

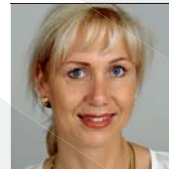
Kontroverse Intervention vs konventionelle Therapie

„Hat Nierenarterien-Stenting noch eine Zukunft?“

Die Behandlung der atherosklerotischen Nierenarterienstenose (NAS) ist seit Jahren ein kontroverses Thema, das in unzähligen Editorials und Kongressbeiträgen in Form von „pro und contra“ Diskussionen immer wieder auftaucht. Etwas vereinfacht ausgedrückt sind es die „Interventionalisten“ (Angiologen, Kardiologen, interventionelle Radiologen), die sich für die Revaskularisation der NAS einsetzen und die Internisten und Nephrologen, die in der Regel die konservative Therapie favorisieren. Weshalb aber diese andauernde Kontroverse, obwohl in mehreren prospektiv randomisierten Studien die Fragestellung Stenting oder medikamentöse Therapie untersucht wurde? Sind wir uns nicht alle einig, dass prospektiv randomisierte Studien die Basis für Therapieempfehlungen der Klasse I, Evidenz A sind?

Le traitement de la sténose de l'artère rénale athérosclérotique (NAS) a été un sujet controversé depuis des années, qui apparaît encore et encore dans de nombreux éditoriaux et contributions à des conférences sous la forme de discussions «pro et contra». En termes un peu simplifiés, ce sont les «interventionnistes» (angiologues, cardiologues, radiologues interventionnels) qui se battent pour la revascularisation de la NAS et les internistes et néphrologues qui habituellement favorisent le traitement conservateur. Mais pourquoi cette controverse en cours, même si la question stenting ou traitement médicamenteux a été examinée dans plusieurs études prospectives randomisées? Ne sommes-nous pas tous d'accord que les études prospectives randomisées sont la base des recommandations de traitement de classe I, évidence A?

Leider weisen die zu diesem Thema am häufigsten zitierten Studien so gravierende Mängel auf, dass sie keinesfalls geeignet sind, daraus Richtlinien zur Therapie der NAS abzuleiten. Die aktuellen Empfehlungen basieren deshalb immer noch auf Studien von einzelnen Zentren, Fallberichten und Expertenmeinungen (Evidenz B und C) [1].



Prof. Dr. med.
Beatrice Amann-Vesti
Zürich

Die atherosklerotische Nierenarterienstenose

Die atherosklerotische NAS ist eine häufige Ursache für eine sekundäre Hypertonie und findet sich bei etwa 0.5–5% der Hypertoniker [2]. Die Inzidenz der NAS liegt gemäss Studien aus den USA bei rund 7% bei den >65-jährigen und ist deutlich höher bei Patienten mit bereits anderen Manifestationen der Atherosklerose wie koronarer, peripherer oder zerebrovaskulärer Verschlusskrankheit. Die NAS ist ein Marker für das Vorliegen eines bereits fortgeschrittenen, generalisierten Gefässbefalls und einer schwereren koronaren Herzkrankheit. In einer Studie von Valentine et al. wurden bei 28% von 346 Patienten mit Aortenaneurysma oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit in der Autopsie eine NAS gefunden [3]. Beim Beginn der Dialyse kann bei 10–25% der älteren Patienten eine signifikante NAS als Ursache gefunden werden [4, 5].

Die atherosklerotische NAS ist eine progressive Erkrankung, die zum Verschluss der Nierenarterie und zur Nierenatrophie mit gleichzeitiger Abnahme der Nierenfunktion führen kann [6, 7]. Zierler et al. fand duplexsonographisch eine Zunahme der Stenose von unter 60% zu über 60% bei 23% nach einem und bei 42% nach 2 Jahren, 11% der initial über 60% stenosierten Arterien zeigten nach zwei Jahren einen Verschluss [8]. Caps et al. untersuchte 295 Nieren bei 170 Patienten ebenfalls mittels Duplexsonographie und fand eine Progression der Stenose bei 35% nach 3 Jahren, neun (3%) Nierenarterien zeigten im Verlauf einen Verschluss [6].

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Verschlusses waren Diabetes mellitus, schwere Hypertonie und hochgradige NAS. In einer anderen prospektiven Studie mittels Duplexsonographie konnte Caps et al. zeigen, dass es bei rund 20% der Patienten mit bilateraler signifikanter NAS innerhalb von 2 Jahren zu einer Atrophie der Nieren kommt (definiert als Abnahme >1 cm), und diese einhergeht mit einer Abnahme der Nierenfunktion [7].

Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse

Die Mortalität von Patienten mit NAS wurde in mehreren prospektiven Studien untersucht. Mit zunehmendem Stenosegrad nimmt die Nierenfunktion kontinuierlich ab, was mit schlechterem Überleben assoziiert ist. Dialysepatienten mit einer NAS haben eine 2,6-mal höhere Mortalität, hauptsächlich bedingt durch kardiovaskuläre Ereignisse, verglichen mit Dialysepatienten ohne zugrunde liegende NAS [9]. In einer von Conlon et al. 2001 publizierten prospektiven Studie wurden bei 3987 Patienten anlässlich einer Koronarangiographie die Nierenarterien angiographisch dargestellt und bei 4,8% eine signifikante (>75%) NAS gefunden. Das 4-Jahres Überleben betrug 89% bei Patienten ohne NAS aber nur 57% mit NAS, bei beidseitiger NAS sogar nur 47% [10].

Wie sich die Revaskularisation der NAS mittels Stentimplantation auf die Mortalität und die kardiovaskulären Ereignisse auswirken wird, ist immer noch unklar. Vielleicht wird die CORAL Studie, eine multizentrische, vom National Institute of Health finanzierte Studie einige Antworten geben können. Geplant ist der Einschluss von über 900 Patienten mit NAS, die entweder konservativ oder mittels Stenting behandelt werden. Der primäre Endpunkt besteht aus kardiovaskulären und renalen Ereignissen. Seit 2005 werden Patienten in rund 100 Zentren in USA und 100 Zentren ausserhalb der USA eingeschlossen, leider hat sich die Rekrutierung von Patienten als sehr schwierig und langsam erwiesen, so dass noch keine Resultate vorliegen (www.coralclinicaltrial.org).

DRASTIC [11] Studie

In der im Jahr 2000 im NEJM publizierten DRASTIC Studie (Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative) wurden 106 Patienten mit NAS und arterieller Hypertonie in zwei Behandlungsgruppen (Ballonangioplastie oder Medikamente) randomisiert. Nach einem Jahr zeigten 68% der revaskularisierten Patienten eine Verbesserung des Blutdruckes in der konservativen Gruppe aber nur 38%. In der medikamentös behandelten Gruppe kam es bei 16% innerhalb eines Jahres zu einem Verschluss der Nierenarterie, diese Komplikation trat in der invasiv behandelten Gruppe nicht auf.

Verschiedene Kritikpunkte sind bei dieser Studie zu erwähnen. Einerseits wurde, ausser bei zwei Patienten, nur eine Ballonangioplastie (BA) durchgeführt, obwohl bekannt ist, dass die Implantation eines Stents das Langzeitergebnis der Intervention deutlich verbessert. NAS war definiert als Stenose grösser als 50%, die hämodynamische Relevanz von Stenosen <70% ist fraglich [12]. Zudem wurden 44% der Patienten aus der medikamentösen Gruppe wegen nicht einstellbarer Hypertonie im Laufe der Studie ebenfalls mittels BA behandelt.

Für eine „intention-to-treat“ Analyse mit dem Ziel zwei Therapieoptionen zu vergleichen ist dieser Anteil enorm hoch, vor allem da die Patientenzahl klein ist. Trotzdem kommen die Autoren zu der erstaunlichen Konklusion, dass „bei Patienten mit NAS und Hypertonie die Ballonangioplastie wenig Vorteil gegenüber der medikamentösen Therapie zeigt“.

STAR Studie [13]

In der STAR Studie (The benefit of Stent Placement and Blood Pressure and Lipid-Lowering for the Prevention of Progression of Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Ostial Stenosis of the Renal Artery) wurden 140 Patienten mit NAS>50% und vermin-

TAB. 1	Aktuelle Indikationen gemäss AHA/ACC Empfehlungen für Stenting bei NAS [1]*
Arterielle Hypertonie: (Klasse IIa, Evidenz B)	
▶ Hypertonie mit mindestens 3 Medikamenten inklusive Diuretikum nicht einstellbar	
▶ Unverträglichkeit für antihypertensive Medikamente	
Niereninsuffizienz: (Klasse IIa, Evidenz B)	
▶ Niereninsuffizienz und bilaterale NAS oder NAS bei singulärer Niere	
Herzinsuffizienz: (Klasse I, Evidenz B)	
▶ Rezidivierende und unerklärte Herzinsuffizienz oder Lungenödem	
* Selbstverständlich muss die NAS hämodynamisch signifikant sein, das heisst:	
- 50–70%-ige Stenose visuell angiographisch mit einem systolischen Druckgradienten von mindestens 20mmHg oder einem mittleren Druckgradienten von mindestens 10 mmHg (gemessen mit einem 5 F Katheter oder kleiner oder einem Pressure Wire)	
- Mindestens 70%-ige Lumenreduktion gemessen mittels intravaskulärem Ultraschall	
- Duplexsonographie: systolische Flussgeschwindigkeit in der Stenose mindestens 2m/s und reno-aortale Ratio mindestens 3.5	

derter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance<80 ml/min) randomisiert und erhielten entweder einen Stent und Medikamente oder nur die medikamentöse Therapie. Der primäre Endpunkt war die Verschlechterung der Clearance um mindestens 20%, dieser wurde in 15,6% der Patienten in der Stent-Gruppe und in 16% der konservativ behandelten Patienten erreicht (hazard ratio: 0,73; 95% CI: 0,33–1,61). Ein Drittel der Patienten zeigte nur eine 50–70%-ige NAS und 19% sogar eine NAS <50%. Es stellt sich die Frage, ob man wirklich eine Verbesserung der Nierenfunktion erwarten kann durch die Stentimplantation bei Patienten mit unilateraler weniger als 70%-iger NAS?

Von den 64 Patienten in der Stent-Gruppe erhielten nur 46 (72%) einen Stent, 12 Patienten zeigten bei der Angiographie eine <50%-ige NAS und wurden deswegen nicht behandelt. Da es sich um eine „intention-to-treat“ Analyse handelt, wurden sie aber trotzdem für die Auswertung in der Stent-Gruppe belassen. Drei Patienten verstarben an den Komplikationen des Eingriffes und ein Patient wurde nach dem Stenting dialysepflichtig. Die Konklusion der Autoren der STAR Studie ist, dass Stenting und die medikamentöse Therapie gleichwertig sind, Stenting aber mit einem signifikanten Risiko verbunden ist.

Erstaunlich ist, dass die Herausgeber der Annals of Internal Medicine dem Artikel eine Notiz angefügt haben, in der sie darauf hinweisen, dass die Studie „underpowered“ sei und eine Aussage bezüglich Therapie-Effekt nicht möglich sei. Es bleibt die Frage, weshalb die Studie dann doch publiziert wurde.

ASTRAL-Studie [14]

In der ASTRAL Studie (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) wurden 806 Patienten mit NAS entweder mittels Stent oder nur mit Medikamenten behandelt. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Nierenfunktion. Diese Studie hat zu so vielen kritischen Beiträgen in Form von Reviews, Editorials und Vorträgen geführt, wie wohl kaum eine prospektiv randomisierte Studie zuvor.

Einen gewissen Unterhaltungswert hat das Editorial von Christopher J. White (Editor-in-Chief, Catheterization and Cardiovascular Interventions 75:305–307,2010), der sich nicht ganz zu Unrecht fragt, wie die Revaskularisation die Nierenfunktion verbessern soll, wenn 25% der eingeschlossenen Patienten eine normale und 15% eine nur leicht verminderte Nierenfunktion haben.

Im Gegensatz zu den anderen zwei Studien wurden in ASTRAL genügend Patienten eingeschlossen, trotzdem bestehen mehrere Mängel, die eine Interpretation der Resultate zumindest fraglich erscheinen lassen. Der Arzt konnte den Patienten einschliessen, wenn er unsicher war, wie er den Patienten behandeln soll, das heisst, wenn er fand, der Patient sei geeignet für ein Stenting wurde er nicht in die Studie eingeschlossen (Selektions-Bias). In 41% der Patienten bestand eine unter 70%-ige NAS und bei einigen sogar eine von weniger als 50%, was natürlich erneut die Frage aufwirft, ob man wirklich eine Verbesserung der Nierenfunktion erwarten kann bei unilateraler leichter NAS bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Hier würde man vielmehr mit und ohne Therapie einen stabilen Verlauf betreffend Kreatinin erwarten.

Die in der Literatur beschriebene Komplikationsrate bei Nierenarterien-Stenting liegt bei maximal 2%, in ASTRAL betrug sie in den ersten 24 Stunden postinterventionell 9% [15]. Die Rekrutierung der 806 Patienten dauerte 7 Jahre, dabei wurden in 24 (42%) Zentren ein bis fünf Patienten eingeschlossen und in 32 Zentren weniger als neun Patienten. Das bedeutet, dass in vielen Zentren weniger als ein Patient pro Jahr eingeschlossen wurde, was natürlich die Erfahrung der Operateure zumindest in Frage stellt.

Eine Interpretation der Resultate findet man im oben erwähnten Editorial von White: „My interpretation of the results of ASTRAL are twofold: (1) renal artery stenting is not indicated for preservation in renal function in patients with nonobstructive renal artery stenosis and (2) if you or a family member are planning to undergo renal artery stenting, do it in a center, where the complication rate is substantially less than reported in ASTRAL”.

Prof. Dr. med. Beatrice Amann-Vesti

Professor and Head, Clinic for Angiology,
University Hospital, Rämistrasse 100, 8091 Zürich
beatrice.amann@usz.ch

Literatur:

- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:e463-654
- Simon N, Franklin SS, Bleifer KH, Maxwell MH. Clinical characteristics of renovascular hypertension. *Jama* 1972;220:1209-1218
- Valentine RJ, Clagett GP, Miller GL, et al. The coronary risk of unsuspected renal artery stenosis. *J Vasc Surg* 1993;18:433-439; discussion 439-440
- Scoble JE, Maher ER, Hamilton G, et al. Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment—a case for treatment. *Clin Nephrol* 1989;31:119-122
- Guo H, Kalra PA, Gilbertson DT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in older US patients starting dialysis, 1996 to 2001. *Circulation* 2007;115:50-58
- Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998;98:2866-2872
- Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, et al. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 1998;53:735-742
- Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JA, Strandness DE, Jr. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective study with duplex ultrasonography. *J Vasc Surg* 1994;19:250-257; discussion 257-258
- Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005;68:293-301
- Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001;60:1490-1497
- van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1007-1014
- Rocha-Singh KJ, Eisenhauer AC, Textor SC, et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: intervention for renal artery disease. *Circulation* 2008;118:2873-2878
- Bax L, Mali WP, Buskens E, et al. The benefit of Stent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery. The STAR-study: rationale and study design. *J Nephrol* 2003;16:807-812
- Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953-1962
- White CJ, Olin JW. Diagnosis and management of atherosclerotic renal artery stenosis: improving patient selection and outcomes. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:176-190

Take-Home Message

- ◆ Etwa 7% der >65-jährigen leiden an einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose
- ◆ Beim Vorliegen einer koronaren, peripheren oder zerebrovaskulären Verschlusskrankheit steigt die Prävalenz auf 15–40%
- ◆ Die wichtigste Therapie ist die aggressive Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren und Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers
- ◆ Mehrere retrospektive Studien zeigten einen Benefit bezüglich Blutdruck-Kontrolle und Progression der Niereninsuffizienz nach Nierenarterien-Stenting
- ◆ Prospektive randomisierte Studien zeigten bisher keinen Vorteil der invasiven gegenüber der medikamentösen Therapie, wobei aber schwere Mängel in der Methodik dieser Studien ihre Aussagekraft in Frage stellen
- ◆ Die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei Patienten mit atherosklerotischer Nierenarterienstenose wird zurzeit in einer multizentrischen randomisierten Studie (CORAL) untersucht (best medical treatment vs. stenting)

Message à retenir

- ◆ Environ 7% des personnes de plus de 65 ans souffrent d'une athérosclérose des artères rénales
- ◆ la présence de la maladie coronarienne, cérébrovasculaire ou périphérique augmente la prévalence à 15–40%
- ◆ La thérapie la plus importante consiste d'un traitement agressif des facteurs de risque cardio-vasculaires et d'un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire
- ◆ Plusieurs études rétrospectives ont montré un bénéfice en matière de contrôle de la pression artérielle et de la progression de la maladie rénale après stenting de l'artère rénale
- ◆ Des études prospectives randomisées ont montré jusqu'à présent aucun avantage du traitement invasif par rapport au traitement médicamenteux, mais de sérieuses lacunes dans la méthodologie de ces études mettent leur validité en question
- ◆ La mortalité et la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints de sténose artérielle rénale athérosclérotique sont actuellement évaluées dans une étude multicentrique randomisé (CORAL) (best medical treatment vs stenting)