

CORAL ändrar inte behandlingen av aterosklerotisk njurartärstenos

Men studien skärper kravet på patientselektion inför ballongdilatation



KEITH ELIASSON, docent, överläkare, njurmedicinska kliniken
keith.eliasson@karolinska.se



ULF HEDIN, professor, överläkare, kärnkirurgiska kliniken; båda Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Sedan tekniken med perkutan transluminal renal angioplastik (ballongdilatation) först beskrevs 1978 [1] har metoden alltmer dominerat som intervention vid njurartärstenos. Ingreppet blev också vanligare, och slutligen utfördes det till och med på patienter som genomgått angiografier på helt andra indikationer.

Eftersom aterosklerotiska njurartärstenoser utan hemodynamisk betydelse är mycket vanliga [2], ledde sådana ingrepp inte till några fördelar [3]. Trots förbättrade metoder för både utredning och ballongdilatation, har det saknats bevis från större studier för att ingreppet skulle förbättra blodtryck och njurfunktion och minska kliniska händelser, även om god effekt hos enstaka patienter varit otvetydig.

Först 2009 publicerades större studier [4, 5]. Störst var ASTRAL-studien (Angioplasty and stenting for renal artery lesions) [6], där patienter erhöi medikamentell behandling med eller utan ballongdilatation. Man fann ingen skillnad i blodtryck eller njurfunktion, men studien anses inte konklusiv på grund av bristfällig design, vilket tidigare diskuterats utförligt [4, 7-9].

CORAL-studien startade 2005

CORAL-studien (Cardiovascular outcomes in renal atherosclerotic lesions) syftade till att klargöra eventuella fördelar med stentning av aterosklerotiska njurartärstenoser jämfört med medikamentell terapi, specifikt med avseende på kliniska händelser i en stor grupp patienter [10]. Studien har förväntats ge tydligt svar på frågan om ballongdilatation lönar sig, och dess resultat har nu publicerats [11].

CORAL-studien startades 2005 som en randomiserad, öppen, kontrollerad multicenterstudie. Inklusionskriterier var uttalad aterosklerotisk njurartärstenos, definierad som antingen >80 procent reducerad lumendiameter eller 60-80 procent med en tryckgradient över stenosen på minst 20 mm Hg. Samtliga angiografier granskades centralt.

Under studiens gång genomfördes några förändringar av inklusionskriterierna. Först krävdes systolisk hypertoni (>150 mm Hg) trots minst två läkemedel och/eller kronisk njursvikt. Senare krävdes inte hypertoni vid kronisk njursvikt med skattad clearance (eGFR [glomerulär filtrationshastighet]) <60 ml/min/1,73 m² kroppsyta enligt MDRD-formeln (modification of diet in renal disease).

Sammanfattad primär utfallsvariabel

Patienterna randomiserades till enbart medikamentell terapi eller med tillägg av ballongdilatation med stentning. Blodtrycksmål var <140/90 mm Hg eller <130/80 mm Hg vid njursvikt. Samtliga patienter fick också trombocythämmare, och socker- och lipidstatus korrigerades enligt riktlinjer.

Exklusionskriterier var fibromuskulär dysplasi, kronisk njursvikt av andra orsaker än sk ischemisk nefropati eller S-kreatinin >354 µmol/l.

CORAL-studiens sammanfattade primära utfallsvariabel var död av kardiovaskulära orsaker, stroke, hjärtinfarkt, sjukhusvård för hjärtsvikt, progredierande njursvikt eller behov av dialys/transplantation. Strikta diagnoskriterier krävdes. Med progredierande njursvikt avsågs 30 procents reduktion av eGFR >60 dagar utan andra orsaker.

Sekundära utfallsvariabler utgjordes av de ingående komponenterna i de primära utfallsvariablerna, med kardiovaskulärt eller renalt orsakade dödsfall liksom total mortalitet som separata utfallsvariabler.

Väl matchade studiegrupper

5322 patienter screenades, varav 4375



Foto: Sovereign, ISM/SPL/IBL

Ballongdilatation med stentning av aterosklerotisk njurartärstenos bör förbehållas noga utvalda patienter med avancerad renovaskulär sjukdom.

inte blev inkluderade. Man uteslöt 1116 personer utan angiven orsak och 210 på grund av läkarens preferens av behandling. Övriga ville inte delta (801 personer) eller uppfyllde inte kriterierna.

Slutligen ingick 459 patienter i stentgruppen och 472 i icke-stentgruppen i studiens intention to treat-analys. Man räknade med att 1080 patienter skulle krävas, men utsträckte i stället studiens uppföljning för att säkerställa tillräcklig statistisk styrka.

Grupperna var väl matchade från början. Medelåldern var 69 år, systoliskt blodtryck 150 mm Hg och stenosgraden 67 procent i båda grupperna. Global ischemi definierades som minst 60 procents stenosis i alla kärl till båda njurarna eller till en enda fungerande njure. Detta förhållande förelåg hos 20 respektive 16 procent. Bilaterala stenoser fanns hos 22 respektive 18 procent.

Endast modest skillnad i blodtryck

Mediantiden för uppföljning blev 43

SAMMANFATTAT

I **CORAL-studien** kunde inte ballongdilatation minska kliniska händelser vid njurartärstenos och hypertoni eller måttlig njursvikt jämfört med enbart medikamentell behandling. **Väl utvalda patienter** med avancerad renovaskulär sjukdom bör dock erbjudas sådan intervention.

Övriga patienter ska följas med fullgod medikamentell behandling.

månader. Stentning reducerade stenograden från 68 procent till 16 procent ($P < 0,001$). Vanligaste komplikationen var dissektion (2,2 procent). Både okklusion av artärgren och angiografiskt påvisad perifer embolisering förekom i 1,2 procent av fallen, medan övriga komplikationer bara förekom i enstaka fall.

Primär utfallsvariabel inträffade hos 35,1 procent i stentgruppen och 35,8 procent i icke-stentgruppen ($P = 0,58$). Inte heller mellan enskilda komponenter i primär utfallsvariabel fann man några signifikanta skillnader. Total mortalitet hos dessa patienter med ökad risk skilde sig inte heller mellan grupperna (14 respektive 16 procent).

En subgruppsanalys påvisade inga skillnader i utfall beroende på förekomst eller inte av diabetes eller global renal ischemi. Antalet antihypertensiva läkemedel ökade i båda grupperna från 2,1 i genomsnitt till 3,3 respektive 3,5. Det genomsnittliga blodtrycket blev något lägre i stentgruppen, $-2,3$ mm Hg ($P = 0,03$). Denna modesta skillnad kvarstod under uppföljningsperioden och var den enda statistiskt signifikanta skillnaden mellan grupperna i CORAL-studien. Den gav inte upphov till skillnader i utfallsvariablerna vid denna måttliga uppföljningstid.

Inga fördelar med stentning

Författarna konstaterar själva att den medikamentellt behandlade gruppen uppvisade mycket goda resultat med tanke på ålder och övriga riskfaktorer. Man har ju också eftersträvat strikt kontroll av sådana faktorer. I likhet med tidigare studier kan man diskutera om gränsen för signifikant njurartärstenos varit rimlig. Man fann dock inte heller fördelar med stentning för patienter med >80 procents stenograd eller global renal ischemi.

Författarna tar själva upp frågan om det stora bortfallet från screeningen, där det ju liksom i ASTRAL-studien kan ha förekommit ett bortfall av patienter som av behandlande läkare bedömdes skulle behöva intervention och därför inte inkluderats.

Gruppens slutsats blir att man inte kan finna fördelar med stentning för att förhindra kliniska händelser hos pa-

tienter med aterosklerotisk njurartärstenos och hypertoni eller kronisk njursjukdom i jämförelse med noggrann, multifaktoriell medikamentell terapi.

Ledare understryker kunskapsbrist

I ledarkommentaren [12] understryks också att vi i dag saknar kunskap om när en stenoserad njures metabolism övergår till att bli anaerob och leder till »ischemisk nefropati«. Både djurförsök och preliminära studier på patienter tycks visa att först en mycket betydande stenograd (>90 procent) leder till nedläggning av intrarenal syrespänning [13].

Subgruppsanalyser i både ASTRAL-studien och CORAL-studien av patienter med de mest uttalade stenograderna har inte heller i dessa grupper påvisat fördelar med stentning. Önskemål har framförts om studier av kritisk bilateral njurartärstenos eller grav stenos till funktionell singelnjure [4, 5].

Amerikanska riktlinjer har angett att ballongdilatation är en rimlig åtgärd (IIa, evidensgrad B) för den patientgruppen [14].

Nya europeiska riktlinjer för hypertoni-behandling [15] anger med samma evidensgrad att ballongdilatation generellt inte rekommenderas vid aterosklerotisk njurartärstenos om njurfunktionen varit stabil 6–12 månader och hypertoni kan kontrolleras med acceptabel medikamentell behandling.

Mer kardiovaskulär än renal åkomma

Det finns en hög grad av samexistens mellan aterosklerotisk njurartärstenos och andra manifestationer av ateroskleros [2], varför det kan hävdas att tillståndet ska betraktas mer som en kardiovaskulär åkomma än en renal [5] och att etablerad systemisk ateroskleros påverkar njurfunktionen innan en isolerad njurartärstenos utvecklats [16]. Redan etablerad påverkan på njurens arterioler (nefroskleros) med förhöjd intrarenal resistens minskar möjligheten för lyckad ballongvidgning [3, 17].

I en liten studie av ballongvidgning utan stent utfördes för första gången uppföljande angiografier efter 1 år oavsett blodtryckssvar. Man fann inget samband mellan blodtryck och resultatet av

ballongvidgning [18]. Sänkt njurfunktion, hypertoni med lång duration, annan organpåverkan och högt pulstryck kan predicera kvarstående hypertoni efter ballongvidgning [19, 20].

Man söker nya metoder för selektion av patienter lämpade för intervention. Syrespänning i njurkortext [13], separatfunktion i stenosenjuren [21] och proinflammatoriska substanser [22] studeras.

Ska erbjudas noga utvalda patienter

Efter CORAL-studien ökar kravet än mer på noggrann utredning och selektion av lämpliga patienter för ballongdilatation. Komplikationsrisken har i tidigare multicenterstudier varit avskräckande [4, 16], men blev klart mindre i CORAL-studien, vilket understryker att dessa patienter ska bedömas och behandlas på specialiserade centra.

Vi har deklarerat betydande enighet om behandling av njurartärstenos tidigare [8], och vår uppfattning att ballongdilatation ska erbjudas noga utvalda patienter kvarstår. Av de patienter som remitteras för specialistbedömning på Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm behandlas i dag en knapp fjärdedel med operation eller ballongdilatation. Bland dessa har många bilaterala stenoser eller grav stenos till singelnjuren.

Vi försöker även vara noga med långtidsuppföljning av patienterna oavsett intervention. Statiner har angetts minska progresstakten av renal ateroskleros [23] och minska risken för embolisering vid intervention [16]. Även andra sedvanliga åtgärder vid aterosklerotisk kärlsjukdom är aktuella vid konservativ behandling av njurartärstenos [24].

Vi tror på hög grad av konservatism i handläggningen av patienter med aterosklerotisk njurartärstenos. Patienter med stabil njurfunktion och välkontrollerat blodtryck bör inte erbjudas ballongdilatation, medan däremot patienter med progredierande försämring av njurfunktionen utan annan orsak, risk för global renal ischemi eller terapiresistent hypertoni kan bli föremål för specialistbedömning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Grüntzig A, Kuhlman U, Vetter W, et al. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal artery stenosis. *Lancet*. 1978;ii:801-2.
- Alcazar JM, Marin R, Gomez-Campdera F, et al. Clinical characteristics of ischaemic renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:74-7.
- Zalunardo N, Rose C, Starovoytov, et al. Incidental atherosclerotic renal artery stenosis diagnosed at cardiac catheterization: no difference in kidney function with or without stenting. *Am J Nephrol*. 2008;28:921-8.
- Wiecek A, Chudek J, Adamczak M. Indications for renal revascularization – the landscape after the ASTRAL study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2399-402.
- Jarraya F, Pruijm M, Wuerzner G, et al. Blockade of the renin-angiotensin system in hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:497-505.
- The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1953-62.
- Bárány P. Riskabelt revascularisera vid aterosklerotisk njurartärstenos. *Läkartidningen*. 2010;107:94.
- Eklöf H, Bergqvist D, Hägg A, et al. Experter eniga om indikationer för behandling av njurartärstenos. *Läkartidningen*. 2010;107:2101-4.
- Sarac TP. Influence and critique of the ASTRAL and CORAL trials. *Semin Vasc Surg*. 2011;24:162-6.
- Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J*. 2006;152:59-66.
- 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.
- Bitl JA. Treatment of atherosclerotic renovascular disease. *N Engl J Med*. 2014;370:78-9.
- Gloviczki ML, Glockner JF, Crane JA, et al. Blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging identifies cortical hypoxia in severe renovascular disease. *Hypertension*. 2011;58:1066-72.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral artery disease. *Circulation*. 2006;113:e463-e654.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
- Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet*. 2010;375:1650-60.
- Eklöf H. On renal artery stenosis [dissertation]. Uppsala: Uppsala universitet; 2005.
- Mui KM, Stassen P, Kouwenberg JH, et al. Lack of relationship between success of angioplasty and blood pressure response in patients with renal artery stenosis: longitudinal follow-up by angiography. *J Hypertens*. 2012;30:1260-7.
- Skröder R, Eliasson K, Swedborg J, et al. GFR-decrease and persistent hypertension (PHT) after technically successful renal artery stenosis repair (RASR) [abstract]. Annual meeting of the American Society of Nephrology, 1988. *Kidney Int*. 1989(35(1)):232.
- Ronden RA, Houben AJ, Kessels AG, et al. Predictors of clinical outcome after stent placement in atherosclerotic renal artery stenosis: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2010;28:2370-7.
- Rossi GP, Seccia TM, Miotto D, et al. The Medical and Endovascular Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis (METRAS) study: rationale and study design. *J Hum Hypertens*. 2012;26:507-16.
- Alhaddad A, Sterner G, Herlitz H. Behandling av aterosklerotisk njurartärstenos i förändring. *Läkartidningen*. 2009;106:2836-40.
- Cheung CM, Patel A, Shaheen N, et al. The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. *Nephron Clin Pract*. 2007;107:c35-c42.
- Jensen G. Patienter med angiopati i njurartärerna. Behandla alla – och behandla rätt! *Läkartidningen*. 2009;106:2826.