

Nierenarterienintervention in den Zeiten nach CORAL – obsolet oder medizinisch vertretbar?

Annina Vischer, Karin Seiler, Heiko Uthoff, Thilo Burkard

Eine Nierenarterienstenose kann zu einer sekundären Hypertonie und zur Niereninsuffizienz führen [1]. Der Nutzen einer interventionellen Therapie wurde in letzter Zeit in Frage gestellt. Der geschilderte Fall zeigt, dass sie bei sorgfältig gestellter Indikation eine sinnvolle Option sein kann – trotz negativer Studiendaten.

Ursachen | Die häufigste Ursache einer signifikanten Nierenarterienstenose ist eine Atherosklerose (ca. 90%). Nur bei 10% liegt eine fibromuskuläre Dysplasie zugrunde. Dabei handelt es sich um eine nicht-atherosklerotische, nicht-inflammatorische Gefäßerkrankung, die multifokal und in allen Gefäßschichten auftreten kann [2, 3]. Die atherosklerotische Form betrifft meist das proximale Drittel der Nierenarterie, die fibromuskuläre Dysplasie eher die beiden distalen Drittel. Bei letzterer zeigt sich typischerweise ein perlenschnurartiges Bild in der Angiografie [4].

Risikopatienten | Die atherosklerotische Form tritt i.d.R. bei älteren Patienten mit multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Die fibromuskuläre Dysplasie findet sich hingegen eher bei jüngeren Gesunden – insbesondere bei prämenopausalen Frauen mit wenigen oder gar keinen kardiovaskulären Risikofaktoren [4–6].

Klinischer Fall

Anamnese | Ein 74-jähriger Patient mit schwer einstellbarer arterieller Hypertonie wird in die Hypertonie-Sprechstunde überwiesen, um sekundäre Ursachen abzuklären. Der Bluthochdruck ist seit 9 Jahren bekannt. Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren sind:

- ▶ Diabetes mellitus Typ 2 (nicht insulinpflichtig),
- ▶ periphere arterielle Verschlusskrankheit (Stadium IIa) beidseits, Z.n. Stentimplantation
 - ▶ im Bereich der proximalen Arteria femoralis superficialis und
 - ▶ im femoro-poplitealen Übergang links,
- ▶ juxtarenales Aortenaneurysma (49 mm),
- ▶ Dyslipidämie,
- ▶ persistierender Nikotinkonsum.

Aktuelle Medikation | Der Patient nimmt täglich

- ▶ Valsartan 160 mg,
- ▶ Amlodipin 10 mg,
- ▶ Hydrochlorothiazid 12,5 mg und
- ▶ Metoprolol 100 mg.

Unter dieser Therapie persistieren die hypertensiven Blutdruckwerte sowohl tagsüber als auch in der Nacht ohne adäquates Dipping, wie eine 24-Stunden-Blutdruckmessung ergibt (▶ Tab. 1).

Klinische Befunde | Der Patient ist hyperten und afebril.

- ▶ Office-Blutdruck
 - ▶ rechts 180/85 mmHg,
 - ▶ links 183/86 mmHg,
- ▶ normaler Allgemeinzustand,
- ▶ stammbetonte Adipositas.

Der übrige klinische Status ist unauffällig. Insbesondere fallen keine Strömungsgeräusche über den großen Arterien auf. Der periphere

Tab. 1 Medikation und klinische Parameter im Therapieverlauf.

	initial	unter optimierter Medikation	3 Monate postinterventionell
Therapie	Valsartan 160 mg Amlodipin 10 mg HCT 12,5 mg Metoprolol 100 mg	Olmesartan 40 mg Amlodipin 10 mg HCT 25 mg Metoprolol 100 mg Spironolacton 50 mg	Olmesartan 40 mg Amlodipin 10 mg Metoprolol 100 mg
Mittelwert 24 h	160/91 mmHg	138/74 mmHg	119/71 mmHg
Mittelwert Tag	161/93 mmHg	145/80 mmHg	121/73 mmHg
Mittelwert Nacht	157/85 mmHg	125/65 mmHg	115/67 mmHg
Kreatinin	126 µmol/l	141 µmol/l	100 µmol/l
GFR	52 ml/min/1,73 m ²	45 ml/min/1,73 m ²	67 ml/min/1,73 m ²

Pulsstatus ist ebenfalls ohne pathologischen Befund.

Laborbefund | Bei der Abklärung auf sekundäre Ursachen der Hypertonie fällt eine Niereninsuffizienz Grad II auf:

- ▶ berechnete GFR: 52 ml/min/1,73 m²
- ▶ geringe Proteinurie: Protein/Kreatinin-Quotient 14 mg/mmol.

Außerdem ist die aktive Renin-Konzentration im Serum deutlich erhöht (> 300 ng/l) bei normalem Aldosteron (266 pmol/l).

Duplexsonografie | Die rechte Nierenarterie kann weder am Abgang noch im Verlauf dargestellt werden. Hilär und intrarenal ist die Akzelerationszeit des arteriellen Flusssignals deutlich verzögert. Die linke Nierenarterie zeigt eine > 70%-ige Abgangsstenose mit leicht verzögerter Akzelerationszeit (▶ Abb. 1). Die linke Niere ist deutlich größer als die rechte.

Kernspintomografie | Der Befund einer bilateralen atherosklerotischen renovaskulären Erkrankung mit deutlicher Schrumpfnieren rechts bestätigt sich im MRT (▶ Abb. 2):

- ▶ atrophe rechte Niere (Ausdehnung max. 60 mm)
- ▶ proximaler Verschluss der rechten Nierenarterie mit geringer Restperfusion des bereits atrophierten Nierenparenchyms über Kapselarterien,
- ▶ hochgradige Abgangsstenose links.

Optimierung der Medikation | Parallel zur ätiologischen Abklärung der Hypertonie optimieren wir die medikamentöse Therapie: Wir stellen auf eine Fix-Dosis-Kombinationstherapie mit Olmesartan 40 mg, Amlodipin 10 mg und Hydrochlorothiazid 25 mg um. Ergänzt wird die Medikation mit Spironolacton bis 50 mg pro Tag. Die Metoprolol-Gabe führen wir mit täglich 100 mg fort. In der Folge verbessern sich die 24-Stunden-Blutdruckwerte auf einen Mittelwert von 138/74 mmHg. Der Zielbereich wird jedoch noch nicht vollständig erreicht (▶ Tab. 1).

Interventionelle Therapie | Aufgrund der bilateral fortgeschrittenen, atherosklerotisch-renovaskulären Erkrankung mit

- ▶ Schrumpfnieren rechts,
 - ▶ chronischer Niereninsuffizienz und
 - ▶ therapierefraktärer Hypertonie
- stellen wir in einem interdisziplinären Team die Indikation zur perkutanen transluminalen renalen Angioplastie (PTR) mit Stentimplantation. Bei der Entscheidung spielt insbesondere auch eine Rolle, dass eine fortschreitende Stenosierung wahrscheinlich einen Funktionsverlust der linken Niere nach sich zieht – mit nachfolgender Dialysepflichtigkeit. Die linke Nierenarterie wird deshalb erfolgreich mit einem Stent versorgt (▶ Abb. 3). Zusätzlich zur bestehenden Therapie erhält der Patient Acetylsalicylsäure und Prava-

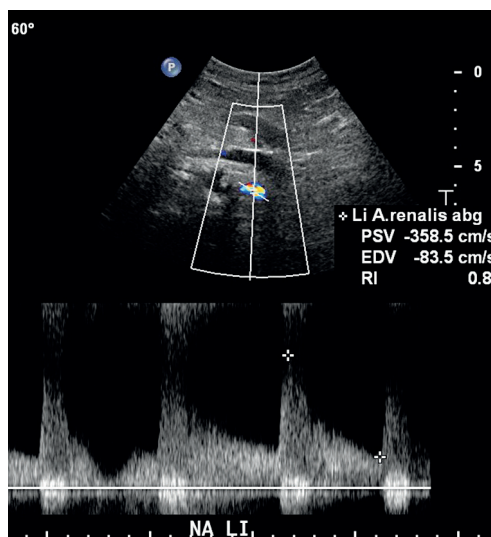


Abb. 1 Präinterventionelle Duplexsonografie der A. renalis sinistra mit deutlich erhöhten Flussgeschwindigkeiten, formal einer > 70%-igen Stenosierung entsprechend. (PSV = Peak-systolic-velocity, EDV = End-diastolic-velocity, RI = Resistive Index).

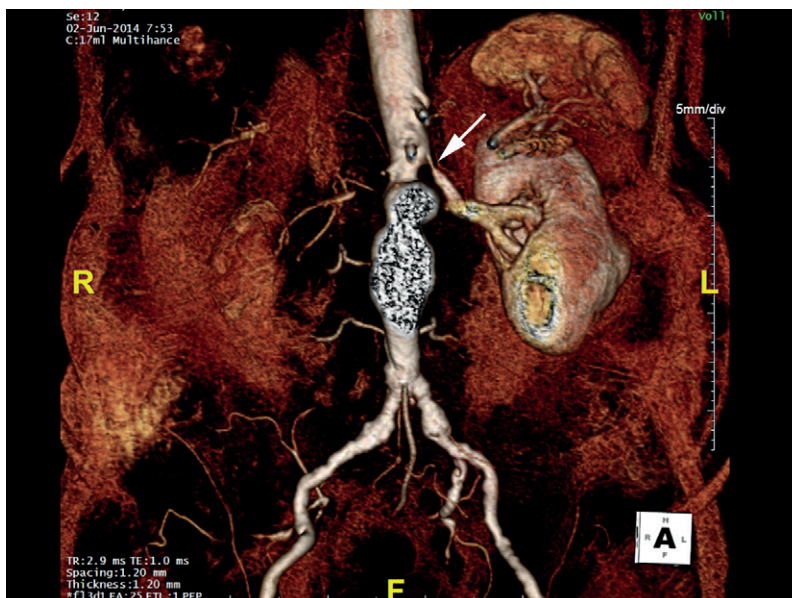
statin als Dauertherapie sowie Clopidogrel für 4 Wochen.

Verlauf | Postinterventionell verbessern sich die Blutdruck- (Heimmessung) und Kreatininwerte rasch (▶ Abb. 4). Die antihypertensive Therapie wird schrittweise reduziert. Nach 3 Monaten ist der 24-Stunden-Blutdruck unter der reduzierten Therapie im Zielbereich (▶ Tab. 1). Der duplexsonografisch gemessene Fluss über der linken Nierenarterie verbessert sich ebenfalls (▶ Abb. 5). Auch nach 6 Monaten sind die Blutdruckwerte (Heimmessung) kontrolliert und das Serum-Kreatinin stabil.

Diskussion

Studienlage | Insbesondere bezüglich der atherosklerotischen Nierenarterienstenose wurden in den letzten Jahren mehrere randomisierte Studi-

Abb. 2 Präinterventionelle MR-Angiografie. Der Pfeil markiert die hochgradige Abgangsstenose der linken Nierenarterie.



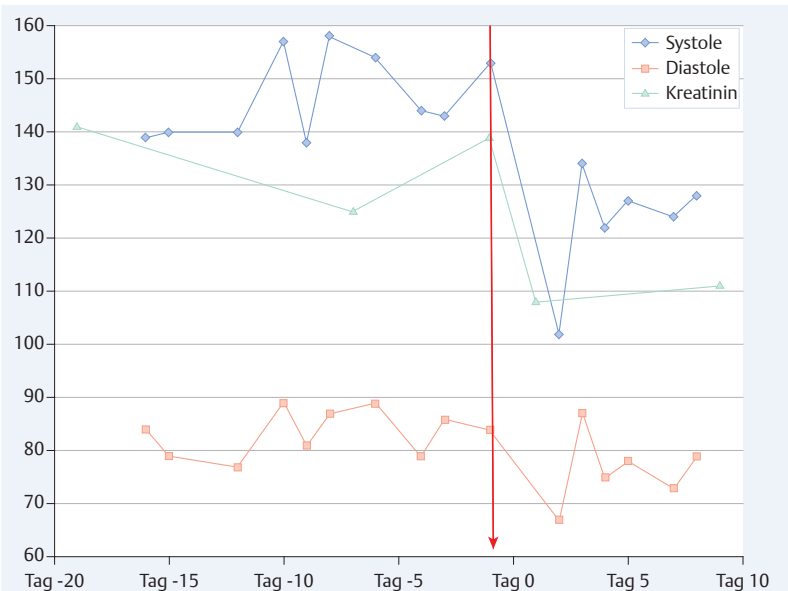


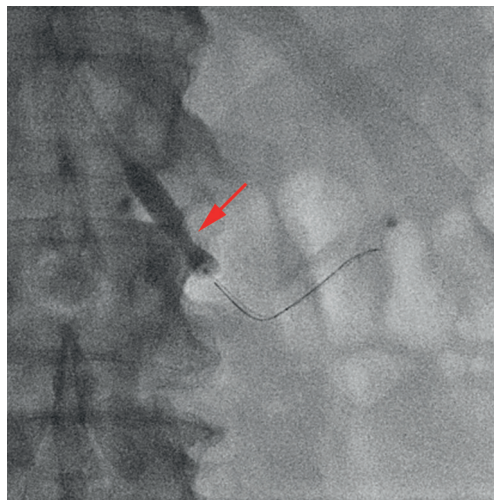
Abb. 4 Verlauf der Blutdruckwerte (Heimmessungen) und des Kreatinins über einen Monat. Blutdruckwerte in mmHg, Kreatinin in µmol/l. Tag 0: Stenting der Nierenarterie (roter Pfeil).

en durchgeführt, in denen PTR/Stenting versus medikamentöse Therapie untersucht wurde. Es zeigte sich kein eindeutiger Nutzen der interventionellen Therapie (► Tab. 2) [7–10].

STAR-Studie | An der STAR-Studie [7] nahmen 140 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer > 50 %-igen Nierenarterienstenose (uni- oder bilateral) teil. Sie wurden entweder zu medikamentöser Therapie allein oder plus Stenting randomisiert. Ausschlusskriterien waren:

- eine bereits geschrumpfte Niere,
- zu kleine Nierenarterien,
- Niereninsuffizienz Grad IV,
- Diabetes mellitus mit Proteinurie und
- eine maligne Hypertonie.

Abb. 3 Stentimplantation linke Nierenarterie. Gut erkennbar ist die Taillierung (Pfeil) des PTA-Ballons während der Inflation im Bereich der Stenosierung.



Die Veränderung der Nierenfunktion unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Allerdings wurden in der Interventionsgruppe mehr Komplikationen beobachtet.

ASTRAL-Studie | Sie war ähnlich aufgebaut wie die STAR-Studie, allerdings zusätzlich mit dem sekundären Endpunkt Blutdruck [8]. Eingeschlossen wurden 806 Patienten mit substanzieller Stenose in mindestens einer Nierenarterie. Voraussetzung war, dass sich die behandelnden Ärzte unsicher fühlten, ob diese interventionell behandelt werden sollte oder nicht. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Blutdruck oder Nierenfunktion – bei letzterem gab es allerdings eine Tendenz zugunsten der Intervention. In der Interventionsgruppe waren allerdings etwas weniger Medikamente nötig. Der Unterschied war signifikant. Auch in dieser Studie wurde die Patientensicherheit in der Interventionsgruppe bemängelt.

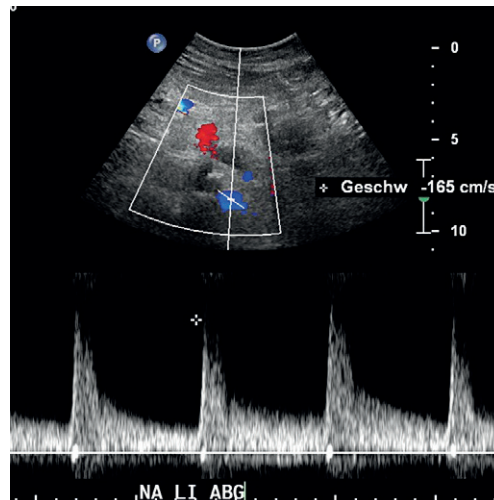
CORAL-Studie | Teilnehmer waren 947 Patienten mit schwerer Nierenarterienstenose und arterieller Hypertonie oder chronischer Niereninsuffizienz [9]. Es gab keinen Unterschied bezüglich des kombinierten Endpunkts aus

- kardiovaskulär bzw. renal bedingtem Tod,
- Myokardinfarkt,
- Schlaganfall,
- Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz,
- zunehmender Niereninsuffizienz oder
- Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens.

Hinsichtlich der Veränderung des Blutdrucks unterschieden sich die Gruppen ebenfalls nicht.

Registerdaten | Lediglich in einer nicht randomisierten Registerstudie aus England und Deutschland mit 908 Patienten beeinflusste die Intervention die Nierenfunktion von Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz positiv. Allerdings ist anzumerken, dass sich die Einschlusskriterien und

Abb. 5 Postinterventionelle Duplexsonografie der A. renalis sinistra postinterventionell mit normwertigen Flussgeschwindigkeiten.



Studie	Haupteinschlusskriterien	Hauptausschlusskriterien
STAR (n=140)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ostiale NAS und ▶ eGFR < 80 ml/min / 1,73 m² BSA und ▶ sBD < 140 mmHg, dBD < 90 mmHg unter Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Nierengröße < 8 cm ▶ Nierenarteriendurchmesser < 4 mm ▶ eGFR < 15 ml/min / 1,73 m² BSA ▶ Diabetes mellitus mit Proteinurie (> 3 g/d) ▶ Maligne Hypertonie
ASTRAL (n=806)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Signifikante NAS mindestens einer Nierenarterie und ▶ Unsicherheit des behandelnden Arztes, ob der Patient von einer Revaskularisation klinisch profitiert 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Endovaskuläre Revaskularisation technisch nicht möglich ▶ Hohe Wahrscheinlichkeit einer nötigen Revaskularisation innerhalb von 6 Monaten ▶ Revaskularisation in der Vorgeschichte
CORAL (n=947)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ NAS ≥ 80 % und < 100 % oder NAS > 60 % und < 80 % und Druckgradient > 20 mmHg und ▶ sBD ≥ 155 mmHg unter Therapie mit ≥ 2 Antihypertensiva oder ▶ eGFR < 60 ml/min / 1,73 m² BSA 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Fibromuskuläre Dysplasie ▶ Nicht-ischämische chronische Nierenerkrankung ▶ Serum-Kreatinin > 4.0 mg/dl ▶ Nierengröße < 7 cm ▶ Komplexe Stenosen, die nicht mit einem Stent behandelbar sind

Tab. 2 Ein- und Ausschlusskriterien aktueller Studien zur medikamentösen vs. interventionellen Therapie der Nierenarterienstenose.

Behandlungsstrategien in den beiden involvierten Zentren wesentlich unterschieden [10].

Aktuelle Empfehlungen und Kritikpunkte | Vor dieser Datenlage tritt die interventionelle Therapie der atherosklerotischen Nierenarterienstenose momentan in den Hintergrund. Laut einem Editorial zur CORAL-Studie soll man Patienten mit moderat bis schwerer atherosklerotischer renovaskulärer Erkrankung und Hypertonie oder chronischer Niereninsuffizienz medikamentös behandeln – und nicht zu einer Nierenarterienintervention „drängen“ [11]. Dies mag für einen sehr großen Teil der Patienten zutreffen. Der hier vorgestellte Patient wäre jedoch in keiner der sehr selektionierten randomisierten Studien eingeschlossen worden (▶ **Tab. 2**):

- ▶ STAR: Ausschlusskriterium Nierenatrophie.
- ▶ ASTRAL: Man kann davon ausgehen, dass die behandelnden Ärzte zum Zeitpunkt der Studie 2009 zum Schluss gekommen wären, dass der Patient von einer Intervention profitiert.
- ▶ CORAL: Ausschlusskriterium einseitige Nierenatrophie.

Literatur

- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF et al. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59: 347–379
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431–442
- Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Dieser Fall zeigt, dass bei der Interpretation der Ergebnisse großer Studien die jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt werden müssen.
- ▶ Um die Ergebnisse auf den Einzelfall zu übertragen, müssen diese in die Überlegungen mit einbezogen werden.
- ▶ Im Fall der atherosklerotischen Nierenarterienstenose wird es weiterhin Patienten geben, die von einer interventionellen Behandlung profitieren können.
- ▶ Unabdingbare Voraussetzung für eine Intervention ist eine individuelle Abklärung sowie eine kritisch und interdisziplinär gestellte Indikation an einem erfahrenen Zentrum.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Prof. Bongartz für die Bearbeitung der MRT-Bilder.

- the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 1048–1078
- Dieter RS, Schmidt WS, Pacanowski JP et al. Renovascular hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3: 413–422
 - Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1862–1871

Vollständiges Literaturverzeichnis unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-103629>



Dr. med. Annina Vischer
ist Assistenzärztin an der Klinik für Kardiologie und der Medizinischen Universitätspoliklinik, Universitätsspital Basel.
annina.vischer@usb.ch



Dr. med. Karin Seiler
ist Assistenzärztin an der Medizinischen Universitätspoliklinik, Universitätsspital Basel.
karin.seiler@usb.ch



PD Dr. med. Heiko Uthoff
ist Leitender Arzt an der Klinik für Angiologie, Universitätsspital Basel.
heiko.uthoff@usb.ch



Dr. med. Thilo Burkard
ist Leiter des Hypertoniezentriums des Universitätsspitals Basel (ESH Hypertension Centre of Excellence).
thilo.burkard@usb.ch

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

DOI 10.1055/s-0041-103629
Dtsch Med Wochenschr 2015; 140: 1372–1375
© Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

- 6 Dieter R, Weber B. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. *Int J Nephrol Renov Dis* 2014; 7: 169–181
- 7 Bax L, Woittiez AJJ, Kouwenberg HJ et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 840–848
- 8 ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1953–1962
- 9 Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13–22
- 10 Kalra PA, Chrysochou C, Green D et al. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 2010; 75: 1–10
- 11 Bittl JA. Treatment of atherosclerotic renovascular disease. *N Engl J Med*; 370: 78–79