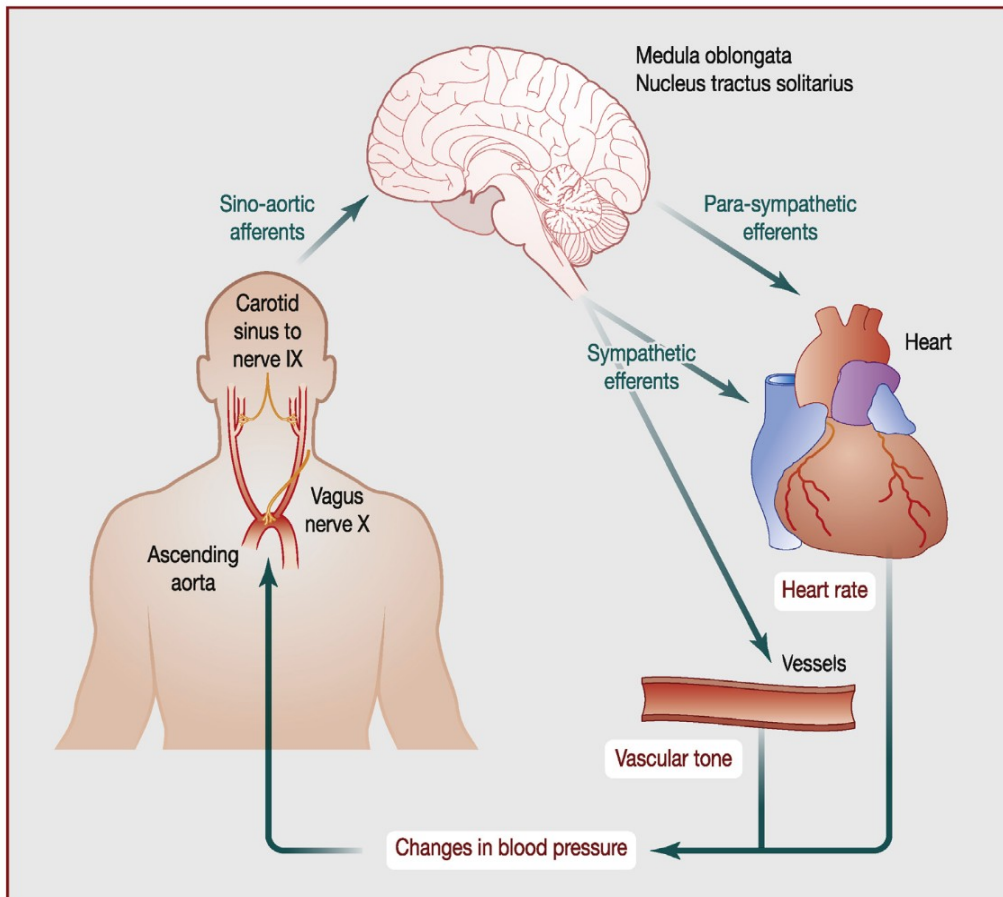


Fig. 2

Dispositivo

Il dispositivo oggetto dello studio è un sistema di attivazione dei barocettori carotidei denominato “Barostim Neo™” (CVRx, Inc. Minneapolis-Minnesota-USA), con marchio CE per il trattamento dell’ipertensione refrattaria e lo scompenso cardiaco. (Fig. 3)



Fig. 3

Specifiche tecniche del Barostim Neo

Il sistema NeoTM include i seguenti componenti:

1. **Generatore di impulsi impiantabile, IPG**, che contiene una batteria e circuiti in un involucro a chiusura ermetica. Controlla ed eroga ai barocettori l'energia di attivazione attraverso la derivazione per seni carotidei. (Fig. 4)

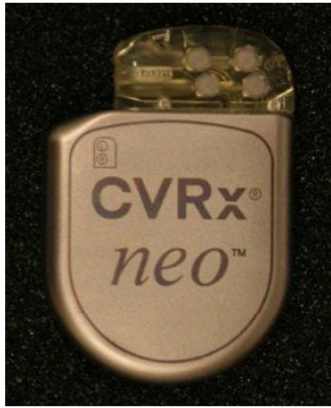


Fig. 4

2. **Derivazione per seni carotidei**, che conducono l'energia di attivazione dall'IPG ai barocettori situati nel seno carotideo (Fig. 5)



Fig. 5

Il precedente dispositivo si avvaleva dell'azione di 2 elettrodi applicati al seno carotideo.

3. **Sistema di programmazione** comprendente interfaccia di programmazione , software di programmazione e computer. (Fig. 6)

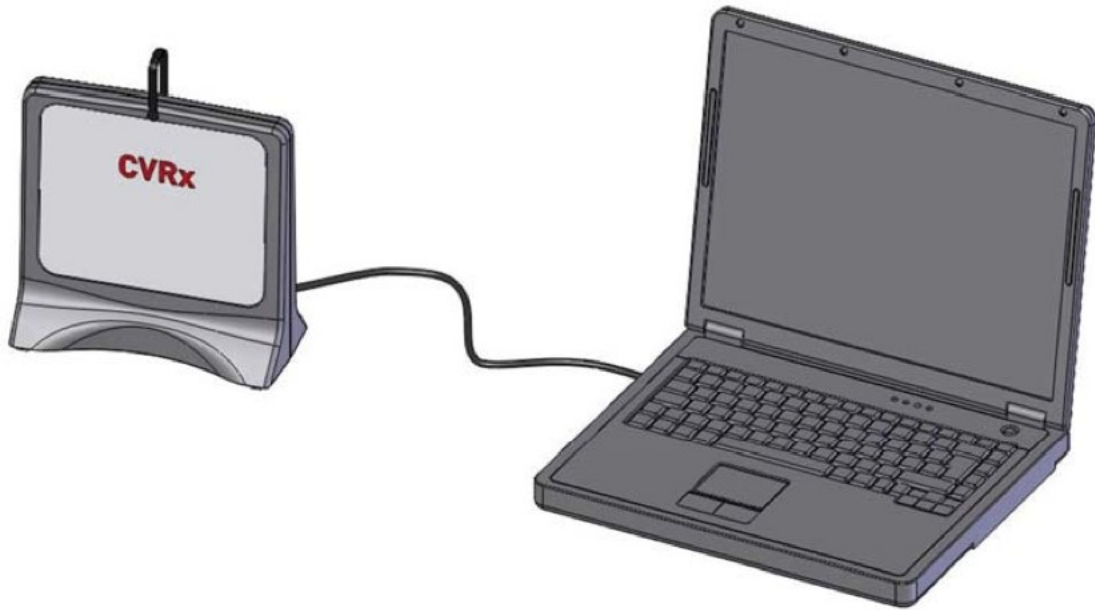


Fig. 6

Obiettivo Primario

Il primary endpoint dello studio è di documentare l'efficacia del dispositivo Barostim Neo nel ridurre i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica di almeno il 30% rispetto ai valori pre-impianto.

L'andamento pressorio è stato documentato a 3, 12 e 24 mesi dalla procedura di impianto

Obiettivi secondari

1) Mortalità e eventi avversi maggiori, valutati a 1, 12 e 24 mesi dalla procedura di impianto, definiti come:

- Libertà da mortalità correlata al dispositivo ed alla procedura di impianto
- Libertà da complicanze periprocedurali, definite come: trombosi del vaso target, necessità di reintervento, sanguinamento, lesione della carotide o

della vena giugulare interna, infezioni severe nel sito d'impianto, ipotensione severa e bradicardia.

- 2) Libertà dalla progressiva disfunzione del rene trapiantato, definita come: riduzione della clearance della creatinina >10% per anno
- 3) Riduzione della terapia antipertensiva
- 4) Corretta attivazione del dispositivo dopo l'impianto

Popolazione oggetto dello studio

Sono stati arruolati pazienti già sottoposti a trapianto di rene da donatore cadavere ed ipertensione arteriosa refrattaria alla "best medical therapy" .

Le seguenti caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti : età, sesso, diabete mellito, ESRD (GFR <40 ml/min), ipertensione, fumo, patologia cardiovascolare, la procedura di impianto e i dati relativi al Follow up sono state inseriti in un database dedicato.

La durata dello studio era stata fissata in 54 mesi

- 18 mesi per l'arruolamento dei pazienti
- 36 mesi per il follow-up

Al momento sono disponibili i dati di 7 pazienti con FU a 24 mesi. Tutti i pazienti hanno firmato idoneo consenso informato ed avevano caratteristiche adeguate ai criteri d'impianto del Barostim

Criteri d'inclusione

- Età >18 anni
- Pazienti con documentata diagnosi d'ipertensione arteriosa refrattaria a terapia medica (almeno 3 farmaci antipertensivi incluso il diuretico)
- Pressione arteriosa sistolica >160 mmHg
- Pazienti sottoposti a trapianto renale con funzionalità renale stabile negli ultimi 6 mesi, valutata mediante la clearance della creatinina, creatinina sierica e proteinuria nelle 24 ore

Criteri di Esclusione

- Fallimento d'impianto del dispositivo
- Fallimento di attivazione del dispositivo
- Bradiaritmie cardiache sintomatiche
- Stenosi carotidea >50%
- Biforcazioni carotidiche situate al di sopra della mandibola
- Collo ostile
- Rischio clinico elevato per la chirurgia open
- No compliance alla terapia antipertensiva
- Elevata probabilità di mancata partecipazione ai follow-up

Requisiti procedurali e Tecnica d'impianto

La procedura d'impianto del dispositivo Barostim richiede una particolare tecnica di anestesia generale, come definito nel documento 900069-001: NEO Baroflex Activation Therapy System Reference Guide (vedi appendice).

La durata media dell'intervento è di circa 20 minuti. Viene inserito sull'avventizia della carotide, in prossimità del barocettore un elettrodo che viene collegato ad un apparecchio generatore di impulsi, inserito in una tasca sottocutanea, sopraclaveare. Prima che l'elettrodo venga fissato definitivamente mediante sutura, si effettuano una serie di prove, variando frequenza, ampiezza e voltaggio, che permettono di identificare la regione bulbare più sensibile agli impulsi in termini di range di riduzione intraoperatoria dei valori pressori. E' possibile regolare dall'esterno mediante l'invio di impulsi i parametri relativi agli impulsi da inviare.

Tutti i pazienti sono stati dimessi il giorno successivo all'intervento con il dispositivo acceso e programmato con un settaggio minimo (60 ms–3.0 mA–40 pps). Di solito sono necessari circa tre mesi per ottenere un'attivazione ottimale. Tuttavia è stato necessario uno stretto monitoraggio del paziente al fine di ottenere la massima efficacia con i più bassi parametri di attivazione. (Fig. 7)

Tabella 1. Impostazioni dei parametri del sistema Neo		
Parametro	Descrizione	Intervallo di valori
Percorso	Specifica la posizione degli impulsi erogati durante la terapia.	Derivazione sinistra, destra, entrambe
Durata dell'impulso	Definisce la durata dell'impulso erogato. Il parametro può essere configurato individualmente per i percorsi di erogazione destro e sinistro.	Da 15,625 microsecondi a 500.0 microsecondi
Ampiezza	Definisce l'ampiezza degli impulsi erogati. Il parametro può essere configurato individualmente per i percorsi di erogazione destro e sinistro.	Da 0,8 mA a 20,0 mA
Frequenza di terapia	Determina la frequenza degli impulsi erogati, tranne durante il periodo di inattività dell'intervallo di burst.	Da 10 a 100 impulsi al secondo
Abilitazione burst	Determina se gli impulsi di terapia devono essere applicati in modo continuato per l'intero ciclo di burst o se somministrare un ciclo con periodi di erogazione e disattivazione.	On, Off
Durata burst	Specifica la durata della parte attiva del ciclo di burst, durante la quale viene erogata la terapia alla frequenza impostata. NOTA –Questo parametro non è visualizzato quando l'abilitazione del burst è su Off.	Da 50 ms a 1950 ms
Intervallo burst	Specifica la durata totale del ciclo di burst, che si compone di periodi di erogazione attiva e periodi di disattivazione. NOTA –Questo parametro non è visualizzato quando l'abilitazione del burst è su Off.	Da 100 ms a 2000 ms

Fig. 7

Risultati

Ad oggi 8 pazienti , con caratteristiche aderenti ai criteri di inclusione, sono stati arruolati nello studio. Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla procedura d'impianto in anestesia generale. Tutte le procedure sono state portate a termine e i dispositivi correttamente impiantati. Non è stata documentata mortalità a 30 giorni correlata al dispositivo. La procedura d'impianto, inoltre, non ha determinato eventi avversi maggiori. Da segnalare solo un ematoma nel sito della tasca sottocutanea del dispositivo, che è stato trattato con terapia conservativa. (Tab. 1)

Procedure-related MAE	0/8	0%
Mortality device related rate	0/8	0%
Sistolyc blood pressure reduction	6/8	75%
Infections	0/8	0%
Minor Complications	1/8	12,5%

Tab. 1

Dopo l'iniziale accensione del dispositivo, il Barostim è stato progressivamente attivato a partire dal primo mese dalla procedura di impianto al fine di evitare dolenzia nel sito di impianto.

L'attivazione del Barostim, che prevede un progressivo aumento dei valori di stimolazione nei primi tre mesi post impianto, ha determinato una riduzione dei valori pressori in tutti i pazienti.

La sopravvivenza dei pazienti ad un anno è stata del 87,5%.

Un paziente è deceduto a due mesi dall'impianto del Barostim per una recidiva di infezione polmonare non correlata alla procedura.

In un paziente, in cui si era ottenuta la normalizzazione della pressione arteriosa, è stato necessario eseguire l'espianto del rene trapiantato per la comparsa di una neoplasia maligna a distanza di 10 anni dal trapianto e 16 mesi dall'impianto del dispositivo oggetto dello studio. Il paziente è ritornato in emodialisi. Permane il buon controllo dei valori pressori.

Nei restanti 6 pazienti non sono stati registrati eventi avversi maggiori.

(Tab.2)

Procedure-related Late Infections	0/8	0%
Mortality rate	1/8*	12,5%
Systolic blood pressure reduction	8/8	100%
Progressive graft dysfunction	1/8	12,5%
Major CVD	0/8	0%

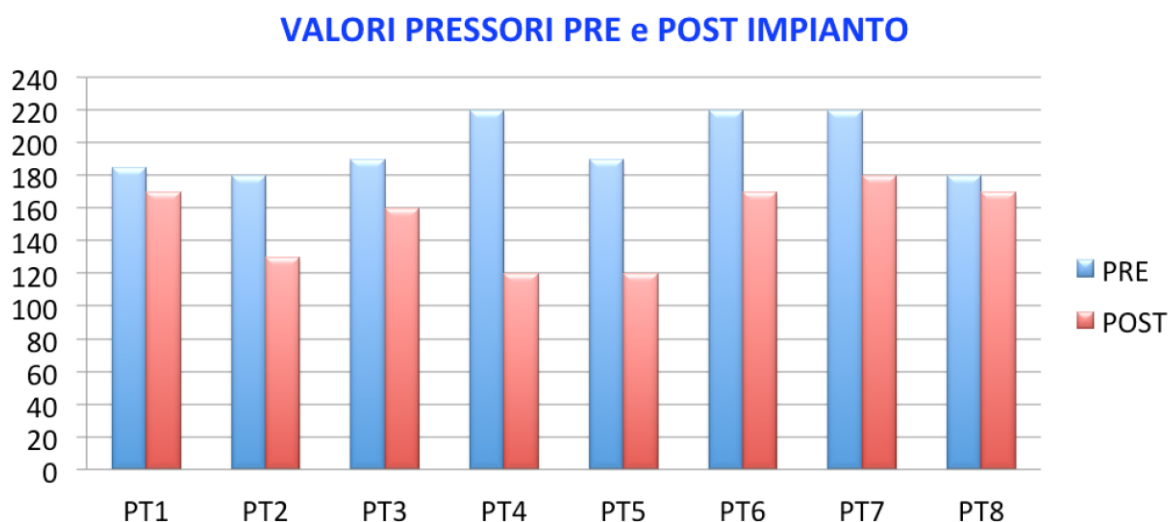
Tab. 2

I risultati sopra descritti si sono mantenuti a due anni.

L'attivazione del Barostim ha determinato un'iniziale riduzione dei valori pressori già dal primo mese post-impianto. Ad un anno si è ottenuto una riduzione dei valori pressori in tutti i pazienti.

In tre pazienti si è documentato una normalizzazione dei valori pressori ed una stabilizzazione della funzionalità renale.

Nei rimanenti quattro pazienti si è ottenuto una riduzione media di oltre 40mmHg dei valori di pressione sistolica. A due anni i risultati si sono mantenuti ed in alcuni casi si è osservato un progressivo miglioramento del controllo dei valori pressori (riduzione della potenza di stimolazione). (Tab. 3)



Tab. 3

La terapia antipertensiva è stata sospesa in 1 paziente, in cui si è ottenuto una normalizzazione dei valori pressori.

In 5 pazienti, è stato possibile ridurla. (Tab 4)

	Pazienti	%
Freedom From Anti Hypertensive Drugs	1/7	14,3
Reduction Of Anti Hypertensive Drugs	5/7	71,4
No Reduction Of Anti Hypertensive Drugs	1/7	14,3

Tab. 4

Inoltre si è osservato un corretto mantenimento degli indici di funzionalità renale nei rimanenti 6 pazienti con rene trapiantato funzionante.

I risultati a 24 mesi sembrano confermare un trend positivo in termini di sicurezza ed efficacia del Barostim Neo.

In due pazienti è stato necessario sostituire la batteria del dispositivo a circa due anni dall'impianto.

Discussione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nei pazienti trapiantati anche con rene funzionante.¹ (Fig. 8)

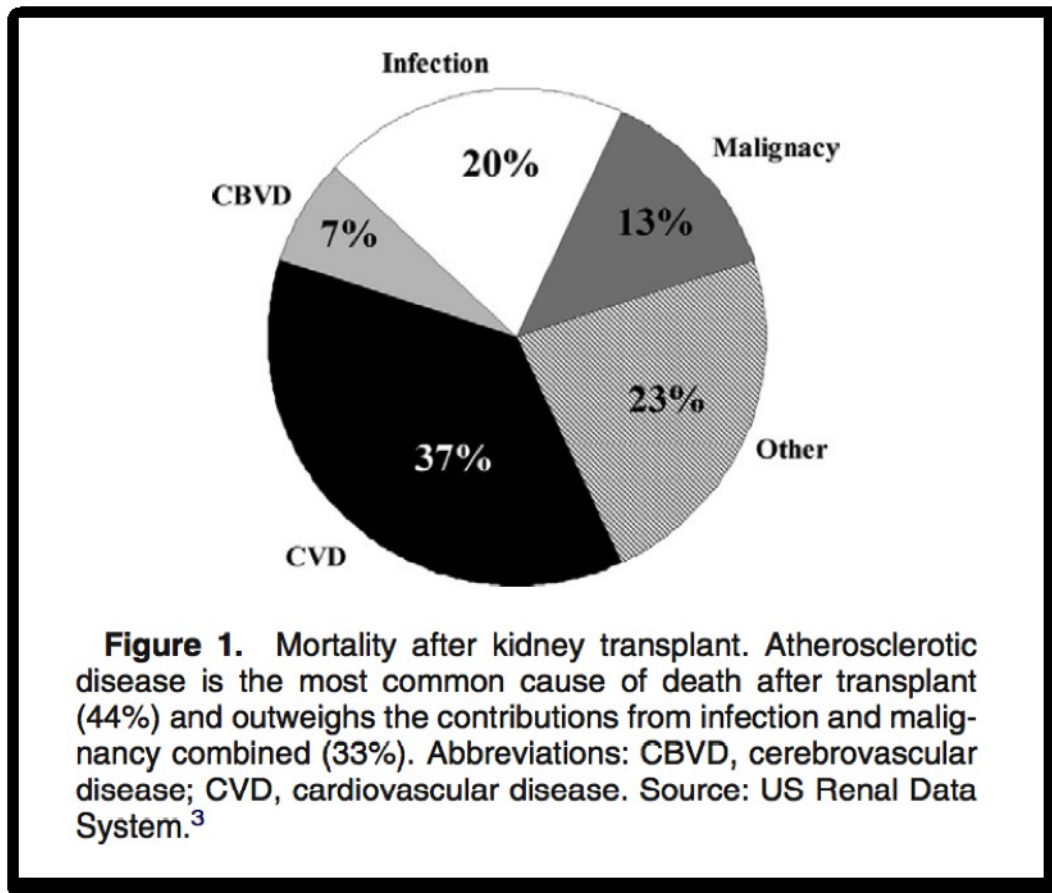


Fig. 8

L'ipertensione arteriosa rappresenta la più frequente patologia nei pazienti in emodialisi ma anche in circa il 70% dei trapiantati di rene nei quali la terapia farmacologica ha sovente una modesta efficacia.

In uno studio effettuato su 29 751 pazienti trapiantati di rene (Collaborative Transplant Study) Opelz e collaboratori hanno dimostrato che livelli elevati di pressione arteriosa hanno un impatto negativo sulla sopravvivenza del graft sia nel trapianto da donatore cadavere che da donatore vivente.⁶

L'ipertensione post trapianto è una patologia complessa e multifattoriale.³

I principali fattori che determinano l'instaurarsi dell'ipertensione post trapianto sono: fattori di rischio del donatore e ricevente, il grado di funzionamento dell'organo trapiantato e le complicanze del trapianto e della terapia immunosoppressiva.

Nel ricevente, il rischio di sviluppare un'ipertensione è inoltre correlato: ad una predisposizione genetica, diabete, obesità, patologie dei reni nativi e una malattia renale cronica di lunga durata. (Fig. 9)

Box 1. Factors Contributing to Hypertension After Transplant

Recipient Factors
● Pre-existing hypertension & left ventricular hypertrophy
● Body mass index
● Native kidney disease
Donor Factors
● Donor age
● Donor sex
● Donor hypertension
Transplant Factors
● Cold ischemia time
● Warm ischemia time
● Delayed transplant function
Immunotherapy
● Corticosteroids
● Calcineurin inhibitors (cyclosporine > tacrolimus)
Transplant Dysfunction
● Acute rejection
● Antibody-mediated rejection
● Chronic allograft nephropathy
● Thrombotic microangiopathy
● Recurrent or de novo glomerular disease
Transplant Renal Artery Stenosis
Transplant obstruction
● Ureteric stenosis
● Lymphocele

Fig. 9

Uno studio retrospettivo, condotto su una corte di 1.666 pazienti riceventi un trapianto di rene da donatore cadavere, ha analizzato la prevalenza dell'ipertensione arteriosa, il tipo di trattamento utilizzato, ed ha confrontato i risultati ottenuti.

Dallo studio è emerso che, per ogni 10 mmHg di pressione arteriosa sistemica in più rispetto al normale, il rischio di alterata funzionalità dell'organo trapiantato e di morte aumentava rispettivamente del 5%. Un altro studio, condotto su una corte di 25.000 pazienti sottoposti a trapianto di rene, è stato osservato a 3 anni di controllo, un miglioramento dei risultati in quei pazienti che ad 1 anno di controllo avevano una pressione sistolica di 150 mmHg e che sono stati sottoposti a terapia antipertensiva, ottenendo riduzione dei valori pressione sistolica <140 mmHg, rispetto a quelli che presentavano un incremento pressorio costante nel tempo.

Dopo un trapianto di rene, i principali obiettivi della terapia sono: mantenimento della funzionalità renale e riduzione del rischio cardiovascolare.³

(Fig. 10)

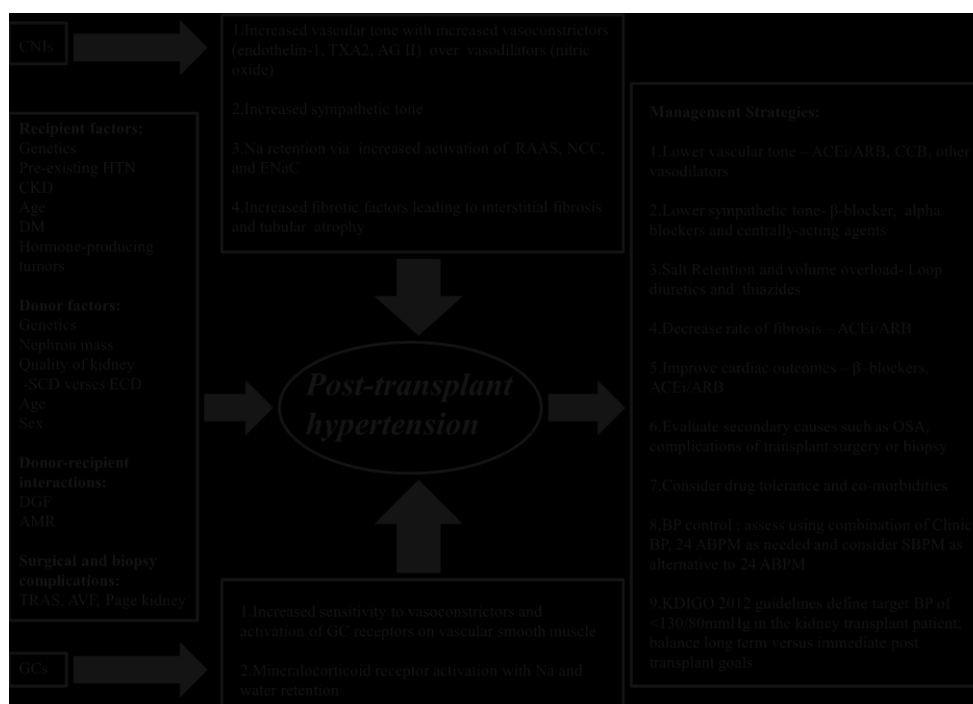


Fig. 10

Un recente “Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7)”,⁴ definisce l’ipertensione arteriosa come un aumento della pressione arteriosa sistolica >140 mmHg e diastolica >90 mmHg, o la necessità di una terapia antipertensiva. Inoltre la “JNC7” afferma che il trattamento antipertensivo, per essere efficace, deve ottenere valori pressori <140/90 mmHg nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, ed <130/80 mmHg in quelli con diabete mellito.

La fondazione “National Kidney Foundation’s KDOQI” (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)⁵ ha proposto degli obiettivi di trattamento simili alla “JNC7”, e recentemente, sono stati sostenuti anche dal gruppo di lavoro della “KDIGO” (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Le linee guida della European Best Practice for renal transplantation⁷ affermano che, in pazienti affetti da proteinuria (> 500mg/g nelle 24 ore), il livello di pressione arteriosa consigliato deve essere <125/75 mmHg.

Un recente studio della “ACCORD” (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)⁸ ha riscontrato che nei pazienti diabetici, per avere dei benefici clinici, è necessario ottenere valori di pressione sistolica <120 mmHg.

I barocettori carotidei sono notoriamente correlati al controllo della pressione arteriosa sistemica ed alla frequenza cardiaca, grazie ad un’azione ipotensiva e bradicardizzante.⁹⁻¹⁰

Nel 1960 Braunwald¹¹ e successivamente Dunning¹² e Cornelius Borst¹³, hanno utilizzato la stimolazione elettrica dei barocettori carotidei nel

trattamento dell'angina pectoris e dell'ipertensione arteriosa refrattaria ai farmaci beta-bloccanti e nitrati.

Altri studi più recenti hanno dimostrato l'efficacia della stimolazione elettrica dei barocettori carotidei nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti refrattari a terapia farmacologica.¹⁴⁻¹⁶

Abraham¹⁷ ha descritto i risultati della BAT in 146 pazienti affetti da insufficienza cardiaca sinistra e ridotta frazione di eiezione (< 35%). La BAT grazie alla sua azione sul sistema nervoso autonomo, diminuisce il tono parasimpatico ed aumenta il tono simpatico riducendo l'insufficienza cardiaca e i sintomi ad essa correlati.

Nei 76 pazienti sottoposti a BAT rispetto al gruppo di controllo, si è documentato un miglioramento delle capacità fisiche e della qualità della vita ed una diminuzione della classe NYHA.

Il primo studio condotto col device in oggetto, con un follow up di circa due anni ,è stato pubblicato nel 2010 da Scheffers et al¹⁸, i quali dimostrarono una consistente riduzione della PA (21/12 mmHg dopo 3 mesi e 33/22 mmHg dopo 2 anni) in 17 soggetti con ipertensione resistente¹⁸

Nel "Rheos Pivotal Trial"¹⁹⁻²⁰, disegnato per valutare l'efficacia della BAT nel ridurre nel lungo termine l'ipertensione arteriosa refrattaria a terapia farmacologica, sono stati arruolati 322 pazienti e randomizzati con sistema proporzionale 2:1. Al primo gruppo di pazienti è stato applicato il dispositivo di

stimolazione barocettoriale, in stato ON, per la durata di 6 mesi, mentre al secondo gruppo in stato OFF per 6 mesi, e successivamente attivato.

Dei 322 pazienti trattati, il 76% dei pazienti è stato definito, secondo i criteri del FDA, clinicamente responders. Nel lungo termine, la riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica è stata in media di 35/16 mmHg nei pazienti definiti responders.

Il 55% dei responders hanno raggiunto una pressione sistolica ottimale (≤ 140 mmHg e ≤ 130 mmHg nei pazienti diabetici e con insufficienza renale),

La terapia con farmaci antipertensivi è stata ridotta sia nella fase finale di randomizzazione sia durante le fasi di controllo. (Fig. 11)

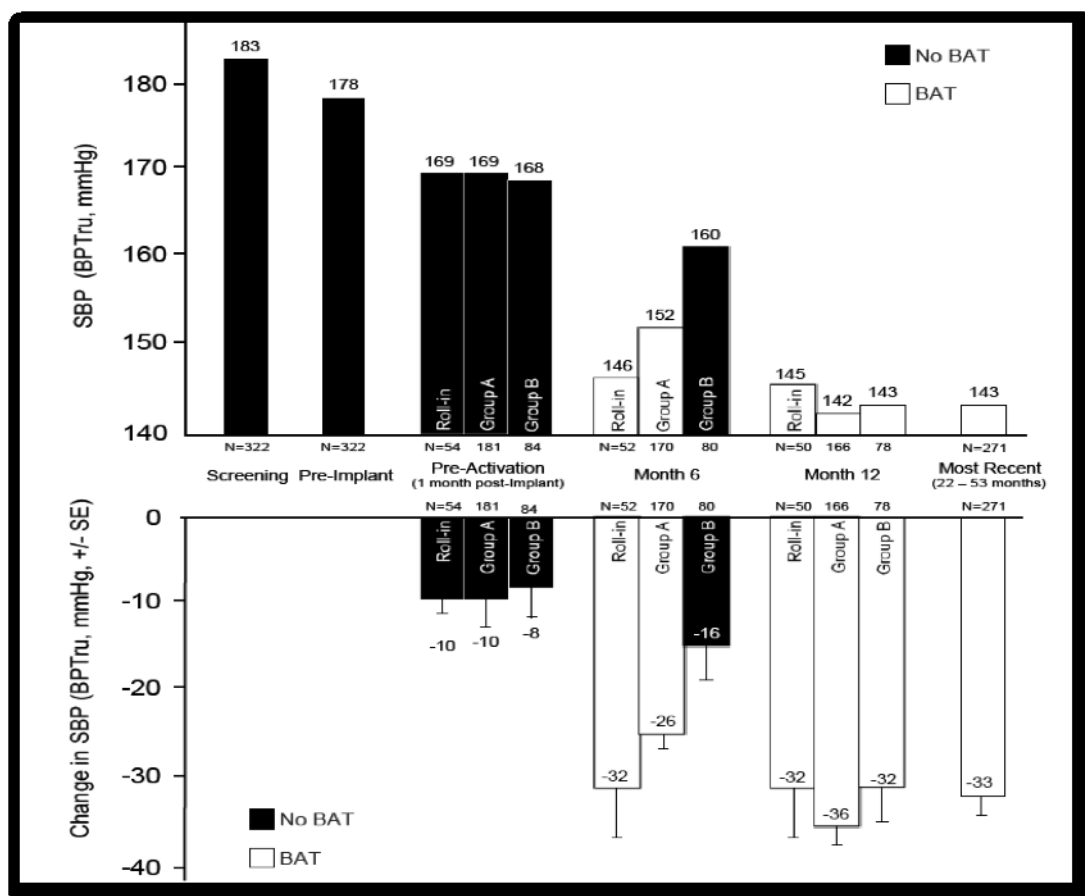


Fig. 11

In conclusione la BAT è efficace nel ridurre la pressione sistolica nella maggior parte dei pazienti. Nei pazienti responders il controllo dei valori pressori si è mantenuto nel tempo.²⁰

La BAT è associata ad una iniziale riduzione del filtrato glomerulare nel breve termine, probabilmente legata alla riduzione stessa dei valori pressori. Tuttavia nel lungo termine la filtrazione glomerulare rimane stabile nel tempo.²²

Sica et al.²⁰ ha dimostrato, in uno studio condotto su 24 pazienti con insufficienza renale cronica di grado moderato ed ipertensione arteriosa refrattaria, un mantenimento della funzionalità renale ed un miglioramento dell'ipertrofia ventricolare sinistra ad un anno dall'impianto del BAT.

I nostri dati preliminari e l'esiguo numero di pazienti arruolati non consentono conclusioni finali, tuttavia nel nostro studio, il dispositivo "Barostim Neo™" ha dimostrato un ottimo profilo di sicurezza e di efficacia anche nel trattamento di pazienti trapiantati di rene con ipertensione arteriosa refrattaria alla "best medical therapy".

Il nostro studio ha dimostrato che la BAT è efficace nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti trapiantati di rene, mantenendo un filtrato glomerulare stabile nel tempo. Nei pazienti arruolati nello studio non si sono inoltre verificati, inoltre, eventi avversi maggiori correlati alla procedura, al dispositivo ed infezioni nel sito di impianto.

La necessità di un intervento chirurgico di media difficoltà ed invasività, l'alto costo del dispositivo e la ridotta durata della batteria, sono i maggiori fattori

limitanti ad un più numeroso utilizzo della BAT nei pazienti trapiantati con ipertensione refrattaria.

In conclusione, sebbene il campione sia limitato, il nostro studio ha documentato per la prima volta che l'impianto del Barostim Neo, ha un profilo di sicurezza ottimale anche nei pazienti trapiantati di rene, nei quali ha dimostrato di normalizzare e/o ridurre i valori pressori e di mantenere la funzionalità del rene trapiantato.

Ulteriori studi randomizzati con un campione di pazienti più ampio sono necessari per validare la BAT come terapia di scelta nell'ipertensione refrattaria nei pazienti trapiantati di rene.

BIBLIOGRAFIA

1. Hypertension After Kidney Transplant, Mahendra Mangray, MD, and John P. Vella, MD, FRCP; *Am J Kidney Dis.* 57(2): 331-341. 2011
2. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. Moser M, Setaro JF. *N Engl J Med.* 2006 Jul 27;355(4):385-92.
3. Hypertension after Kidney Transplantation: A Pathophysiologic Approach. Beje Thomas, David J. Taber and Tittle R. Srinivas; *Curr Hypertens Rep* (2013) 15:458–469
4. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, et al. *JAMA.* 2003 May 21; 289(19):2560-72.
5. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2015 Nov;66(5):884-930.
6. Opelz G, Wujciak T, Ritz E et al. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998; 53: 217–222
7. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.5.2. Cardiovascular

- risks. Arterial hypertension. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2002;17 Suppl 4:1-67.
8. Systolic Blood Pressure Control Among Individuals With Type 2 Diabetes: A Comparative Effectiveness Analysis of Three Interventions. Espeland MA, Probstfield J, Hire D, Redmon JB, Evans GW, Coday M, Lewis CE, Johnson KC, Wilmoth S, Bahnson J, Dulin MF, Green JB, Knowler WC, Kitabchi A, Murillo AL, Osei K, Rehman SU, Cushman WC; Look AHEAD Research Group; ACCORD Study Group. Am J Hypertens. 2015 Aug;28(8):995-1009.
 9. Carotid Baroreceptor Stimulation and Arteriovenous Shunts for Resistant Hypertension. Paivanas N, Bisognano JD, Gassler JP. Methodist DeBakey Cardiovasc J. 2015 Oct-Dec;11(4):223-7.
 10. Carotid barostimulation in the treatment of resistant hypertension. Rossignol P. Nephrol Ther. 2016 Apr;12 Suppl 1:S133-4.
 11. Braunwald E, Epstein SE, Glick G, et al. Relief of angina pectoris by electrical stimulation of the carotid-sinus nerves. N Engl J Med. 1967;277:1278-1283.
 12. Stimulation of the carotid sinus nerve in angina pectoris. Dunning AJ, Keeman JN, Kettner H, Roos JC. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 1971 Mar-Apr;20(2):97-103.
 13. Prolongation of atrioventricular conduction time by electrical stimulation

of the carotid sinus nerves in man.

Borst C, Karemaker JM, Dunning AJ . *Circulation*. 1982 Mar;65(3):432-4.

14. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. Victor RG. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Aug;12(8):451-63.
15. Baroreceptor stimulation for resistant hypertension: first implantation in France and literature review. Courand PY, Feugier P, Workineh S, Harbaoui B, Bricca G, Lantelme P. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014 Dec;107(12):690-6.
16. Baroreflex activation therapy for the treatment of drug-resistant hypertension: new developments. Alnima T, de Leeuw PW, Kroon AA. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:587194.
17. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction , Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Müller-Ehmsen J, Schafer JE, Senni M, Swarup V, Wachter R, Little WC, , *JACC: Heart Failure*: .2015.02.006.
18. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. Scheffers IJ¹, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, Luft FC, Haller H, Menne J, Engeli S, Ceral J, Eckert S, Erglis A, Narkiewicz K, Philipp T, de Leeuw PW. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Oct 5;56(15):1254-8.

19. Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System to treat resistant hypertension. Scheffers IJ, Kroon AA, Tordoir JH, de Leeuw PW. *Expert Rev Med Devices*. 2008 Jan;5(1):33-9.
20. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 9;58(7):765-73.
21. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. *J Am Soc Hypertens*. 2012 Mar-Apr;6(2):152-8.
22. Renal responses to long-term carotid baroreflex activation therapy in patients with drug-resistant hypertension. Alnima T, de Leeuw PW, Tan FE, Kroon AA; Rheos Pivotal Trial Investigators. *Hypertension*. 2013 Jun;61(6):

CVRx[®]

10

PROCEDURA DI IMPIANTO

Prima dell'impianto

Effettuare un'indagine ecografica duplex per confermare l'assenza di complessità nell'anatomia arteriosa, come attorcigliamenti, anse e avvolgimenti nella carotide, che potrebbero compromettere la procedura di impianto.

☒ Verificare l'assenza di stenosi che determinano una riduzione del diametro lineare delle arterie carotidi superiore al 50%.

☒ Verificare l'assenza di placche ulcerate.

☒ Verificare che il livello della biforcazione carotidea sia facilmente accessibile dalle incisioni cervicali standard.

☒ Determinare se esistono varianti anatomiche che possono richiedere immagini ulteriori per agevolare la pianificazione del trattamento. Generalmente, è consigliabile che i pazienti che assumono farmaci betabloccanti nel periodo prima dell'intervento, continuino a prenderli anche il giorno della procedura. Se un paziente è affetto da bradicardia, può essere utile ridurre il dosaggio dei betabloccanti nel periodo preoperatorio, in quanto alcuni agenti anestetici usati per la procedura di impianto possono anch'essi abbassare la frequenza cardiaca. Altri farmaci antipertensivi, soprattutto gli agenti alfa-adrenergici ad azione centrale, possono essere sospesi fino ad avvenuto impianto, se si

ritiene che ciò non comprometta inopportuna la sicurezza del paziente. Mantenere la pressione sanguigna del paziente prossima alla linea basale, anche avvalendosi di nitroglicerina o nitroprussiato per via endovenosa. Se si sospende la somministrazione di clonidina, essa può essere prescritta per il periodo postoperatorio, in quanto la pressione sanguigna del paziente permette di evitare il rialzo dell'ipertensione che può manifestarsi con i sintomi di astinenza acuta da clonidina. Il giorno dell'intervento, è possibile marcare il livello della biforcazione per facilitare l'ubicazione dell'incisione. Assicurarsi di avere a disposizione un sistema di programmazione di riserva in caso quello principale sia danneggiato o si guasti.

Impianto del sistema L'approccio chirurgico e le tecniche di impianto del sistema Neo variano secondo la preferenza del chirurgo operante. I requisiti essenziali per l'impianto corretto e sicuro del sistema devono includere i fattori trattati nella presente sezione. Per tutta la procedura di impianto, monitorare continuamente la pressione sanguigna del paziente usando una linea arteriosa.

Preparazione della cute Immediatamente prima dell'applicazione dei teli chirurgici, preparare la cute con un agente efficace contro la tipica flora cutanea. Dopo la preparazione della cute, si consiglia di applicare una barriera impermeabile, come 3MTM Ioban™ (3M, St. Paul, Minnesota), per i siti di incisione chirurgica cervicali e toracici, per ridurre al minimo il contatto fra i componenti impiantati e la pelle del paziente. Se si usano prodotti di questo tipo, considerare l'uso del prodotto 3MTM DuraPrep™ per la preparazione finale della cute, in quanto rende più affidabile l'adesione del telo alla pelle durante la procedura di impianto.

Regime antibiotico Come per qualsiasi procedura chirurgica, il controllo

delle infezioni è molto importante. Si consiglia pertanto di somministrare una profilassi antibiotica perioperatoria. La scelta dello specifico agente antimicrobico deve basarsi sulla suscettibilità degli organismi patogeni agli agenti antimicrobici

stabilita dalla struttura sanitaria in cui viene effettuato l'impianto e deve coprire i ceppi stafilococcici. Scegliere le dosi e i tempi di somministrazione del farmaco in modo da garantire alti livelli tissutali al momento delle incisioni cutanee. L'antibiotico deve essere proseguito a dosi efficaci per le 24 ore successive all'intervento, correggendo la posologia in base alle funzioni renali, se necessario. La decisione di somministrare un'eventuale seconda dose di antibiotico durante la procedura di impianto deve basarsi sull'emivita dell'antibiotico e sulla durata dell'intervento.

Anestesia

Gli impianti del sistema Neo richiedono un regime anestetico che preservi il riflesso barocettore durante la fase della procedura che prevede il posizionamento dell'elettrodo. Di conseguenza, è necessario porre particolare attenzione alla somministrazione di anestesia durante la procedura. L'obiettivo principale dell'anestesia è garantire il comfort del paziente durante l'intervento, al tempo stesso riducendo al minimo il fenomeno di attenuazione del riflesso barocettore durante la mappatura per identificare il sito di impianto ottimale dell'elettrodo e consentire al paziente di rispondere alla sensazione durante il procedimento di mappatura.

La procedura di impianto può essere eseguita in regime di anestesia generale totalmente endovenosa (TIVA) o di sedazione cosciente con blocco del plesso cervicale superficiale. I due regimi seguono un protocollo simile con agenti anestetici simili, tranne per la differenza nei dosaggi e l'uso del blocco cervicale superficiale. Il regime di sedazione cosciente con blocco del plesso cervicale superficiale ha lo scopo di consentire il monitoraggio delle risposte del paziente alle sensazioni ricevute durante il procedimento di mappatura e di evitare l'intubazione. Il regime anestetico da usare deve essere valutato con attenzione dal chirurgo responsabile dell'impianto e dall'anestesista, in modo da scegliere

quello che offra le migliori opzioni per ciascun paziente.

L'intervento si divide nelle seguenti tre fasi principali: 1) periodo dall'incisione cutanea all'esposizione della biforcazione carotidea e del seno carotideo; 2) mappatura del seno carotideo e test del sistema; 3) creazione della tasca, tunnellizzazione e sutura della ferita.

Durante l'esposizione della biforcazione carotidea e del seno carotideo (ossia, la prima fase), è possibile usare narcotici, benzodiazepine, barbiturici e anestetici locali che riducono al minimo l'attenuazione dei riflessi barocettori. Ad oggi, l'oppioide preferito è remifentanil in virtù della sua breve emivita e della possibilità di titolare il dosaggio in base alle esigenze dei pazienti. Remifentanil induce bradicardia a dosaggi più elevati e quindi la somministrazione di morfina può aiutare a ridurre il volume di infusione di remifentanil necessario durante il caso e migliora l'analgesia al momento in cui il paziente emerge dall'anestesia. In preparazione per la procedura di mappatura, è possibile dosare l'anestesia in modo da facilitarne il buon esito. Ciò può includere la riduzione dei narcotici (in base alla frequenza cardiaca) e del volume di infusione delle benzodiazepine e/o dei barbiturici, pur mantenendo adeguata la profondità dell'anestesia per evitare il risveglio (in regime di anestesia generale). Se la pressione sanguigna del paziente è sotto i valori emodinamici necessari per iniziare il test della risposta, valutare lo stato del volume e prendere in considerazione la prudente somministrazione di fluidi endovenosi. Evitare per quanto possibile l'uso di agenti pressori per conseguire adeguate pressioni sanguigne ai fini della mappatura.

Durante la mappatura e il collegamento dell'elettrodo (ossia, la seconda fase), i livelli di anestesia devono essere il più possibile stabili. In questa fase si può fare uso continuo di narcotici, benzodiazepine e barbiturici, che riducono al minimo l'attenuazione dei riflessi barocettori. Evitare l'uso di atropina o glicopirrolato, a

meno che la sicurezza del paziente non lo richieda, in quanto questi agenti possono sopprimere in parte la risposta all'attivazione del riflesso barocettore carotideo, complicando la mappatura e la determinazione della posizione ottimale dell'elettrodo nel seno carotideo.

Dopo aver determinato l'ubicazione migliore per l'elettrodo, averlo applicato completamente al vaso e aver completato i test dei riflessi barocettori (ossia, dopo aver ultimato la seconda fase), è possibile

somministrare farmaci come l'isoflurano, il desflurano, il sevoflurano, il propofol e la dexmedetomidina durante la creazione della tasca, la tunnellizzazione e la sutura della ferita (ossia, la terza fase) per conseguire livelli di anestesia adeguati. Inoltre, il protossido di azoto è stato usato con successo come supplemento ad altri anestetici durante tutte le fasi della procedura di impianto e può essere utile per limitare le dosi cumulative di midazolam o barbiturici e ridurre il rischio di risveglio.

In regime di sedazione cosciente, fare il possibile per evitare profondi blocchi cervicali, che potrebbero compromettere la mappatura sopprimendo il riflesso barocettore carotideo. Inoltre, evitare l'iniezione diretta di anestetico locale (ad es., lidocaina) nell'arteria carotide.