

**Diplomarbeit**

**Langzeit Outcome nach PTA und Stentimplantation von  
Nierenarterienstenosen**

eingereicht von

**Christina von Hodenberg**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der Universitätsklinik für Innere Medizin

**Klinische Abteilung für Angiologie**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ. - Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Marianne Brodmann**

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 14.07.2015*

*Christina von Hodenberg, eh*

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich im Rahmen meiner Diplomarbeit begleitet und unterstützt haben.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Frau Prof. Brodmann für die nette Unterstützung, fachlich kompetente Betreuung und investierte Zeit bei der Erstellung meiner Diplomarbeit. Auch möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. Hafner bedanken für die umfangreiche Hilfe bei der statistischen Datenanalyse.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich nicht nur während meines Medizinstudiums immer liebevoll unterstützt haben, sondern auch in privaten Lebenslagen stets ratend zur Seite stehen.

# Zusammenfassung

## Hintergrund:

Die Arteriosklerotische Nierenarterienstenose ist eine progressiv verlaufende Erkrankung, die unbehandelt zu nachlassender Nierenfunktion und fortschreitenden Läsionen bis hin zu einem terminalen Nierenversagen führen kann. In unserer stets älter werdenden Gesellschaft leiden ca. 6,8% der älteren PatientInnen >65 Jahren an einer  $\geq 60\%$  Stenose oder sogar kompletten Verschluss der Nierenarterien. Dank des großen technischen Fortschritts endovaskulärer Interventionen können heutzutage selbst komplexe atherosklerotische Läsionen routinemäßig erfolgreich mittels Stent und perkutaner transluminaler renaler Angioplastie (PTRA) behandelt werden. Nichtsdestotrotz sind diese Therapieoptionen aufgrund einer Uneinigkeit hinsichtlich ihres Langzeitnutzens mit Skepsis behaftet. Aus diesem Grund haben wir in der vorliegenden Diplomarbeit anhand eines PatientInnenkollektivs das Langzeit Outcome nach Stentimplantation und/oder PTRA untersucht. Das Hauptaugenmerk wurde auf das Auftreten möglicher Re-Stenosen und kardiovaskulärer Ereignisse gelegt.

**Methoden:** Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse von 1987-2013 wurden 80 PatientInnen, die an einer Nierenarterienstenose litten, mittels PTRA und/ohne Stentimplantation therapiert und deren Daten analysiert. Der Beobachtungszeitraum, aus dem die Daten gewonnen wurden, umfasst einen Zeitraum von 6 bis maximal 84 Monaten.

**Ergebnisse:** Insgesamt zeigten die Datensätze, dass bei dem Stent-implantierten PatientInnenkollektiv während und nach der Intervention eine höhere Komplikationsrate (8,1%) auftrat als in der PTRA-Vergleichsgruppe. Dennoch zeigte sich im Langzeitverlauf trotz des schlechteren kardiovaskulären Risikoprofils der Stent-implantierten PatientInnengruppe, bei ihnen eine signifikant geringere Re-Stenose Rate, verglichen mit der PTRA-Gruppe. Es lässt sich daraus schließen, dass aufgrund der höheren Offenheitsraten der dilatierten Nierenarterie nach PTRA plus zusätzlicher Stentimplantation, die Stentimplantation als eine durchaus geeignete Therapieoption für eine NAST zu bewerten ist.

**Diskussion:** Aufgrund der vielen kontroversen Meinungen hinsichtlich eines bestmöglichen Therapiemanagements der Nierenarterienstenose, haben wir unsere Ergebnisse

auch mit den Resultaten der aktuellen Studienlage verglichen und sind zu dem Entschluss gekommen, dass gerade Hochrisiko-Manifestationen mit einem schnellen Voranschreiten der Erkrankung durch renale Revaskularisation verhindert werden können.

## Abstract

**Background:** Atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS) is a progressive disease, leading untreated to a decreased renal function and progressive lesions up to the point of final kidney failure. In our constantly aging population 6,8% of patients >65 years suffer from a  $\geq 60\%$  stenosis or even from a total occlusion of the renal arteries. Thanks to great technical developments of endovascular interventional techniques, even complex atherosclerotic lesions can be treated routinely and successfully with PTRAs and stent placement these days. Nevertheless those therapeutical options are faced with skepticism concerning their long-term effects. In this thesis we analysed the long-term outcome after stent placement and/or PTRAs, taking information from a patient database.

The main focus was put on the occurrence of possible restenosis and adverse cardiovascular events.

**Methods:** 80 patients and their data were explored in the retrospective data analysis from 1987 until 2013. All patients suffering from a renal artery stenosis were undergoing a percutaneous transluminal renal angioplasty (PTRAs) with/without stent-placement. The observation period lasted from 6 to 84 months.

**Results:** The data showed that the stented group of patients presented a higher complication rate (8,1%) during and after the intervention compared to the PTRAs comparison group. However, in the long term observation the stented group of patients showed a significantly lower restenosis rate compared to the one of the PTRAs group. It can be concluded that due to the higher patency of the dilated renal artery after PTRAs plus additional stenting, stent placement is to be regarded as a perfectly suitable treatment option for renal artery stenosis.

**Discussion:** Since there exist many controversial opinions regarding the best possible therapeutic management of renal artery stenosis, we have compared our results with the results of the current study situation. We have come to the conclusion that especially high-risk manifestations of ARAS with a fast progression can be well prevented by renal revascularization.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>v</b>
<b>Glossar und Abkürzungen .....</b>	<b>vii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>ix</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>x</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Nierenarterienstenose.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Risikofaktoren und Ätiologie .....	2
1.1.4 Klinik der Nierenarterienstenose .....	4
1.1.5 Diagnostik.....	9
<b>1.2 Therapieoptionen.....</b>	<b>11</b>
1.2.1 Die Perkutane Transluminale Angioplastie .....	12
<b>2. Hintergrund der Diplomarbeit.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Methoden und Material .....</b>	<b>15</b>
<b>4. Statistische Auswertung.....</b>	<b>16</b>
<b>5. Ergebnisse und Resultate.....</b>	<b>16</b>
<b>6. Diskussion und Zusammenfassung .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>27</b>

## Glossar und Abkürzungen

A.:	Arteria
ACC:	American College of Cardiology
ACE:	Angiotensin-Converting-Enzyme
ADH:	Antidiuretisches Hormon
AHA:	American Heart Association
ARAS:	Atherosclerotic renal artery stenosis
ARDV:	Atherosclerotic renovascular disease
ASS:	Acetylsalicylsäure
ASTRAL:	Angioplasty and STenting for Renal Artery Lesions
AT1-Rezeptor:	Angiotensin 1-Rezeptor
AV-Fistel:	Arteriovenöse Fistel
BMI:	Body Mass Index
CORAL:	Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions
CRP:	C-reaktives Protein
CTA:	Computertomographische Angiographie
DRASTIC:	Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group
FMD:	Fibromuskuläre Dysplasie
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL:	High Density Lipoprotein
ICAM-1:	Intercellular Adhesion Molecule-1
KHK:	Koronare Herzkrankheit
KM:	Kontrastmittel
LDL:	Low Density Lipoprotein
Magen-CA:	Magenkarzinom
MCP-1:	Monocyte Chemoattractant Protein-1
M-CSF:	Macrophage colony-stimulating factor
ml:	Milliliter
mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule
min	Minute
MRA:	Magnetresonanzangiographie
m/s	Meter pro Sekunde

NAST:	Nierenarterienstenose
NO:	Stickstoffmonoxid
pAVK:	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PDGF:	Platelet-derived Growth Factor
PTA:	Perkutane transluminale Angioplastie
PTRA:	Perkutane transluminale renale Angioplastie
py:	Pack years
RAAS:	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RI:	Resistance Index
RR_max_sys:	Maximaler systolischer Blutdruck
RR_max_dia:	Maximaler diastolischer Blutdruck
TGF- $\beta$ :	Transforming Growth Factor beta
TIA:	Transitorische ischämische Attacke
VCAM-1:	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VHFA:	Vorhofflimmerarrhythmie
zAVK:	Zerebrale Arterielle Verschlusskrankheit
99m Tc:	99m Technetium

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2001;344(6):431–42 (5)

Abb. 2: [www.klinikum-darmstadt.de/Einrichtungen/Institute/Radiologie/diagnostik.html](http://www.klinikum-darmstadt.de/Einrichtungen/Institute/Radiologie/diagnostik.html)  
(aufgerufen am 24.01.2015)

## **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Ursachen der renovaskulären Hypertonie (7)

Tab. 2: Baseline-Datensatz

Tab. 3: Interventionsdatensatz

Tab. 4: Follow-up Datensatz: Re-Stenosen

# 1. Einleitung

In den westlichen Industrieländern ist die arterielle Hypertonie eine der häufigsten Risikofaktoren für die dominierenden Todesursachen Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Schlaganfall. (1) Mit 1%-5% ist die renovaskuläre Hypertonie die häufigste potenziell heilbare sekundäre Hypertonieform. (1) Die durch eine Nierenarterienstenose bedingte Hypertonie ist häufig mit einer hohen Morbidität verbunden. Um einen progredienten Nierenfunktionsverlust, sowie renoparenchymatöse Schädigungen möglichst zu vermeiden, stehen neben der Gabe von Antihypertensiva, interventionelle Therapiemöglichkeiten wie die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit/ohne Stentimplantation zur Verfügung.

Hinsichtlich verschiedenster Studien herrscht momentan eine Uneinigkeit zur bestmöglichen Therapieform. Ziel dieser Arbeit ist es, den Langzeitverlauf nach einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) zu beschreiben und somit den klinischen Langzeitnutzen dieser Therapieoption darzulegen. An der Medizinischen Universität Graz wurde von 1987 - 2013 ein PatientInnenkollektiv von 80 Personen, die an einer renalen Hypertonie leiden, mit dieser Methode behandelt. Dazu wurden prä- und postinterventionell verschiedenste Parameter, wie der Verlauf der Blutdruckwerte, die Kreatininwerte, die Anzahl der antihypertensiven Medikamente und weitere ausgewertet.

## 1.1 Nierenarterienstenose

### 1.1.1 Definition

Die Nierenarterienstenose (NAST) beschreibt ein Krankheitsbild, bedingt durch eine vaskuläre Schädigung, bei dem es aufgrund einer Verengung der Nierenarterie zu einer beeinträchtigten Nierenperfusion kommt. (2) Sie ist charakterisiert durch eine renovaskuläre Hypertonie, welche ab einem Stenosegrad von >70% hämodynamisch relevant wird. (3)

## 1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Nierenarterienstenose steigt mit dem Lebensalter, vor allem bei PatientInnen mit Prädispositionen wie Diabetes mellitus, systemischer Arteriosklerose, KHK und arteriellem Hypertonus. (4,5)

Laut einer populationsbasierten Studie der „Cardiovascular Health Study“ leiden 6,8% der älteren PatientInnen >65 Jahren an einer  $\geq 60\%$  Stenose oder kompletten Verschluss der Nierenarterien. (2)

## 1.1.3 Risikofaktoren und Ätiologie

Risikofaktoren für die atherosklerotische NAST sind ein steigendes Lebensalter, das männliche Geschlecht und die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Rauchen). So wurde beispielsweise bei BluthochdruckpatientInnen eine signifikante Nierenarterienstenose in 5% der Fälle beobachtet, während die Prävalenz bei KHK PatientInnen bei 12% lag und bei pAVK Erkrankungen sogar Werte von 40% berichtet wurden. (6)

Wollenweber et al fanden zusätzlich einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Nierenarterienstenose und dem Vorkommen atherosklerotisch bedingter Erkrankungen. 31% der PatientInnen mit einer milden (<50% Okklusion) atherosklerotischen Verengung der Nierenarterie, hatten eine symptomatische KHK, zAVK und pAVK. PatientInnen mit einer schwerwiegenderen Stenose (>50% Okklusion) hingegen, litten zu 49% an den arteriellen Durchblutungsstörungen.

Auch wurden Läsionen in den Carotisarterien in 40%-46% bei PatientInnen mit signifikanter Nierenarterienstenose beobachtet. (2)

### 1.1.3.1 Atherosklerose

Es ist unumstritten, dass die Atherosklerose die häufigste pathogenetische Entstehungsform für die Nierenarterienstenose ist.

Die Atherosklerose ist eine chronische, entzündliche Erkrankung der Arterienwand, die in erster Linie von der Gefäßintima ausgeht und sich an Prädilektionsstellen mit besonderer hämodynamischer Belastung manifestiert. Neben der renovaskulären Hypertonie sind die drei klinischen Hauptmanifestationen: die KHK (Angina pectoris, Herzinfarkt), pAVK und die zerebrale Ischämie (Schlaganfall, vaskuläre Demenz). (7)

Eine endotheliale Schädigung scheint der Ausgangspunkt für die weitere Pathogenese zu sein. Es lässt sich ein typischer stadienhafter Verlauf der Atherosklerose beschreiben, der bereits im Kindes- und Jugendalter beginnt.

- **Endotheliale Dysfunktion:** Aufnahme oxidierter LDL durch Scavenger Rezeptoren der Endothelzellen und Ablagerung in der Gefäßwand, Bildung von Adhäsionsmolekülen (z.B. VCAM-1, ICAM-1, E-Selektin) und Chemokinen (z.B. MCP-1, M-CSF, TGF- $\beta$ ), wodurch eine Einwanderung von Leukozyten und Monozyten begünstigt wird, verminderte Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO), führt zur Hemmung der endothelzellabhängigen Relaxation. (7,8)

**„Fatty-Streak“ Läsionen:** Sie entstehen durch Einwanderung von Makrophagen und glatten Muskelzellen, sowie die Einlagerung von Fettpartikeln in die Gefäßwand. Wachstumsfaktoren, wie der Platelet-derived Growth Factor (PDGF) führen zur Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen. Makrophagen und glatte Gefäßmuskelzellen phagozytieren das im Überschuss vorhandene Fett und degenerieren zu sog. Schaumzellen. (8)

- **Plaqueruptur:** Dieses Stadium ist charakterisiert durch eine weitere Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen und Deposition von Fetten. Es kommt zur gesteigerten Produktion extrazellulärer Matrixmoleküle, wodurch das Gefäßlumen eingeengt wird und der Blutfluss beeinträchtigt wird. Die Plaque wird durch Ausbildung einer fibrösen Kappe vom Gefäßlumen getrennt. (8)
- **Plaqueruptur:** Die Plaque wird zunehmend instabil, durch Entzündungsprozesse innerhalb der Plaque. Es verdünnt sich die fibröse Kappe und reißt schließlich ein. Plaqueinhalt gelangt in das zirkulierende Blut und kann zur raschen Aktivierung der Thrombozyten mit nachfolgender Thrombose führen. (8)

## 1.1.4 Klinik der Nierenarterienstenose

Atherosklerose ist für 90% der Nierenarterienstenosen die Hauptursache. Die atherosklerotische NAST ist hauptsächlich im proximalen Drittel der A. renalis, in der Nähe des Ostiums, sowie an der perirenenalen Aorta lokalisiert.

In fortgeschrittenen Stadien kann auch eine segmentale, diffuse intrarenale Atherosklerose beobachtet werden, insbesondere wenn eine ischämische Nephropathie vorliegt.

Der Verlauf der ARAS lässt sich grob in 3 Stadien beschreiben. Das frühe Stadium ist durch eine milde Atherosklerose der perirenenalen abdominalen Aorta und normale Nierenfunktion gekennzeichnet. Die GFR liegt im Normbereich (100ml/min, pro Niere 50 ml/min), die Größe der Nieren und das Serumkreatinin sind normal und es lässt sich noch keine Nierenrindenatrophie feststellen.

Im zweiten, weiter fortgeschrittenen Stadium findet sich eine unilaterale Nierenarterienstenose, begleitet von einer Nierenrindenatrophie und einer sich allmählich entwickelnden Schrumpfniere. Das Serumkreatinin und die GFR können jedoch, trotz der verkleinerten Niere, im Normbereich gehalten werden. Dennoch ist der renale Blutfluss (links: 35 ml/min, rechts: 65 ml/min) in der betroffenen Niere stark reduziert.

Das dritte, stark fortgeschrittene Stadium der ARAS ist charakterisiert durch umfangreiche atherosklerotische Plaques in der perirenenalen abdominalen Aorta und einer schweren bilateralen Nierenarterienstenose. Beide Nieren schrumpfen bis ca. 50% ihrer ursprünglichen Masse, das Serumkreatinin steigt stark an und die GFR fällt auf ca. 30 ml/min (pro Niere 15 ml/min). (5)

Typisch für die Klinik einer Nierenarterienstenose sind zudem schwere, „therapierefraktäre“ Verläufe, ein zunehmend geringeres Ansprechen auf Pharmaka, eine sich akut manifestierende hochgradige Hypertonie sowie eine renale Funktionsverschlechterung unklarer Ursache oder nach Beginn einer ACE-Hemmer- bzw. Angiotensin-Rezeptorantagonisten-Therapie. (9)

Bei der körperlichen Untersuchung lassen sich lediglich Hinweise für eine renovaskuläre Hypertonie finden. 50% der PatientInnen weisen ein abdominelles Strömungsgeräusch auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass dieses Ausdruck einer hämodynamisch relevanten Stenose ist, steigt noch weiter, wenn sich das Geräusch während der gesamten Systole bis in die Diastole hinein auskultieren lässt. (9)

Der klinische Verlauf der atherosklerotischen NAST ist meist progressiv fortschreitend, jedoch selten in einer totalen Okklusion des Gefäßes endend. In der „Dutch Renal Artery

Stenosis Intervention Cooperative“ Studie konnte beispielsweise ein kompletter Verschluss nur bei 16% der PatientInnen, die medikamentös behandelt wurden, beschrieben werden. (2) Die zwei klinischen Hauptsyndrome, die in Verbindung mit einer Nierenarterienstenose stehen, sind die arterielle Hypertonie und die ischämische Nephropathie. Das Zusammenspiel dieser Faktoren ist recht komplex, da sich die Nierenarterienstenose sowohl zusammen mit einer Hypertonie, als auch zusammen mit einer chronischen Niereninsuffizienz oder sich kombiniert mit beiden Syndromen manifestieren kann. Sie kann allerdings auch isoliert alleine auftreten. (5)

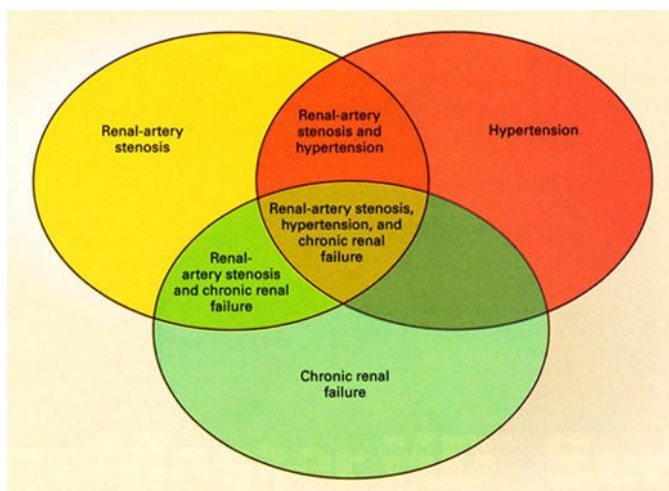


Abb. 1: Beziehung zwischen Nierenarterienstenose, Bluthochdruck und chronischen Niereninsuffizienz (5)

### 1.1.4.1 Die renovaskuläre Hypertonie

Die Nierenarterienstenose ist die häufigste Ursache für eine sekundäre renovaskuläre Hypertonie. Die Prävalenz der renovaskulären Hypertonie wird mit 1%-3% angegeben. (10)

Die zwei häufigsten Hauptformen der Nierenarterienstenose, auf denen die renovaskuläre Hypertonie beruht, sind die Arteriosklerotische Nierenarterienstenose und die Fibromuskuläre Dysplasie (FMD).

Bei der Fibromuskulären Dysplasie handelt es sich um eine Angiopathie der Intima, Media und Adventitia, welche insgesamt weniger als 10% aller Nierenarterienstenosen umfasst, wobei in 90% der Fälle die Media betroffen ist. Häufig kommt sie im distalen Bereich der

A. renalis und ihren Abzweigungen vor. Betroffen sind vor allem Mädchen und Frauen zwischen dem 15.-50. Lebensjahr. Die Arteriosklerotische Nierenarterienstenose, die mit 90% die wesentlich häufigere Form darstellt, liegt typischerweise im Ostium und/oder im proximalen 1/3 der A. renalis, sowie in der angrenzenden Aorta. (4,5)

Seltenere Ursachen der renovaskulären Hypertonie, wie beispielsweise das Auftreten im Zusammenhang mit einem Aortenaneurysma, werden in Tabelle 1 dargestellt.

<ul style="list-style-type: none"><li>• Atherosklerose (&gt; 80 %)</li><li>• fibromuskuläre Dysplasie (&gt; 20 %)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• seltene Ursachen (&gt;1-2 %)<ul style="list-style-type: none"><li>○ Aortenaneurysma bzw. -dissektion</li><li>○ Nierenarterienaneurysma bzw. -dissektion</li><li>○ arteriovenöse Fisteln der Nierenarterien</li><li>○ Coarctatio aortae</li><li>○ Thrombosen bzw. Embolien der Nierenarterien (zunehmend Cholesterinembolien in nativen und Transplantatnieren)</li><li>○ Kompression durch Tumoren oder Zysten</li><li>○ Vaskulitis</li><li>○ nach Nierentransplantation</li><li>○ (Nierenarterienstenose, Iliakalstenose)</li></ul></li></ul>

Tabelle 1: Ursachen der renovaskulären Hypertonie (7)

### 1.1.4.2 Pathophysiologie der renovaskulären Hypertonie

Die klinische Pathophysiologie der renovaskulären Hypertonie basiert auf dem Goldblatt-Effekt. Goldblatt et al untersuchten 1934 den Einfluss einer ein- bzw. doppelseitigen Nierenarterienstenose auf den Blutdruck, indem sie die Nierenarterien bei Hunden abklempten und systemische vasopressorische Effekte beobachteten und schließlich das heute bekannte proteolytische Enzym Renin dafür verantwortlich machten.

Goldblatt untersuchte in seinen Studien drei Modelle der renovaskulären Hypertonie: das 1-Clip-1-Niere Modell (nach unilateraler Nephrektomie), das 2-Clip-2-Nieren-Modell und das 1-Clip-2-Nieren-Modell. Er konnte zeigen, dass 1-Clip in einem Tier mit zwei Nieren zu einer akuten Hypertonie führte, während die 1-Clip-1-Niere und die 2-Clip-2-Nieren-Modelle eine schwere, anhaltende Hypertonie bewirkten. Wurden die Clips an den Nierenarterien entfernt, konnte auch die Hypertonie beseitigt werden. Einige Jahre später, mit der Einführung der ACE-Hemmer, wurde die unterschiedliche Ätiologie der renovaskulären Hypertonie der 1-Clip-2-Nieren und des 1-Clip-1-Niere-Modells aufgedeckt. Während im 1-Clip-2-Nieren Modell, die nicht geclippte kontralaterale Niere eine Salz und Wasserretention ausgleichen kann, kann im Falle des 1-Clip-1-Niere Modells die exzessive Salz- und Wasserretention nicht adäquat eliminiert werden und die schwere Hypertonie persistiert. Hierbei verdrängt die Volumenkomponente die Reninkomponente, da durch eine Volumenüberladung die Reninproduktion supprimiert wird. In der klinischen Realität findet man hauptsächlich das 1-Clip-2-Nieren-Modell, in welchem die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems im Vordergrund steht. Beidseitige Stenosen entsprechen dem 1-Clip-1-Niere-Modell und zeigen, im Gegensatz zum 1-Clip-2-Nieren-Modell, ein geringeres Ansprechen auf ACE-Hemmer. (11)

Das Renin-Angiotensin-System ist inzwischen gut verstanden. Die durch die Stenose bedingte Abnahme der renalen Perfusion, aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, was zu einer Ausschüttung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der renalen Glomerula führt. Renin spaltet das aus der Leber stammende Angiotensinogen zu Angiotensin I ab, welches durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) zu Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II wirkt über spezifische AT1-Rezeptoren stark vasokonstringierend. Im Bereich der Nierenstrombahn sind vor allem die Vas efferens betroffen, wodurch es zu einer Erhöhung des intraglomerulären Kapillardrucks und einer kompensatorischen Steigerung der Filtrationsleistung kommt.

Parallel dazu stimuliert Angiotensin II die Ausschüttung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde und ADH und bewirkt über die Aktivierung von Natrium-Kanälen bzw. Wasserkanälen eine Retention von Kochsalz bzw. Wasser und steigert somit zusätzlich den Blutdruck. (12)

### **1.1.4.3 Die ischämische Nephropathie**

Bei der ischämischen Nephropathie handelt es sich um eine chronische Niereninsuffizienz bei progredienter Nierenischämie infolge einer atherosklerotischen renovaskulären Verschlusskrankung.

Die genaue Prävalenz der atherosklerotischen ischämischen Nephropathie bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz ist nicht bekannt. Daten zur Prävalenz eines terminalen Nierenversagens bei PatientInnen, die unter atherosklerotischer Nierenarterienstenose leiden, ergaben Werte von 15 % in der westlichen Bevölkerung. Die Ursache einer ischämischen Nephropathie ist allerdings etwas komplexer, als die bloße Verengung der Nierenarterie.

Sie ist nicht zwangsläufig als eine alleinige Folge der Arterienstenose zu verstehen, sondern kann darüber hinaus auch die Folge einer gleichzeitig bestehenden Hypertonie sein. (13)

Dies lässt sich durch die Tatsache erklären, dass oftmals nach Revaskularisation und Wiederherstellung des renalen Flusses, bei der Mehrheit der PatientInnen keine Verbesserung der Nierenfunktion auftritt. (11) Auch Farmer et al konnten diese Diskrepanz zwischen dem Schweregrad der Nierenarterienstenose und dem Grad der Dysfunktion der einzelnen Niere bestätigen. Anhand der Messung der single kidney-GFR (SK glomerular filtration rate) konnten sie zeigen, dass bei unilateraler NAST, die kontralaterale Niere gleiche oder sogar schlechtere GFR Werte aufwies. (13) Das Hauptaugenmerk liegt auf den durch die Hypertonie bedingten intrarenalen Läsionen, die über eine Verletzung des tubulären System, sowie einer interstitiellen Fibrose letzten Endes zu einem Parenchymschaden der Nieren führen.

Verschiedene pathways, unter anderem die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, tragen dazu bei. Textor macht dafür die repetitiven Episoden der renalen Hypoperfusion verantwortlich, die zur verstärkten Reninproduktion und damit verbundener Anhäufung von Angiotensin II führt. Angiotensin II verstärkt die Expression von TGF- $\beta$ , was in einer

vermehrten Bildung von extrazellulärer Matrix und Kollagen IV im Niereninterstitium resultiert. (14)

### **1.1.5 Diagnostik**

Klinische Kriterien, die erste Hinweise für eine renovaskuläre Erkrankung liefern, sind in den Guidelines der ACC/AHA („American College of Cardiology“/„American Heart Association“) festgelegt.

Die Kriterien beinhalten ein frühes Auftreten der Hypertonie unter dem 30. Lebensjahr, in Zusammenhang mit einer negativen Familienanamnese sowie ein erstmaliges Auftreten einer Hypertonie nach dem 55. Lj., insbesondere einer schweren, therapierefraktären Hypertonie. Weitere wichtige Punkte der Guidelines beinhalten eine asymmetrische Niere mit einer Größendifferenz von  $>1.5$  cm, einen nicht erklärbaren Funktionsverlust der Niere, eine akute Erhöhung des Serumkreatinins, nach dem Einsetzen eines ACE-Hemmers oder Angiotensin- Rezeptor Blockers und das Auftreten eines plötzlichen, ungeklärten Lungenödems. (15)

Als Screening Tests mit Klasse I Indikation (Level B evidence) eignen sich laut ACC/AHA die Duplexsonographie, die CT-Angiographie und die MR-Angiographie. Falls die Ergebnisse dieser nicht invasiven Methoden nicht zufriedenstellend sind, wird die Katheter Angiographie empfohlen.

Des Weiteren können als Screening Untersuchung eine früher oft verwendete Nierenperfusionsszintigraphie (mittels  $^{131}\text{I}$ -Orthoiodohippursäure) oder eine glomeruläre Filtrationsszintigraphie (mittels  $^{99\text{mTc}}$ -Diethylentriaminpentaacetessigsäure) vor oder nach der Gabe von Captopril durchgeführt werden (Klasse III Indikation der ACC/AHA). Eine reduzierte relative Mehranreicherung in der betroffenen Niere, ein verzögertes Anfluten der Substanzen auf dieser Seite, sowie ein verzögertes einseitiges Auswaschen der Radionuklide sprechen für eine Nierenarterienstenose. Bei einer beidseitigen Nierenarterienstenose, sowie einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance  $< 20$  ml/min) hat diese Screening Untersuchung jedoch keine Aussagekraft. In den aktuellen Guidelines ist die Captopril Szintigraphie als Screeningmethode auch nicht mehr empfohlen (Level C evidence). (2,9)

Die Duplexsonographie bietet als weitverbreitete, kostengünstige Methode, als erstes bildgebendes Verfahren, ideale Voraussetzungen durch die Möglichkeit der Visualisierung der Nierengefäße (B-mode imaging) und dem Messen wichtiger funktioneller, hämodynamischer Faktoren. Sie ist allerdings auch sehr untersucherabhängig.

Akzessorische Nierenarterien und mögliche stenosierte Läsionen können leicht übersehen werden. Die Genauigkeit variiert somit zwischen 60%-90%. Hansen et al ermittelten Misserfolgsraten von 10%-20% aufgrund mangelnder Erfahrung des Untersuchers/der Untersucherin, sowie Adipositas und störender Darmgase seitens des Patienten/der Patientin. (4,5,16)

Nichtsdestotrotz gibt die Duplexsonographie Auskunft über die Nierengröße, systolische Spitzengeschwindigkeiten der Nierenarterien und kann benutzt werden zur Bestimmung des renalen Resistance Index (RI,  $RI = (\text{max. systolische Strömungsgeschwindigkeit} - \text{enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit}) / \text{max. systolische Strömungsgeschwindigkeit}$ ). Ein erhöhter renaler RI  $> 0.70$  bei Erwachsenen (normal: 0.45-0.70), kann als Marker für den vaskulären und interstitiellen Schaden der segmentalen Nierenarterien betrachtet werden und korrespondiert außerdem mit einem erhöhten totalen kardiovaskulären Risiko. (17)

Eine systolische Spitzengeschwindigkeit der Nierenarterie  $> 2$  m/s und eine  $\Delta$  RI  $> 0.05$  (Seitendifferenz des RI zwischen linker und rechter Nierenarterie) sprechen für eine signifikante Nierenarterienstenose. (18)

Die CT-Angiographie und MR-Angiographie sind sinnvolle Methoden zur Evaluierung der renalen Zirkulation und der Aorta, einschließlich der proximalen Abschnitte der Nierenarterien. Allerdings sind beide Methoden weniger zuverlässig zur Darstellung distaler Abschnitte und kleiner akzessorischer Arterien. (5) Dies muss man zur Diagnosesicherung der FMD beachten, da diese im Vergleich zur atherosklerotischen NAST, häufig distal lokalisiert ist.

Obwohl die CTA mehrere Vorteile gegenüber der MRA bietet, wie eine höhere Bildauflösung und weniger Artefaktbildung durch implantierte Metallstents, ist für die Untersuchung die Injektion eines jodhaltigen, nephrotoxischen Kontrastmittels unabdingbar. Bei der MRA Untersuchung kann hingegen ein Gadolinium haltiges Kontrastmittel, welches weniger nierenschädigend ist und somit auch für PatientInnen mit einer milden Niereninsuffizienz, verwendet werden kann. Die Gadolinium verstärkte MRA hat eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 93%. Für die single-slice CTA wurde die Sensitivität und Spezifität zur Auffindung einer Stenose mit Werten von 88%-100% und 92%-98% beschrieben. (2)

Der Goldstandard zur Diagnosesicherung bleibt dennoch die renale Angiographie. (19)

## 1.2 Therapieoptionen

Generell lassen sich medikamentöse Therapiemöglichkeiten von interventionellen und chirurgischen Eingriffen zur Behandlung der Nierenarterienstenose unterscheiden. Doch während hinsichtlich der zwingenden Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie ein eindeutiges Einverständnis herrscht, ist die Expertenmeinung zur Empfehlung einer Revaskularisation in aktuellen Studien zum Großteil kontrovers. Mehrere randomisierte klinische Studien sorgten diesbezüglich für wachsende Verwirrung.

Medikamentöse Therapeutika beinhalten Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Blocker zur Herunterregulierung der RAAS und Inhibierung des sympathischen Nervensystems, um so eine Hypertoniekontrolle zu gewährleisten. Auch ein konsequenter Einsatz von Statinen, eine optimale Blutzuckerkontrolle und Raucherentwöhnungsprogramme sind von enormer Wichtigkeit. (4) Laut den ACC/AHA Guidelines zählen ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Kalzium-Kanal-Blocker und Beta-Blocker zu den Klasse I Indikationen der Behandlung der Hypertonie, hervorgerufen durch eine Nierenarterienstenose, wobei den ACE-Hemmern /Angiotensin-Rezeptor Blockern eine Effektivität von 86%-92% zugeschrieben wurde. (2)

Zu den therapeutischen Optionen der Revaskularisation zählt die perkutane transluminale renale Angioplastie (PTRA), bei der mittels Ballondilatation mit oder ohne Implantation eines Stents die Nierenarterienverengung geöffnet wird sowie die chirurgische Revaskularisation.

In den ACC/AHA Guidelines werden Empfehlungen für revaskularisierende Maßnahmen einer NAST aufgelistet. Demnach sei eine PTRA bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz und instabiler Angina Pectoris beim plötzlichen Auftreten eines Lungenödems als Klasse I Indikation indiziert. Eine therapieresistente Hypertonie, eine maligne Hypertonie und Hypertonie mit einer unerklärbaren unilateralen kleinen Niere stellen Klasse IIa Indikationen dar. Ebenso zu den Klasse IIa Indikationen zählen ein fortschreitendes chronisches Nierenversagen bei bilateraler atherosklerotischer NAST oder eine atherosklerotische NAST bei nur einseitiger, funktionierender Niere. Eine asymptotische Stenose gilt nicht als behandlungsdürftig, dennoch kann eine Revaskularisation, als Klasse IIb Empfehlung in Erwägung gezogen werden, wenn sie beidseits oder bei einer nur einseitig funktionierenden Niere auftritt. (20)

Die konventionelle PTRA ist die Therapie der Wahl bei PatientInnen mit FMD mit Restenoserraten von max. 11% und Erfolgsraten von 82%-100%. Bei der

atherosklerotischen Nierenarterienstenose hingegen ist die PTRA problematisch, aufgrund eines höheren Risikos für Dissektionen, dem Auftreten eines „elastic recoils“ –ein schnelle Rückstellreaktion des Gefäßes, sowie aufgrund der hohen Rigidität der atherosklerotischen Läsionen. Hier wurden vergleichsweise höhere Restenoseraten von 10%-47% berichtet. (5) Eine Metaanalyse von Leertouwer et al., bei der eine Stentimplantation im Vergleich zur herkömmlichen PTRA bei insgesamt 1322 PatientInnen untersucht wurde, ergab eine eindeutige Favorisierung der Stenteinsetzung. Die technische Erfolgsrate wurde mit 98% gegenüber 77% der PTRA angegeben und auch die Restenoserate lag mit 17% weit unter dem Auftreten von Restenosen, ausgelöst durch PTRA ohne Stentimplantation(26%). (21)

### **1.2.1 Die Perkutane Transluminale Angioplastie**

Die renale Perkutane Transluminale Angioplastie (PTRA) mit oder ohne Stentimplantation gilt heute als eine etablierte Methode zur Behandlung der renovaskulären Hypertonie.

Seit der Durchführung der ersten renalen Angioplastien 1978 durch Andreas Grüntzig und Felix Mahler, wurden durch verschiedene Studien die Vorteile der renalen, perkutanen Revaskularisation dokumentiert. (22)

Der pathomorphologische Hintergrund der PTA ist eine kontrollierte Verletzung der Gefäßintima mit Sprengung der Gefäßplaques und Überdehnung der Gefäßintima und – media. Die stabile Adventitia verhindert dabei eine vollständige Gefäßruptur. In anschließender 6-wöchiger Heilungsphase findet eine Reendothelialisierung und Glättung der Gefäßwand statt. (23)

Grundsätzlich gilt ein femoraler Zugang als Standardzugang zur Dilatation der Nierenarterie, solange keine Verschlüsse der infrarenalen Bauchaorta oder Becken-oder Femoralarterien vorliegen und kein ausgeprägtes Kinking der Beckenarterien festzustellen ist. Nach dem Einführen eines 0,035''- oder 0,038''Standards-J-Führungsdrahtes in die Aorta, wird ein Führungskatheter (55 cm Länge) auf Höhe des Zwischenwirbelraumes L1/L2 platziert. (24) Nach der Sondierung des Nierenarterienostiums und der Einlage des Katheters wird der intraarterielle transstenotische Druckgradient bestimmt und der Katheter gegen einen „Platzhalter“-Draht ausgetauscht. Die Dilatation erfolgt in der Regel mit einmaliger Inflation über ca. 20 s, wobei die Wahl der Ballongröße (Standard 5-6 mm) sich nach dem gemittelten Gefäßdurchmesser distal und proximal der Stenose richtet. Bei einer möglichen, geplanten Stentimplantation ist auf eine exakte Positionierung zu achten.

So wird bei der ostialen NAST der Plaque komplett bedeckt und der Stent ragt ca. 1-2mm aus der A. renalis in die Aorta hinein. Die Nachbehandlung der Ballondilatation und Stentimplantation beinhaltet eine Heparinisierung für 48 h, ASS-Einnahme für drei Monate nach einer Stenteinsetzung, sowie halbjährliche Duplexsonographiekontrollen. (10)

Potentielle Risiken der PTRA können sein: (24)

- renale (Cholesterin-) Embolisation mit konsekutiver Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum terminalen Nierenversagen
- Kontrastmittel-induzierte Nephropathie
- Nierenarterien- und Aortendissektion/-ruptur
- Stentfehlplatzierung
- Lokale Gefäßkomplikationen an der Punktionsstelle wie ein Aneurysma spurium, eine AV-Fistel oder ein Hämatom

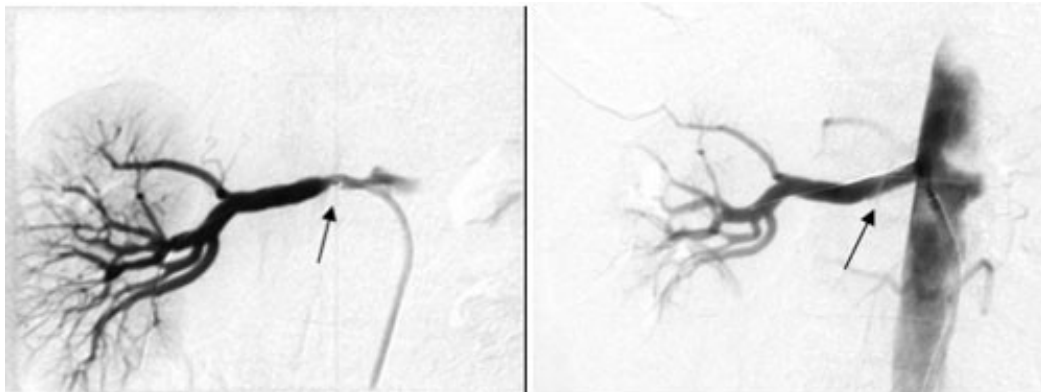


Abb. 2: linkes Bild: Nierenarterienstenose erkennbar (Pfeil), diese wurde durch PTA und Stentimplantation vollständig beseitigt (Pfeil im rechten Bild)

Trotz der hohen Erfolgsraten der minimal-invasiven Ballondilatation, herrscht noch Uneinigkeit über den klinischen Langzeitnutzen dieser Therapiemethode.

## 2. Hintergrund der Diplomarbeit

Die Arteriosklerotische Nierenarterienstenose ist eine progressiv verlaufende Erkrankung, die unbehandelt zu nachlassender Nierenfunktion und fortschreitenden Läsionen bis hin zu einem terminalen Nierenversagen führen kann.

In einem Review von 2014 beschreiben Weber und Dieter die 2-Jahres Inzidenz zur Entstehung einer Nierenatrophie bei 122 duplexsonographisch kontrollierten Fällen mit 5,5% bei normalen Nieren, 11,7% bei <60% stenosierte Nieren und 20,8% bei >60% stenosierte Nieren. (2)

Sie beobachteten ebenfalls eine erhöhte Mortalität bei PatientInnen unter atherosklerotischer Nierenarterienstenose, unabhängig davon ob ein terminales Nierenversagen bestand oder nicht. Die 2-Jahres-Überlebensraten betragen demnach 96% für PatientInnen, die unter einer unilateralen NAST litten, 74% bei bilateraler Erkrankung und 47% bei NAST-PatientInnen, die nur noch eine einseitig funktionierende Niere besaßen. (2)

Dank des immens großen technischen Fortschritts endovaskulärer Interventionen in den letzten Jahren/Jahrzehnten, können heutzutage selbst komplexe atherosklerotische Läsionen routinemäßig mittels Stents behandelt werden und eine Gefäßlumendurchgängigkeit in mehr als 98% der Fälle erreicht werden. (15)

Medicare Daten zwischen den Jahren 1996-2005 lassen eine Vervierfachung der Anzahl an Prozeduren, von 8 000 auf 35 000, feststellen. (25)

Doch trotz dieser stetig wachsenden Anzahl an durchgeführten Stentimplantationen, ist diese Therapieoption immer noch mit Skepsis und kontroversen Meinungen hinsichtlich des Langzeitnutzens behaftet. Denn bisher konnten die großen, prospektiven klinischen Studien, scheinbar keinen eindeutigen Benefit der renalen Revaskularisation für ein kardiovaskuläres und renales Outcome, verglichen mit einer alleinigen medikamentösen Therapie, liefern. (15)

Unserer Meinung nach könnte einer der Hauptproblemschwerpunkte sein, dass die aktuellen Studien teilweise methodische Schwächen und kleine Ungenauigkeiten beinhalten und aufgrund der vielen unterschiedlichen Einschlusskriterien auch daher nur schlecht miteinander vergleichbar sind. So betragen bei der ASTRAL-Studie (UK) und der CORAL-Studie (USA) die follow-up Zeiträume nach der Intervention jeweils nur 5 Jahre, bei der STAR-Studie sogar nur 2 Jahre, ein eigentlich viel zu geringer Zeitraum um Rückschlüsse zum Therapieerfolg zu ziehen. Herrmann et al kritisieren, dass während des

Zeitraums der CORAL Studie Elemente des Interventionsprotokolls verändert wurden und dass ursprüngliche Einschlusskriterium, welches nur PatientInnen mit einem systolischen Blutdruck von >155 mmHg vorsah, herausgenommen wurde. Auch wurden PatientInnen, die innerhalb von 30 Tagen eine kongestive Herzinsuffizienz entwickelten, aus dieser Studie ausgeschlossen, eigentlich eine Hochrisikogruppe, die von einer Revaskularisation profitiert hätte und für die eine alleinige medikamentöse Therapie nur ineffektiv erscheint. (26)

Die Vermutung liegt somit nahe, dass die aktuelle Studienlage eigentlich nur eine eingeschränkte Aussagekraft zum Langzeiterfolg einer PTRA und/oder Stentimplantation bei NAST erlauben lässt.

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, das Langzeitoutcome bei PatientInnen mit Nierenarterienstenose nach einer Therapie mittels PTRA mit/ohne Stentimplantation zu erfassen.

Insgesamt konnten 80 PatientInnen in die Studie mit eingeschlossen werden, wobei als relevantes Einschlusskriterium eine therapiebedürftige Nierenarterienstenose festgelegt wurde. Als primären Endpunkt betrachteten wir in dieser Diplomarbeit die Restenose-Rate. Cardiovasculäre Ereignisse, die während des follow-up Zeitraumes auftraten, definierten wir als sekundäre Endpunkte.

### **3. Methoden und Material**

Zwischen den Jahren 1987 - 2013 wurden an der klinischen Abteilung für Angiologie des Landeskrankenhauses Graz bei 98 PatientInnen, die unter einer therapiebedürftigen Nierenarterienstenose litten, eine PTA, eine Stentimplantation oder eine Angiographie durchgeführt.

Zur Datenerhebung der Diplomarbeit nutzten wir ein seit 1987 bestehendes, prospektives PTA- und Stentregister. Aus diesem Register wählten wir jene 80 PatientInnen, die nur mittels PTA und/oder Stentimplantation behandelt wurden, aus. Basierend auf den schriftlichen Dokumentationen der Ärzte und Ärztinnen und des Pflegepersonals, wurde im Anschluss an die Intervention jegliches Vorkommnis im Therapieverlauf und im Vergleich zu den Voruntersuchungen von uns erfasst und in eine Excel-Tabelle übertragen.

Hierfür fertigten wir eine Baseline, einen Interventionsdatensatz und einen Follow-up-Datensatz an, welcher einen Zeitraum von jeweils 6, 12, 24 und 36 bis maximal 84 Monaten beinhaltet.

Bei der Baseline-Untersuchung wurden folgende Parameter mit einbezogen und ausgewertet: angiologische Anamnese, Alter des Patienten/der Patientin, BMI bzw. mögliches Bestehen einer Adipositas, die Nierenfunktion und Nierengröße, Anzahl an verschriebenen Hypertonie-Medikamenten, typische cardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus) sowie cardiovaskuläre Begleiterkrankungen, wie bestehende pAVK, KHK, Carotisstenose und Myocardinfarkt oder Insult/TIA. Darüberhinaus wurden zusätzlich noch Befunde von Laborauswertungen (HDL- und LDL Cholesterin, CRP) und Angaben zu einer möglichen Nierenzintigraphie und/oder einer Re-Intervention eingearbeitet.

Als relevante Kriterien für den Interventionsdatensatz wurden die Lokalisation der Stenose, der technische Erfolg der Intervention, die benötigte Menge an Kontrastmittel für den Eingriff, die Komplikationsrate am Tag nach der Intervention sowie der maximale Blutdruckwert evaluiert.

Bei jeder Follow-up Untersuchung wurden die Nierenfunktionsparameter und der Blutdruck gemessen; gleichzeitig wurde auch eine mögliche Änderung bei der Anzahl der eingenommenen Hypertonie-Medikamente beurteilt, ebenso eine hinzukommende, neu einsetzende Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Statinen dokumentiert und auch die Neudiagnose der cardiovaskulären Begleiterkrankungen erfasst. Ein besonderes Augenmerk wurde in diesem Zusammenhang auf die Beobachtung der Re-Stenose Rate der Nierenarterien im Follow-up Zeitraum gelegt.

## **4. Statistische Auswertung**

Die Daten wurden von Herrn Dr. Hafner mittels SPSS 17 (Somer, New York) in umfangreicher Form statistisch ausgewertet. Dabei wurde ein t-Test zusätzlich verwendet.

## **5. Ergebnisse und Resultate**

Die Gesamtzahl der PatientInnen, bei denen die angiologischen Interventionen (PTA, Stentimplantation und Angiographie) aufgrund einer NAST durchgeführt wurden, betrug

98. Aus diesem PatientInnenkollektiv wurden 80 Personen, die ausschließlich mit Hilfe einer PTA und/oder Stentimplantation therapiert wurden, selektiert und in den weiteren Analysen untersucht. Insgesamt wurden von ihnen 26 (32,5%) PatientInnen mittels PTA therapiert und 54 (67,5%) mit Hilfe einer Stentimplantation behandelt.

Beide Interventionstechniken wurden in der Statistik sowohl gemeinsam evaluiert, als auch separat betrachtet (vgl. Tabelle 2: Baseline Datensatz)

	PTA (n=26)	Stent (n=54)	Gesamt (n=80)	Signifikanz
Alter (Jahre)	56,5±12,5	67,13±9,5	63,66±11,6	< 0,001
Nierenfunktion_Krea (mg/dl)	1,43±0,44	1,24±0,37	1,29±0,39	0,072
Nierengröße_re (cm)	11,18±1,29	11,18±1,1	11,18±1,15	0,989
Nierengröße_li (cm)	11,22±1,22	11,07±1,24	11,12±1,22	0,613
BMI	28,2±3,2	28,2±4,3	28,19±4,13	0,997
Adipositas n (%)	6 (7,5%)	13 (16,3%)	19 (23,8%)	0,922
Diabetes mellitus n (%)	5 (6,3%)	20 (25%)	25 (31,3%)	0,108
Insulin n (%)	0 (0,0%)	6 (7,5%)	6 (7,5%)	0,077
Hypertonus n (%)	26 (32,5%)	53 (66,3%)	79 (98,8%)	0,485
Anzahl der Hypertonie-Medikamente n (%)				
1	5 (6,6%)	6 (7,9%)	11 (14,5%)	
2	10 (13,2%)	14 (18,4%)	24 (31,6%)	
3	6 (7,9%)	14 (18,4%)	20 (26,3%)	
4	3 (3,9%)	8 (10,5%)	11 (14,5%)	
5	0 (0,0%)	9 (11,8%)	9 (11,8%)	
7	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	
Insg.	24 (31,6%)	52 (68,4%)	76 (100%)	0,233
Hyperlipidämie n (%)	18 (22,5%)	38 (47,5%)	56 (70%)	0,917
HDL – Cholesterin (mg/dl)	54,5±26,1	53,8±13,6	53,88±14,0	0,950
LDL – Cholesterin (mg/dl)	174±2,8	123,2±47,4	126,6±47,6	0,148

Nikotinabusus <i>n</i> (%)	13 (16,3%)	25 (31,3%)	38 (47,5%)	0,756
Pack years (py)	38,1±26,5	35,0±19,2	36,10±21,8	0,679
pAVK <i>n</i> (%)	5 (6,3%)	27 (33,8%)	32 (40%)	<b>0,009</b>
KHK <i>n</i> (%)	6 (7,5%)	18 (22,5%)	24 (30%)	0,348
Carotisstenose <i>n</i> (%)	3 (3,8%)	19 (23,8%)	22 (27,5%)	<b>0,027</b>
Myocardinfarkt <i>n</i> (%)	5 (6,3%)	7 (8,8%)	12 (15%)	0,462
Insult /TIA <i>n</i> (%)	3 (3,8%)	12 (15%)	15 (18,8%)	0,252
Szintigraphie vorhanden <i>n</i> (%)	17 (21,3%)	38 (47,5%)	55 (68,8%)	0,652
Szintigraphie pos. <i>n</i> (%)	15 (18,8%)	27 (33,8%)	42 (52,5%)	0,519
Re – Intervention <i>n</i> (%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)	4 (5%)	0,443

Tabelle 2: Baseline Datensatz

Das Durchschnittsalter lag insgesamt bei 63,66±11,6 Jahren, wobei die Stent-Gruppe mit 67,13±9,5 Jahren ein deutlich höheres Durchschnittsalter als die PTA Gruppe (56,5±12,5 Jahre) aufwies. Der Kreatininwert betrug bei der Baseline Untersuchung im Durchschnitt 1,29±0,39 mg/dl. Die rechte Niere hatte im Durchschnitt eine Größe von 11,18±1,15 cm, links betrug die Nierengröße 11,12±1,22 cm.

Hinsichtlich der Risikofaktoren litten 19 PatientInnen (23,8%) an Adipositas, 79 PatientInnen (98,8 %) an einer arteriellen Hypertonie, 25 (31,3%) PatientInnen an Diabetes mellitus - davon 6 (7,5 %) an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus -, 56 (70%) PatientInnen litten unter einer Hyperlipidämie, 38 (47,5%) PatientInnen waren Raucher mit durchschnittlich 36,10±21,8 pack years. Die Anzahl der Antihypertensiva variierte von nur einem Präparat, welches von 11 (14,5%) PatientInnen eingenommen wurde, bis zu maximal sieben unterschiedlichen Hypertonie-Medikamenten, welche von einem (1,3%) Patienten/einer Patientin aus der Stent-Gruppe eingenommen wurden. Am häufigsten wurden von den PatientInnen zwei unterschiedliche Antihypertensiva konsumiert, wobei letztlich in dieser Gruppe sich die Zahl der PatientInnen mit zwei eingenommenen Medikamenten auf 24 (31,6%) belief.

Zu den kardiovaskulären Begleiterkrankungen zählten die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), die koronare Herzkrankheit (KHK), die Carotisstenose, der Myocardinfarkt, sowie ein Insult oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA). Die Gesamtanzahl an pAVK PatientInnen betrug 32 (40%), wobei ein signifikanter

Unterschied zwischen der PTA- Gruppe und der Stent-Gruppe zu erkennen war. In der PTA-Gruppe hatten nur 5 (6,3%) PatientInnen eine pAVK, während innerhalb der Stent-Gruppe 32 (40%) PatientInnen unter einer pAVK litten. Eine KHK konnte bei 24 (30%) PatientInnen festgestellt werden, wobei hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen bestand. Hinsichtlich einer Carotisstenose konnte zudem innerhalb der Stent-Gruppe eine signifikant höhere Anzahl mit 19 (23,8%) Fällen im Vergleich zur PTA-Gruppe mit 3 (3,8%) Fällen beobachtet werden. Einen Myocardinfarkt als Begleiterkrankung hatten insgesamt 12 (15%) PatientInnen und ein Insult oder eine TIA konnte bei 15 (18,8%) PatientInnen nachgewiesen werden.

In 42 (52,5%) Fällen ließ sich eine positive Nierenzintigraphie aus dem PTA- und Stentregister feststellen. Bei 4 (5%) PatientInnen handelte es sich bei der Intervention um eine Re-Intervention.

Der Interventionsdatensatz basiert auf der Durchführung der beiden unterschiedlichen Interventionsmethoden - der bei 26 (32,5%) PatientInnen angewandten PTA und der bei 54 (67,5%) PatientInnen durchgeführten Stentimplantation (vgl. Tabelle 3: Interventionsdatensatz).

	<b>PTA (n=26)</b>	<b>Stent (n=54)</b>	<b>Gesamt (n=80)</b>	<b>Signifikanz</b>
Technischer Erfolg n (%)	24 (30,0%)	53 (66,3%)	77 (96,3%)	0,198
KM – Menge (ml)	146,25±69,09	71,28±30,94	88,92±52,99	<b>0,003</b>
Komplikation n (%)	1 (1,4%)	6 (8,1%)	7 (9,5%)	0,313
RR_max_sys (mmHg)	163,7±38,03	164,8±26,7	164,4±30,4	
RR_max_dia (mmHg)	92,91±16,9	86,39±10,77	88,42±13,2	

Tabelle 3: Interventionsdatensatz

Insgesamt handelte es sich in 79 (98,8%) Fällen um eine Abgangsstenose. Eine technisch erfolgreiche Intervention ohne sofortige Re-Stenose erreichte man bei 77 (96,3%) PatientInnen mit einer durchschnittlichen Kontrastmittel-Menge von 88,92±52,99 ml. Hier wurde in der PTA-Gruppe ein signifikant höherer Kontrastmittelverbrauch von 146,25±69,09 ml festgestellt, im Vergleich zu 71,28±30,94 ml der Stent-Gruppe.

Bei 7 (9,5%) PatientInnen traten Komplikationen auf. Zu diesen zählten ein Aneurysma spurium der A. femoralis communis superficialis, eine Aortenwanddissektion, ein Hämatom an der Punktionsstelle sowie Blutdruckkrisen > 200 mmHg. Am ersten post-interventionellen Tag wurde der maximale Blutdruck aller PatientInnen mit systolischen Werten von  $164,4 \pm 30,4$  mmHg und diastolischen Werten von  $88,42 \pm 13,2$  mmHg angegeben.

Bezüglich der einzelnen Kriterien für das Langzeitoutcome wurden eine Vielzahl an Kreuztabellen und der t-Test zur Evaluierung verwendet. Dabei wurden diese Kriterien jeweils nach den Kontrolluntersuchungen nach 6, 12, 36, 48, 60, 72 und 84 Monaten im Follow-up Datensatz statistisch beurteilt. Als relevantes Kriterium für die Studie beobachteten wir vor allem die Re-Stenose Rate im Follow-up (vgl. Tabelle 4: Follow-up Datensatz: Re-Stenosen).

	PTA ( <i>n</i> =26)	Stent ( <i>n</i> =54)	Total ( <i>n</i> =80) (in %)
Re-Stenose Mo_06 <i>n</i>	3	2	6,3%
Re-Stenose Mo_12 <i>n</i>	0	4	5%
Re-Stenose Mo_24 <i>n</i>	1	0	1,3%
Re-Stenose Mo_36 <i>n</i>	0	0	0%
Re-Stenose Mo_48 <i>n</i>	1	0	1,3%
Re-Stenose Mo_60 <i>n</i>	0	0	0%
Re-Stenose Mo_72 <i>n</i>	1	0	1,3%
Re-Stenose Mo_84 <i>n</i>	1	0	1,3%

Tabelle 4: Follow-up Datensatz: Re-Stenosen

Im 6. post-interventionellen Monat lagen bei insgesamt 12 PatientInnen Daten vor. Bei 5 (41,7 %) von Ihnen konnte eine Re-Stenose festgestellt werden, wobei 2 (16,7%) von Ihnen zur PTA-Gruppe gehörten und 3 (25%) zur Stent-Interventionsgruppe. Nach 12 Monaten konnte bei insgesamt 4 PatientInnen von vorhandenen 13 PatientInnenangaben eine Re-Stenose entdeckt werden. Alle vier gehörten zur Stent-Gruppe. Im Monat 24 lagen insgesamt 11 Daten zur Re-Stenose Rate vor, wobei nur eine Re-Stenose (9,1%) seitens der PTA-PatientInnen auftrat.

Nach 48 Monaten ließ sich schließlich ein signifikanter Unterschied bei den beiden Interventionsgruppen anhand von Analysen in Kreuztabellen feststellen. Es zeigte sich eine Re-Stenose (11,1%) bei einem/einer mit PTA behandelten/behandelter Patienten/Patientin.

Die übrigen 8 (88,9%) PatientInnen, der insgesamt 9 dokumentierten PatientInnendaten für diesen Monat gehörten zu den Stent-implantierten PatientInnen und wiesen keine Re-Stenosen auf. Die Signifikanz lag bei 0,003. Auch nach 72 Monaten lag dieser signifikante Unterschied bezüglich des Auftretens einer Re-Stenose zwischen beiden Interventionsgruppen vor. Von 7 dokumentierten Daten in diesem Monat trat wiederum in der PTA-Gruppe eine (14,3%) Re-Stenose auf. Die übrigen 6 (85,7%) PatientInnen gehörten zur Stent-Gruppe und wiesen hingegen abermals keine Re-Stenose auf. Hier lag die Signifikanz bei 0,008.

Damit liegt ein deutlich signifikanter Unterschied beider Interventionstechniken im Langzeitverlauf vor. Die Vermutung liegt somit – trotz der geringen Stichprobengröße – nahe, dass die Offenheitsraten der dilatierten Nierenarterie nach einer PTA plus zusätzlicher Stentimplantation höher sind, als nach einer alleinigen PTA. So wäre das Langzeitoutcome nach einer Stentimplantation besser zu bewerten als nach einer Intervention durch PTA.

Als einen weiteren relevanten Aspekt betrachteten wir die pAVK-Neudiagnosen im Follow-up. Diesbezüglich konnte nach 6 Monaten nach Auswertung von 12 vorhandenen Daten bei 3 (25%) PatientInnen der Stent-Interventionsgruppe eine neu aufgetretene pAVK diagnostiziert werden. Hingegen kam es im PTA- PatientInnenkollektiv zu keinen neuen pAVK Diagnosen, was einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen darstellte. Diese Signifikanz betrug 0,046. Im weiteren Follow-up Verlauf ging die Anzahl an pAVK Neudiagnosen jedoch weiter zurück und es wurden letztendlich auch keine weiteren signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen festgestellt.

In Hinblick auf das Auftreten von Carotis-Neustenosen, KHK-Neudiagnosen, eines Infarkts/ einer TIA oder eines Myocardinfarkts gab es keine signifikanten Unterschiede beider Interventionsgruppen im Langzeitverlauf.

Hinsichtlich der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern ließ sich nach 12 Beobachtungsmonaten im Follow-up Zeitraum eine Signifikanz erkennen. Von 13 vorhandenen Daten nahmen 10 (76,9%) PatientInnen Thrombozytenaggregationshemmer ein, die alle zur Stent-Gruppe gehörten. Die Signifikanz betrug hier 0,005.

Auch bezüglich der Verschreibung von Statinen beobachteten wir im Follow-up einen Unterschied zwischen der PTA- und Stent-Gruppe. Nach 60 Monaten konnten wir bei 6 (85,7 %) PatientInnen von 7 aufgezeichneten Daten eine Statintherapie feststellen. Alle 6 PatientInnen wurden zuvor mittels Stentimplantation behandelt. Hier betrug die Signifikanz 0,008.

Ein ebenfalls wichtiges Kriterium für das Langzeitoutcome war die Beobachtung des Auftretens relevanter Comorbiditäten. Im Monat 36 zeigte sich hier wiederum ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Von den acht dokumentierten Daten trat in 6 (75,0%) Fällen eine für den Langzeitverlauf relevante Comorbidität auf. Alle 6 betroffenen PatientInnen gehörten zur Stent-implantierten Gruppe. Die Signifikanz betrug 0,005. Die Comorbiditäten beinhalteten eine hypertensive Entgleisung, eine Vorhofflimmerrhythmie (VHFA), eine Niereninsuffizienz, eine ischämische Cardiomyopathie und ein Magen-CA. Bei einer Stent-implantierten Person wurde nach 36 Monaten sogar ein tödlicher Verlauf (Exitus letalis) dokumentiert.

Bezüglich des Kreatininwertes ließ sich im Langzeitverlauf aus den deskriptiven Statistiken beider Gruppen keine eindeutige Verbesserung ablesen. Mit  $1,122 \pm 0,257$  mg/dl zeigte sich nach 48 Monaten zwar eine minimale Senkung des Kreatininwertes, die jedoch nicht signifikant war.

Die Anzahl der verschriebenen Antihypertensiva konnte im Verlauf ebenfalls nicht reduziert werden. Im Monat 24 nahmen beispielsweise 36,4% beider Gruppen, 3 verschiedene Hypertonie-Medikamente ein, welches den häufigsten Wert in diesem Monat darstellte.

Insgesamt zeigen die Baseline-, Interventions- und Follow-up – Datensätze, dass es sich bei dem Stent-implantierten PatientInnenkollektiv um ein nicht nur älteres, sondern auch um eine multimorbide PatientInnengruppe handelt. Dabei traten während und nach der Intervention in dieser Gruppe mehr Komplikationen (8,1%) auf, als in der PTA Vergleichsgruppe. Trotz dieses schlechteren kardiovaskulären Risikoprofils war die Re-Stenose Rate dieses Stent-implantierten PatientInnenkollektivs verglichen mit der PTA Gruppe im Langzeitverlauf geringer. Bei der Datenauswertung ließ sich trotz des großen Stichprobenumfangs ( $n=80$ ) letztlich nur eine eingeschränkte Anzahl an Datenmengen im Bereich des Follow-up Zeitraums ableiten. Nichtsdestotrotz lässt sich im Rahmen dieser Diplomarbeit feststellen, dass das Langzeitoutcome bezüglich der Re-Stenosen nach Stentimplantation trotz der aufgeführten Widrigkeiten bessere Ergebnisse liefert als nach einer konventionellen PTA.

## 6. Diskussion und Zusammenfassung

In dieser Diplomarbeit wurde das Langzeitoutcome nach perkutaner transluminaler renaler Angioplastie (PTRA) und Stentimplantation beurteilt.

In Hinblick auf die Re-Stenose Rate konnten wir im Langzeitverlauf ein positives Resultat verzeichnen und damit das Einsetzen eines Stents durchaus als eine geeignete Therapieoption bewerten.

Ähnlich positive Ergebnisse konnten bislang in vielen Kohortenstudien hinsichtlich einer verbesserten Lebensqualität, einer Reduktion des Blutdruckes nach Revaskularisation und Stentimplantation sowie eines geringeren Bedarfs an zusätzlicher antihypertensiver medikamentöser Therapie im Langzeitoutcome beobachtet werden. (22,27–29)

Eine bekannte prospektive randomisierte Studie aus den Niederlanden der „Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group“ (DRASTIC), an der 106 PatientInnen teilnahmen, zeigte, dass sich die Anzahl der antihypertensiven Medikamente in der Tat zwischen der PTRA-Gruppe und Med-PTRA Gruppe signifikant unterschied. Von den 106 PatientInnen wurden 56 PatientInnen mittels PTRA behandelt, 50 PatientInnen (Med-PTRA) erhielten zunächst nur eine medikamentöse Therapie, nach 3 Monaten wurde bedarfsweise auch bei Ihnen eine PTRA durchgeführt. Einschlusskriterien für die Studie waren eine Gefäßdurchgängigkeit von  $\leq 50\%$  des Gefäßes, ein Serumkreatinin Spiegel von  $2,3\text{ mg/dl}$  (oder weniger) und ein diastolischer Blutdruck von  $95\text{ mmHg}$  (oder höher) trotz Einnahme zweier Antihypertensiva. (29)

Der Blutdruck, die Anzahl der antihypertensiven Medikamente und die Nierenfunktion wurden nach 3 und 12 Monaten überprüft. Dabei stellte sich heraus, dass, obwohl die Blutdruckwerte innerhalb beider Gruppen gleichermaßen sanken, von der PTRA-Gruppe nach 3 Monaten im Durchschnitt  $2,1 \pm 1,3$  Medikamente eingenommen wurden und bei der Med-PTRA-Gruppe die Medikation bei  $3,2 \pm 1,5$  ( $p < 0,001$ ) lag. (29)

Krijnen et al fokussierten sich innerhalb der DRASTIC Studie auf die einzelnen Subgruppen der ARAS PatientInnen. In ihren 2004 publizierten Ergebnissen legten sie dar, dass gerade die PatientInnen, die unter einer bilateralen Stenose litten, besonders gut von einer direkt durchgeführten Angioplastie profitierten. Die positiven Auswirkungen bezogen sich sowohl auf die Blutdruckkontrolle als auch auf die Nierenfunktion. Es zeigte sich bei diesem bilateral stenosierten PatientInnenkollektiv ein Anstieg die Kreatinin-Clearance um  $10,0 \pm 15,7\text{ ml/min}$  nach PTRA, während in der Med-PTRA ein Absinken um  $4,2 \pm 13,5\text{ ml/min}$  zu erkennen war. (30) Die Autoren schlossen daraus, dass im Falle

einer bilateralen Erkrankung, selbst wenn die Nierenfunktion noch normal oder nur leicht beeinträchtigt sei, eine sofortige revaskularisierende Intervention (für den Langzeitverlauf) sinnvoll wäre. (30)

Auch wird dieses Ergebnis durch die Erkenntnisse einer schon zuvor erschienen schottischen Studie unterstrichen. Webster et al konnten ebenfalls aufzeigen, dass bei PatientInnen mit bilateraler Stenose eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des Blutdrucks nach Angioplastie auftrat, als bei einer alleinigen, medikamentösen Therapie. In ihrem definierten Gesamt-Follow-up Zeitraum von 3-54 Monaten beobachteten sie eine signifikante Senkung des Blutdrucks ( $p < 0,05$ ) der Angioplastie-Gruppe bei einer durchschnittlichen Abnahme von 26/10 mmHg. Sie betonten allerdings auch, dass dieser signifikante Unterschied zwischen der Angioplastie und medikamentösen Therapie nicht bei einer unilateralen Erkrankung in Erscheinung trat. (31)

Doch trotz dieses in der Vergangenheit positiv beschriebenen Outcomes ging aufgrund der Veröffentlichung neuer aktueller Ergebnisse großer klinischer Studien dieser beschriebene Trend interventioneller Revaskularisationen zurück, sodass in letzter Zeit wieder verstärkt ein aggressives medikamentöses Management favorisiert wird. (32)

Beispielsweise wurden in einer 2009 veröffentlichten, großen multizentrischen Studie aus Großbritannien („Angioplasty and STenting for Renal Artery Lesions“ - ASTRAL) 806 PatientInnen, die entweder mittels PTRAs oder medikamentös behandelt wurden, in einem 5 Jahres-follow-up Zeitraum beobachtet. Dabei legte man als primären Endpunkt die Veränderungen der Nierenfunktion fest. Als sekundäre Endpunkte wurden der Blutdruck, kardiovaskuläre und renale Ereignisse und die Mortalität definiert. Als Ergebnis stellte die ASTRAL Studie keine Unterschiede bezüglich des primären Endpunktes, also damit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, fest. Es war auch zu erkennen, dass Blutdruck in beiden Gruppen gleich stark sank. Hinsichtlich der Mortalität und der kardiovaskulären Ereignisse gab es ebenfalls keine Unterschiede. (33)

Die Publikation dieser Studie stellte einen großen Wendepunkt in der angewandten Praxis dar. Viele KlinikerInnen, darunter vor allem NephrologInnen beurteilen nun aufgrund der Studienlage interventionelle Eingriffe vorsichtiger und tendieren darauf hin eher zu konservativen Therapiemaßnahmen. (34) Die Rate der Revaskularisationen fiel demzufolge um 30% in Großbritannien und den USA. (33)

Die ASTRAL Studie geriet jedoch insbesondere aufgrund ihrer Einschlusskriterien nach Meinung vieler AutorInnen in die Kritik. (25,26,33,35,36) Als Hauptkritikpunkt bemängelte man, dass nämlich nur diejenige PatientInnengruppe für die Studie rekrutiert

wurde, bei der der/die behandelnde Arzt/Ärztin sich nicht sicher war, ob eine Revaskularisation der Nierenarterienstenose für diese einzelnen PatientInnen überhaupt einen klinischen Nutzen nach sich ziehen würde. Somit ist es gut möglich, dass die PatientInnen mit einer rapide verschlechternden Nierenfunktion oder einer nur sehr schwer kontrollierbaren Hypertonie gar nicht erst mit in diese Studie eingeschlossen wurden und stattdessen außerhalb der Studie direkt revaskularisiert wurden. (33) Es erscheint demnach, dass alle PatientInnen, die also definitiv von einer Revaskularisation profitiert hätten und die in Hinblick auf das Langzeitoutcome damit eine interessantere Subgruppe darstellen würden, somit von vornherein aus der Studie ausgeschlossen.

Des Weiteren wurde auch das study design der ASTRAL Studie bemängelt, insbesondere die Tatsache, dass 25% der PatientInnen mit gesunder Nierenfunktion teilnahmen und zudem weitere 15% eine nahezu normale Nierenfunktion aufwies. Demnach sei ein Großteil der PatientInnen mit asymptomatischer bzw. minimal symptomatischer NAST mit eingeschlossen worden, während die Hochrisikogruppe der PatientInnen (Stenose >70%, flash pulmonary oedema) keine Beachtung fand. (19,36)

Auch die bislang größte, randomisierte kontrollierte CORAL Studie („Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions“) mit insgesamt 947 PatientInnen, die an 113 verschiedenen Zentren durchgeführt wurde, enthält ebenfalls einige Limitationen. (26) Diese 2014 veröffentlichte Studie teilte ihre NAST PatientInnen, die entweder an einem chronischen Nierenversagen oder an einem Hypertonus mit  $\geq 2$  Antihypertensiva litten, in eine Medikamentengruppe (476 PatientInnen) und eine Interventionsgruppe (480 PatientInnen) ein. Die StudienteilnehmerInnen wurden in einem durchschnittlichen Follow-up Zeitraum von 43 Monaten hinsichtlich unerwünschter kardiovaskulärer und renaler Ereignisse beobachtet. Im Speziellen wurden die primären Endpunkte der Studie wie folgt definiert – Tod aufgrund kardiovaskulärer und renaler Ursachen, Myocardinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt aufgrund einer kongestiven Herzinsuffizienz, fortschreitendes Nierenversagen oder Bedarf einer Nierenersatztherapie. Obwohl es im Follow-up Zeitraum zu einer geringen Senkung des systolischen Blutdrucks innerhalb der Interventionsgruppe kam (-2,3 mmHg, 95% CI, -4,4 bis -0,2, p=0,03), konnte insgesamt kein signifikantes Ergebnis bezüglich der Prävention der klinischen, kardiovaskulären und renalen Ereignisse erreicht werden. (37) Die AutorInnen der CORAL Studie schlussfolgern daraus, dass „... when added to a background of high-quality medical therapy, contemporary renal-artery stenting provides no incremental benefit...“. (38)

Doch viele WissenschaftlerInnen können diese Ansicht nicht teilen. Ihr Hauptkritikpunkt an dieser Studie ist das sich veränderte Interventionsprotokoll, in dem sich die ursprünglich festgelegten Einschlusskriterien geändert haben. So wurde beispielsweise der ursprünglich festgelegte systolische Blutdruckwert von  $>155$  mmHg als Kriterium wieder herausgenommen, ebenso nachträgliche Protokollveränderungen bezüglich des Stenosegrades der Nierenarterienstenose vorgenommen. Der für die Studie ursprünglich festgelegte klinisch signifikante Stenosegrad von mehr als 80% traf somit gerade einmal auf 39% der StudienteilnehmerInnen zu, während der Großteil der TeilnehmerInnen an einer wesentlich milderen Form der Stenose litt. (26,32,38) Einige AutorInnen waren demzufolge der Ansicht, dass die CORAL Studie nur eine eingeschränkte Aussagekraft habe, da sie ja eine hohe Anzahl an „stabilen Patienten“ mit einschließe, während die Hochrisikogruppe der Nierenarterienstenose PatientInnen, für die eine alleinige medikamentöse Therapie ineffektiv erscheint, letzten Endes nur wenig Beachtung fand. (26)

Angesichts all dieser kontroversen Meinungen stellt sich nun die Frage, ob die Schlussfolgerung dieser Studien, dass eine Revaskularisation einer arteriosklerotischen NAST keinen Benefit bedeute, in ihrer Gesamtheit gerechtfertigt ist?(39)

Die Hauptdeterminante für das Therapiemanagement einer Nierenarterienstenose sollte auf der Basis der klinischen Präsentation jedes/jeder individuellen/individueller Patienten/Patientin liegen und sich nicht allein an den Ergebnissen großer randomisierter Studien orientieren.(22,32)

Ritchie et al konnten in einer 2013 veröffentlichten Beobachtungsstudie zeigen, dass spezifische Untergruppen der HochrisikopatientInnen mit ARVD ein höheres klinisches Risiko aufwiesen und sich nach der Revaskularisation bei Ihnen, insbesondere bei jenen die unter Episoden eines akuten Lungenödems litten, die Überlebensrate verbesserte. Sie hoben hervor, dass gerade unter diesen Hochrisiko-Manifestationen ein schnelles Vorschreiten der Erkrankung durch eine renale Revaskularisation verhindert werden könne. (40)

Letzten Endes benötigen wir zukünftig noch verlässlichere Kriterien und neuere prospektive Studien, die genau jene HochrisikopatientInnen identifizieren, die langfristig von einer Revaskularisation profitieren können. (32)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit Hilfe dieser Diplomarbeit gezeigt werden konnte, dass die Stentimplantation eine geeignete Therapieoption für eine Nierenarterienstenose darstellt.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Böhm M, Fries R, Hennen B, Köhler H, Kolloch R, Philipp T, et al. Indikationen zur Renovasographie und zur perkutanen transluminalen Nierenarteriendilatation. *Dtsch Med Wochenschr.* 2003 Jan 23;128(04):150–6.
2. Dieter R, Weber B. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2014 May;169.
3. Herold G. *Innere Medizin 2012.* Köln: Herold, Gerd; 2011. 966 p.
4. Lao D, Parasher PS, Cho KC, Yeghiazarians Y. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis—Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2011 Jul;86(7):649–57.
5. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344(6):431–42.
6. Schwarzwälder U, Hauk M, Zeller T. RADAR – A randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials.* 2009;10(1):60.
7. Kreuzer J, Tiefenbacher C. *Atherosklerose: Taschenatlas spezial.* Georg Thieme Verlag; 2003. 165 p.
8. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Hallek M, Böhm M, Schmiegel W. *Innere Medizin: Herausgegeben von M. Böhm, M. Hallek, W. Schmiegel.* Auflage: 6. Urban & Fischer; 2009. 1600 p.
9. Suttorp N, Dietel M, Zeitz M. *Harrisons Innere Medizin: Lehmanns Sonderausgabe 18. Auflage.* Auflage: 18., Lehmanns Sonderausgabe. Berlin: Lehmanns; 2013. 3899 p.
10. Görlich J. *Interventionelle minimal-invasive Radiologie.* Georg Thieme Verlag; 2001. 488 p.
11. Grabensee B, Voiculescu A. Pathophysiologie und Klinik - Nierenarterienstenose (NASt) und renovaskuläre Hypertonie (RVH). *Klinikerzt.* 2003 Oct 31;32(10):334–9.
12. Silbernagl S. *Taschenatlas Pathophysiologie.* Georg Thieme Verlag; 2009. 444 p.
13. Cheung CM. Dilemmas in the management of renal artery stenosis. *Br Med Bull.* 2005 Oct 5;73-74(1):35–55.
14. Chonchol M. Diagnosis and Management of Ischemic Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Jan 11;1(2):172–81.
15. Herrmann SMS, Textor SC. Diagnostic criteria for renovascular disease: where are we now? *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jul 1;27(7):2657–63.

16. Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, DeAnna S, Grubb M, Childs MB. The utility of Duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med.* 1995;122:833–8.
17. Lubas A, Kade G, Niemczyk S. Renal resistive index as a marker of vascular damage in cardiovascular diseases. *Int Urol Nephrol.* 2014 Feb;46(2):395–402.
18. Krumme B, Blum U, Schwertfeger E, Flügel P, Höllstin F, Schollmeyer P, et al. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int.* 1996 Oct;50(4):1288–92.
19. Parikh SA, Shishehbor MH, Gray BH, White CJ, Jaff MR. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use: Consensus Statement for Renal Arterial Intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014 Aug;n/a–n/a.
20. Hirsch A, Haskal Z, Hertzner N. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):e463–e465.
21. Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, van Jaarsveld BC, van Dijk LC, Deinum J, et al. Stent Placement for Renal Arterial Stenosis: Where Do We Stand? A Meta-analysis 1. *Radiology.* 2000;216(1):78–85.
22. Zeller T. Percutaneous endovascular therapy of renal artery stenosis: technical and clinical developments in the past decade. *J Endovasc Ther.* 2004;11(SupplementII):II–96.
23. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie.* Auflage: 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2011.
24. Cissarek T. *Gefäßmedizin: Therapie und Praxis.* ABW Wissenschaftsverlag; 2009. 439 p.
25. Textor SC, Lerman L, McKusick M. The Uncertain Value of Renal Artery Interventions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Mar;2(3):175–82.
26. Herrmann SMS, Saad A, Textor SC. Management of atherosclerotic renovascular disease after Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL). *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Apr 9;gfu067.
27. Kennedy DJ, Burket MW, Khuder SA, Shapiro JI, Topp RV, Cooper CJ. Quality of Life Improves After Renal Artery Stenting. *Biol Res Nurs.* 2006 Oct 1;8(2):129–37.
28. Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A, et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2006;145(12):901–12.
29. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2000;342(14):1007–14.

30. Krijnen P, van Jaarsveld BC, Deinum J, Steyerberg EW, Habbema JDF. Which patients with hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis benefit from immediate intervention? *J Hum Hypertens*. 2004 Feb;18(2):91–6.
31. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *J Hum Hypertens*. 1998 Jun 10;12(5):329–35.
32. Jennings CG, Houston JG, Severn A, Bell S, Mackenzie IS, MacDonald TM. Renal Artery Stenosis—When To Screen, What To Stent? *Curr Atheroscler Rep*. 2014 Jun;16(6).
33. Kalra P (Phil), Alderson H, Ritchie J. Revascularization as a treatment to improve renal function. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2014 Feb;89.
34. Levin A, Linas S, Luft FC, Chapman AB, Textor S. Controversies in Renal Artery Stenosis: A Review by the American Society of Nephrology Advisory Group on Hypertension. *Am J Nephrol*. 2007;27(2):212–20.
35. Zeller T, Cissarek T, Wojciuk J, Gray WA, Kröger K, editors. *Vascular Medicine: Therapy and Practice*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
36. Alfke H, Radermacher J. Renal Artery Stenting Is No Longer Indicated After ASTRAL: Pros and Cons. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Oct;33(5):883–6.
37. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al. Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 2014 Jan 2;370(1):13–22.
38. Sos TA, Mann SJ. Did Renal Artery Stent Placement Fail in the Cardiovascular Outcomes with Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL) Study or Did the CORAL Study Fail Renal Artery Stent Placement? The CORAL Roll-in Experience and the CORAL Trials. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 Apr;25(4):520–3.
39. Textor SC, Lerman LO. Reality and Renovascular Disease: When Does Renal Artery Stenosis Warrant Revascularization? *Am J Kidney Dis*. 2014 Feb 1;63(2):175–7.
40. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, Chalmers N, Foley RN, Kalra PA. High-Risk Clinical Presentations in Atherosclerotic Renovascular Disease: Prognosis and Response to Renal Artery Revascularization. *Am J Kidney Dis*. 2014 Feb;63(2):186–97.



