

Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. med. Lars Christian Rump

Interventionelle oder konservative Therapie
von Nierenarterienstenosen in der klinischen Praxis

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Julia Unger
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr, med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Lars Christian Rump

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Klaus Grabitz

Zusammenfassung

Bei der Behandlung der Nierenarterienstenose konnten in den letzten großen randomisierten klinischen Studien keine Vorteile einer interventionellen Therapie im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie gezeigt werden. Trotzdem wird im klinischen Alltag etwa die Hälfte der Patienten endovaskulär oder operativ an den Nierenarterien behandelt. Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es, Zusammenhänge zu finden, anhand derer die Vorteile beider Therapieformen für bestimmte Eigenschaften von Patientengruppen aufgezeigt werden können.

Untersucht wurden Daten von 121 Patienten mit Nierenarterienstenosen, die zwischen 2003 und 2014 am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden. Es wurden Vorerkrankungen und Risikoprofile erfasst und ausgewertet, welche Ergebnisse rein medikamentös therapierte Patienten im Vergleich zu medikamentös und interventionell behandelten Patienten aufzeigten. Analysiert wurden Blutdruckwerte, Nierenfunktionsparameter, die Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen und duplexsonographische Befunde der Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und nach 1 und 3 Jahren *Follow-up*.

Die Kohorte bestand aus 46 medikamentös und 75 medikamentös und interventionell therapierten Patienten. Der systolische Blutdruck konnte in beiden Gruppen nach einem Jahr signifikant gesenkt werden (medikamentös: 149 mmHg auf 135 mmHg, $p = 0,003$; Intervention: 157 mmHg auf 139 mmHg, $p < 0,001$), jedoch war der Unterschied zwischen den Therapiegruppen nicht signifikant ($p = 0,108$). Drei Jahre nach Erstvorstellung hielten sich die Werte stabil erniedrigt (medikamentös: 135 mmHg, $p = 0,002$ (Bezug zum Ausgangswert); Intervention: 137 mmHg, $p < 0,001$ (Bezug zum Ausgangswert)). Eine signifikante Reduktion der Anzahl Antihypertensiva konnte nicht gezeigt werden (medikamentös: 3,07 auf 3,03, $p = 0,990$; Intervention: 2,72 auf 2,8, $p = 0,922$). Die Nierenfunktion blieb in beiden Gruppen stabil (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) medikamentös: 63,76 ml/min/1,73m² auf 65,19 ml/min/1,73m² nach einem Jahr, $p = 0,861$; GFR Intervention: 56,86 ml/min/1,73m² auf 58,27 ml/min/1,73m² nach einem Jahr, $p = 0,758$).

Es konnte zusätzlich eine Korrelation zwischen erhöhtem C-reaktivem Protein und dem Auftreten einer In-Stent-Stenose, Restenose oder Progression einer nicht dilatierten Nierenarterienstenose gezeigt werden ($p = 0,002$).

Die Therapieerfolge bei Nierenarterienstenosen unterschieden sich in dieser Studie zwischen den rein-medikamentös therapierten Patienten und den medikamentös und interventionell behandelten Patienten nicht signifikant hinsichtlich der Ergebnisse des Blutdrucks, der Nierenfunktion oder der Anzahl an Antihypertensiva. Jedoch können unterschiedliche Patienten(risiko)profile die Therapieentscheidung und Prognose beeinflussen.

Summary

Interventional therapy or drug therapy in patients with renovascular hypertension in applied clinical practice

In the largest randomized clinical trials there has been no evidence of advantages of interventional therapy compared to drug therapy in the treatment of renovascular hypertension. Nevertheless, about half of the patients with renovascular hypertension are treated endovascularly or surgically in everyday clinical practice. The aim of this retrospective, monocentric cohort study was to find correlations by means of which the advantages of both forms of therapy for certain characteristics of patient groups can be demonstrated.

We examined data from 121 patients with renovascular hypertension who were treated at the University Hospital Düsseldorf between 2003 and 2014. Previous illnesses and risk profiles were recorded. We compared results of blood pressure, kidney function parameters, number of antihypertensive drugs and duplex sonographic results at the time of diagnosis and 1 and 3 years after.

The cohort group comprised 46 drug-treated and 75 interventionally treated patients. The systolic blood pressure was significantly reduced in both groups after one year (drug-treated: 149mmHg to 135mmHg, $p = 0.003$; intervention: 157mmHg to 139mmHg, $p < 0.001$), but the difference between the therapy groups was not significant ($p = 0.108$), and stagnated when compared three years later (drug-treated: 135 mmHg, $p = 0.002$ (reference to the initial value); intervention: 137mmHg, $p < 0.001$ (reference to the initial value)). A significant reduction in the number of antihypertensive medication could not be shown (drug-treated: 3.07 to 3.03, $p = 0.990$; intervention: 2.72 to 2.8, $p = 0.922$). Renal function remained stable in both groups (drug-treated glomerular filtration rate: 63.76 ml/min/1.73m² to 65.19 ml/min/1.73m² after one year, $p = 0.861$; glomerular filtration rate intervention: 56.86 ml/min/1.73m² to 58.27 ml/min/1.73m² after one year, $p = 0.758$).

In addition, a correlation between increased c-reactive protein and the occurrence of an in-stent stenosis, restenosis or progression of undilated renal artery stenosis could be shown ($p = 0.002$).

The therapeutic success of renovascular hypertension in this study did not differ significantly between drug-treated and drug- and interventionally treated patients with regard to the results of blood pressure, kidney function or the number of antihypertensives. However, different patient (risk) profiles can influence the therapy decision and prognosis.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Prävalenz der Nierenarterienstenose	1
1.2	Pathophysiologie der renovaskulären Hypertonie bei Nierenarterienstenose	2
1.3	Ätiologie der renovaskulären Hypertonie bei Nierenarterienstenose	3
1.4	Natürlicher Verlauf und Progression einer Nierenarterienstenose	4
1.5	Folgen und Symptome der renovaskulären Hypertonie	5
1.5.1	Kardiovaskuläre Folgen	5
1.5.2	Niereninsuffizienz	7
1.5.3	Lungenödem	9
1.6	Diagnostik der Nierenarterienstenose	10
1.7	Behandlungsoptionen	12
1.7.1	Medikamentöse Therapie	12
1.7.2	Revaskularisierung	14
1.7.3	Vor- und Nachteile beider Behandlungsarten	14
1.7.4	Aktueller Stand in Wissenschaft und klinischer Praxis	15
1.8	Ziele der Arbeit	16
2	Material und Methoden	17
2.1	Patientenauswahl	17
2.2	Datenerfassung	17
2.3	Patienteneigenschaften	18
2.4	Diagnose	22
2.5	Therapie	24
2.6	Beobachtungsverlauf	24
2.6.1	Antihypertensiva	24
2.6.2	Blutdruck	24
2.6.3	Nierenfunktion	25
2.6.4	Komplikationen und Rezidive	25
2.7	Statistische Auswertung	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Basisbeschreibung der Gesamtkohorte	27
3.1.1	Geschlecht, Alter und Therapiegruppen	27
3.1.2	Ätiologie und Häufigkeit der Nierenarterienstenose	28
3.1.3	Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren	29
3.1.3.1	Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Adipositas und Hypercholesterinämie	29
3.1.3.2	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	31
3.1.4	Medikation: Antihypertensiva und Antikoagulation	37
3.1.4.1	Antihypertensiva	37
3.1.4.2	Anzahl der antihypertensiven Wirkstoffklassen im Verlauf	40
3.1.4.3	Antikoagulation	42
3.2	Bluthochdruck	43
3.2.1	Blutdruck zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	45
3.2.2	Blutdruck im Verlauf	46
3.3	Komplikationen und kardiovaskuläre Ereignisse	51
3.4	Nierenfunktion	52
3.4.1	Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	52
3.4.2	Nierenfunktion im Verlauf	56
3.4.2.1	Serumkreatinin	56
3.4.2.2	Glomeruläre Filtrationsrate	58

3.5 Diagnostik: Strömungsgeschwindigkeit, Resistance Index und Nierengröße	61
3.6 Rezidivraten	64
3.6.1 Rezidive nach einem Jahr	64
3.6.2 Rezidive und CRP	64
4 Diskussion	66
4.1 Beurteilung und Einordnung der Ergebnisse	66
4.1.1 Kollektiv	66
4.1.1.1 Beobachtungszeitraum	66
4.1.1.2 Gruppengröße	66
4.1.1.3 Alter	67
4.1.1.4 Geschlechterverteilung	67
4.1.2 Ätiologie und Häufigkeit der Nierenarterienstenose	68
4.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen	69
4.1.4 Medikamente	71
4.1.4.1 Antihypertensiva	71
4.1.4.2 ACE - Hemmer	72
4.1.4.3 Kalziumantagonisten	73
4.1.4.4 Betablocker	74
4.1.4.5 Diuretika	74
4.1.4.6 Cholesterinsenker	75
4.1.5 Blutdruck	75
4.1.5.1 Systolischer Blutdruck in der Gesamtkohorte	75
4.1.5.2 Langzeitblutdruckergebnisse in der Gesamtkohorte	76
4.1.5.3 Systolischer Blutdruck in den Therapiegruppen	76
4.1.5.4 Systolischer Blutdruck nach einem Jahr	77
4.1.5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Blutdruck	79
4.1.6 Kardiovaskuläre Ereignisse	79
4.1.7 Nierenfunktion	80
4.1.7.1 Die Nierenfunktion in der Gesamtkohorte	80
4.1.7.2 Die Nierenfunktion beider Therapiegruppen im Vergleich	81
4.1.7.3 Die Entwicklung der Nierenfunktion im Verlauf	82
4.1.7.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Nierenfunktion	84
4.1.8 Rezidive und Restenosen	84
4.1.8.1 Definitionen Rezidiv und Restenose	84
4.1.8.2 Restenosen und Progression	85
4.1.9 C - reaktives Protein und Progress der Nierenarterienstenose	86
4.1.10 Blutdruck und Kreatinin bei sonographisch großer RI-Differenz	88
4.2 Ergebnisse nach Leitlinien	92
4.3 Methodenkritik	98

1 Einleitung

1.1 Prävalenz der Nierenarterienstenose

Arterieller Bluthochdruck ist nach Angaben der World Health Organisation (WHO) in der „Global Burden of Disease Study“ der Hauptrisikofaktor der globalen Krankheitslast ¹. In Deutschland ist nach Schätzungen einer großen Studie zur Gesundheit Erwachsener (DEGS1) fast jeder dritte Erwachsene von einem zu hohen Blutdruck betroffen ². Die Prävalenz bei über 65-Jährigen beträgt laut dieser Studie sogar über 70%. Die Erkrankung ist mit ca. 50% ursächlich für alle ischämischen Herzkrankheiten, Herzinsuffizienz und Schlaganfälle ¹ und erhöht das Risiko für das Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz.

Der Großteil dieser Hypertoniker leidet an einer essentiellen Hypertonie, hier ist keine spezifische Ursache diagnostizierbar. Bei etwa 10-15% der Betroffenen liegt jedoch eine sekundäre Hypertonie vor. Mit sekundärer Hypertonie bezeichnet man einen Bluthochdruck, der aufgrund einer nachweisbaren und oft kausal behandelbaren Pathologie besteht. Hier ist der Bluthochdruck als Folge einer spezifischen Grunderkrankung entstanden und somit potentiell heilbar. Zu den Ursachen sekundärer Hypertonien zählen endokrine Erkrankungen, das Schlafapnoesyndrom und die renale Hypertonie. Hierzu gehören neben Pathologien, die das Nierenparenchym direkt betreffen (renoparenchymatöse Hypertonie), auch Veränderungen an der Nierenarterie (renovaskuläre Hypertonie). Bei 1 - 5% ³ aller Hypertoniker liegt ursächlich eine renovaskuläre Hypertonie vor ⁴⁻⁶, bei den über 65-Jährigen sind bis zu 7% betroffen ⁷. Die Prävalenz der atherosklerotischen Nierenarterienstenose ist im Beisein von Komorbiditäten noch erhöht. Unabhängige Prädiktoren sind die koronare Herzkrankheit, die periphere arterielle und die zerebrale Verschlusskrankheit, erhöhtes Serumkreatinin, hohes Lebensalter und weibliches Geschlecht ^{8 9}. Bei zusätzlicher chronischer Niereninsuffizienz wird eine Prävalenz der atherosklerotischen Nierenarterienstenosen von 5,5% beschrieben ¹⁰.

1.2 Pathophysiologie der renovaskulären Hypertonie bei Nierenarterienstenose

Der Nierenarterienstenose liegt eine Verengung der die Niere versorgenden Arterie zugrunde. Ursache hierfür ist in den meisten Fällen eine generalisierte Atherosklerose, aber auch andere Pathologien können zu einer Nierenarterienstenose führen. Abhängig von dem Grad der Gefäßverengung kann der Blutfluss in einer Arterie so weit eingeschränkt werden, dass zum einen die reguläre Filtrationsleistung nicht erreicht werden kann, und zum anderen besteht die Gefahr, dass die nachfolgenden Strukturen nicht mehr ausreichend versorgt werden können. Sinkt der renale Perfusionsdruck um mehr als 40% kann die Durchblutung der Niere und nachfolgend auch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nicht mehr aufrechterhalten werden ¹¹. Dies entspricht einer Einengung der Nierenarterie von ca. 75 - 90% und gefährdet die regelrechte Funktion der Niere ¹². Um dem entgegenzuwirken, besitzt die Niere selbst zwei eigene Regulationsmechanismen. Einerseits kann einem Abfall des Blutdrucks durch Erhöhung der tangentialen Wandspannung im Vas afferens (Bayliss-Effekt) entgegengewirkt werden. Fällt jedoch der systolische Blutdruck in der Nierenarterie unter 80 mmHg wird das Renin - Angiotensin - Aldosteron System (RAAS) aktiviert, wodurch der systemische arterielle Blutdruck erhöht wird.

Den Zusammenhang zwischen vermindertem renalen Blutfluss und Bluthochdruck erkannten 1934 zuerst John Loesch ¹³ und Harry Goldblatt ¹⁴ im Tierexperiment. Durch das Abklemmen einer oder beider Nierenarterien bei Hunden erhöhte sich deren systemischer systolischer Blutdruck und blieb auch über Monate hinweg erhöht. Diesem sogenannten „Goldblattmechanismus“ liegt biochemisch das Renin - Angiotensin - Aldosteron System zugrunde. Renin als eine den „Blutdruck steigernde Substanz“ wurde bereits 1898 durch Experimente an Kaninchen von Tigerstedt und Bergmann ¹⁵ beschrieben.

Die unzureichende Nierendurchblutung wird zunächst von Beta-1-Adrenorezeptoren registriert. Eine Aktivierung dieser Rezeptoren erfolgt ab einer Absenkung des Mitteldrucks in einer Nierenarterie von mehr als 10 - 15 mmHg, und bewirkt in der Folge eine Ausschüttung von Renin aus den Zellen des juxtaglomerulären Apparates ¹⁶. Dieses Enzym initiiert die Bildung von Angiotensin I aus dem in der Leber gebildeten

Angiotensinogen. Das Angiotensin - Konversionsenzym wandelt Angiotensin I in Angiotensin II um, welches zum einen direkt vasokonstriktiv wirkt und den peripheren Widerstand erhöht und zum anderen eine Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde auslöst. Aldosteron ist ein Enzym, das einen Anstieg der Natriumretention bewirkt. Dies führt dazu, dass sich das Extrazellulärvolumen im Körper erhöht. Hämodynamisch führt eine Volumenzunahme im Kreislaufsystem zu einem erhöhten Blutdruck intravasal ¹⁷. Der Renin-Angiotensin-Aldosteron - Mechanismus wird also aktiviert, um den systemischen Blutdruck zu erhöhen und damit einen ausreichenden renalen Blutfluss sicherzustellen und so eine entsprechende Organfunktion zu gewährleisten.

Während bei einer unilateralen Nierenarterienstenose vor allem die Vasokonstriktion als Folge der Reninausschüttung zu einem Hypertonus führt, entsteht der Bluthochdruck bei bilateraler Nierenarterienstenose oder funktioneller Einzelniere aufgrund der extrazellulären Volumenzunahme ¹⁸. Letztgenannter Mechanismus greift auch, wenn die kontralaterale Niere durch andere Pathologien beeinträchtigt ist oder bei länger bestehender, unilateraler Nierenarterienstenose (NAST). Zusätzlich kann es zu einer renalen Fibrosierung und damit irreversiblen Schäden an der Niere kommen, wenn die Stenose über längere Zeit besteht. Verantwortlich dafür sind die proinflammatorischen und toxischen Effekte von Angiotensin II ^{19 20}.

1.3 Ätiologie der renovaskulären Hypertonie bei Nierenarterienstenose

In den meisten Fällen liegen einer renovaskulären Hypertonie atherosklerotische Veränderungen an der Nierenarterie zugrunde ²¹. Entzündliche Endothelveränderungen und Lipideinlagerungen können zu einer atheromatösen Plaquebildung führen, aus der eine Einengung des Lumens des betroffenen Gefäßes resultiert. Außerdem besteht bei zunehmender Starre und Brüchigkeit der Gefäßwände ein erhöhtes Rupturrisiko. Dieser Prozess wird durch eine Vielzahl von Risikofaktoren vorangetrieben: arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, ein hohes Lebensalter und kardiovaskuläre Ereignisse bei Familienangehörigen 1. Grades

begünstigen die Entstehung einer Atherosklerose ²². Auch Patienten mit einer atherosklerotisch bedingten renovaskulären Hypertonie weisen meist ein höheres Lebensalter und zusätzliche kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren auf ²¹.

Die mit 10% ^{21 23} zweithäufigste Ursache der renovaskulären Hypertonie ist die fibromuskuläre Dysplasie (FMD). Diese Erkrankung führt zu einer nicht-entzündlichen Proliferation von Binde - und Muskelgewebe in arteriellen Gefäßwänden. Hauptsächlich ist hier die Media betroffen, alternativ und auch zusätzlich können Intima - oder Adventitia involviert sein ²⁴. Die FMD betrifft häufig Frauen zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr und kann sich neben der Nierenarterie auch an anderen kleinen bis mittelgroßen Arterien manifestieren. Neben einer multifokalen, in der Angiographie typisch „perlschnurartigen“ Ausprägung, gibt es auch unifokale und tubuläre Subtypen. Die FMD ist in bis zu 60% der Fälle an beiden Nierenarterien ausgeprägt ²³.

Weitere mögliche Ursachen einer renovaskulären Hypertonie sind entzündliche Veränderungen an den Gefäßen, welche beispielsweise bei der Takayasu -Arteriitis oder dem Kawasaki - Syndrom vorkommen. Eine Gefäßverengung der Nierenarterien kann außerdem durch Thrombose, Embolien und Dissektionen innerhalb, und in seltenen Fällen auch durch Kompression von außen entstehen. Auch posttherapeutisch können Nierentransplantation oder Radiotherapie die Nierenarterie verändern. Zusätzlich können Pathologien der angrenzenden Aorta abdominalis, zum Beispiel in Form eines Aneurysmas, den Blutfluss zur Niere vermindern. Weitere seltene Ursachen sind Neurofibromatose, Traumata und angeborene oder erworbene arteriovenöse Fisteln ²⁵.

1.4 Natürlicher Verlauf und Progression einer Nierenarterienstenose

Eine Nierenarterienstenose ist kein statischer Zustand. Vor allem bei atherosklerotisch bedingten Verengungen kann der Gefäßdurchmesser in wenigen Jahren deutlich kleiner werden. Dieser Prozess kann bis zu einem kompletten Verschluss der Arterie fortschreiten. Als Konsequenz der Minderperfusion nimmt die Nierengröße und -funktion zunehmend ab: die Niere wird atroph. In unterschiedlichen Studien werden bei

Nierenarterienstenosen Progressionsraten zwischen 11% und 53% angegeben^{9 26-28}, zu kompletten Verschlüssen kommt es innerhalb eines Jahres bei 4 - 16% der Nierenarterien^{26 27 29 30}. Weist eine Nierenarterie einen Stenosegrad von über 60% auf, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass die Niere konsekutiv atrophiert, bei 21%³¹. Diese Zahlen liegen bei einer ursächlichen FMD niedriger, auch kommt es hier seltener zu einem kompletten Verschluss³². Mit einer wesentlich rascheren Progression ist hingegen vor allem bei hochgradigen Nierenarterienstenosen zu rechnen, die bereits mehr als 60% des Lumens einengen, oder das Vorliegen von Nierenarterienstenosen in Verbindung mit einem Diabetes mellitus^{28 33}.

1.5 Folgen und Symptome der renovaskulären Hypertonie

1.5.1 Kardiovaskuläre Folgen

Die renovaskuläre Hypertonie kann, wie auch eine primäre Hypertonie, durch Mikro- und Makroangiopathien zu Schäden an Herz, Gefäßen, Nieren und Augen führen. Typische Manifestationen von hypertensiven Endorganschäden sind die koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz, atherosklerotische Veränderungen der Gefäße, Niereninsuffizienz und Retinopathie. Patienten mit renovaskulärer Hypertonie haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse: In einer großen Studie von Kalra et al. betrug die jährliche Inzidenz in einem Patientengut mit neu diagnostizierter renovaskulärer Hypertonie 30% für das Auftreten koronarer Ereignisse und 17% - 19% für das Auftreten von Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder Tod³⁴ und muss deshalb in der Therapie berücksichtigt werden. Zur Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos ist nicht nur die Höhe des Blutdrucks entscheidend, sondern es müssen auch Anzahl und Ausprägung verschiedener zusätzlicher Risikofaktoren betrachtet werden³⁵.

Die pathophysiologische Grundlage der Ausbildung von Endorganschäden durch Hypertonie bildet die endotheliale Dysfunktion. Initial kommt es zu Endothelschädigungen, die durch humorale Faktoren wie Angiotensin, Vasopressin oder Katecholamin aber auch direkt durch die Scherkräfte des zu hohen Blutdrucks im Gefäß entstehen können^{36 37}. Als Folge kommt es im Gefäß zu einem Wandumbau der

Arterien (*Remodeling*). Die Verdickung der Intima führt zu einer strukturellen Versteifung der Gefäßwände, sprich zu einer verminderten Dilatationsfähigkeit^{38 39}. Plaquebildung, die Entwicklung von Stenosen und Aneurysmen können mögliche Folgen sein. Diese Vasopathien können an unterschiedlichen Organen klinisch in Erscheinung treten⁴⁰.

Eine zerebrovaskuläre Manifestation ist der Schlaganfall, dessen wichtigster Risikofaktor die arterielle Hypertonie ist. Schlaganfälle und Myokardinfarkte sind mit ca. 40% (Stand 2008⁴¹) die häufigsten Todesursachen in Deutschland und mit 47% die Haupttodesursache in Europa⁴². Aber auch weitere zerebrovaskuläre Ereignisse wie intrazerebrale (Mikro-) Blutungen, lakunäre Infarkte und vaskuläre Läsionen der weißen Substanz (*white matter lesions*) sind Komplikationen der Hypertonie⁴³. Durch Blutdruckspitzen kann auch eine akute hypertensive Enzephalopathie entstehen.

Am Herzen kann eine Hypertonie neben einer Angina pectoris Symptomatik bei KHK durch die Vaskulopathie auch zu anderen funktionellen und strukturellen Veränderungen führen⁴⁴. Bei einer hypertensiven Kardiomyopathie führt die Druckbelastung des linken Ventrikels langfristig zu einer Herzinsuffizienz. Die zuerst konzentrische, später exzentrische Hypertrophie hat Relaxationsstörungen und eine insuffiziente Pumpleistung zur Folge⁴⁵. Symptomatisch äußern sich diese Veränderungen als Dyspnoe, ventrikulären Arrhythmien, Vorhofflimmern und auch Angina pectoris - Beschwerden.

Die Ausprägung einer linksventrikulären Hypertrophie ist hierbei auch abhängig von der RAAS- Aktivität, die insbesondere bei der renovaskulären Hypertonie ausgeprägt ist⁴⁶.

Auch die Nieren können in Folge eines lang andauernden, unkontrollierten Bluthochdrucks Schaden nehmen.

1.5.2 Niereninsuffizienz

Eine chronische Niereninsuffizienz ist definiert durch strukturelle oder funktionelle Veränderungen der Niere über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten mit Auswirkungen auf die Gesundheit ⁴⁷.

Die Niere wird bei der renovaskulären Hypertonie auf zwei Wegen geschädigt: Zum einen wirkt eine Hypertonie - unabhängig von deren Ursache - über die Folgen chronisch erhöhter Druckverhältnisse auf das Gefäßsystem. Die Auswirkungen an den kleinen intrarenalen Gefäßen werden als hypertensive Nephroangiosklerose bezeichnet. Zum anderen kann die Durchblutung der Niere durch eine vorgeschaltete Verengung der zuführenden Nierenarterie so weit eingeschränkt sein, dass daraus ein ischämischer Organschaden entsteht ^{48 49}.

Eine hypertensive Nephroangiosklerose beginnt durch Schädigungen an den Endothelzellen, dabei werden die erhöhten Druckverhältnisse bis in die glomerulären Kapillaren übertragen ³⁵. Durch die langfristige Einwirkung des zu hohen Blutdrucks entstehen Hyalinosen und Intimaverdickungen vor allem an interlobulären Arterien und den Vasa afferentia. Es kommt in der Folge zu Schäden an den Glomerula und Nephronen ⁵⁰. Neben diesen Veränderungen durch chronisch erhöhten Blutdruck können auch akute Ereignisse wie eine hypertensive Krise zu einem akuten Nierenversagen führen. Durch rezidivierende Hochdruckspitzen und eine maligne Hypertonie entstehen zwiebelschalenartige Umbauten der Gefäßwände durch myointimale Proliferationen, thrombotische Mikroangiopathien und fibrinoide Nekrosen ⁵⁰. Die hypertensive Nephropathie verläuft oft ohne klinische Symptome, führt aber nach 15 bis 20 Jahren zu einer chronischen Niereninsuffizienz. Nach der diabetischen Nephropathie ist die hypertensive Nephropathie die zweithäufigste Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz ³⁵.

Wichtig zu erkennen ist auch folgender *circulus vitiosus*: Die hypertoniebedingten vaskulären Veränderungen wie Steifigkeit und Stenosierung bewirken oder auch bestärken ihrerseits ein Fortbestehen eines Hypertonus ⁵¹.

Für eine frühe Risikoabschätzung ist die Bestimmung einer Mikroalbuminurie und Errechnung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) hilfreich. Diese zwei Parameter besitzen zusätzlich einen hohen Stellenwert in der Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos ^{52 53}.

Neben den Auswirkungen einer Hypertonie - unabhängig von deren Genese - auf die Nierenstruktur und -funktion, liegt bei der renovaskulären Hypertonie zusätzlich eine Stenosierung der Nierenarterie vor. Ab einer Einengung von über 60% des Gefäßlumens ist der Blutfluss poststenotisch reduziert³¹. Eine Minderversorgung des Organs kann zu einem Funktionsverlust bis hin zu einer Atrophie führen.

Handelt es sich um eine (akut aufgetretene) vollständige Okklusion der Nierenarterien bei einer bilateralen Stenose oder um eine Stenose einer funktionellen Einzelniere, kann eine akute Anurie als Zeichen eines akuten Nierenversagens auftreten. Klinisch kann sich diese Konstellation auch als hypertensiver Notfall präsentieren⁵⁴. Ist jedoch nur eine von zwei eigentlich funktionstüchtigen Nieren von einer Stenose der zuführenden Arterie betroffen, ist eine Nierenfunktionseinschränkung nicht eindeutig auf ischämische Prozesse zurückzuführen⁵⁵. Handelt es sich lediglich um eine verminderte Perfusion, führt dies nicht sofort zu einer Gewebischämie, denn mit ihrer Hauptfunktion als Filtrationsorgan benötigt die Niere von dem ihr angebotenen Viertel des Herzzeitvolumens nur ca. 10% für den metabolischen Eigenbedarf¹⁶. Gewebshyoxiemessungen ergaben, dass die Oxygenierung einer Niere dadurch aufrecht erhalten werden kann, indem die GFR reduziert und so der Gesamtsauerstoffbedarf verringert wird. Deshalb führen auch blutdrucksendende Medikamente bei Patienten mit Nierenarterienstenose selten zu einer Zunahme einer Gewebischämie⁵⁶. Jedoch wurde in Tierexperimenten gezeigt, dass eine Minderperfusion, vor allem in Kombination mit atherosklerosefördernden Pathologien die gesamte fibrinogene Kaskade in der Niere stimuliert⁵⁷⁻⁵⁹. Der oxidative Stress nimmt zu, Zytokine werden aktiviert und es kommt zu entzündlichen Veränderungen, epithelialer Regeneration, intestitieller Fibrose, wiederholten Mikroembolien und fokalen Nekrosen^{21 60 61}. Im klinischen Zusammenspiel wirken außerdem das Alter, ein bereits existierender Hypertonus und Auswirkungen einer Atherosklerose mit ein und führen wiederum zu nephrosklerotischen Veränderung.

Bei unilateraler Nierenarterienstenose ist eine Funktionseinschränkung oft nicht anhand des Serumkreatinins oder der eGFR detektierbar, da die kontralaterale Niere durch Erhöhung der glomerulären Perfusion und des glomerulären Kapillardrucks versucht, die Gesamtfiltrationsleistung aufrechtzuerhalten⁵⁶. Diese Hyperfiltration der kontralateralen Niere schädigt jedoch deren Glomeruli und so kommt es langfristig zu

einem Schaden an der nicht-stenosierte Niere^{62 63}. Sie hypertrophiert und kann in Folge sogar eine stärkere Funktionsbeeinträchtigung zeigen, als die poststenotische Niere⁶⁴.

Der Grad der Nierenfunktionseinschränkung ist anhand der glomerulären Filtrationsrate, die entweder direkt gemessen oder mithilfe einer Formel abgeschätzt werden kann, bestimmbar. Zur Berechnung wird meist das Serumkreatinin benutzt, aber auch Cystatin C kann zur Bestimmung herangezogen werden. Der Normwert der geschätzten GFR (eGFR) liegt bei gesunden jungen Erwachsenen bei ca. 125 ml/min/1,73m²⁴⁷. Aufgrund der individuellen Einflussfaktoren wie Muskelmasse und diätetische Eiweißaufnahme ist eine Verschlechterung der eGFR im Verlauf aussagekräftiger als ein einzelner geschätzter Wert⁶⁵. Zusätzliche Informationen zur Nierenfunktion können Urinanalyse und Ultraschalluntersuchung liefern.

1.5.3 Lungenödem

Eine weitere klinische Folge - und durch ihre Besonderheit auch in der Diagnostik aussagekräftig - ist das Lungenblitzödem: *flash pulmonary edema*. Hier liegt eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz vor. Wenn dieses Symptom auftritt, sind oft beide Nierenarterien von einer Stenose betroffen bzw. liegt eine hämodynamisch relevante Nierenarterienstenose bei einer funktionellen Einzelniere vor⁶⁶. Die durch den RAAS-Mechanismus ausgelöste periphere Vasokonstriktion und Volumenüberladung (Nachlast) führen dazu, dass die Pumpleistung des Herzens abnimmt⁶⁷. Die Dekompensation präsentiert sich dann durch eine Überwässerung der Lunge. Besonders in Kombination mit einer hypertensiven Krise kann somit ein plötzlich auftretendes, nicht anderweitig erklärbares Lungenödem ein Hinweis auf eine Nierenarterienstenose sein.

1.6 Diagnostik der Nierenarterienstenose

Als Hypertonie gilt nach aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESC/ESH) von 2018 ein systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder ein diastolischer Druck ≥ 90 mmHg in einer Praxisblutdruckmessung⁶⁸. Hierbei sollten mindestens zwei Messungen, nach initialer drei- bis fünfminütiger Ruhepause des Patienten, im Abstand von ein bis zwei Minuten in sitzender Position mit einer passenden Manschette in auskultatorischer Methode nach Korotkov erfolgen⁶⁸.

Prinzipiell sollte beim plötzlichen Auftreten eines Bluthochdrucks vor dem 30. oder nach dem 55. Lebensjahr, bei einer therapierefraktären Hypertonie trotz leitliniengerechter dreifacher antihypertensiver Therapie und bei malignem Hypertonus mit Endorganschäden an eine sekundäre Ursache der Hypertonie gedacht werden^{5 68}. Konkretere Hinweise auf eine mögliche Nierenarterienstenose als Ursache des Hypertonus geben folgende spezifischere Symptomkonstellationen (Evidenzklasse 1, Evidenzgrad B)^{5 69 70}:

- Bluthochdruck mit neu aufgetretener Azotämie und bei neu dialysepflichtigen Patienten ohne andere bekannte Ursache
- plötzlich auftretende Hypertonie bei Niereninsuffizienzpatienten
- Verschlechterung der Nierenfunktion bei Erstvorstellung mit einem Hemmstoff des Renin-Angiotensin Systems
- unerklärte Schrumpfniere oder Nierengrößendifferenz größer als 1,5 cm
- ein in Verbindung mit einer hypertensiven Krise plötzlich auftretendes Lungenödem (Pickering-Syndrom).

Auch in Verbindung mit anderen vorliegenden Erkrankungen sollte bei begründetem Verdacht eine Diagnosestellung erfolgen, denn die Prävalenz der Nierenarterienstenose ist in diesen Patientenkollektiven entsprechend erhöht: bei gleichzeitig bestehendem Bauchaortenaneurysma beträgt die Prävalenz einer mind. 50%-igen Nierenarterienstenose ca. 38%, bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit 39%⁷¹.

Bestehen die oben beschriebenen klinischen Zeichen, kann die Verdachtsdiagnose mit verschiedenen bildgebenden Verfahren erhärtet werden. Jedoch empfehlen das *American College of Cardiology* und die *American Heart Association*, dass nur bei denjenigen Patienten eine Diagnostik erfolgen sollte, bei denen bei bestätigtem Verdacht auch eine Intervention geplant würde⁷⁰. Mögliche diagnostische Verfahren sind die Farbduplexsonographie, die computertomographische (CT-) und magnetresonanztomographische (MRT-) Angiographie und die digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Die Wahl des Diagnoseverfahrens richtet sich nach Verfügbarkeit, Expertise und individuellen Eigenschaften oder Kontraindikationen der Patienten.

Als Goldstandard gilt die intraarterielle Angiographie⁶⁹, hierbei kann gleichzeitig eine Behandlung des betroffenen Gefäßes erfolgen. Wegen ihrer Invasivität und dem Nebenwirkungspotential (Kontrastmitteltoxizität und Gefahr von Arterioembolien) wird diese jedoch nicht primär als Screeningmethode eingesetzt. CT- und MRT-Untersuchungen sind nicht uneingeschränkt bei jedem Patienten anwendbar. Hierbei sind Einschränkungen durch schlechte Nierenfunktion, Herzschrittmacher, Metallimplantate und Klaustrophobie zu beachten. Außerdem sind auch diese Methoden untersucherabhängig⁷².

Nach Empfehlungen der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sollte die Farbduplexsonographie als primärer bildgebender Test zum Screening auf eine Nierenarterienstenose angewandt werden⁷³. Sie kann bei niedrigen Kosten praktisch ohne Kontraindikationen angewandt werden, und wird als nicht-invasives Verfahren ohne Nebenwirkungen und mit hoher Genauigkeit für die Primärdiagnostik und Verlaufsbeobachtung empfohlen. Laut Olin et al. liegen bei dieser Methode Sensitivität und Spezifität bei 98%^{69 70}.

1.7 Behandlungsoptionen

Ziele der Therapie sind auf der einen Seite die Normalisierung des Blutdrucks zur Verhinderung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen und auf der anderen Seite der Erhalt beziehungsweise die Verbesserung der Nierenfunktion. Dazu stehen grundsätzlich zwei therapeutische Ansätze zur Verfügung: Die medikamentöse Behandlung der Hypertonie und die interventionelle Revaskularisierung der stenosierten Nierenarterie. Im Folgenden wird zuerst die Anwendung medikamentöser Therapien zur Behandlung der renovaskulären Hypertonie erläutert. Im zweiten Abschnitt wird kurz die historische Entwicklung und das Prinzip der revaskularisierenden, interventionellen Verfahren dargestellt, um den Hintergrund für die später folgende Diskussion der zur Verfügung stehenden Methoden zur Therapie einer Nierenarterienstenose bilden zu können.

1.7.1 Medikamentöse Therapie

Die renovaskuläre Hypertonie kann - wie eine essentielle Hypertonie - medikamentös mittels verschiedener Antihypertensiva behandelt werden. Hierzu stehen fünf Hauptwirkstoffklassen zur Verfügung: Angiotensin Converting Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Rezeptor - Subtyp-1-Antagonist (AT-1-Rezeptorblocker), Beta-Blocker, Kalziumantagonisten und Diuretika. Diese sollten nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga von 2018 vorzugsweise als Kombinationstherapie eingesetzt und den spezifischen Indikationen und Kontraindikationen der einzelnen Patienten entsprechend angepasst werden⁶⁸.

Insbesondere bei der Therapie eines renovaskulär bedingten Hypertonus muss die Wirkweise dieser Substanzen beachtet werden. Neben dem post-stenotischen Druckabfall in der Nierenarterie durch eine vaskuläre Verengung, kann auch die Therapie mit ACE-Hemmern und AT-1-Blockern ein akutes Nierenversagen bedingen, da diese Wirkstoffe eine Blutdrucksenkung durch Dilatation der efferenten Nierenarteriole bewirken. Durch die Verringerung des transglomerulären hydrostatischen Drucks wird die GFR vermindert. Bei zusätzlich nahezu gleichbleibendem renalen Blutfluss sinkt aufgrund des fehlenden Filtrationsdrucks die

Filtrationsfraktion. Dies kann zu einem akuten Nierenversagen führen. Dies gilt besonders für Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose, Stenose bei funktioneller Einzelniere oder bei Vorliegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz^{74 75}.

Hinzu kommen Empfehlungen, atherosklerotisch bedingte Nierenarterienstenosen - in Anlehnung an andere artherosklerotisch bedingte Gefäßerkrankungen - zusätzlich mit Statinen und zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse mit Thrombozytenaggregationshemmern zu behandeln. Statine senken den Cholesterinspiegel im Blut, indem sie durch kompetitive Inhibierung der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG - CoA - Reduktase) die Cholesterin - Biosynthese hemmen. Durch die verminderte intrahepatische Cholesterinkonzentration wird auch die *low density lipoprotein* (LDL) - Rezeptordichte vermindert⁷⁶. Durch diese Lipidsenkung wird die Bildung von Thromben in den Gefäßen gehemmt: Reduzierte Thromboplastinexpression, verminderte Prothrombinaktivierung und Thrombinbildung, ein verbessertes fibrinolytisches Profil und verminderte Plättchenaktivierung vermindern die Thrombogenität⁷⁷. Eine plaquestabilisierende Wirkung erreichen Statine durch Inhibierung der Makrophagenproliferation und der reduzierten Bildung von Matrix - Metalloproteasen und Thromboplastin⁷⁸⁻⁸¹.

Neben den Effekten, die auf eine Lipidsenkung zurückzuführen sind, wirken Statine auch über andere Mechanismen. Ein Faktor der Atherosklerose ist die endotheliale Dysfunktion, die hauptsächlich durch ein Missverhältnis von Stickstoffmonoxid (NO) - Produktion und -Verbrauch entsteht. Dadurch wird die vasodilatative Funktionalität der Arterie eingeschränkt^{82 83}. Oxidiertes LDL ist - neben anderen Substanzen - Auslöser einer verminderten NO - Verfügbarkeit⁸⁴. Hier können Statine die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid erhöhen⁸⁵,

Ihr Einsatz kann bei atherosklerotischen Gefäßprozessen eine Progression der Stenose verlangsamen⁸⁶. Tierversuche zeigten, dass auch eine Hemmung der renalen Fibrosierung möglich ist und neben einem vermehrten Blutfluss auch die Nierenfunktion verbessert werden kann^{5 87}. Einige Studien zeigten auch eine mögliche Regression von Gefäßstenosen der Nierenarterie⁸⁸⁻⁹¹ und an anderen Gefäßen⁹². In einer großen retrospektiven Studie von Hackam et al. zeigte sich bei älteren Patienten mit renovaskulärer Hypertonie unter Statinbehandlung ein erniedrigtes Risiko, an

kardialen oder renalen Ereignissen zu versterben^{93 94}, auch Bates et al. konnten eine erniedrigte Mortalität zeigen⁹⁵.

1.7.2 Revaskularisierung

Parallel zur medikamentösen Therapie entwickelten sich auch chirurgisch-interventionelle Behandlungsmöglichkeiten, bei denen die Verengung der Nierenarterie als Ursache des Hypertonus direkt angegangen wird.

Die ersten Therapieversuche überhaupt wurden vor 70 Jahre unternommen; die ersten endoluminalen Eingriffe - auf denen die aktuell praktizierte Methode der perkutane transluminale Angioplastie (PTA) aufbaut - liegen nur 40 Jahre zurück.

Als rigorose Maßnahme kann die Entfernung der gesamten Niere erfolgen, um so durch Ausschaltung des RAAS-auslösenden Faktors - der verengten Nierenarterie - den Blutdruck zu normalisieren. Die ersten endoluminalen Therapieverfahren wurden von Thomas Fogarty und Charles Dotter entwickelt. Dotter und Judkins entwickelten das „Prinzip der perkutanen transluminalen Angioplastie“⁹⁶. Andreas Grüntzig entwickelte Dotters Kathetermethode weiter, indem er zusätzlich einen Ballon benutzte, um Gefäße auszudehnen. 1978 führte Grüntzig im University Hospital Zürich dann die erste perkutane transluminale Dilatation auch an einer Nierenarterienstenose durch⁹⁷. Mit Erfolg: Der zuvor stark erhöhte Blutdruck des Patienten sank kurz nach dem Eingriff auf Normwertniveau. Heute ist die perkutane transluminale Angioplastie in Kombination mit einer suffizienten Antikoagulation neben dem Einsatz an Koronararterien und peripheren Gefäßen auch an den Nierenarterien ein etabliertes Verfahren.

1.7.3 Vor- und Nachteile beider Behandlungsarten

Vorteile der rein medikamentösen Therapie ergeben sich aus der Abwesenheit der Eingriffsrisiken. Besonders bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen bestehen Risiken, sowohl bei Operationen als auch bei den weniger invasiven

endoluminalen Angioplastien. Eine rein medikamentöse Therapie, bei der auch keine diagnostische Angiographie erfolgt, schützt besonders Nieren mit bereits reduzierter Filtrationsleistung. Auch durch Anwendung von Kontrastmitteln wären sie dem Risiko einer weiteren Funktionsverschlechterung ausgesetzt. Nachteil einer rein medikamentösen Therapie ist, dass ohne Eingriff keine Verbesserung im Sinne einer Rückbildung der Stenose zu erwarten ist, sondern nur eine weitere Progression aufgehalten werden kann. Die Einnahme von oft mehreren Antihypertensiva muss also lebenslang erfolgen. Vorteil einer Angioplastie ist eine mit der Diagnostik kombinierbare Therapie mit relativ geringen Komplikationsraten, die mit zwischen 2% - 22%⁹⁸ um die Hälfte niedriger ist als die Komplikationsrate bei offenen operativen Verfahren⁹⁹⁻¹⁰². Dabei muss differenziert werden, ob es sich um reversible, akute oder lebensbedrohliche Ereignisse oder Komplikationen mit bleibenden Folgeschäden handelt. Neben Verletzungen oder Embolien an der Niere oder Nierenarterie sind Komplikationen an der Punktionsstelle oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch Kontrastmittelanwendung möglich.

Wenn die renovaskuläre Hypertonie kausal und ausschließlich durch eine Verengung der Nierenarterie hervorgerufen wird, ist die Erkrankung bei direkter Ursachenbehebung heilbar. Die Erfolgsraten von PTA heutzutage zeigen sich in 95,2% - 100,0% primärer Offenheitsrate¹⁰³. Wird der Blutdruck durch diese Maßnahme erfolgreich gesenkt, kann eine Reduzierung der benötigten Antihypertensiva möglich sein.

1.7.4 Aktueller Stand in Wissenschaft und klinischer Praxis

In den letzten beiden großen randomisierten klinischen Studien mit jeweils mehr als 800 Probanden^{104 105} konnten keine Vorteile einer interventionellen Therapie im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie gezeigt werden. Dabei muss beachtet werden: beide Studien weisen in ihrem Design viel kritisierte, methodische Schwächen auf. Patienten mit hochgradigen Nierenarterienstenosen - die also mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von einer Intervention profitieren würden - waren nicht in die Untersuchung eingeschlossen. Die ursprünglichen Einschlusskriterien mit einer Mindestanforderung an den systolischen Blutdruck mussten aufgehoben werden und auch Patienten ohne Bluthochdruck wurden eingeschlossen, wenn sie eine definierte Beeinträchtigung der Nierenfunktion aufwiesen. Aber auch nachfolgende Analysen, die

mit strengeren Kriterien nur die hochgradigen Stenosen der eingeschlossenen Patienten oder nur Patienten mit Bluthochdruck statistisch ausgewertet, konnten keinen Vorteil der revaskularisierenden Verfahren im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie zeigen. Eine große Cochrane-Analyse zum Thema musste feststellen, dass die Überlegenheit einer Intervention in Bezug auf Blutdruckeinstellung, Nierenfunktion und die Prävention kardiovaskulärer und renaler Ereignisse nicht gesichert ist ¹⁰⁶. Derzeit beruht die Indikation für eine Intervention nur auf Empfehlungen aus den S2K-Leitlinien für Erkrankungen der Nierenarterie ⁷³. Anhand der aktuellen Datenlage anhand prospektiver Studien ist weiterhin unklar, welche Bedeutung die Intervention der Nierenarterienstenose auf den Blutdruck und die Nierenfunktion hat.

1.8 Ziele der Arbeit

Durch die retrospektive Aufarbeitung soll erfasst werden, welche Patienten von einer rein medikamentösen beziehungsweise einer interventionellen, zusätzlich zur medikamentösen Therapie profitieren und wie hoch die Komplikationsraten hierbei waren. Des Weiteren wird das Risikoprofil der Patienten analysiert und das Langzeitoutcome des Patientenkollektivs des Universitätsklinikums Düsseldorf beurteilt. Es soll untersucht werden, ob sich die differenten Ergebnisse der prospektiven Studien in Bezug auf eine Intervention bei Nierenarterienstenose im klinischen Alltag nachvollziehen lassen oder ob sich hier andere Algorithmen zur Therapieentscheidung und Ergebnisse abzeichnen. Des Weiteren sollen Zusammenhänge gesucht werden, anhand derer die Vorteile der Therapieformen für bestimmte Eigenschaften von Patientengruppen aufgezeigt werden können, um darauf aufbauend Folgerungen für die Klinik und die therapeutische Entscheidung bei einer Nierenarterienstenose zu erstellen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Es wurden die Daten von 121 Patienten erfasst, die im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung zwischen 2003 und 2014 am Universitätsklinikum Düsseldorf mit Nierenarterienstenose diagnostiziert und behandelt wurden. Die Patienten waren mindestens 18 Jahre alt. Die im Folgenden noch näher beschriebenen Daten wurden von den Patienten jeweils vor dem Zeitpunkt der Erstvorstellung und ein Jahr nach Erstvorstellung erhoben. Von 91 Patienten der Gesamtkohorte waren auch Daten drei Jahre nach Erstvorstellung vorhanden und konnten ausgewertet werden. Dabei wurden die Zeitpunkte der auszuwertenden Daten wie folgt definiert:

1 Jahr = Wiedervorstellung 12 Monate (\pm 5 Monate) nach Erstvorstellung

3 Jahre = Wiedervorstellung 36 Monate (\pm 5 Monate) nach Erstvorstellung

Es wurden zwei Patientengruppen retrospektiv miteinander verglichen. Patienten, die rein medikamentös behandelt wurden, wurden als Gruppe „rein medikamentös“ zusammengefasst. Die Vergleichsgruppe bildeten die Patienten, bei denen neben der medikamentösen Therapie auch die Nierenarterien direkt behandelt wurden. Sie erhielten entweder eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA), eine Behandlung mit PTA und Stent oder eine operative Therapie an den Nierenarterien. Diese Patienten wurden als Gruppe „Intervention“ bezeichnet.

Patienten, die bereits zuvor an einer Nierenarterie behandelt wurden, sowie Patienten nach Nierentransplantation wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

2.2 Datenerfassung

Die Patientendaten wurden aus Patientenakten aus der Nephrologischen Ambulanz, aus dem Zentralarchiv, aus stationären Patientenakten des Universitätsklinikums Düsseldorf und aus dem elektronischen Patientenverwaltungssystem „medico“ entnommen.

Laborwerte wurden aus Arztbriefen oder dem „Laborviewer“ genutzt. Es wurde eine Tabelle als Patientenmatrix erstellt. Die erhobenen Daten wurden dann pseudoanonymisiert in einer Excel Datenbank (Microsoft Corporation 2011, Version 14.1.0) gesammelt.

Ein bewilligter Ethikantrag liegt vor (Studennummer: 5182R).

2.3 Patienteneigenschaften

Von den Patienten wurden sogenannte Basisdaten gesammelt, die zum Zeitpunkt der Erstvorstellung erhoben wurden. Dazu gehörten neben dem Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und dem Geschlecht des Patienten eine ambulante Blutdruckmessung, eine Medikamentenanamnese und die Bestimmung der Nierenfunktion.

Es wurden bekannte kardiovaskuläre Begleiterkrankungen der Patienten vermerkt. Dazu zählten koronare Herzkrankheit, periphere und zerebrale arterielle Verschlusskrankheit, Bauchortenaneurysma, Aortendissektion, Operation an der Aorta, obstruktives Schlafapnoesyndrom, Linksherzhypertrophie und diastolische Dysfunktion. Außerdem wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben: Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Adipositas und Hypercholesterinämie.

Als Raucher galten alle Patienten, in deren Diagnoseliste oder im Aufnahmebogen Nikotinabusus vermerkt war. Die Patienten ohne entsprechende Diagnose wurden als Nichtraucher gerechnet. Als an Diabetes mellitus erkrankt wurden die Patienten gewertet, die entweder eine entsprechende Aufführung in der Diagnoseliste oder einen HbA1c von über 6,5% zum Zeitpunkt der Erstvorstellung aufwiesen. Der Grad der Adipositas wurde mit Hilfe des errechneten *Body Mass Index* (BMI) eingeschätzt (

Formel 1) und mit Hilfe der Tabelle 1 nach der World Health Organisation (WHO) eingeordnet. Nach den Leitlinien von 2013 der *American Heart Association* und des *American College of Cardiology*¹⁰⁷ wurde in dieser Arbeit „Übergewicht“ durch einen $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ und „Adipositas“ durch einen $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ eingestuft.

Eine Hypercholesterinämie wurde entweder bei entsprechender Nennung aus der Diagnoseliste entnommen oder bei bestehender Therapie mit cholesterinsenkenden

Medikamenten oder bei einem Serumcholesterinwert über 200 mg/dl als bestehende Hypercholesterinämie gewertet. Außerdem wurde die Höhe des im Labor gemessenen C-reaktiven Proteins (CRP) in mg/dl erfasst, dabei galten Werte über 0,5 mg/dl als erhöht.

Im Folgenden sind die Formel zur Berechnung des *body mass index* (

Formel 1), dessen kategoriale Einordnung (Tabelle 1) und das Schema zur Evaluation des kardiovaskulären Gesamtrisikos der Deutschen Hochdruckliga¹⁰⁸ aufgeführt.

Formel 1: Body mass index

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

BMI = body mass index, kg = Kilogramm, m² = Quadratmeter

Tabelle 1: Einordnung in Körpergewichtsklasse nach BMI

	BMI [kg/m ²]
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht/ Präadipositas	25 - 29,9
Adipositas Grad 1	30 - 34,9
Adipositas Grad 2	35 - 39,9
Adipositas Grad 3	≥ 40

BMI = body mass index, kg = Kilogramm, m² = Quadratmeter¹⁰⁹

Die Medikation mit antihypertensiven Wirkstoffen wurde vor Erstvorstellung erhoben und Veränderungen in der Kombination oder Anzahl der Wirkstoffklassen vermerkt. Die Antihypertensiva wurden in den Wirkstoffklassen Kalziumantagonisten, Beta-Blocker, Diuretika, AT-1-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer und „andere“ zusammengefasst. Zu den „anderen“ Antihypertensiva wurden periphere Alpha-1-Blocker, zentrale Antisymphotonika, Vasodilatoren und Renin-Inhibitoren gezählt. Außerdem wurde die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten untersucht. Dazu zählten Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel und folgende, unter orale Antikoagulanzen zusammengefasste Wirkstoffe: Vitamin-K-Antagonisten

(Cumarine), orale direkte Thrombininhibitoren (Dabigatran) und orale direkte Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban). Zusätzlich wurde die Anwendung von Statinen erfasst.

Die Blutdruckwerte wurden in Blutdruckkategorien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Hochdruckliga eingeordnet (Tabelle 2).

Tabelle 2: Definition und Klassifikation des Bluthochdrucks nach ESH/ESC-Leitlinien

Kategorie	RR systolisch [mmHg]		RR diastolisch [mmHg]
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hochnormal	130-139	und/oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110

Tabelle der ESH/ESC-Leitlinien 2018 ⁶⁸. Einordnung nach dem jeweilig höchsten systolischen oder diastolischen Blutdruckwert. RR = Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

Tabelle 3: Tabelle zur Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos aus „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“⁶⁸

	Blutdruck [mmHg]			
	Hochnormal SBP 130-130 oder DBP 85-89	Hypertonie Grad 1 SBP 140-159 oder DBP 90-99	Hypertonie Grad 2 SBP 160-179 oder DBP 100-109	Hypertonie Grad 3 SBP \geq 180 oder DBP \geq 110
keine weiteren Risikofaktoren	niedriges Risiko	niedriges Risiko	moderates Risiko	Hohes Risiko
1 bis 2 Risikofaktoren	niedriges Risiko	moderates Risiko	moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko
\geq 3 Risikofaktoren	niedriges bis moderates Risiko	moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
HMOD, CKD Stad. III oder Diab. mell. ohne Endorganschäden	moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	hohes bis sehr hohes Risiko
Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen, CKD Stad. \geq 4, Diab.mell. mit Endorganschäden	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko

Zur Definition der Kriterien zur Einordnung siehe S. 3034⁶⁸

mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, SBP = systolischer Blutdruck, DBP = diastolischer Blutdruck, HMOD = hypertoniebedingte Endorganschäden, CKD = chronische Nierenerkrankung, Stad. = Stadium, Diab. mell. = Diabetes mellitus

Für eine Bestimmung der Nierenfunktion wurden die Laborwerte Serumkreatinin in mg/dl, Serumharnstoff in mg/dl, Cystatin C in mg/l, Eiweiß und Albumin im Urin untersucht.

In dieser Arbeit wurde die eGFR mit der von der National Kidney Foundation aktuell empfohlenen *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) Formel gerechnet, da sie für normal bis leicht eingeschränkte Nierenfunktionen akkuratere Werte liefert, als die eGFR nach der *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)-

Formel¹¹⁰. Zur Kategorisierung der Patienten nach Nierenfunktion wurden sie anhand ihrer eGFR nach *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) ⁴⁷ in sechs Stufen eingeordnet (Tabelle 4). Für Kreatinin und eGFR wurden Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung ermittelt.

Formel 2: Glomeruläre Filtrationsrate nach CKD - EPI Formel ¹¹⁰

$$eGFR = 141 \times \text{Min} \left(\frac{SCr}{\kappa}, 1 \right)^\alpha \times \text{Max} \left(\frac{SCr}{\kappa}, 1 \right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \times [f] \times 1,159 [if\ black]$$

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
 Scr = Serumkreatinin in mg/dl
 κ ist 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer
 α ist -0,329 für Frauen und -0,411 für Männer
 Min = Minimum $\frac{SCr}{\kappa}$ oder 1; Max = Maximum von $\frac{SCr}{\kappa}$ oder 1
 Alter = Alter in Jahren
 [f] = 1,018 für Frauen, 1 für Männer
 [if black] = bei schwarzer Hautfarbe

Formel 3: Glomeruläre Filtrationsrate für Cystatin C ¹¹¹

$$eGFR = 130 \times \text{Cystatin C}^{-1,069} \times \text{Alter}^{-0,117} - 7$$

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Tabelle 4: GFR-Kategorien der chronischen Niereninsuffizienz

GFR - Kategorie	GFR (ml/min/1,73m ²)
G1	≥ 90
G2	60 - 89
G3a	45 - 59
G3b	30 - 44
G4	15 - 29
G5	< 15

GFR = glomeruläre Filtrationsrate

2.4 Diagnose

Bei allen erfassten Patienten lag eine sonomorphologische Beurteilung der Nieren als auch eine farbkodierte Duplexsonographie der Nierenarterien und intrarenalen Gefäße vor.

Die Nierengrößen wurden aus sonografischen Messungen der Nieren von Pol zu Pol erfasst. Dabei galt eine Nierengröße zwischen 10 - 12 cm als normal. Werte unter

7,5 cm wurden als Schrumpfniere, und somit die kontralaterale Niere als funktionelle Einzelniere gewertet.

Um die hämodynamische Relevanz einer Stenose der Nierenarterie einschätzen zu können, wurden direkte und indirekte Hinweise herangezogen ¹¹²⁻¹¹⁴. Aktuell gibt es keine einheitliche Standardisierung der Stenosekriterien ⁷³. Als direkter Hinweis wurde eine maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit von über 2 m/sek definiert. Sie wird dopplersonographisch über der Nierenarterie gemessen. Als indirekter Hinweis für eine Nierenarterienstenose gilt ein erniedrigter *Resistance Index* (RI). Dieser wird durch Dopplersignale von intrarenalen Segment- oder Interlobararterien abgeleitet und spiegelt den Widerstand des Nierenparenchyms wider ¹¹⁵. Aus drei unterschiedlich lokalisierten Messungen an einer Niere wird der Mittelwert gebildet und altersabhängig bewertet (Tabelle 5). Normwerte liegen zwischen 0,5 und 0,7 ¹¹⁶. Zusätzlich sollte die Differenz der RI-Werte beider Nieren berechnet werden. Hier spricht eine Differenz zwischen den beiden Nierenarterien-RIs (Δ RI) von über 0,05 für einen mindestens 60-65%igen Stenosegrad ¹¹⁷ und gilt als Hinweis auf eine unilaterale Nierenarterienstenose ¹¹⁸.

Zusätzlich wurden strengere Kriterien zur Einschätzung der Stenose getestet. Es wurden Messwerte der Nierenarterien mit maximaler Strömungsgeschwindigkeit (V_{max}) > 4 m/sek und Δ RI > 0,10 analysiert. Nach Krumme et al. kann dies ein Hinweis auf eine höhergradige Stenose von über 70% sein ¹¹⁹.

Tabelle 5: Renale RI - Normwerte für Hypertoniker

Alter [Jahre]	RI Mittelwert
< 20	0,567
21- 30	0,573
31 - 40	0,588
41 - 50	0,618
51 - 60	0,668
61 - 70	0,732
71 - 80	0,781
> 80	0,832

RI = *resistance index*, nach Krumme et al ¹¹⁹

2.5 Therapie

In beiden Gruppen wurde die Anzahl der antihypertensiven Medikamente erhoben. In der Interventionsgruppe wurde die Art des Eingriffs vermerkt (PTA mit oder ohne Stent oder operative Therapie). Es wurde zudem erhoben, ob es während des Eingriffs oder unmittelbar danach zu interventionsbedingten Komplikationen kam. Es wurden das Auftreten von Dissektionen, Hämatomen, Reaktion auf Kontrastmittel, Cholesterinembolien und Aneurysmen erfasst. Weitere Komplikationen wurden unter „andere“ zusammengefasst.

2.6 Beobachtungsverlauf

Folgende Parameter wurden zum Zeitpunkt des *Follow - ups* (ein und drei Jahre nach Erstvorstellung) erfasst.

2.6.1 Antihypertensiva

Die Anzahl antihypertensiver Medikamente nach den Wirkstoffklassen: Kalziumantagonisten, Beta-Blocker, Diuretika, AT-1-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer und „andere“ wurden vor Erstvorstellung und ein bis drei Jahre danach erhoben. Die Anzahl Antihypertensiva wurde innerhalb der Therapiegruppen im Verlauf und zwischen den Gruppen an den *Follow-up* Zeitpunkten untersucht.

2.6.2 Blutdruck

Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte vor Erstvorstellung und ein bis drei Jahre danach wurden anhand ambulanter Messungen erhoben. Zusätzlich waren bei 58 Patienten die systolischen und diastolischen Tages- und Nachtwerte aus 24-Stunden Blutdruckmessungen vorhanden. Innerhalb der Therapiegruppen wurde der Verlauf des Blutdrucks bewertet (Therapieerfolg = Blutdruck im normalen Bereich). Zwischen den beiden Therapiegruppen wurde nach Unterschieden zu den einzelnen Messzeitpunkten

gesucht. Die Therapiegruppen wurden auch nach Anzahl Patienten, deren Blutdruck eine optimale Einstellung (< 120 mmHg) erreichen konnte, verglichen.

2.6.3 Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde mit folgenden Laborwerten vor, ein und drei Jahre nach Erstvorstellung beschrieben: Serumkreatinin in mg/dl, Cystatin C in mg/l, Serumharnstoff in mg/dl, Mikroalbuminurie und Proteinurie aus dem Urinbefund. Die Nierenfunktion jedes Patienten wurde in die Kategorien eins bis fünf für chronische Niereninsuffizienz nach KDIGO ⁴⁷ eingeordnet. Patienten mit normwertigem Kreatinin und eGFR wurden der Gruppe „keine chronische Nierenerkrankung (CKD)“ zugeteilt.

Die GFR wurde innerhalb der Gruppen und zwischen den Gruppen an den *Follow-up* Zeitpunkten verglichen.

2.6.4 Komplikationen und Rezidive

Es wurde erhoben, ob innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod durch kardiovaskuläres Ereignis) stattfand. Im Verlauf wurde untersucht, ob es zu Re - Stenosen nach Intervention oder einem Progress des Stenosegrads der Nierenarterienstenose kam (dies wurde anhand der duplexsonographischen Kriterien durch direkte Hinweise auf eine Nierenarterienstenose evaluiert) und ob diese erstmalig oder erneut interventionell therapiert wurden. Zusätzlich wurde vermerkt, ob es im Beobachtungszeitraum weitere Eingriffe an anderen Gefäßen gab.

2.7 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit *IBM SPSS Statistics 23*. In der Analyse wurden die Daten zu den Zeitpunkten Erstvorstellung, nach einem und nach drei Jahren sowie die Behandlungsergebnisse beider Therapiegruppen zueinander verglichen. Es wurden die Mittelwerte berechnet und die Standardabweichung als Streuungsmaß bestimmt. Zur Beschreibung von Unterschieden zwischen den Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wurden Chi-Quadrat-Tests und T-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert kleiner 0,05 angenommen. Zur Bewertung des Therapieerfolgs im Verlauf wurden die Daten als Längsschnitt mit Hilfe von Mixed-Models regressionsanalytisch ausgewertet. Im Mehrebenen-Modell wurden die Parameter Therapiegruppe, Zeit, Alter bei Diagnose, Ätiologie Atherosklerose und Ätiologie FMD erfasst. Die Zeit wurde als wiederholter Effekt zu den drei Beobachtungszeitpunkten Erstvorstellung, ein Jahr nach Erstvorstellung und drei Jahre nach Erstvorstellung untersucht. Die Kovarianzstruktur wurde mit insgesamt 6 Parametern als unstrukturiert festgelegt. Als abhängige Variablen wurden der systolische Blutdruck, Kreatinin, die glomeruläre Filtrationsrate und die Anzahl eingenommener Antihypertensiva untersucht. Die Kovariaten in dem Modell wurden anhand des durchschnittlichen Alters bei Diagnose (62,08 Jahre) bestimmt. Es wurde mit geschätzten Randmitteln gerechnet. Bei Mehrfachvergleichen wurde eine Anpassung des p-Wertes nach Sidak vorgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Basisbeschreibung der Gesamtkohorte

3.1.1 Geschlecht, Alter und Therapiegruppen

Es wurden Daten von 121 Patienten, 59 männlichen und 62 weiblichen, analysiert. Das Durchschnittsalter lag im Median bei 64 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung 23 Jahre alt, der älteste Patient 85 Jahre.

Das durchschnittliche Alter lag in der rein medikamentös therapierten Gruppe im Median bei 63 Jahren, in der Gruppe der Intervention bei 62 Jahren ($p = 0,469$).

46 Patienten (38%) mit Nierenarterienstenose wurden rein medikamentös therapiert. 75 Patienten wurden an den Nierenarterien medikamentös und interventionell therapiert (62%). Dazu zählten Ballondilatation (PTA) (10 Patienten, 13% Anteil der Interventionen), PTA mit Stentimplantation (54 Patienten, 72%) und die operative Versorgung mittels Bypass (11 Patienten, 14%).

Das Verhältnis der Patienten, die eine rein medikamentöse Therapie (38%) im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie plus Intervention (62%) erhielten, blieb auch in der 3-Jahres Beobachtung stabil. Die 3-Jahres *Follow-up* Kohorte setzte sich aus 42% rein medikamentös und 58% medikamentös und interventionell behandelten Patienten zusammen.

Die Geschlechterverteilung in den Therapiegruppen war, wie in Tabelle 6 aufgeführt, ausgeglichen.

Tabelle 6: Geschlechterverteilung in den Therapiegruppen

	Therapiegruppe				Signifikanz
	rein medikamentös		Intervention		
	N	%	N	%	p
Männer	20	43	39	52	0,363
Frauen	26	57	36	48	

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

Von den 75 Patienten, die durch eine Intervention behandelt wurden, waren 39 (52%) Männer und 36 (48%) Frauen. Unter den 46 rein medikamentös behandelten Patienten waren 20 (43%) Männer und 26 (57%) Frauen.

3.1.2 Ätiologie und Häufigkeit der Nierenarterienstenose

75,2% (91 Fälle) der Nierenarterienstenosen waren atherosklerotisch bedingt, 14% (17 Fällen) lag eine fibromuskuläre Dysplasie zugrunde. Unter den restlichen Ursachen wurde eine Vaskulitis und eine Dissektion (jeweils 0,8%) beschrieben. In 11 Fällen (9,1%) war die Ätiologie nicht näher bezeichnet.

Zu 27% war die rechte Nierenarterie, zu 45% die linke Nierenarterie betroffen. Dabei handelte es sich bei 20% um eine funktionelle Einzelniere. Bei 28% aller Patienten waren beide Nierenarterien betroffen.

Tabelle 7 zeigt, auf welcher Seite die Nierenarterien stenosiert waren und in wie vielen Fällen es sich um funktionelle Einzelnieren handelte.

Tabelle 7: Häufigkeit betroffene Nierenarterienstenose nach Seite

	Therapiegruppe				Gesamt	
	rein medikamentös		Intervention		N	%
	N	%	N	%		
rechte NA	14	30	19	25	33	27
linke NA	19	41	35	47	54	45
beide NA betroffen	13	28	21	28	34	28
funktionelle Einzelniere	5	11	12	16	17	14

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

NA = Nierenarterie

In beiden Gruppen lag der Nierenarterienstenose hauptsächlich eine Atherosklerose zugrunde (rein medikamentös: 74%, Intervention: 76%, $p = 0,830$). Der Anteil der fibromuskulären Dysplasien lag in der Interventionsgruppe mit 17% leicht, aber nicht signifikant höher als in der rein medikamentösen Gruppe (hier 12%, $p = 0,429$). Auch die Nierenarterienstenosen mit nicht näher bestimmter Ätiologie bildeten ähnlich große Anteile in beiden Therapiegruppen: rein medikamentös 9% und Intervention 12 % ($p = 0,764$).

3.1.3 Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren

3.1.3.1 Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Adipositas und Hypercholesterinämie

Zum Raucherstatus lagen Daten von 66 Patienten vor. 39% (26 Patienten) davon waren aktive Raucher, 61% (40 Patienten) Nichtraucher einschließlich 17 Nichtraucher, die aber einen ehemaligen Tabakkonsum angaben (43% der Nichtraucher).

Die Therapiegruppen unterschieden sich nicht signifikant im Anteil an Rauchern. In der rein medikamentösen Gruppe gab es 12 (43%), in der Interventionsgruppe 14 (37%) Patienten mit dokumentiertem Nikotinabusus ($p = 0,621$).

Tabelle 8: Häufigkeit von Rauchern in den Therapiegruppen

	Therapiegruppe				Gesamtsumme		Signifikanz
	rein medikamentös		Intervention		N	%	
	N	%	N	%			N
Raucher	12	43	14	37	26	39	p= 0,621
Gültige	28		38		66		

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

Insgesamt waren 27 Patienten (23%) an Diabetes mellitus erkrankt.

An Diabetes mellitus litten in der rein medikamentösen Therapiegruppe 10 der 46 Patienten (22%), in der Interventionsgruppe mit 17 der 75 Patienten (24%) ähnlich viele ($p = 1,000$).

Knapp über die Hälfte der Patienten (56%) war nach Einteilung des *body mass index* der WHO übergewichtig mit einem BMI ≥ 25 kg/m². Eine genauere Bestimmung innerhalb dieser Gruppe ergab, dass von den insgesamt 59 adipösen Patienten 65% übergewichtig (40 Patienten), 24% eine Adipositas Grad I (15 Patienten) und 6% eine Adipositas Grad II (4 Patienten) aufwiesen.

Keiner der Patienten aus der Kohorte wies zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Grad III Adipositas nach BMI auf, bei 3 Patienten lag keine Angabe zu Körpergröße und Gewicht vor.

Daten zum Serumcholesterin lagen bei Erstvorstellung von 115 Patienten vor. Von diesen 115 Patienten verzeichneten 82 (68%) eine Hypercholesterinämie. Dabei wurden bei 52 Patienten Cholesterinwerte über 200 mg/dl gemessen. Insgesamt 44 von 115 Patienten erhielten eine Therapie mit HMG - CoA - Reduktasehemmern (sog. Statinen). Im Durchschnitt lag das im Serum gemessene Gesamtcholesterin bei 203 mg/dl (Standardabweichung (SD): 47,46 mg/dl; MIN: 107 mg/dl; MAX: 336 mg/dl). Der LDL - Wert konnte von 84 Patienten erhoben werden und lag im Durchschnitt bei 138 mg/dl. Bei 27% (22 von 84 Patienten) lag der LDL-Wert im Blut erhöht bei über 160 mg/dl.

Bezüglich des Risikofaktors Übergewicht lag die Verteilung in beiden Gruppen ähnlich. 61% der Patienten der rein medikamentösen Gruppe waren adipös (BMI MW: 25,37 kg/m²), in der Interventionsgruppe waren es 53% (BMI MW: 25,90 kg/m², p = 0,594). Eine detailliertere Auflistung zeigt Tabelle 9. Normalgewichtig waren in der rein medikamentösen Therapiegruppe 39%, in der Interventionsgruppe 47% der Patienten.

Tabelle 9: Häufigkeiten der Patienten mit Adipositas in den Therapiegruppen

	Therapiegruppe			
	rein medikamentös		Intervention	
	N	%	N	%
Normalgewicht	16	39	33	47
Präadipositas	17	42	23	33
Adipositas Grad 1	3	7	12	17
Adipositas Grad 2	2	5	2	3
Adipositas Grad 3	0	0	0	0
Adipositas nicht näher bestimmt	3	7	0	0
Adipositas Gesamt	25	61	37	53
Patienten gesamt	41	100	70	100

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

Einteilung nach *body mass index*: Präadipositas = BMI 25-29,9 kg/m², Adipositas Grad 1 = BMI 30-34,9 kg/m², Adipositas Grad 2 = BMI 35-39,9 kg/m², Adipositas Grad 3 = BMI ≥40 kg/m²

Eine Hypercholesterinämie war in der rein medikamentösen Gruppe bei 65% der Patienten bekannt. In der Gruppe, die durch eine Intervention therapiert wurde, hatten 70% der Patienten eine Hypercholesterinämie (p = 0,563). Vor der Erstvorstellung lagen Angaben zur Statintherapie von insgesamt 115 Patienten vor. Hiervon wurden insgesamt 44 Patienten (38%) mit einem Statin behandelt. Ein Jahr nach dem Zeitpunkt der Erstvorstellung lagen Daten zur Statintherapie von 118 Patienten vor. Insgesamt wurden hier nun 65 Patienten (55% der Gesamtkohorte) mit einem Cholesterinsenker therapiert.

Tabelle 10: Verteilung Hypercholesterinämie in den Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

	Therapiegruppe				Gesamt		Signifikanz
	rein medikamentös		Intervention		N	%	p
	N	%	N	%			
Hypercholesterinämie	30	65	52	70	82	68	0,563
Statin - Therapie	16	36	28	37	44	37	1,000

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

Hypercholesterinämie bestimmt durch Cholesterin im Serum > 200 mg/dl oder Statintherapie bei Erstvorstellung.

3.1.3.2 Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Die Patienten der Kohorte zeigten verschiedene Vorerkrankungen auf. An manifesten kardiovaskulären Vorerkrankungen war bei 34% (41 Patienten) eine koronare Herzkrankheit, 21% (25 Patienten) eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und 21% eine zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK) bekannt. Ein Bauchortenaneurysma lag bei 8% (10 Patienten) vor, bei einem Patienten wurde eine Aortendissektion beschrieben. 6% (7 Patienten) des Gesamtkollektivs wurden zuvor bereits an der Aorta operiert.

Zusätzlich litten 13% (16 Patienten) an einem Schlafapnoesyndrom, wobei hiervon 44% mit einer *continuous positive airway pressure* (CPAP)-Therapie behandelt wurden.

Fasst man die Vorerkrankungen KHK, pAVK, cAVK, Bauchortenaneurysma, Aortendissektion und Zustand nach einer Operation an der Aorta zusammen, erhält man folgendes Bild: Bei 25% der Patienten war insgesamt eine Vorerkrankung bekannt, bei jeweils 13% der Kohorte waren zwei und drei Vorerkrankungen bekannt, 7% litten an vier der genannten Vorerkrankungen und ein Patient hatte fünf dieser Vorerkrankungen aufzuweisen. Bei 41% der Patienten waren keine der untersuchten kardiovaskulären Vorerkrankungen bekannt.

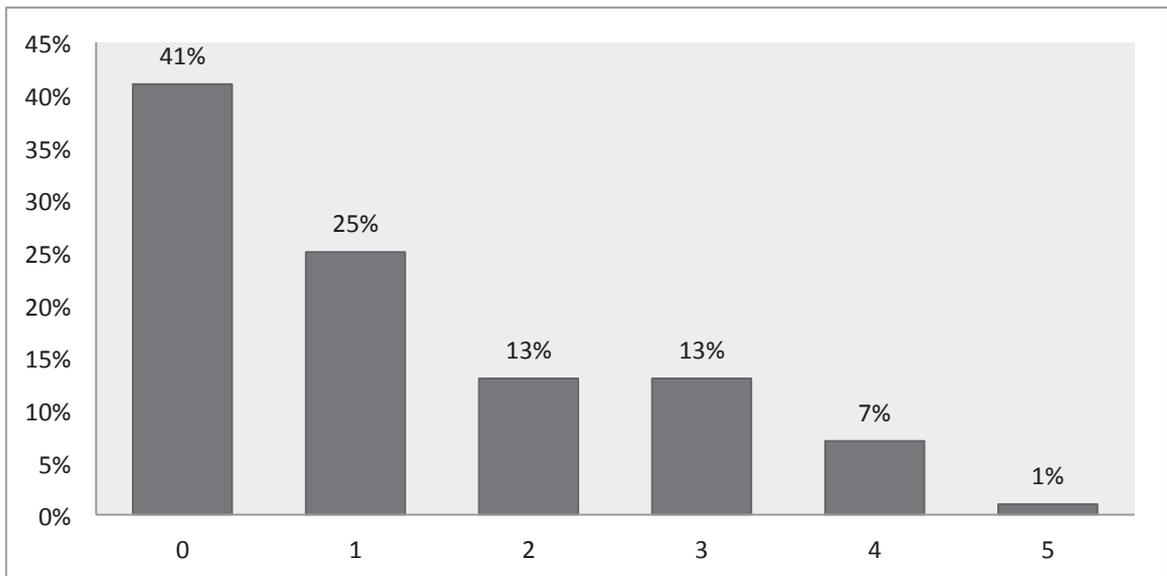


Abb. 1: Prozentuale Verteilung der Patienten nach Anzahl bekannter kardiovaskulärer Vorerkrankungen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Anzahl der Patienten mit keiner, einer, zwei, drei, vier oder fünf kardiovaskulären Vorerkrankungen in der Diagnoseliste.

Zu den kardiovaskulären Vorerkrankungen wurden gezählt: koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrale arterielle Verschlusskrankheit, Aortenstenose, Bauchaortenaneurysma, Aortendissektion, Zustand nach einer Operation an der Aorta.

Eine in der Echokardiographie festgestellte linksventrikuläre Hypertrophie wurde bei 52 Patienten (43%) vermerkt, an einer diastolischen Dysfunktion litten 39 Patienten (32%).

Die Verteilung und Anzahl kardiovaskulärer Vorerkrankungen zeigte sich im Vergleich der beiden Therapiegruppen als nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 11, Tabelle 12).

Tabelle 11: Häufigkeiten einzelner kardiovaskulärer Vorerkrankungen in den Therapiegruppen

	Therapiegruppe				Signifikanz
	rein medikamentös		Intervention		
	N	%	N	%	p
KHK	17	37	24	32	0,693
pAVK	12	26	13	17	0,258
cAVK	9	20	16	21	1,000
Aortenstenose	14	30	24	32	1,000
Bauchaortenaneurysma	6	14	4	5	0,177
Aortendissektion	0	0	1	1	1,000
Z.n. OP Aorta	4	9	3	4	0,425
OSAS	7	15	9	12	0,783

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

KHK = koronare Herzkrankheit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, cAVK = zerebrale arterielle Verschlusskrankheit, Z.n. OP Aorta = Zustand nach einer Operation an der Aorta, OSAS = obstruktives Schlafapnoesyndrom

Tabelle 12: Prozentuale Verteilung der Patienten nach Anzahl kardiovaskulärer Vorerkrankungen in den Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Anzahl Vorerkrankungen	rein medikamentös		Intervention		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Keine	16	35	34	45	50	41
1	13	28	17	23	30	25
2	6	13	10	13	16	13
3	7	15	9	12	16	13
4	4	9	4	5	8	7
5	0	0	1	1	1	1
Mittelwert	1,35		1,13		p = 0,392	

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

Vorerkrankung = kardiovaskuläre Vorerkrankung (dazu zählten: koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrale arterielle Verschlusskrankheit, Aortenstenose, Bauchaortenaneurysma, Aortendissektion, Operation an der Aorta)

In Abb. 2 wird deutlich, dass beide Therapiegruppen eine ähnliche Verteilung der Anzahl an Vorerkrankungen aufwiesen. Bei der Mehrzahl der Patienten (55-65%) waren eine oder mehrere der definierten Vorerkrankungen bekannt. Dies lag bei 30 Patienten aus der rein medikamentös therapierten Gruppe und bei 41 der interventionell behandelten Patienten vor.

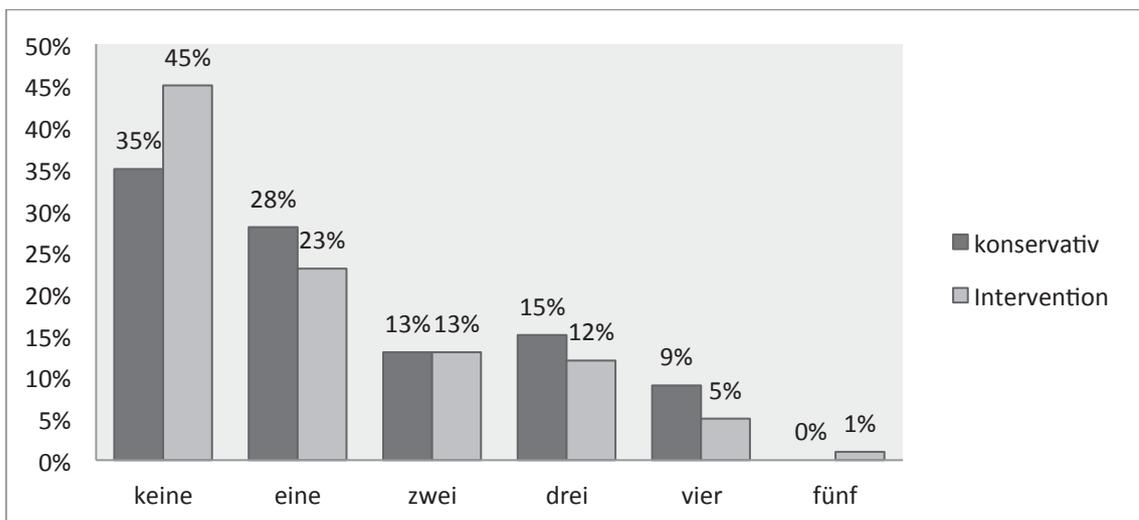


Abb. 2: Anzahl kardiovaskulärer Vorerkrankungen der Therapiegruppen

Zu den gemessenen Vorerkrankungen zählen: koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrale arterielle Verschlusskrankheit, Aortenstenose, Bauchaortenaneurysma, Aortendissektion und Operation an der Aorta.

Anhand der vorhandenen Daten zu Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Blutdruck lässt sich nach einer Einteilung der Deutschen Hochdruckliga⁶⁸ ein kardiovaskuläres Gesamtrisiko in sieben Stufen von niedrig bis sehr hoch bestimmen (Tabelle 14).

Tabelle 13: Tabelle zur Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos aus „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“⁶⁸

	Blutdruck [mmHg]			
	Hochnormal SBP 130-139 oder DBP 85-89	Hypertonie Grad 1 SBP 140-159 oder DBP 90-99	Hypertonie Grad 2 SBP 160-179 oder DBP 100-109	Hypertonie Grad 3 SBP \geq 180 oder DBP \geq 110
keine weiteren Risikofaktoren	niedriges Risiko	niedriges Risiko	moderates Risiko	Hohes Risiko
1 bis 2 Risikofaktoren	niedriges Risiko	moderates Risiko	moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko
\geq 3 Risikofaktoren	niedriges bis moderates Risiko	moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
HMOD, CKD Stad. III oder Diab.mell. ohne Endorganschäden	moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	hohes bis sehr hohes Risiko
Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen, CKD Stad. \geq 4, Diab.mell. mit Endorganschäden	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko

Zur Definition der Kriterien zur Einordnung siehe S. 3034⁶⁸

mmHg= Millimeter Quecksilbersäule, SBP= systolischer Blutdruck, DBP= diastolischer Blutdruck, HMOD= hypertoniebedingte Endorganschäden, CKD= chronische Nierenerkrankung, Stad. = Stadium, Diab. mell.= Diabetes mellitus

Die Patienten der Kohorte wurden nach o.g. Tabelle in die Risikogruppen nach kardiovaskulärem Gesamtrisiko eingeteilt. Hierzu wurde die Anzahl an kardiovaskulären Vorerkrankungen, das Vorliegen von Endorganschäden, chronischen Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus mit den vorliegenden Blutdruckmesswerten kombiniert und eine siebenstufige Einordnung vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 aufgelistet. Hier zeigte sich, dass 77% der Patienten durch ihre Vorerkrankungen in Kombination mit den Blutdruckwerten ein hohes bis sehr hohes

kardiovaskuläres Gesamtrisiko hatten. Nur 11% der untersuchten Patienten wiesen hier ein nur niedrig bis moderates kardiovaskuläres Gesamtrisiko auf.

Tabelle 14: Kardiovaskuläres Gesamtrisiko der Patienten der Gesamtkohorte nach den „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“

		N	%	kumulative %
kardiovaskuläres Gesamtrisiko	niedrig	5	4	4
	niedrig bis moderat	2	2	6
	moderat	6	5	11
	moderat bis hoch	15	12	23
	hoch	23	19	42
	hoch bis sehr hoch	10	8	50
	sehr hoch	60	50	100
Gesamt		121	100	

N = Anzahl Patienten

Zur Definition der Kriterien des kardiovaskulären Gesamtrisikos siehe ⁶⁸

Getrennt nach Therapiegruppen zeigte sich folgende Verteilung in Tabelle 15.

Die Verteilung des Gesamtrisikos in beiden Gruppen ist annähernd gleich und fast die Hälfte (54% und 47%) aller Patienten in beiden Therapiegruppen wiesen ein sehr hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko auf. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der rein medikamentösen- und der Interventionsgruppe.

Tabelle 15: Kardiovaskuläres Gesamtrisiko der Therapiegruppen nach den „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“

		Therapiegruppe				Gesamt			
		rein medikamentös		Intervention		N		%	
		N	%	N	%				
kardiovaskuläres Gesamtrisiko	niedrig	4	9	1	1	5	4		
	niedrig-moderat	2	4	0	0	2	2		
	moderat	0	0	6	8	6	5		
	moderat-hoch	6	13	9	12	15	12		
	hoch	7	15	16	21	23	19		
	hoch-sehr hoch	2	4	8	11	10	8		
	sehr hoch	25	54	35	47	60	50		

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

Zur Definition der Kriterien des kardiovaskulären Gesamtrisikos siehe ⁶⁸

Zur Veranschaulichung wurden die Daten ebenfalls in einem Diagramm dargestellt (Abb. 3).

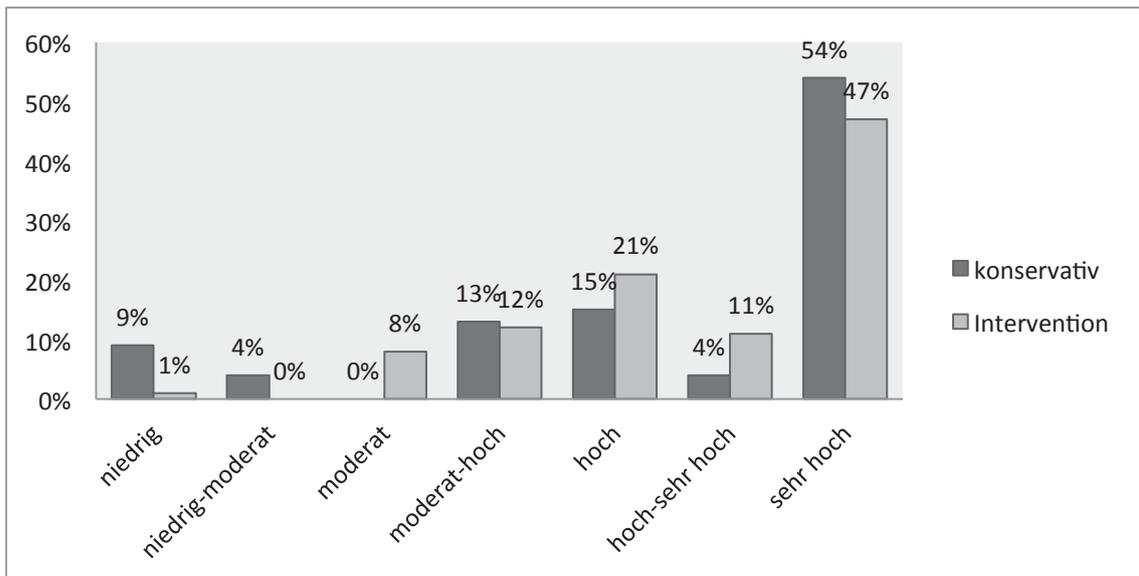


Abb. 3: Kardiovaskuläres Gesamtrisiko der Therapiegruppen

Zur Definition der Kriterien des kardiovaskulären Gesamtrisikos siehe ⁶⁸

Zusammenfassend zeigte sich in beiden Therapiegruppen eine ähnliche Verteilung der Anzahl an Vorerkrankungen ohne signifikanten Unterschied. Insgesamt 59% der Gesamtkohorte hatten mindestens eine oder mehrere Vorerkrankung. 73% der rein medikamentös therapierten und 79% der interventionell therapierten Patienten wiesen ein hohes bis sehr hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko auf.

3.1.4 Medikation: Antihypertensiva und Antikoagulation

3.1.4.1 Antihypertensiva

Im Durchschnitt nahmen die Patienten der Gesamtkohorte bereits bei Erstvorstellung drei (MW: 2,89) blutdrucksenkende Medikamente ein. Tabelle 16 und Abb. 4 zeigen, welche genaue Anzahl antihypertensiver Medikamente den Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung verordnet wurde.

Tabelle 16: Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen pro Patient in der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Anzahl Antihypertensiva	N	%
0	2	2
1	16	14
2	21	18
3	30	26
4	26	23
5	11	9
6	8	7
7	1	1
Gesamtanzahl	115	100

N = Anzahl Patienten

Erfasste Wirkstoffklassen Antihypertensiva: Kalziumantagonisten, Beta-Blocker, Diuretika, AT-1-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva

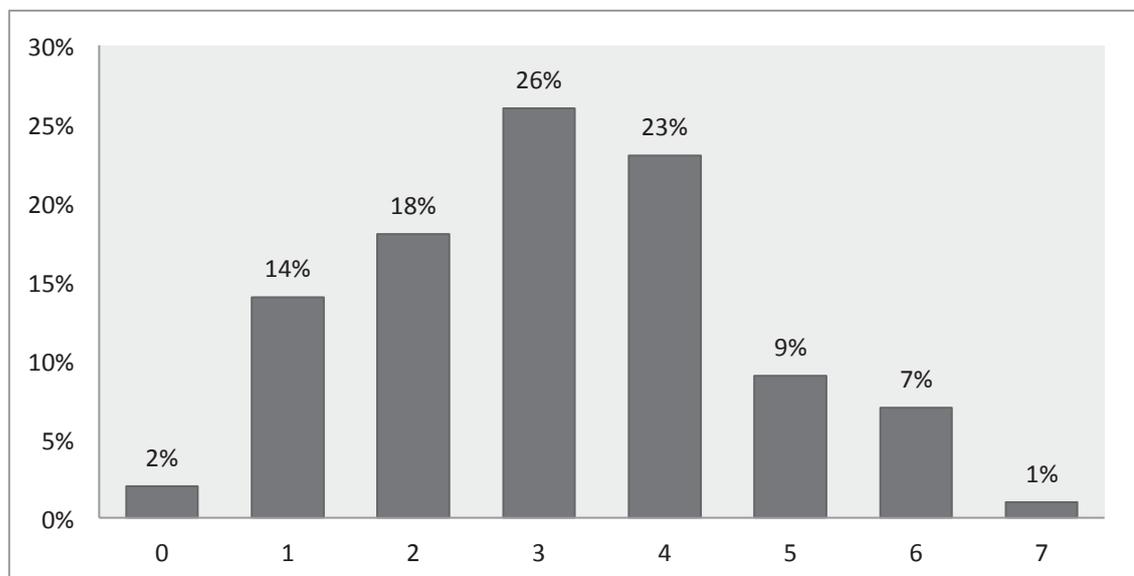


Abb. 4: Prozentualer Anteil der Patienten nach Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Erfasste Wirkstoffklassen Antihypertensiva: Kalziumantagonisten, Beta-Blocker, Diuretika, AT-1-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva

Es zeigt sich, dass zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nur eine sehr geringe Anzahl Patienten (2%) keine verordnete antihypertensive Therapie hatte. Mit ein oder zwei antihypertensiven Medikamenten wurden insgesamt 32% der Patienten therapiert. Der Großteil der Patienten (84%) wurde bereits mit zwei oder mehreren Antihypertensiva therapiert. Vier oder mehr Wirkstoffklassen wurden insgesamt 40% der Patienten verordnet.

Tabelle 17 zeigt, welche genaue Anzahl antihypertensiver Medikamente die Patienten bei Erstvorstellung bereits einnahmen. Nur ein geringer Anteil an Patienten (14% rein medikamentöse Gruppe, 18% Interventionsgruppe) nahm regelmäßig keine oder lediglich ein Medikament zur Hypertoniebehandlung ein. Im Durchschnitt waren den Patienten der rein medikamentösen Gruppe mit 3,07 Medikamentenklassen mehr Antihypertensiva als den Patienten der Interventionsgruppe mit 2,72 Medikamentenklassen verordnet (Tabelle 18). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,375$). Eine hohe Anzahl Antihypertensiva mit drei Wirkstoffgruppen oder mehr wurde 71% der rein medikamentös Therapierten bzw. 64% der Patienten in der Interventionsgruppe verschrieben.

Tabelle 17: Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen in den Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

		Therapiegruppe			
		rein medikamentös		Intervention	
		N	%	N	%
Anzahl Antihypertensiva	0	1	2	1	2
	1	5	11	11	16
	2	7	15	13	19
	3	11	24	18	27
	4	13	28	13	19
	5	5	11	7	10
	6	4	8	4	6
	7	0	0	1	2
≥ 3 Antihypertensiva		33	71	43	64

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

Erfasste Wirkstoffklassen Antihypertensiva: Kalziumantagonisten, Beta-Blocker, Diuretika, AT-1-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva

Tabelle 18: Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen pro Patient in den Therapiegruppen

	Therapiegruppe		Signifikanz
	rein medikamentös	Intervention	p
Anzahl Antihypertensiva	3,07	2,72	0,210

Erfasste Wirkstoffklassen Antihypertensiva: ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Kalziumantagonisten, AT-1-Rezeptorblocker, Diuretika, andere Antihypertensiva

In Tabelle 19 ist dargestellt, welche antihypertensiven Wirkstoffklassen die Patienten bei Erstvorstellung einnahmen. Es zeigte sich, dass bei über 60% der Patienten bereits die gängigen Antihypertensiva ACE-Hemmer und AT-1-Rezeptorblocker, Beta-Blocker, Kalziumantagonisten und Diuretika verordnet waren. Zusätzlich nahmen 34% der Patienten auch andere Antihypertensiva.

Tabelle 19: Häufigkeit der verschriebenen antihypertensiven Wirkstoffklassen in der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

	N	%
ACE-Hemmer/ AT-1-Rezeptorblocker	77	65
Beta-Blocker	76	64
Kalziumantagonisten	73	61
Diuretika	73	61
andere Antihypertensiva	40	34

N = Anzahl Patienten

Bei der Auflistung der spezifischen Wirkstoffklassen der verordneten Antihypertensiva fallen bei den ACE-Hemmern und den Diuretika bei Erstvorstellung signifikante Unterschiede auf (Tabelle 20). Die Interventionsgruppe bekam mit 56% signifikant weniger ACE-Hemmer als die rein medikamentöse Gruppe mit 80% ($p = 0,010$). Bei der Diuretika-Therapie verhielt es sich umgekehrt. In der Interventionsgruppe bekamen 69% der Patienten ein Diuretikum, in der rein medikamentös therapierten Gruppe nur 48% der Patienten ($p = 0,031$). Die bereits bei Erstvorstellung verschriebenen Beta-Blocker und Kalziumantagonisten wurden von ähnlich vielen Patienten in beiden Gruppen eingenommen. Zusätzlich zu den zuvor genannten gängigen Wirkstoffgruppen wurde den Patienten der Interventionsgruppe mit 39% häufiger „andere“ Antihypertensiva verordnet als den Patienten der rein medikamentösen Gruppe (25%). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,161$).

Tabelle 20: Häufigkeit der verschriebenen antihypertensiven Wirkstoffklassen in den Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

	Therapiegruppe				gesamt		Signifikanz
	rein medikamentös		Intervention		N	%	p
	N	%	N	%			
ACE-Hemmer/ AT-1-Rezeptorblocker	35	80	42	56	77	65	0,010*
Beta-Blocker	27	61	49	65	76	64	0,696
Kalziumantagonisten	24	55	49	65	73	61	0,250
Diuretikum	21	48	52	69	73	61	0,031*
andere	11	25	29	39	40	34	0,161

* = signifikant; N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

Zusammenfassend nahmen die Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Durchschnitt drei blutdrucksenkende Wirkstoffklassen ein. Die untersuchten Therapiegruppen unterschieden sich hierbei nicht signifikant. In der rein medikamentös therapierten Gruppe erhielten mit 80% signifikant mehr Patienten einen ACE-Hemmer, als in der interventionell therapierten Gruppe (56%, $p = 0,010$). Ein weiterer signifikanter Unterschied bestand in der Diuretika-Therapie. In der rein medikamentösen Gruppe erhielten nur 48% der Patienten ein Diuretikum, in der interventionellen Gruppe waren es 69% der Patienten ($p = 0,021$).

3.1.4.2 Anzahl der antihypertensiven Wirkstoffklassen im Verlauf

Die Anzahl notwendiger antihypertensiver Wirkstoffe zur Behandlung des Hypertonus änderte sich in der Gesamtkohorte im Beobachtungszeitraum nur minimal. Ein und drei Jahre nach Erstvorstellung wurden zwar mehr Antihypertensiva verschrieben (2,91 nach einem Jahr und 2,95 nach drei Jahren) als noch zu Beginn der Beobachtung (2,89). Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen der Gesamtkohorte im Verlauf

Zeit	Mittelwert	Differenz der Mittelwerte		Signifikanz p
Prä	2,893	prä - 1 Jahr:	-0,018	0,998
nach 1 Jahr	2,911	prä - 3 Jahre:	-0,053	0,972
nach 3 Jahren	2,946	1 Jahr- 3 Jahre:	-0,035	0,988

prä = zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

In Tabelle 22 und Tabelle 23 wird dargestellt, wie sich die Anzahl benötigter Antihypertensiva im Lauf der Beobachtung in den Therapiegruppen getrennt

entwickelte. Dabei hatten die Patienten der Interventionsgruppe mit 2,72 eine niedrigere Anzahl Antihypertensiva vorzuweisen als die rein medikamentöse Gruppe mit 3,07 Wirkstoffklassen. Abb. 5 zeigt hier im Lauf der Beobachtung eine Annäherung der Anzahl Antihypertensiva in beiden Gruppen. Die Patienten der rein medikamentös therapierten Gruppe brauchten über ein und drei Jahre statistisch weniger verschiedene Wirkstoffklassen (von 3,07 über 3,02 nach einem Jahr, auf 2,99 Wirkstoffklassen nach drei Jahren). Demgegenüber wurden den Patienten der Interventionsgruppe über die Beobachtungszeit zunehmend mehr Antihypertensiva verordnet (von 2,72 über 2,79 nach einem Jahr, auf 2,90 Wirkstoffklassen nach drei Jahren). Diese Änderungen zeigen sich bei statistischen Berechnungen, die Unterschiede sind jedoch gering und können nicht als signifikant gewertet werden.

Tabelle 22: Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen zu den Beobachtungszeitpunkten im Vergleich der Therapiegruppen

Zeit	Therapiegruppe	Mittelwert	MW-Differenz	Signifikanz p
Prä	rein medikamentös	3,070	0,354	0,210
	Intervention	2,716		
Nach 1 Jahr	rein medikamentös	3,029	0,236	0,401
	Intervention	2,793		
Nach 3 Jahren	rein medikamentös	2,994	0,097	0,760
	Intervention	2,897		

prä = zum Zeitpunkt der Erstvorstellung, MW-Differenz = Differenz der Mittelwerte, Nach 1 bzw. 3 Jahren= ein bzw. drei Jahre nach Erstvorstellung. Gemessen wurde die Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen (Kalziumantagonisten, Beta-Blocker, Diuretika, AT-1-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva). Es wurde mit geschätzten Randmitteln gerechnet.

Tabelle 23: Entwicklung der Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen zu den Beobachtungszeitpunkten innerhalb der Therapiegruppen

Therapiegruppe	Zeit	Mittelwert	Differenz der Mittelwerte		Sign.
rein medikamentös	Prä	3,070	prä – 1 Jahr	0,041	0,993
	Nach 1 Jahr	3,029	prä - 3 Jahre:	0,075	0,978
	Nach 3 Jahren	2,994	1 Jahr - 3 Jahre:	0,034	0,997
Intervention	Prä	2,716	prä - 1 Jahr:	-0,077	0,922
	Nach 1 Jahr	2,793	prä - 3 Jahre:	-0,181	0,648
	Nach 3 Jahren	2,897	1Jahr - 3 Jahre:	-0,104	0,868

prä = zum Zeitpunkt der Erstvorstellung, nach 1 bzw. 3 Jahren= ein bzw. drei Jahre nach Erstvorstellung. prä – 1 Jahr= Differenz zwischen Zeitpunkt Erstvorstellung und ein Jahr danach. Gemessen wurde die Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen (Kalziumantagonisten, Beta-Blocker, Diuretika, AT-1-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva). Es wurde mit geschätzten Randmitteln gerechnet.

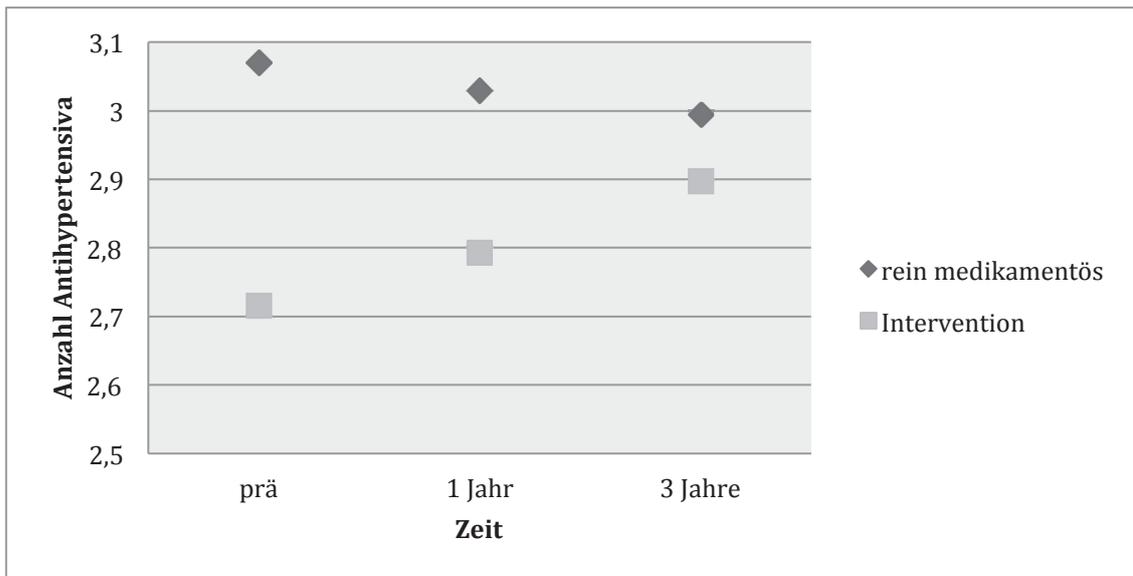


Abb. 5: Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen und Zeit

prä= bei Erstvorstellung, Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen (Kalziumantagonisten, Beta-Blocker, Diuretika, AT-1-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva).

Zusammenfassend änderte sich die Anzahl verordneter Antihypertensiva insgesamt und in der Gegenüberstellung der Therapiegruppen im Verlauf von einem Jahr nicht signifikant.

3.1.4.3 Antikoagulation

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nahmen 43% der Patienten bereits ASS ein, 13% wurden mit Clopidogrel behandelt und 8% nahmen regelmäßig eine orale Antikoagulation (z.B. Phenprocoumon) ein.

Tabelle 24: Häufigkeit verschriebener gerinnungshemmender Medikamente in der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

	N	%
ASS	51	43
Clopidogrel	16	13
Orale Antikoagulantien	10	8

N = Anzahl Patienten

In der Anzahl der schon bei Erstvorstellung regelmäßig eingenommenen gerinnungshemmenden Medikamente gab es Unterschiede zwischen den Therapiegruppen, die jedoch kein Signifikanzniveau erreichten. Diejenigen Patienten, die durch eine Intervention therapiert wurden, nahmen bereits häufiger ASS ein (48%),

als die Patienten der rein medikamentösen Gruppe (34%). Ähnlich verhielt es sich mit Clopidogrel: weniger Patienten der rein medikamentösen Gruppe (7%) als Patienten, die interveniert wurden (17%), erhielten bereits bei Erstvorstellung Clopidogrel. Mit 11% erhielten mehr Patienten der rein medikamentösen Gruppe bereits orale Antikoagulation, als Patienten in der Interventionsgruppe (5%).

Tabelle 25: Häufigkeit gerinnungshemmender Medikamente der Therapiegruppen

	Therapiegruppe				Gesamt		Signifikanz
	rein medikamentös		Intervention				
	N	%	N	%	N	%	p
ASS	15	34	36	48	51	43	0,139
Clopidogrel	3	7	13	17	16	13	0,105
Orale Antikoagulation	5	11	4	5	9	8	0,230

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

Zusammenfassend erhielten ähnlich viele Patienten in beiden Therapiegruppen eine gerinnungshemmende Medikation.

3.2 Bluthochdruck

Der Blutdruck lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Durchschnitt bei 153 mmHg systolisch (SD: 25,05 mmHg) und 84 mmHg diastolisch (SD: 12,41 mmHg). Bei 72% der Patienten lag der systolische Blutdruck in der ambulanten Messung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung über 140 mmHg und damit oberhalb der eine Hypertonie definierenden Grenzwerte. Die Daten für eine 24-Stunden Blutdruckmessung lagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und zum Vergleich am Messzeitpunkt nach einem Jahr von insgesamt 58 Patienten vor. Im Durchschnitt lag hier der Ausgangswert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung etwas niedriger bei 139 mmHg systolisch und 78 mmHg diastolisch.

Tabelle 26: Systolischer und diastolischer Blutdruck der Patienten der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

		RR systolisch [mmHg]	RR diastolisch [mmHg]
N	gültig	121	120
	fehlend	0	1
Mittelwert		153,23	83,57
Median		150,00	80,00
Standardabweichung		25,053	12,411
Minimum		107	60
Maximum		220	130

N = Anzahl Patienten, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, RR = Blutdruck

Blutdruck bei Erstvorstellung aus ambulanter Messung oder erster Messung bei stationärem Aufenthalt

Tabelle 27: Einteilung des systolischen Blutdrucks der Gesamtkohorte nach Blutdruckkategorien zum Zeitpunkt der Erstvorstellung⁶⁸

Kategorie n. systolischem Blutdruck	N	%	Kumulierte %
Optimal (<120 mmHg)	6	5	5
Normal (120-129 mmHg)	9	7	12
Hochnormal (130-139 mmHg)	19	16	28
Hypertonie Grad 1 (140-159 mmHg)	38	31	60
Hypertonie Grad 2 (160-179 mmHg)	26	22	81
Hypertonie Grad 3 (\geq 180 mmHg)	23	19	100
Gesamt	121	100	100

N = Anzahl Patienten, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

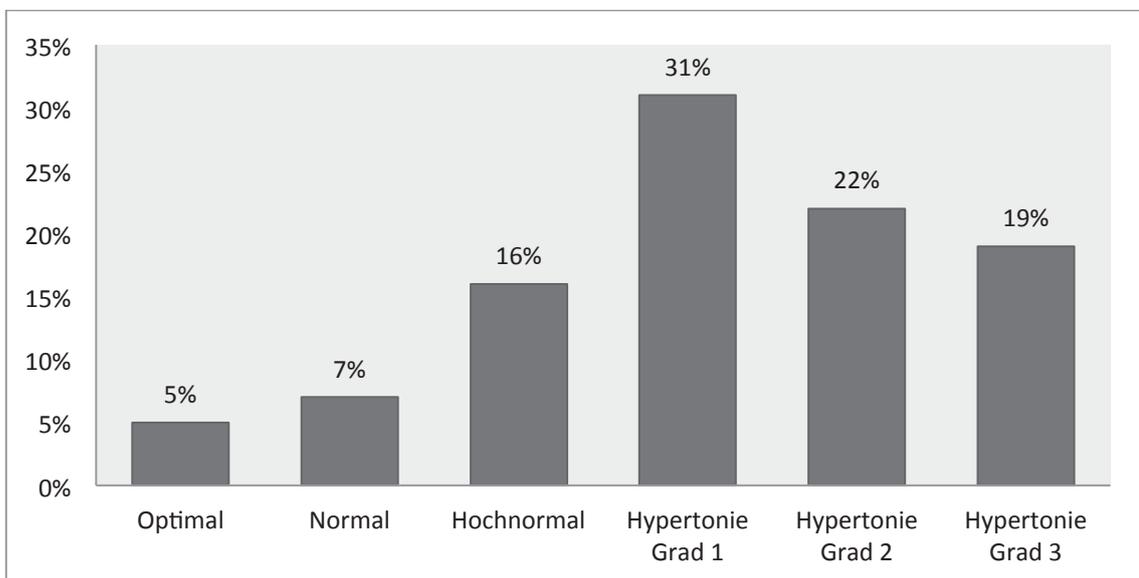


Abb. 6: Prozentuale Verteilung der Patienten der Gesamtkohorte in Blutdruckkategorien
mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

3.2.1 Blutdruck zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Der durchschnittliche systolische Blutdruck bei Erstvorstellung lag in der Interventionsgruppe leicht höher (157 mmHg) als in der rein medikamentös therapierten Gruppe (149 mmHg). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Durchschnittlicher systolischer Blutdruck in den Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

	Therapiegruppe		Signifikanz
	rein medikamentös	Intervention	p
systolischer RR [mmHg]	149	157	0,108

mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, RR = Blutdruck

Gruppiert man die Patienten nach Blutdruckkategorien, zeigt sich die folgende Verteilung (Tabelle 29). Eine Hypertonie mit einem systolischen Blutdruckwert über 180 mmHg findet sich bei 25% der Interventionspatienten, jedoch nur bei 9% der rein medikamentös therapierten Patienten. Fasst man die niedrigsten Blutdruckwerte „optimal“ und „normal“ zusammen, schließt das 8% der interventionell und 20% der rein medikamentös behandelten Patienten ein. In den mittleren Kategorien von hochnormalem Blutdruck bis Grad II Hypertonus befinden sich mit 71% der rein medikamentös bzw. 67% der interventionell behandelten vergleichbar viele Patienten.

Tabelle 29: Einstellung des systolischen Blutdrucks in den Therapiegruppen nach Blutdruckkategorien zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Grad der Hypertonie		Therapiegruppe				Gesamt	
		rein medikamentös		Intervention			
		N	%	N	%	N	%
optimal	(< 120 mmHg)	4	9	2	3	6	5
normal	(120 - 129 mmHg)	5	11	4	5	9	7
hochnormal	(130 - 139 mmHg)	7	15	12	16	19	16
Grad 1	(140 - 159 mmHg)	12	26	26	35	38	31
Grad 2	(160 - 179 mmHg)	14	30	12	16	26	22
Grad 3	(≥ 180 mmHg)	4	9	19	25	23	19

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

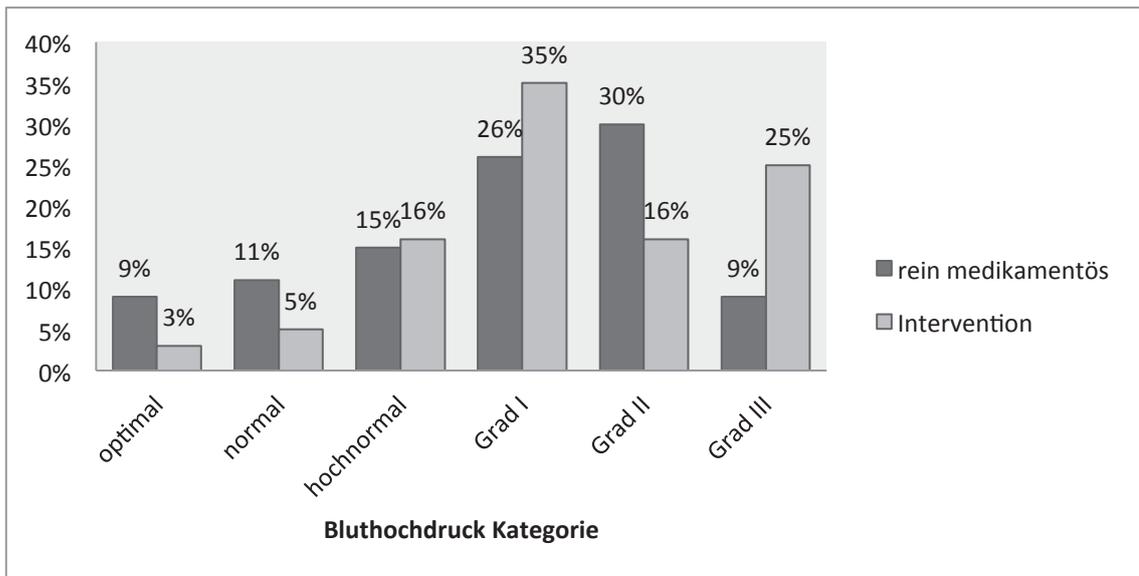


Abb. 7: Prozentuale Verteilung der Patienten in den Therapiegruppen nach Blutdruckkategorien

Blutdruckkategorien: optimal < 120 mmHg, normal 120 - 129 mmHg, hochnormal 130 – 139 mmHg, Hypertonie Grad 1 = 140 - 159 mmHg, Grad 2 = 160 - 179 mmHg, Grad 3 \geq 180 mmHg

Insgesamt gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den analysierten systolischen Blutdruckwerten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in den beiden Therapiegruppen. Der durchschnittliche systolische Blutdruck lag in der interventionell therapierten Gruppe mit 157 mmHg etwas höher als in der rein medikamentösen Gruppe mit 149 mmHg.

3.2.2 Blutdruck im Verlauf

Der Blutdruck lag zum Zeitpunkt der Diagnose insgesamt im Durchschnitt bei 153 mmHg systolisch und 84 mmHg diastolisch. Ein Jahr nach Erstvorstellung lag der Blutdruck systolisch bei 137 mmHg und diastolisch bei 78 mmHg. Drei Jahre nach Erstvorstellung lag der Mittelwert des Blutdrucks weitgehend auf dem Niveau zum Zeitpunkt ein Jahr nach Erstvorstellung.

Tabelle 30: Ambulant gemessener Blutdruck der Gesamtkohorte im Verlauf

		RR systolisch [mmHg]			RR diastolisch [mmHg]		
		prä	1 Jahr	3 Jahre	prä	1 Jahr	3 Jahre
N	Gültig	121	120	91	120	119	89
	Fehlend	0	1	30	1	2	32
Mittelwert		153	137	136	84	78	77
Median		150	135	130	80	80	80
SD		25,05	17,74	17,65	12,41	10,32	9,31

mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, SD = Standardabweichung, prä = bei Erstvorstellung

Tabelle 31: Ergebnisse der 24h-Langzeitblutdruckmessung in der Gesamtkohorte im Verlauf

		RR systolisch [mm Hg]			RR diastolisch [mm Hg]		
		prä	1 Jahr	3 Jahre	prä	1 Jahr	3 Jahre
N	Gültig	58	59	50	58	59	49
	Fehlend	63	62	71	63	62	72
Mittelwert		138,97	136,07	134,12	77,64	77,34	76,10
Median		138,50	135,00	134,50	76,50	76,00	76,00
SD		14,525	16,964	12,868	11,253	9,571	7,679

N = Anzahl, SD = Standardabweichung, RR = Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, h = Stunde
 prä = bei Erstvorstellung, 1 Jahr = ein Jahr nach Erstvorstellung, 3 Jahre = drei Jahre nach Erstvorstellung

Eine Langzeitblutdruckmessung lag zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und nach einem Jahr von 58 Patienten und nach drei Jahren von 50 Patienten vor. Bei einem Patienten fehlte die Angabe des Langzeit- diastolischen Blutdrucks.

Im Durchschnitt lag der systolische Blutdruck zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 139 mmHg systolisch und 78 mmHg diastolisch. Ein Jahr nach Erstvorstellung waren die Mittelwerte der Langzeitblutdruckmessungen bei 136 mmHg systolisch und 77 mmHg diastolisch. Drei Jahre nach Erstvorstellung lagen die Messungen bei 134 mmHg systolisch und 76 mmHg diastolisch. In Tabelle 32 sind die Werte der Langzeitblutdruckmessung beider Therapiegruppen getrennt aufgelistet. Hier zeigen sich durchschnittlich höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte in der Interventionsgruppe im Vergleich zur rein medikamentös therapierten Gruppe. Die Daten waren jedoch nur von wenigen Patienten verfügbar.

Tabelle 32: Systolischer Langzeitblutdruck zu den Beobachtungszeitpunkten im Vergleich der Therapiegruppen

		RR systolisch [mmHg]			RR diastolisch [mmHg]		
		prä	1 Jahr	3 Jahre	prä	1 Jahr	3 Jahre
N	Gültig	37	35	26	21	24	24
	Fehlend	84	86	95	100	97	97
Mittelwert [mmHg]		138,97	136,07	134,12	77,64	77,34	76,10
rein medikamentös [mmHg]		136,48	132,17	128,50	77,05	74,05	74,83
Intervention [mmHg]		140,38	138,74	139,31	77,97	79,00	77,32

N = Anzahl, SD = Standardabweichung, RR = Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, prä = bei Erstvorstellung, 1 Jahr = ein Jahr nach Erstvorstellung, 3 Jahre = drei Jahre nach Erstvorstellung

Tabelle 33 zeigt, dass die Ausgangswerte der durchschnittlichen systolischen Blutdrücke in den ambulanten Messungen an den spezifischen Messzeitpunkten im Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede aufzeigten. Die Messwerte lagen im Mittel nur zwischen 2 und 8 mmHg auseinander.

Tabelle 33: Ambulant gemessener systolischer Blutdruck zu den Beobachtungszeitpunkten im Vergleich der Therapiegruppen

Zeit	Therapiegruppe	Mittelwert [mmHg]	MW-Differenz [mmHg]	Signifikanz p
Prä	rein medikamentös	149,108	-7,630	0,108
	Intervention	156,738		
Nach 1 Jahr	rein medikamentös	135,340	-4,091	0,214
	Intervention	139,431		
Nach 3 Jahren	rein medikamentös	135,082	-1,885	0,596
	Intervention	136,967		

prä = bei Erstvorstellung, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, MW-Differenz = Differenz der Mittelwerte

Wie in Tabelle 34 veranschaulicht, zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Entwicklung der systolischen Blutdrücke in der Gruppe der rein medikamentös behandelten Patienten zwischen dem Zeitpunkt der Erstvorstellung und einem Jahr später. Der Blutdruck lag nach einem Jahr im Durchschnitt um 14 mmHg systolisch niedriger als zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. In der Interventionsgruppe gab es ebenso einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) des systolischen Blutdrucks bei Erstvorstellung verglichen mit dem Wert ein Jahr später. Der Blutdruck lag systolisch im Durchschnitt um 17 mmHg niedriger. Der Interaktionseffekt zwischen beiden Gruppen zeigte eine Differenz von 3,5 mmHg. Dieser Wert war nicht signifikant ($p = 0,491$).

Einen weiteren signifikanten Unterschied zeigte sich bei separater Betrachtung der Therapiegruppen zwischen den ambulanten systolischen Messwerten bei Erstvorstellung und drei Jahre später. Der p-Wert lag hier bei 0,002 in der rein medikamentös therapierten Gruppe und unter 0,001 in der Interventionsgruppe. Zwischen den Zeitpunkten 1-Jahres *Follow-up* und 3-Jahres *Follow-up* gab es innerhalb beider Gruppen keinen signifikanten Unterschied (rein medikamentös $p = 1,000$, Intervention $p = 0,678$).

Tabelle 34: Entwicklung des systolischen Blutdrucks zu den Beobachtungszeitpunkten innerhalb der Therapiegruppen (aus ambulanten Messungen)

Therapiegruppe	Zeit	Mittelwert [mmHg]	Differenz der Mittelwerte [mmHg]		Signifikanz
rein medikamentös	Prä	149,108	prä - 1Jahr:	13,768	0,003*
	Nach 1 Jahr	135,340	prä - 3 Jahre:	14,025	0,002*
	Nach 3 Jahren	135,082	1 Jahr - 3 Jahre:	0,258	1,000
Intervention	Prä	156,738	prä - 1 Jahr:	17,307	0,000*
	Nach 1 Jahr	139,431	prä - 3 Jahre:	19,771	0,000*
	Nach 3 Jahren	136,967	1 Jahr - 3 Jahre:	2,465	0,678

* = signifikant, prä = bei Erstvorstellung, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

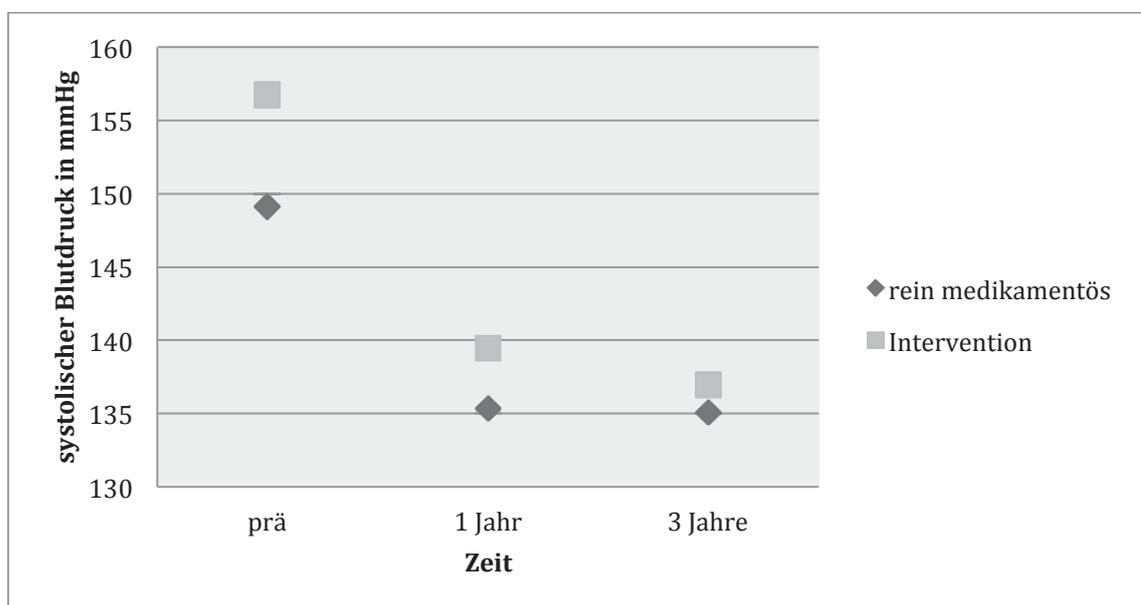


Abb. 8: Entwicklung des systolischen Blutdrucks zu den Beobachtungszeitpunkten beider Therapiegruppen

Systolischer Blutdruck aus ambulanter Messung, prä = bei Erstvorstellung, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

Tabelle 35 beschreibt den Anteil der Patienten, der einen gut eingestellten systolischen Blutdruck von unter 140 mmHg in den ambulanten Messungen zeigte. Man sieht, dass der Anteil Patienten der Gesamtkohorte mit einem systolischen Blutdruck kleiner gleich

140 mmHg vom Zeitpunkt der Erstvorstellung nach einem Jahr von 28% auf 57% gestiegen ist. Bei immer mehr Patienten gelang eine gute Blutdruckeinstellung. Die Häufigkeit in beiden Gruppen näherte sich bis nach drei Jahren an. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung lagen 36% der rein medikamentös behandelten Patienten und nur 24% der interventionell behandelten Patienten bei systolischen Blutdruckwerten unter 140 mmHg. Nach Optimierung der antihypertensiven Therapie in der rein medikamentösen Gruppe stieg deren Anzahl von 36% auf 58% nach einem Jahr, bei der Interventionsgruppe stieg der Anteil Patienten mit gut eingestelltem Hypertonus von 24% auf 57%.

Tabelle 35: Anzahl Patienten mit systolischem Blutdruck \leq 140mmHg der Therapiegruppen im zeitlichen Verlauf

	Therapiegruppe		RR \leq 140 [mmHg]	Gesamt	p
Erstvorstellung	rein medikamentös	N	16	45	0,209
		%	35,6 %		
	Intervention	N	18	76	
		%	23,7 %		
	Gesamt	N	34	121	
		%	28,1%		
Nach 1 Jahr	rein medikamentös	N	26	45	1,000
		%	57,8 %		
	Intervention	N	43	76	
		%	56,6 %		
	Gesamt	N	69	121	
		%	57,0 %		

* = signifikant, N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe, RR = systolischer Blutdruck

Zusammenfassend stieg der Anteil der Patienten in der Gesamtkohorte mit einem systolischen Blutdruck von kleiner gleich 140 mmHg vom Zeitpunkt der Erstvorstellung bis nach einem Jahr von 28% auf 57%. Im Verlauf eines Jahres zeigten sich signifikante Unterschiede beider Therapiegruppen in der Entwicklung der systolischen Blutdrücke. Der systolische Blutdruck der rein medikamentös therapierten Patienten lag nach einem Jahr im Durchschnitt um 14 mmHg niedriger als zum Zeitpunkt der Erstvorstellung ($p = 0,003$). In der Gruppe der Patienten mit Intervention lag der systolische Blutdruck im Durchschnitt 17 mmHg niedriger ($p < 0,001$).

3.3 Komplikationen und kardiovaskuläre Ereignisse

In der Interventionsgruppe kam es während des Eingriffs bei 10 Patienten (13%) zu Komplikationen. Darunter waren zwei Dissektionen, bei zwei Patienten entwickelte sich ein Hämatom und bei sechs Patienten handelte es sich um „andere“ Komplikationen. Dazu zählten eine Fistelbildung und eine Erhöhung der Entzündungsparameter, die am Tag nach dem Eingriff komplett regredient war. Zwei Angioplastien mussten abgebrochen werden, einer der beiden betroffenen Patienten musste notfallmäßig operiert werden. Reaktionen auf Kontrastmittel, Cholesterinembolien oder Aneurysmen wurden nicht verzeichnet.

Tabelle 36: Übersicht kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität in den Therapiegruppen innerhalb von ein und drei Jahren nach Erstvorstellung

		Therapiegruppe				Gesamt	
		rein medikamentös		Intervention			
		N	%	N	%	N	%
n. 1 Jahr nach Erstvor- stellung	gültig insgesamt	46	100	75	100	121	100
	Myokardinfarkt	3	6,5	1	1,3	4	3,3
	Schlaganfall	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Tod°	1	2,2	0	0,0	1	0,8
3 Jahre n. 3 Jahre Erstvor- stellung	gültig insgesamt	36	100	49	100	85	100
	Myokardinfarkt	2	5,6	1	2,0	3	3,5
	Schlaganfall	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Tod°	0	0,0	0	0,0	0	0,0

° = Tod durch kardiovaskuläres Ereignis

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

Vier Patienten erlitten innerhalb des ersten Jahres nach Erstvorstellung einen Myokardinfarkt: Darunter waren drei Patienten in der rein medikamentösen Gruppe und ein Patient in der Interventionsgruppe. Zwischen ein und drei Jahren nach Erstvorstellung erlitten erneut drei Patienten einen Myokardinfarkt, zwei davon stammten aus der rein medikamentösen und einer aus der Interventionsgruppe. Insgesamt erlitten innerhalb der gesamten drei Jahre nach Erstvorstellung fünf Patienten der rein medikamentösen Gruppe und zwei Patienten in der Interventionsgruppe einen Myokardinfarkt. Keiner der Patienten in der Gesamtkohorte erlitt einen Schlaganfall. Ein Patient aus der rein medikamentösen Therapiegruppe verstarb innerhalb eines Jahres nach Erstvorstellung. Im Beobachtungszeitraum bis zu drei Jahre nach Erstvorstellung verstarb kein weiterer Patient aus der Gesamtkohorte an einem kardiovaskulären Ereignis.

3.4 Nierenfunktion

3.4.1 Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Der Kreatininwert im Serum betrug zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Durchschnitt 1,37 mg/dl (SD: 0,74 mg/dl). Die daraus errechenbare glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI-Formel in der Gesamtkohorte lag im Durchschnitt bei 60,90 ml/min/1,73m². Innerhalb der Gesamtkohorte hatten 13 Patienten (11%) Normwerte sowohl des Kreatinins als auch der errechneten GFR (in der Tabelle als "keine CKD" bezeichnet). Die genaue Einteilung der Patienten nach CKD-Stadium ist in Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 37: Einteilung der Patienten der Gesamtkohorte nach Stadien chronischer Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

		N	%
Stadium CKD	keine CKD	13	11
	1	7	6
	2	40	33
	3a	28	23
	3b	14	12
	4	13	11
	5	5	4
Gesamt		120	99
Fehlende Werte		1	1
Gesamtkohorte		121	100

N = Anzahl Patienten, CKD = chronische Niereninsuffizienz, Einteilung nach KDIGO ⁴⁷

Bei 92 Patienten wurde zudem der Cystatin C Wert aus dem Serum bestimmt. Dieser lag im Durchschnitt bei 1,29 mg/l (SD: 0,67 mg/l). Die daraus errechnete GFR betrug 73,92 ml/min (SD: 34,13 ml/min).

Zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 113 von 121 Patienten ein Urinbefund vor. Insgesamt waren die Urinbefunde bei 57 Patienten (50%) pathologisch. 22 Patienten zeigten eine Mikroalbuminurie (19%) mit durchschnittlich 84,31 mg/l, weitere 35 Patienten (31%) auch eine Proteinurie mit 410 mg/l. Von 54 der Patienten mit pathologischem Urinbefund wurde der Eiweiß-Kreatinin Quotient bestimmt. Dieser lag bei 27 Patienten über 150 mg Eiweiß/g Kreatinin.

Des Weiteren wurde im Labor das C-reaktive Protein (CRP) gemessen. Dabei lag der Mittelwert der Gesamtkohorte bei 0,85 mg/dl (SD: 2,628 mg/dl, MIN: 0 mg/dl, MAX: 22,3 mg/dl). 46 der 105 Patienten (44%), bei denen ein entsprechender Laborwert zum Zeitpunkt der Erstvorstellung vorlag, wiesen einen CRP-Wert auf, der über 0,5 mg/dl lag.

Ein Urinbefund lag bei 113 Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung vor. Hiervon hatten 29% der rein medikamentös und 34% der interventionell behandelten Patienten eine Proteinurie. Der Unterschied zwischen den Therapiegruppen war nicht signifikant ($p = 0,680$).

Tabelle 38: Proteinurie in den Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

	Therapiegruppe				Signifikanz
	rein medikamentös		Intervention		
	N	%	N	%	p
Proteinurie	13	29	23	34	0,680

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe
 Proteinurie = > 150 mg Eiweiß/ Liter Urin

Der im Serum gemessene Kreatininwert der Patienten zeigte in der rein medikamentösen Therapiegruppe einen im Durchschnitt signifikant besseren Wert (1,2 mg/dl) als ihn die Patienten der Interventionsgruppe aufwiesen (1,5 mg/dl; $p = 0,047$). Der Interaktionseffekt (0,108 mg/dl) der beiden Differenzen nach einem Jahr war nicht signifikant ($p = 0,226$).

Tabelle 39: Kreatinin und GFR der Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

	Therapiegruppe		Gesamt	Signifikanz
	rein medikamentös	Intervention		
	MW	MW	MW	p
Kreatinin [mg/dl]	1,21	1,49	1,37	0,047*
GFR [ml/min/1,73m ²]	64,16	57,29	60,90	0,052

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe
 *= signifikant, Kreatinin im Serum, GFR= glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI-Formel, MW= Mittelwert

Die Differenz der GFR in beiden Therapiegruppen betrug im Durchschnitt 6,872 ml/min/1,73m². Die Patienten in der Interventionsgruppe hatten im Mittel eine schlechtere Nierenfunktion. Mit einem $p = 0,052$ wurde das Signifikanzniveau knapp nicht erreicht.

Die genaue Einteilung der Patienten in CKD - Stadien 1 bis 5 ist in Tabelle 40 dargestellt, eine optische Veranschaulichung der Verteilung ist in Abb. 9 dargestellt.

Tabelle 40: Einteilung der Patienten nach Stadien chronischer Niereninsuffizienz und Therapiegruppe

		Therapiegruppe				Gesamt	
		rein medikamentös		Intervention			
		N	%	N	%	N	%
CKD	keine CDK	7	15	6	8	13	11
	1	2	4	5	7	7	6
	2	15	33	25	34	40	33
	3a	13	28	15	20	28	23
	3b	6	13	8	11	14	12
	4	2	4	11	15	13	11
	5	1	2	4	5	5	4

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe

CKD = chronische Niereninsuffizienz, berechnet mit CKD-EPI-Formel

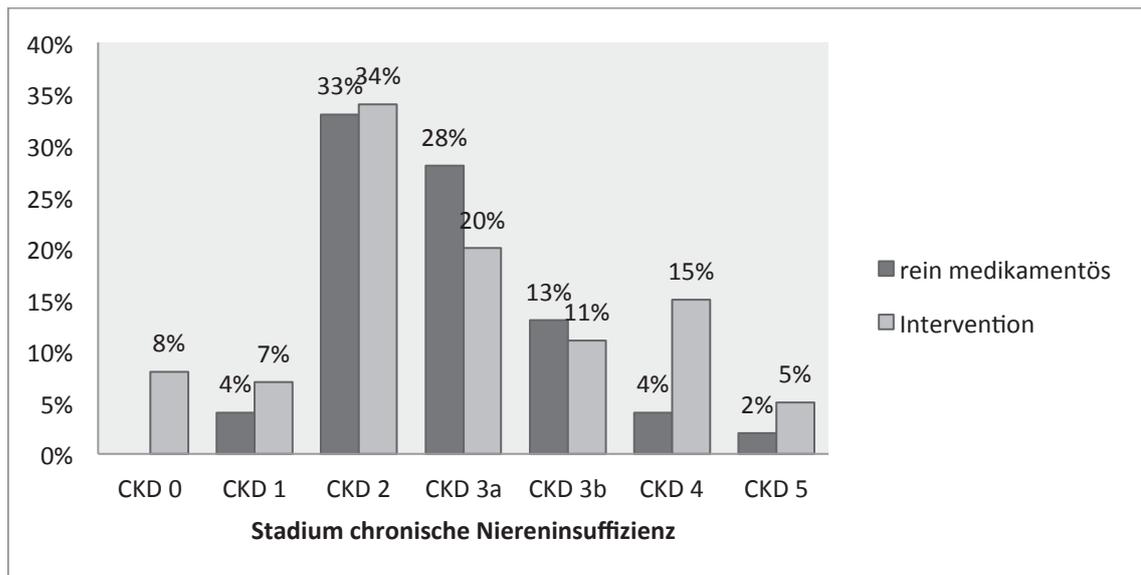


Abb. 9 Einteilung der Patienten nach Stadium chronischer Niereninsuffizienz und Therapiegruppe

CKD 1 - 5 = chronische Niereninsuffizienz Stadium 1 bis 5, CKD 0 = keine chronische Niereninsuffizienz

In Tabelle 41 sind weitere Nierenfunktionswerte aufgeführt. Harnstoff und Cystatin C lagen in der Interventionsgruppe mit durchschnittlich 53,51 mg/dl Harnstoff und 1,38 mg/l Cystatin C leicht höher als in der rein medikamentösen Gruppe (Harnstoff 46,5 mg/dl und Cystatin C 1,17 mg/l). Die errechnete GFR anhand des Cystatin C lag in

der Interventionsgruppe mit 70,46 ml/min niedriger, als in der rein medikamentös therapierten Gruppe (78,23 ml/min). Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Tabelle 41: Weitere Nierenfunktionswerte in den Therapiegruppen

	Therapiegruppe		Signifikanz p
	rein medikamentös	Intervention	
Harnstoff [mg/dl]	46,50	53,51	0,214
Cystatin C [mg/l]	1,17	1,38	0,120
GFR IFCC [ml/min]	78,23	70,46	0,280

Mittelwerte der Laborparameter Harnstoff und Cystatin C. GFR IFCC= errechnete glomeruläre Filtrationsrate aus Cystatin C. mg = Milligramm, dl = Deziliter, ml/min = Milliliter pro Minute

Das C-reaktive Protein lag in der rein medikamentös therapierten Gruppe mit durchschnittlich 1,4 mg/dl leicht höher als bei 0,56 mg/dl in der Interventionsgruppe, jedoch erreichte dieser Unterschied keine Signifikanz (p = 0,117).

Tabelle 42: C-reaktives Protein in den Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

	Therapiegruppe				Signifikanz p
	rein medikamentös		Intervention		
	MW	SD	MW	SD	
CRP [mg/dl]	1,40	4,13	0,56	1,17	0,233

CRP = C-reaktives Protein im Serum, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Zusammenfassend betrug der Kreatininwert im Serum zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Durchschnitt 1,37 mg/dl in der Gesamtkohorte, die eGFR lag im Durchschnitt bei 60,90 ml/min/1,73m². Der Kreatininwert der rein medikamentös therapierten Patienten zeigte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung einen im Durchschnitt signifikant besseren Wert (1,2 mg/dl) als der der interventionell therapierten Patienten (1,4 mg/dl; p = 0,047). Die Patienten in der Interventionsgruppe hatten auch im Vergleich der eGFR eine schlechtere Nierenfunktion, jedoch wurde das Signifikanzniveau bei der eGFR nicht erreicht (p = 0,052).

3.4.2 Nierenfunktion im Verlauf

3.4.2.1 Serumkreatinin

Der Kreatininwert im Serum betrug zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Gesamtkohorte im Durchschnitt 1,37 mg/dl (SD = 0,74 mg/dl). Nach einem Jahr sank der Mittelwert auf 1,29 mg/dl (SD = 0,65 mg/dl), und nach drei Jahren lag der Mittelwert des Kreatinins bei 1,26 mg/dl (SD = 0,52 mg/dl).

Tabelle 43: Entwicklung der Kreatinin-Werte nach einem und drei Jahren in der Gesamtkohorte

		Kreatinin prä [mg/dl]	Kreatinin nach 1 Jahr [mg/dl]	Kreatinin nach 3 Jahren [mg/dl]
N	Gültig	120	120	85
	Fehlend	1	1	36
Mittelwert		1,365	1,292	1,264
Median		1,150	1,100	1,100
SD		0,7354	0,6471	0,5196
Minimum		0,6	0,6	0,6
Maximum		4,3	4,7	3,2

N = Anzahl, % innerhalb der Therapiegruppe, SD = Standardabweichung, prä = bei Erstvorstellung

Tabelle 44: Kreatinin zu den Beobachtungszeitpunkten in der Gesamtkohorte

Zeit	Mittelwert [mg/dl]	MW-Differenz [mg/dl]	Signifikanz
Prä	1,365	prä - 1 Jahr:	0,063
Nach 1 Jahr	1,292	prä - 3 Jahre:	0,063
Nach 3 Jahren	1,264	1 Jahr- 3 Jahre:	-0,001

prä = bei Erstvorstellung, MW-Differenz = Differenz der Mittelwerte

Der Serumkreatininwert in der Gesamtkohorte besserte sich im Laufe der Beobachtungszeit leicht. Die Differenz betrug im Durchschnitt bis zu 0,063 mg/dl zur jeweiligen Voruntersuchung, d.h. bezogen auf den Wert bei Erstvorstellung bzw. bezogen auf den Wert ein Jahr nach Erstvorstellung im Vergleich zum Kreatinin nach drei Jahren. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Tabelle 45: Kreatinin an den Beobachtungszeitpunkten im Vergleich der Therapiegruppen

Zeit	Therapiegruppe	MW [mg/dl]	MW-Diff. [mg/dl]	Signifikanz
Prä	rein medikamentös	1,205	-0,287	0,026*
	Intervention	1,492		
Nach 1 Jahr	rein medikamentös	1,196	-0,179	0,119
	Intervention	1,375		
Nach 3 Jahren	rein medikamentös	1,202	-0,167	0,106
	Intervention	1,369		

* = signifikant, prä = bei Erstvorstellung, MW-Diff. = Differenz der Mittelwerte

In Tabelle 45 ist zu sehen, dass sich bei Erstvorstellung die durchschnittlichen Serumkreatininwerte in beiden Therapiegruppen signifikant ($p = 0,026$) unterschieden haben. Die Patienten der rein medikamentösen Gruppe hatten im Durchschnitt ein niedrigeres Kreatinin (MW: 1,21 mg/dl) als die Patienten der Interventionsgruppe (MW: 1,49 mg/dl).

Tabelle 46: Entwicklung des Kreatinins zu den Beobachtungszeitpunkten innerhalb der Therapiegruppen

Therapiegruppe	Zeit	MW [mg/dl]	MW-Diff. [mg/dl]	Signifikanz	
rein medikamentös	Prä	1,205	prä – 1 Jahr:	0,010	0,999
	Nach 1 Jahr	1,196	prä – 3 Jahre:	0,003	1,000
	Nach 3 Jahren	1,202	1 Jahr – 3 Jahre:	-0,007	0,998
Intervention	Prä	1,492	prä – 1 Jahr:	0,117	0,098
	Nach 1 Jahr	1,375	prä – 3 Jahre:	0,122	0,110
	Nach 3 Jahren	1,369	1 Jahr – 3 Jahre:	0,005	0,999

prä = bei Erstvorstellung, Nach 1 bzw. 3 Jahren = ein bzw. drei Jahre nach Erstvorstellung
MW-Diff. = Differenz der Mittelwerte

Innerhalb der Therapiegruppen haben sich die Serumkreatininwerte im Beobachtungszeitraum nicht signifikant verändert. Der größte Unterschied zwischen den Kreatininwerten fand sich in der Interventionsgruppe zwischen Erstvorstellung und einem Jahr nach Erstvorstellung, er besserte sich um 0,12 mg/dl. In der rein medikamentös therapierten Gruppe gab es nur eine durchschnittliche Besserung des Kreatinins um maximal 0,01 mg/dl im gesamten Beobachtungszeitraum. Sowohl in der rein medikamentösen als auch in der Interventionsgruppe sank das Kreatinin als Zeichen einer Besserung der Nierenfunktion nicht signifikant ab.

In Abb. 10 ist der Zusammenhang zwischen Zeit und Kreatininwert beider Therapiegruppen dargestellt. Die Messungen der Interventionsgruppe liegen über dem Niveau der rein medikamentösen Gruppe (1,21 mg/dl und 1,29 mg/dl). Nach drei Jahren nähert sich das gemessene Kreatinin beider Gruppen leicht an (1,20 mg/dl und

1,37 mg/dl). Bei getrennter Betrachtung des Kreatininwerts im Verlauf (Tabelle 46), ist in beiden Gruppen eine leichte Besserung zu erkennen, die jedoch nicht signifikant ist.

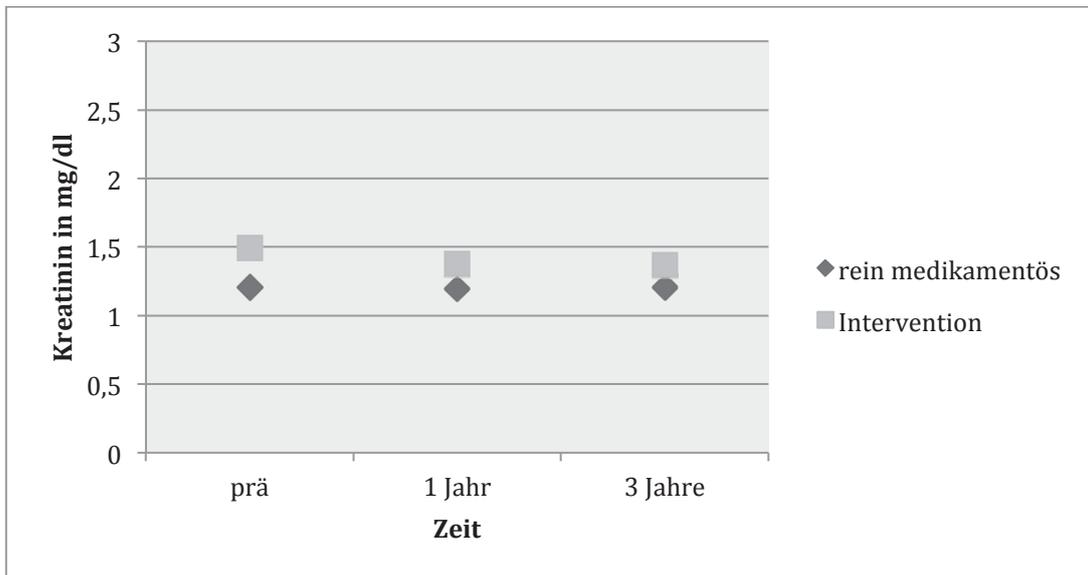


Abb. 10: Kreatinin und Zeit im Vergleich beider Therapiegruppen
Prä = bei Erstvorstellung

Zusammenfassend gab es einen signifikanten Unterschied des Kreatininwertes beider Gruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (rein medikamentös: 1,21 mg/dl, Intervention: 1,50 mg/dl, $p = 0,026$). Innerhalb der Therapiegruppen gab es zwar eine Besserung, jedoch keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Entwicklung der Serumkreatininwerte im Verlauf. In der Interventionsgruppe sank der Kreatininwert ein Jahr nach Erstvorstellung um 0,12 mg/dl, in der rein medikamentös therapierten Gruppe nur um 0,01 mg/dl.

3.4.2.2 Glomeruläre Filtrationsrate

Zum Zeitpunkt der Diagnose lag der Mittelwert der GFR in der Gesamtkohorte bei 60,90 ml/min/1,73m². Ein Jahr später betrug die durchschnittliche GFR 62,20 ml/min/1,73m², nach drei Jahren 61,82 ml/min/1,73m² und blieb so in der Gesamtkohorte über den Beobachtungszeitraum weitestgehend konstant (Tabelle 47). Auch am Median der GFR ist zu erkennen, dass der Durchschnitt annähernd gleich

blieb: 59,99 ml/min/1,73m² zum Zeitpunkt der Erstvorstellung, nach einem Jahr 59,22 ml/min/1,73m² und nach drei Jahren 58,83 ml/min/1,73m².

Tabelle 47: Entwicklung der glomerulären Filtrationsrate nach einem und drei Jahren in der Gesamtkohorte

		GFR prä [ml/min/1,73m ²]	GFR nach 1 Jahr [ml/min/1,73m ²]	GFR nach 3 Jahren [ml/min/1,73m ²]
N	Gültig	120	120	88
	Fehlend	1	1	33
Mittelwert		60,9003	62,2034	61,8194
Median		59,9900	59,2150	58,8250
SD		26,01849	25,16569	23,97297
Minimum		11,39	8,51	13,26
Maximum		122,52	127,99	116,00

N = Anzahl, prä = bei Erstvorstellung, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, SD = Standardabweichung

Tabelle 48: GFR zu den Beobachtungszeitpunkten in der Gesamtkohorte

Zeit	MW [ml/min]	MW-Diff. [ml/min]		Signifikanz
Prä	60,311	prä - 1 Jahr:	-1,421	0,615
Nach 1 Jahr	61,731	prä - 3 Jahre:	0,186	0,999
Nach 3 Jahren	60,125	1 Jahr- 3 Jahre:	1,607	0,443

prä = bei Erstvorstellung, MW-Diff. = Differenz der Mittelwerte

In der Gesamtkohorte änderte sich die durchschnittliche GFR im Laufe des Beobachtungszeitraumes kaum. Sie bewegte sich zwischen gerundet 60 und 62 ml/min/1,73m².

Tabelle 49: Die glomeruläre Filtrationsrate an den Beobachtungszeitpunkten im Vergleich der Therapiegruppen

Zeit	Therapiegruppe	MW: GFR [ml/min/1,73m ²]	MW-Differenz [ml/min/1,73m ²]	Signifikanz
Prä	rein medikamentös	63,762	6,903	0,078
	Intervention	56,859		
Nach 1 Jahr	rein medikamentös	65,194	6,926	0,063
	Intervention	58,268		
Nach 3 Jahren	rein medikamentös	63,518	6,787	0,082
	Intervention	56,731		

prä = bei Erstvorstellung, MW = Mittelwert, MW-Differenz = Differenz der Mittelwerte, GFR = glomeruläre Filtrationsrate

Tabelle 50: Entwicklung der glomeruläre Filtrationsrate zu den Beobachtungszeitpunkten innerhalb der Therapiegruppen

Therapiegruppe	Zeit	Mittelwert GFR [ml/min/1,73m ²]		MW-Differenz [ml/min/1,73m ²]	Sign.
rein medikamentös	Prä	63,762	prä-1Jahr	-1,432	0,861
	Nach 1 Jahr	65,194	prä-3Jahre:	0,244	0,999
	Nach 3 Jahren	63,518	1Jahr-3Jahre:	1,676	0,730
Intervention	Prä	56,859	prä-1Jahr:	-1,409	0,758
	Nach 1 Jahr	58,268	prä-3Jahre:	0,128	1,000
	Nach 3 Jahren	56,731	1Jahr-3Jahre:	1,537	0,683

GFR = glomeruläre Filtrationsrate, Sign. = Signifikanz, prä = bei Erstvorstellung

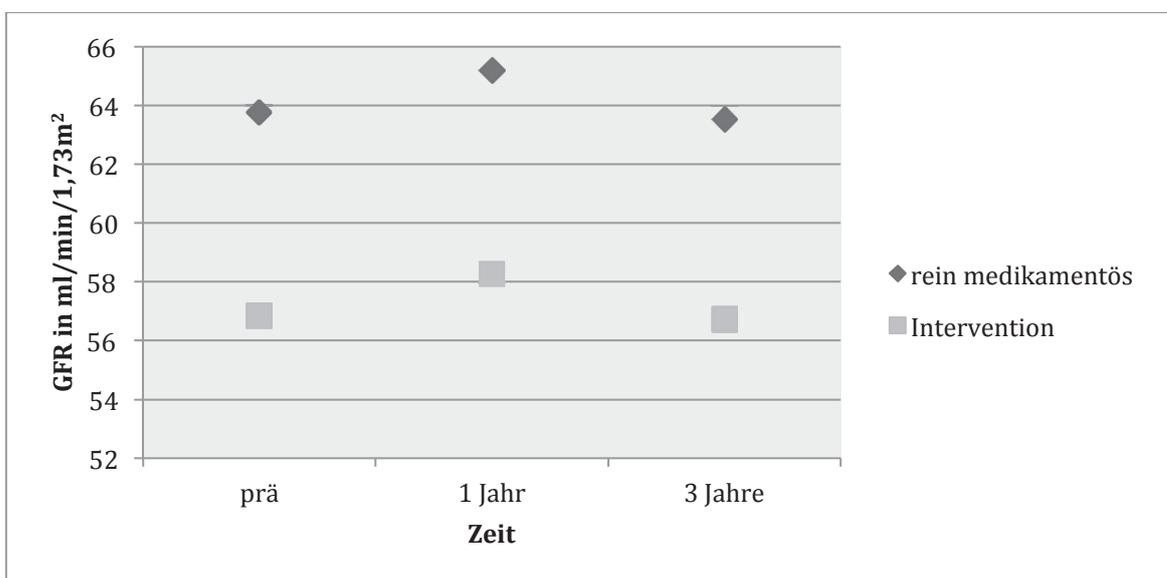


Abb. 11: GFR und Zeit im Vergleich beider Therapiegruppen

prä = bei Erstvorstellung, GFR = glomeruläre Filtrationsrate

Zusammenfassend blieb die eGFR in der Gesamtkohorte über den Beobachtungszeitraum nach einem und drei Jahren konstant. Auch im Vergleich der beiden Therapiegruppen zeigte sich - trotz signifikanter Unterschiede zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zwischen den beiden Therapiegruppen- im zeitlichen Verlauf kein signifikanter Unterschied der eGFR.

3.5 Diagnostik: Strömungsgeschwindigkeit, Resistance Index und Nierengröße

Im Durchschnitt lag die Strömungsgeschwindigkeit der gemessenen Nierenarterien bei 3,31 m/sec. Bei allen Patienten wurden Strömungsgeschwindigkeiten von über 2 m/sec gemessen, dabei war bei 65 Patienten die rechte und bei 71 Patienten die linke Nierenarterie betroffen. Bei 29 Patienten (25%) war die Strömungsgeschwindigkeit in beiden Nierenarterien auf über 2 m/sec erhöht.

Die duplexsonografischen *Resistance Index* (RI)-Befunde waren von 117 Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung vorhanden. Bei 51 Patienten (44%) lag der RI einer Nierenarterie unterhalb des altersentsprechenden Bereichs für Hypertoniker. Bei zusätzlichen 42 Patienten (36%) waren die RI - Werte beidseits unter Norm erniedrigt. Insgesamt waren also bei 93 (80%) der Patienten die RI-Werte altersadaptiert erniedrigt.

Die Differenz der RI - Werte zwischen rechter und linker Niere konnte bei 101 Patienten berechnet werden. Sie lag bei 59 dieser Patienten (58%) über 0,05 (MW: 0,08, SD: 0,069). Bei vier Patienten (4%) unterschritten die RI-Werte der betroffenen Niere nicht die altersentsprechenden Normwerte, jedoch war die RI-Differenz der Nieren pathologisch erhöht.

Bei 12 Patienten (10% von 121 Patienten der Gesamtkohorte) waren weder die RI-Werte einzeln, noch deren Differenz pathologisch, aber sie wiesen alle eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit in den Nierenarterien auf. Diese lag im Durchschnitt bei 3,13 m/sec.

Die Größe der Nieren wurde bei 108 Patienten angegeben. Im Durchschnitt wiesen die Nieren eine normale Größe auf (rechter MW: 10,3 cm; linker MW: 11,1 cm). Bei 42 Patienten (39%) wurde eine Größendifferenz von über 1,5 cm zwischen beiden Nieren gemessen. Bei 17 Patienten (14% der Gesamtkohorte) handelte es sich bei der betroffenen Niere um eine funktionelle Einzelniere.

In der Gesamtkohorte wurde bei 42 Patienten eine Nierengrößendifferenz mit einem Größenunterschied zwischen linker und rechter Niere größer 1,5cm festgestellt. Von

diesen Patienten erhielten 45% (19 Patienten) eine Nierenfunktionsszintigraphie. Bei 14 der 42 Patienten mit einer Nierengrößendifferenz über 1,5 cm lag eine funktionelle Einzelniere vor.

Die Therapiegruppen wurden auf Unterschiede in den Ultraschall- und Duplexsonografiebefunden untersucht. Eine Nierengrößendifferenz von über 1,5 cm zwischen den beiden Nieren, lag in beiden Gruppen mit 37% (rein medikamentös) und 40% (Intervention) vor. Auch die diagnostischen Zeichen einer Nierenarterienstenose mit einer RI - Differenz größer als 0,05 und einer auf über 2 m/sec erhöhten maximalen Strömungsgeschwindigkeit zeigten sich in beiden Therapiegruppen ähnlich verteilt, wobei die RI - Differenz über 0,05 in der Interventionsgruppe mit 68% häufiger auftrat, als in der rein medikamentösen Gruppe (44%). Diese Differenz erreichte jedoch kein Signifikanzniveau. Eine Strömungsgeschwindigkeit in der gemessenen Nierenarterie von über 2 m/s erreichten in der rein medikamentösen Gruppe 87% und in der Interventionsgruppe 89% (siehe Tabelle 51).

Eine Erhöhung der maximalen Strömungsgeschwindigkeit auf über 4 m/sec konnte bei 40 der 121 Patienten (33%) nachgewiesen werden. Eine RI - Differenz von über 0,1 wiesen 32 Patienten (26%) der Gesamtkohorte auf. Insgesamt zeigte sich bei 56 Patienten der Gesamtkohorte (46%) entweder eine Strömungsgeschwindigkeit größer als 4 m/sec oder eine RI - Differenz von über 0,1. Tabelle 51 zeigt den Vergleich dieser Parameter getrennt nach Therapiegruppen. Hier gab es einen signifikanten Unterschied ($p = 0,002$) in der Verteilung: 57% der Patienten in der Interventionsgruppe und nur 28% der Patienten in der rein medikamentös therapierten Gruppe wiesen diese Kriterien, die auf eine höhergradige Stenose hindeuten, auf.

Tabelle 51: Sonografische Befunde der Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

	Therapiegruppe				Gesamt		Sign.
	rein medikamentös		Intervention				
	N	%	N	%	N	%	p
Nierengrößendifferenz > 1,5 cm	16	37	26	40	42	35	0,771
RI-Differenz > 0,05	17	44	42	68	59	49	0,160
$V_{max} > 2$ m/sec	40	87	67	89	107	88	0,692
RI-Differenz $\geq 0,1$	10	22	22	29	32	26	0,655
$V_{max} > 4$ m/sec oder RI-Differenz > 0,1	13	28	43	57	56	46	0,002*

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe, Sign. = Signifikanz, * = signifikant, RI = Resistance Index, V_{max} = maximale Strömungsgeschwindigkeit in Nierenarterie

Zur Veranschaulichung zeigt auch die Abb. 12 die unterschiedliche Verteilung der höhergradigen Stenosen in den beiden untersuchten Therapiegruppen, mit dem signifikanten Unterschied ($p = 0,002$).

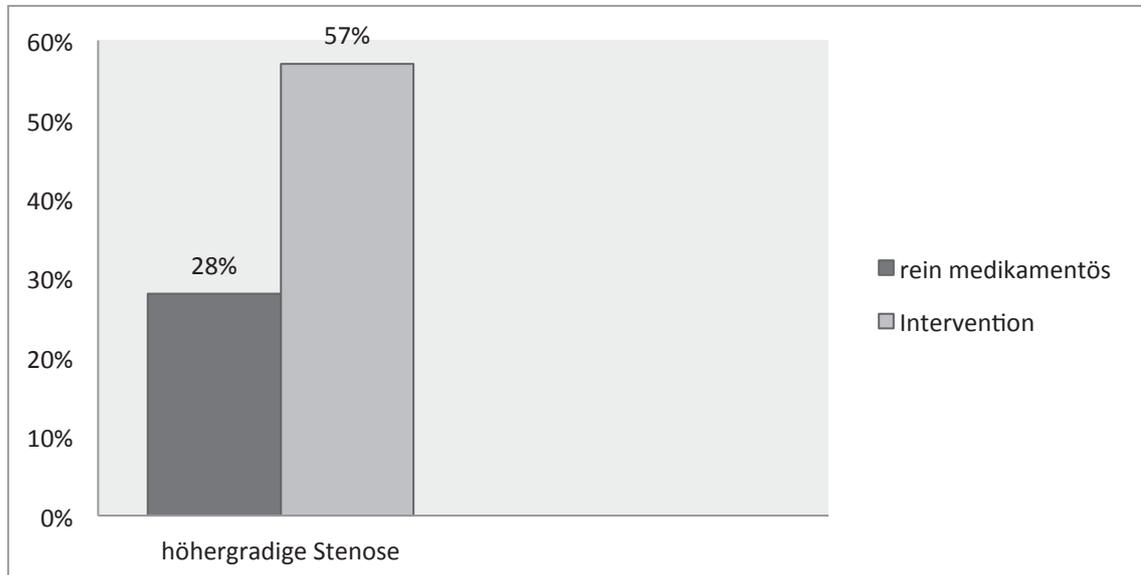


Abb. 12: Prozentuale Verteilung von höhergradigen Nierenarterienstenosen in den Therapiegruppen

Als höhergradige Nierenarterienstenosen über 70% wurde gewertet wenn entweder die Differenz der *resistance indices* größer als 0,1 oder die maximale Strömungsgeschwindigkeit der betroffenen Nierenarterie größer als 4 m/sec in der Messung bei Erstvorstellung betrug.

Zusammenfassend gab es bei Betrachtung der Anzahl höhergradiger Nierenarterienstenosen ($V_{max} > 4 \text{ m/sec}$ oder $RI - \text{Differenz} > 0,1$) einen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen ($p = 0,002$). In der rein medikamentös therapierten Gruppe gab es signifikant weniger Patienten mit einer höhergradigen Nierenarterienstenose als in der Interventionsgruppe (28% und 57%).

3.6 Rezidivraten

3.6.1 Rezidive nach einem Jahr

Nach durchschnittlich 11,7 Monaten trat bei insgesamt 34 Patienten (%) ein Rezidiv oder eine Progression der Nierenarterienstenose auf. Als Rezidiv oder Progression einer Nierenarterienstenose wurden diejenigen Fälle gewertet, in denen in der Kontroll-Dopplersonographie direkte Hinweise auf eine NAST oder eine Progredienz der Stenose beschrieben worden sind.

In der initial rein medikamentös therapierten Gruppe gab es bei sechs Patienten (13%) Hinweise auf eine progrediente Stenose und es wurde eine Intervention durchgeführt. In der bereits interventionell behandelten Gruppe kam es bei 17 Patienten (28%) zu einem Rezidiv bzw. zu einer Restenose, die erneut interventionell therapiert wurde.

Zusätzliche Gefäßinterventionen anderer Lokalisationen im Zeitraum des ersten Jahres nach Erstvorstellung wurden bei 19 Patienten durchgeführt. Dazu zählte ein Aortenklappenersatz, fünf invasive Eingriffe bei pAVK, je eine Stentversorgung und eine Bypass-Operation bei KHK und elf andere Eingriffe.

Tabelle 52: Anzahl Rezidive und Progression der NAST mit erneuter Intervention innerhalb eines Jahres nach Erstvorstellung in beiden Therapiegruppen

	Therapiegruppe				Gesamt	
	rein medikamentös		Intervention			
	N	%	N	%	N	%
Rezidiv/Progression	11	24	23	31	34	28
neue Intervention	6	13	15	20	21	17

N = Anzahl Patienten, % innerhalb der Therapiegruppe, NAST = Nierenarterienstenose
Rezidiv/ Progression und Intervention: innerhalb des ersten Jahres nach Erstvorstellung

3.6.2 Rezidive und CRP

Bei Messungen ein Jahr nach Diagnosestellung war der CRP-Wert bei 36% der Gesamtkohorte erhöht, nach drei Jahren bei 34% der Patienten. 25 der 112 Patienten (22%), bei denen entsprechende Laborwerte vorlagen, hatten über die drei Jahre *Follow-up* Zeit an zwei oder drei Zeitpunkten der Beobachtungszeitpunkte einen erhöhten CRP-Wert.

Tabelle 53: Gegenüberstellung CRP-Erhöhung und Rezidive bzw. Progression der NAST

		Rezidiv 1 Jahr	kein Rezidiv	Ges.	Rezidiv 3 Jahre	kein Rezidiv	Ges.
CRP erhöht	N	13	12	25	11	6	17
	%	52	48	100	65	35	100
CRP nicht erhöht	N	29	58	87	17	49	66
	%	33	67	100	26	74	100
Signifikanz	p	0,089			0,002*		

* = signifikant, N = Anzahl, % innerhalb der Therapiegruppe, Ges.= Gesamt, CRP = C-reaktives Protein, Sign. = Signifikanz, NAST = Nierenarterienstenose, bzw. = beziehungsweise

CRP erhöht = mind. 2 von 3 erhobenen Laborwerten waren pathologisch erhöht

Rezidiv 1 Jahr = Rezidiv bzw. Progression der NAST innerhalb eines Jahres nach Erstvorstellung

Rezidiv 3 Jahre = Rezidiv bzw. Progression der NAST zwischen einem und drei Jahren nach Erstvorstellung

Lagen mehrere Messungen des CRP im Laufe des Beobachtungszeitraumes oberhalb der Normgrenze wurden häufiger Rezidive oder eine Progression der Nierenarterienstenosen festgestellt als bei nicht mehrfach erhöhtem CRP. Patienten mit wiederholt pathologisch erhöhtem CRP zeigten ein Jahr nach Erstvorstellung zu 52%, und bis drei Jahre nach Erstvorstellung zu 65% ein Rezidiv bzw. eine Progression der Nierenarterienstenose. War der CRP-Wert nicht über mehrere Messungen erhöht, so hatten innerhalb eines Jahres nur 33% und innerhalb von drei Jahren nach Erstvorstellung 26% ein Rezidiv oder eine zunehmende Nierenarterienstenose. Der Unterschied ist verglichen vom Zeitpunkt ein Jahr nach Erstvorstellung bis drei Jahre nach Erstvorstellung signifikant ($p = 0,002$), im Beobachtungszeitraum vom Zeitpunkt der Erstvorstellung bis ein Jahr nach Erstvorstellung erreicht er das Signifikanzniveau nicht ($p = 0,089$).

4 Diskussion

4.1 Beurteilung und Einordnung der Ergebnisse

Anhand der retrospektiven Analyse wurde erfasst, welche therapeutischen Ergebnisse die Anwendung von antihypertensiv wirksamen Medikamenten und revaskularisierender Verfahren bei Nierenarterienstenosen in der klinischen Praxis aufweisen.

4.1.1 Kollektiv

4.1.1.1 Beobachtungszeitraum

Die Zeitspanne, in der die eingeschlossenen Patienten therapiert und die Therapieergebnisse erfasst wurden, betrug insgesamt acht Jahre. Dieser Beobachtungszeitraum liegt im Vergleich zu anderen Studien im mittleren Bereich. Dichtel et al. und Alhadad et al. mit vergleichbar großen Kohorten von 118 bzw. 234 Patienten analysierten ebenfalls retrospektiv Patientendaten aus einer Zeitspanne von sieben und acht Jahren. Große prospektive Multicenter Studien wie die CORAL und ASTRAL - Studien benötigten zur Rekrutierung fünf bis sieben Jahre^{104 105 120 121}.

4.1.1.2 Gruppengröße

Die Gruppengröße lag mit 121 im mittleren Bereich anderer retrospektiver Studien wie der von Cognet et al., Dichtel et al. und Alhadad et al., die Patientenzahlen zwischen 99 und 234 auswerten konnten¹²⁰⁻¹²². Die bisher größten randomisiert kontrollierten Studien konnten durch die Beteiligung mehrerer Zentren bis zu über 900 Patienten vergleichen^{104 105}. Die größte prospektive Beobachtungsstudie von Kalra et al. konnte mit zwei Zentren 908 Patienten gewinnen, andere Studien mit ähnlichem Design wiesen nur knapp 50 Patienten auf¹²³⁻¹²⁵.

4.1.1.3 Alter

Das durchschnittliche Alter in dieser Kohorte betrug im Median 64 Jahre. Eher jüngere durchschnittliche Lebensalter der Patienten zeigten die DRASTIC Studie mit 60 Jahren und die EMMA Studie mit 59,4 Jahren^{30 126}. Zwei Studien mit einem deutlich höheren Altersdurchschnitt waren ASTRAL und CORAL mit 70,5 Jahren und 69 Jahren^{104 105}. Die Häufigkeit einer signifikanten arteriosklerotischen Nierenarterienstenose steigt mit zunehmendem Lebensalter und generalisierter Arteriosklerose an. Da ASTRAL, CORAL und die oben erwähnten prospektiven Studien ausschließlich Patienten mit atherosklerotischer Nierenarterienstenose analysiert haben, liegt es nahe, dass deren Patientendurchschnittsalter höher liegt, als in unserer retrospektiven Untersuchung, in der auch Patienten mit FMD untersucht wurden. Rechnet man in unserer retrospektiven Analyse die FMD - Patienten heraus, so steigt auch das durchschnittliche Alter der Patienten mit atherosklerotisch bedingter Nierenarterienstenose auf 66 Jahre. Der Median der Lebensalter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung lag bei FMD - Patienten mit 47 Jahren deutlich niedriger. In einer großen Review über insgesamt 70 Studien lag das durchschnittliche Alter der FMD Patienten mit Nierenarterienstenose in PTA - Studien bei 42 Jahren und in Studien, die operative Verfahren untersuchten bei 36 Jahren¹²⁷.

4.1.1.4 Geschlechterverteilung

In unserer retrospektiven Analyse war die Geschlechterverteilung mit 49% männlicher Patienten ausgeglichen. In der rein medikamentös therapierten Gruppe waren 43% Männer, in der Interventionsgruppe 52% Männer. Die CORAL Studie zeigte eine ähnliche Verteilung: 51% Männer in der rein medikamentösen, 49% Männer in der Interventionsgruppe. Andere Studien zeigten einen höheren Anteil an Männern, z.B. EMMA (73,5%) und STAR (63%) und in der Studie von Dichtel et al. befanden sich mit 98% fast ausschließlich männliche Patienten^{120 126 128}. Durch das ausgewogene Geschlechterverhältnis in unserer retrospektiven Analyse können Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung gezogen werden.

4.1.2 Ätiologie und Häufigkeit der Nierenarterienstenose

In unserer retrospektiven Analyse wurden alle Patienten mit einer Nierenarterienstenose unabhängig ihrer Ätiologie eingeschlossen. Davon waren 75% atherosklerotischer Ursache und 14% lag eine FMD zugrunde. Die übrigen Nierenarterienstenosen waren auf seltenere oder unbekannte Ursachen zurückzuführen. Es gibt nur wenige weitere Studien, in denen ätiologisch gemischte Kollektive untersucht wurden. Bei Hansen et al. lag bei den 200 eingeschlossenen Patienten bei 79% eine Atherosklerose zugrunde, die restlichen Nierenarterienstenosen sind aufgrund anderer Ursache entstanden. Bei Henry et al. gab es 4% FMD - Patienten, die anderen Stenosen waren atherosklerotisch bedingt. Die meisten randomisierten Studien schlossen nur atherosklerotisch bedingte Nierenarterienstenosen ein ¹²⁹. Reine Untersuchungen von FMD - bedingten renalen Hypertonien waren retrospektiv oder prospektiv (¹²⁷ ist eine Review über 70 Studien). Eine randomisierte kontrollierte Studie, die ausschließlich FMD - Patienten mit NAST untersucht, ist nach unserem Wissen bisher nicht durchgeführt worden.

Bilaterale Stenosen fanden sich in unserer retrospektiven Analyse in beiden Therapiegruppen mit 28% der Patienten gleich häufig. In der CORAL und DRASTIC - Studie lag dieser Anteil niedriger (18 - 23%) ^{30 105}. Bei Patienten mit FMD ist die bilaterale Ausprägung bei bis zu 60% der Fälle beobachtet worden ²³. Durch die gemischten Ätiologien in unserer retrospektiven Analyse kann daher die Prävalenz höher liegen, als in Patientenkollektiven mit rein atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenosen.

Allerdings lagen in der STAR und ASTRAL - Studie mit 48% - 54% deutlich mehr bilaterale Stenosen vor ^{104 128}. In der STAR - Studie wurden nur Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingeschlossen. Dies ist bei bilateraler Stenose wesentlich häufiger zu erwarten. Außerdem wertete die STAR - Studie bereits Stenosen $\geq 50\%$ als signifikant. Dies kann Grund dafür sein, dass die Anzahl der so definierten Stenosen auch auf der Gegenseite höher lag. Auch in der ASTRAL - Studie lag der Mindeststenosegrad bei nur 60%.

4.1.3 *Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen*

Nach der Studie zur Gesundheit Erwachsener des Robert - Koch - Instituts (RKI) 2011 waren in Deutschland 30% der 18 - 79-Jährigen aktive Raucher oder Gelegenheitsraucher¹³⁰. Insgesamt waren von den 66 Patienten unserer Untersuchung (55% mit eruiertem Raucherstatus) 39% aktive Raucher. Dies ist im Vergleich zum Anteil in der Gesamtbevölkerung höher, im Vergleich zu anderen Studien eher im unteren Bereich einzuordnen. CORAL und die Studie von Dichtel et al. hatten mit 30 - 34% ähnliche viele rauchende Probanden^{105 120}, in einigen anderen Studien waren die Anteile mit 70 - 76% deutlich höher^{30 104 128}. Durch die fehlenden Daten von fast der Hälfte der untersuchten Patienten, können keine verlässlichen Rückschlüsse über die Verteilung erhoben werden. Es ist nicht möglich aus der Annahme, dass Patienten ohne einen entsprechenden Aktenvermerk „Raucher“ oder ohne die Angabe „Nikotinabusus“ in der Diagnoseliste, zu schließen, dass sie tatsächlich Nichtraucher waren. Andererseits ist der hohe Anteil rauchender Patienten in unserer und den Vergleichsstudien gut dadurch erklärbar, dass Tabakkonsum einer der Hauptrisikofaktoren atherosklerotischer Erkrankungen ist¹³¹ und deshalb bei einem Anteil von 75% Atherosklerose - Patienten in dieser retrospektiven Analyse auch ein hoher Anteil Raucher erwartet werden kann.

In unserer retrospektiven Analyse waren 23% der Patienten an Diabetes mellitus erkrankt. In der Gesamtbevölkerung sind das von den 18 - 79- Jährigen laut der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1-Studie) nur 7% der Deutschen¹³². Dies ist aber durch die erhöhte Prävalenz atherosklerotischer Nierenarterienstenosen im Beisein eines Diabetes mellitus erklärbar: laut Debus liegt die Koinzidenz bei 8,3%⁴. Oder andersherum: In einer großen Review von 40 Studien, die die Prävalenz von Nierenarterienstenosen in Risikogruppen untersuchten, lag bei 20% der Diabetiker eine durch Ultraschall, MRT oder Angiographie diagnostizierte Nierenarterienstenose vor¹³³. Und auch in den Studien ASTRAL, CORAL, STAR und Dichtel et al. lag der Anteil an Diabetes mellitus erkrankten Patienten zwischen 30% und 39,5%^{104 105 120 128}.

Eine gleichartige Begründung lässt der hohe Anteil von Patienten mit koronarer Herzerkrankung (34%) verglichen mit der Allgemeinbevölkerung (8,5% nach Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA)¹³⁴) zu. Auch im Beisein einer KHK erhöht sich die Inzidenz einer Nierenarterienstenose auf 25%⁴, und so kommt es zu einem

höheren Anteil erkrankter Personen in dieser retrospektiven Untersuchung, verglichen mit der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung. In großen randomisierten Studien lag der Anteil von KHK - Patienten mit ca. 49% noch höher^{104 128}.

Der Anteil Patienten mit pAVK in unserer retrospektiven Analyse lag mit 21% eher im unteren Bereich. In vielen großen randomisierten Studien waren mit 41 - 50% deutlich mehr Patienten - so wie von KHK - auch von dieser Manifestation der Atherosklerose betroffen^{104 128}. Die Prävalenz der pAVK wurde in einer großen Review von Fowkes et al. mit ca. 5 - 18% angegeben¹³⁵. Sie nimmt mit steigendem Lebensalter schnell zu und kann in Hochrisikopatienten bis zu 29% betragen¹³⁶. Die Inzidenz einer Nierenarterienstenose bei gleichzeitiger pAVK wird mit 30% angegeben⁴. Da diese Koinzidenz noch höher als bei atherosklerotischer Nierenarterienstenose und Diabetes mellitus oder atherosklerotischer Nierenarterienstenose und KHK liegt, wäre zu erwarten, dass anteilig viel mehr Patienten unserer retrospektiven Analyse auch von einer pAVK betroffen sind. Der geringere Anteil kann durch teilweise fehlende Angaben oder durch eine versteckte Anzahl nicht diagnostizierter, asymptomatischer pAVK begründet sein.

In unserer retrospektiven Analyse waren 13% der Patienten von einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom betroffen. Die Prävalenz in der Durchschnittsbevölkerung wird mit 2 - 7% angegeben^{137 138}. Bei Patienten mit Erkrankungen des Herz - Kreislaufsystems kann die Prävalenz jedoch zwei- bis dreifach höher liegen¹³⁹. Bevorzugt tritt diese Erkrankung bei übergewichtigen Männern zwischen 40 und 65 Jahren auf. In Anbetracht des Risikoprofils unserer Kohorte ist der hohe Anteil von Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom (OSAS) plausibel.

4.1.4 Medikamente

4.1.4.1 Antihypertensiva

Im Durchschnitt nahmen die Patienten der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung 2,89 Wirkstoffklassen antihypertensiv wirkender Medikamente ein. Es gab einen Unterschied zwischen den Therapiegruppen, der jedoch nicht signifikant war: Die rein medikamentös therapierte Gruppe nahm im Durchschnitt zum Zeitpunkt der Erstvorstellung 3,07 antihypertensive Wirkstoffklassen ein, während die Interventionsgruppe mit durchschnittlich 2,72 verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffklassen therapiert wurde ($p = 0,210$).

Die klinische Praxis und die Leitlinien lassen zuerst ein gegenteiliges Ergebnis vermuten: Patienten, deren Hypertonus auch mit mehreren antihypertensiven Wirkstoffklassen (mindestens 3-fach antihypertensive Therapie) nicht suffizient gesenkt werden kann, stellen eine Indikation zur Revaskularisierung dar. Da der Unterschied kein Signifikanzniveau erreicht hat, ist davon auszugehen, dass in beiden Gruppen bereits mit Kombinationen verschiedener antihypertensiver Wirkstoffklassen gearbeitet worden ist und andere Charakteristika zur Entscheidung für oder gegen eine Intervention eine Rolle gespielt haben.

Mit $\frac{2}{3}$ wurde die Mehrzahl der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit drei oder mehr antihypertensiven Wirkstoffklassen behandelt. Die untersuchte Kohorte umfasste also wenig Patienten, deren Bluthochdruck mit nur einem oder zwei antihypertensiven Wirkstoffklassen eingestellt war. Möglicherweise wurden solche Patienten gar nicht an die Universitätsklinik überwiesen. Zusammenfassend deuten diese Zahlen auf ein Kollektiv mit vermehrt schwer einstellbarer Hypertonie hin.

Die Gesamtanzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen hat sich im Beobachtungsverlauf von drei Jahren in keiner der beiden Therapiegruppen verringert. In der Interventionsgruppe scheint die Anzahl antihypertensiver Wirkstoffe noch gestiegen zu sein (zum Zeitpunkt der Erstvorstellung: 2,71 und drei Jahre danach: 2,90), jedoch waren auch diese Unterschiede nicht signifikant ($p = 0,868$).

Insgesamt ist es ebenso möglich, dass eine reduzierte Anzahl Antihypertensiva nicht registriert wurde, da nur die verschiedenen Wirkstoffklassen, nicht aber deren Dosierung analysiert wurden. So kann es in einigen Fällen trotz Hinzunahme eines

weiteren Wirkstoffes insgesamt durch eine Dosisreduzierung zu einer Abnahme der Medikamenten - Dependenz gekommen sein.

In anderen Studien gab es auch keine deutliche Reduktion in der Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen: Betrachtet man die Interventionsgruppen der ASTRAL-, STAR- und DRASTIC - Studien, wurde allenfalls eine geringe Abnahme verzeichnet (ASTRAL von 2,79 auf 2,77, STAR von 2,8 auf 2,6, DRASTIC von 2,0 auf 1,9 Wirkstoffe; je Basiswerte und *Follow-up*)^{104 128 140}. In der CORAL - Studie mussten die Antihypertensiva in der Interventionsgruppe sogar von 2,1 auf 3,3 erhöht werden. In den rein medikamentös behandelten Therapiegruppen gab es keine Reduktion, entweder blieb die Anzahl gleich oder erhöhte sich geringfügig.

Eine ausbleibende Verminderung der Anzahl Antihypertensiva muss nicht unbedingt als negativ gewertet werden. Ist der Bluthochdruck gut eingestellt, verringern sich für den Patienten die kardiovaskulären Folgen und die Mortalität sinkt. Dennoch wirkt eine reine Blutdrucksenkung nicht einer eventuellen Perfusionsminderung der betroffenen Nierenarterie entgegen, und die daraus resultierenden Schäden können nicht durch eine antihypertensive Therapie revidiert werden. Zusätzlich sind immer auch die Nebenwirkungen antihypertensiver Wirkstoffe bei der Therapieentscheidung abzuwägen.

Eine Überlegenheit der revaskularisierenden Therapie anhand einer reduzierten Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen konnte hier und in vielen weiteren Studien nicht gezeigt werden.

4.1.4.2 ACE - Hemmer

Bei unilateraler Nierenarterienstenose sollte die Therapie mit Hemmern des RAS - Systems immer versucht werden, empfiehlt die Leitlinie zu Erkrankungen der Nierenarterie⁷³. Vor Erstvorstellung erhielten in der Gesamtkohorte 65% der Patienten einen ACE - Hemmer oder AT-1-Rezeptorblocker. In mehreren Studien konnte die Effektivität der Blutdruckbehandlung durch ACE-Hemmer bei Nierenarterienstenosen gezeigt werden. ACE - Hemmern wird auch bei eingeschränkter Nierenfunktion ein

nephroprotektiver Effekt zugesprochen und teilweise wurde von Progressionsverzögerungen der Erkrankung berichtet^{76 141 126 142 143}.

ACE - Hemmer können aber auch durch ihr Eingreifen in den RAAS - Mechanismus die Nierenfunktion herabsetzen. Bei einer Nierenarterienstenose ist der glomeruläre Filtrationsdruck bereits eingeschränkt. ACE - Hemmer senken den Filtrationsdruck noch weiter, indem sie die Vasokonstriktion im Vas efferens vermindern. Bei unilateraler Nierenarterienstenose kann eine kontralaterale gesunde Niere die Gesamtfunktion ausgleichen. Ist die zweite Niere jedoch funktionseingeschränkt oder liegt eine bilaterale Nierenarterienstenose oder eine Nierenarterienstenose bei funktioneller Einzelniere vor, kann dies zu einer Funktionsverschlechterung bis hin zu einem akuten Nierenversagen führen^{74 144 145}. Ein Anstieg der Nierenfunktionsparameter oder eine absinkende GFR können als Indikation zur Revaskularisierung herangezogen werden¹⁴⁶. Diese Situation könnte der Grund dafür sein, dass in der rein medikamentösen Gruppe deutlich mehr Patienten (80%) mit ACE - Hemmern behandelt wurden, als in der Interventionsgruppe (56%). Dieses signifikante Ergebnis ($p = 0,010$) kann darauf zurückzuführen sein, dass Patienten, die entweder eine bilaterale Stenose oder eine Unverträglichkeit von ACE - Hemmern zeigten, zur effektiven Therapie ihres Bluthochdrucks eher eine Revaskularisierung der Nierenarterien benötigten.

In anderen Studien war die Anzahl Patienten, die einen ACE - Hemmer oder AT - 1 - Rezeptorblocker erhielten geringer: in der Interventionsgruppe erhielten 47 - 60% und in den rein medikamentös therapierten Gruppen 38 - 54% der Patienten einen Wirkstoff dieser Klasse^{104 128}.

4.1.4.3 Kalziumantagonisten

Insgesamt wurden 61% (73) der Patienten der Gesamtkohorte mit Kalziumantagonisten vor Erstvorstellung therapiert. In den Therapiegruppen gab es einen Unterschied: in der Gruppe, die rein medikamentös behandelt wurde, nahmen 55% (24 Patienten) einen Kalziumantagonisten, in der Interventionsgruppe 65% (49) der Patienten ($p = 0,250$). Das Ergebnis kann so interpretiert werden, dass weitere medikamentöse Therapieoptionen in der Interventionsgruppe bereits ausgeschöpft waren. In der rein

medikamentös therapierten Gruppe gab es noch Möglichkeiten zur Erweiterung der blutdrucksenkenden Therapie. Diese Vermutung kann durch die Entwicklung nach einem und drei Jahren nach Erstvorstellung gestärkt werden: so erhöhte sich die Anzahl der Patienten, die mit einem Kalziumantagonisten behandelt wurden, nach einem Jahr in der rein medikamentösen Gruppe auf 70,5% (31 Patienten), das heißt die Therapie konnte noch ausgeweitet werden. In der Interventionsgruppe hingegen sank die Anzahl Patienten, die einen Kalziumantagonisten einnahmen von 49 auf 45 (von 65% auf 60,8%). Dies könnte durch eine Besserung des Blutdrucks durch eine Revaskularisierung der Nierenarterien begründet sein.

4.1.4.4 Betablocker

Mit Beta - Blockern wurden zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits 64% (76 Patienten) der Gesamtkohorte therapiert. Dabei wurde dieses Medikament in beiden Gruppen ähnlich häufig eingesetzt (61% der rein medikamentösen Gruppe bzw. 65% der Interventionsgruppe). Über den Beobachtungszeitraum von drei Jahren gab es keine signifikanten Veränderungen. In der ASTRAL - Studie lag der Anteil der mit Betablockern therapierter Patienten mit 52% in der rein medikamentösen und 46% in der Interventionsgruppe etwas niedriger¹⁰⁴.

4.1.4.5 Diuretika

Nach den aktuellen Leitlinien ist die Revaskularisierung einer Nierenarterienstenose unter anderem bei therapierefraktärer Hypertonie empfohlen⁷³. Definiert wird diese Form der Hypertonie in den Leitlinien als „unkontrollierter Blutdruck unter einer vierfach antihypertensiven Therapie mit Einschluss von Diuretika und Aldosteronantagonisten in adäquater Dosis“. In den AWMF - Leitlinien von 2009 ist die Behandlung einer renovaskulären Hypertonie mit einem Diuretikum der Klasse 1 eine Evidenzlevel B- Empfehlung⁶⁹.

Die Patienten der Interventionsgruppe wurden schon zu 69% mit Diuretika behandelt. Es lag bei diesen Patienten - sofern es sich um eine Mehrfachkombinationstherapie

handelte - also eine Indikation zur Revaskularisierung vor. In der rein medikamentös therapierten Gruppe bekamen nur 48% ein Diuretikum. Hier konnte der Blutdruck entweder bereits gut kontrolliert oder die medikamentöse Therapie noch erweitert werden. Die Zahlen ein Jahr nach Erstvorstellung zeigen, dass mit 59% nun eine größere Anzahl rein medikamentös therapierter Patienten eine diuretische Therapie erhielt.

4.1.4.6 Cholesterinsenker

Bei atherosklerotisch bedingter Nierenarterienstenose wird - wie auch bei anderen atherosklerotischen Manifestationen - eine Statintherapie zur Verminderung der Thrombogenität und Plaquestabilisierung in den Gefäßen empfohlen⁶⁹. Andere Studien konnten zeigen, dass die Mortalität durch eine Statinbehandlung sank^{95 147}. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wurden die Patienten unserer retrospektiven Analyse mit atherosklerotisch bedingter Nierenarterienstenose zu 44% mit einem Statin behandelt. Erfreulicherweise steigerten sich diese Zahlen in einem Jahr nach Erstvorstellung auf 55%.

4.1.5 Blutdruck

4.1.5.1 Systolischer Blutdruck in der Gesamtkohorte

Der systolische Blutdruck in der Gesamtkohorte unserer Analyse lag zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei durchschnittlich 153 mmHg systolisch.

Ähnliche Durchschnittswerte lagen auch in den Studien EMMA (150 mmHg), ASTRAL (150,5 mmHg) und CORAL (150 mmHg) vor^{104 105 126}. In der vergleichbaren, retrospektiven Kohortenstudie von Dichtel et al. lag der durchschnittliche systolische Blutdruck dagegen mit 143 mmHg deutlich niedriger¹²⁰. Unser eher im oberen Bereich anzuordnende Wert ist durch die unterschiedliche Rekrutierung zu begründen: In unserer retrospektiven Untersuchung wurden nur Patienten mit renovaskulärer Hypertonie bei Nierenarterienstenose berücksichtigt, in der Studie von Dichtel galten

Stenosen >75% und eine GFR zwischen 15 und 60 ml/min/1,73 m² als Einschlusskriterien, d.h. auch Patienten ohne Bluthochdruck wurden untersucht¹²⁰.

4.1.5.2 Langzeitblutdruckergebnisse in der Gesamtkohorte

Eine Langzeitblutdruckmessung lag zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und zum Messzeitpunkt nach einem Jahr nur von der Hälfte der Patienten (58) vor. Im Durchschnitt lag der systolische Blutdruck in diesen Messungen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei 139 mmHg systolisch und 78 mmHg diastolisch. Diese Werte liegen deutlich niedriger als die ambulant gemessenen Werte. Dies unterstreicht auf der einen Seite die Schwankungen eines einmalig ambulant gemessenen Blutdruckwertes (Weißkitteleffekt, Tagesform, keine empfohlene 3-5 min Ruhepause vor der Messung). Andererseits kann dieser Unterschied nicht ohne Weiteres beurteilt werden, da die Langzeitblutdruckmessungen nur von der Hälfte aller Patienten vorlag und dabei eine Verzerrung der Gesamtergebnisse nicht auszuschließen ist.

4.1.5.3 Systolischer Blutdruck in den Therapiegruppen

In unserer Kohorte unterschied sich der durchschnittliche systolische Blutdruck der beiden Vergleichsgruppen um 6 mmHg (149 mmHg in der rein medikamentösen Gruppe, 157 mmHg in der Interventionsgruppe). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,108$). Die vergleichbare retrospektive Studie von Dichtel et al. zeigte mit einem Unterschied von 4 mmHg eine ähnlich große Differenz des systolischen Blutdrucks in den Vergleichsgruppen¹²⁰. Die randomisiert kontrollierten Studien ASTRAL, CORAL und STAR hatten entsprechend den Anforderungen des Studiendesigns vergleichbare durchschnittliche Blutdruckwerte mit maximaler Differenz von 3 mmHg zwischen den Therapiegruppen^{104 105 128}.

Fasst man die niedrigsten Blutdruckwerte „optimal“ und „normal“ in einer Gruppe zusammen, befinden sich darin 8% der interventionell aber 20% der rein medikamentös behandelten Patienten. In den mittleren Kategorien von hochnormalem Blutdruck bis Hypertonie Grad II befinden sich in beiden Gruppen mit 71% (rein medikamentös) bzw.

67% (Intervention) annähernd gleich viele Patienten. Eine Hypertonie Grad III mit einem systolischen Blutdruckwert über 180 mmHg zeigte sich bei 25% der Interventionspatienten, jedoch nur bei 9% der rein medikamentös therapierten Patienten. Dies lässt darauf schließen, dass Patienten mit schlechter eingestelltem oder schwieriger einstellbarem Bluthochdruck eher einer Revaskularisierung der Nierenarterien zugeführt worden sind, als Patienten, bei denen eine gute Blutdruckkontrolle bereits medikamentös erreicht werden konnte.

4.1.5.4 Systolischer Blutdruck nach einem Jahr

Der systolische Blutdruck konnte in der Gesamtkohorte ein Jahr nach Erstvorstellung als signifikant erniedrigt verzeichnet werden. In der interventionell behandelten Gruppe sank der systolische Blutdruck von 157 mmHg auf 139 mmHg ($p < 0,0001$). Und auch in der rein medikamentös behandelten Gruppe waren ein Jahr nach Erstvorstellung die Blutdruckwerte signifikant erniedrigt: Sie sanken von 149 mmHg auf 135 mmHg ($p = 0,003$). Auch klinisch kann eine Blutdrucksenkung von 14 mmHg bzw. 17 mmHg als relevant gewertet werden. Dieser Erfolg blieb auch zum Beobachtungszeitpunkt drei Jahre nach Erstvorstellung stabil, es zeigte sich aber keine weitere Besserung. Der Interaktionseffekt zwischen einer Blutdrucksenkung von 14 mmHg in der rein medikamentös therapierten Gruppe und 17 mmHg in der Interventionsgruppe nach einem Jahr zeigte ein um 3,5 mmHg stärkeres Absinken des systolischen Blutdrucks in der Interventionsgruppe, was als Vorteil einer interventionellen Therapie bei Nierenarterienstenose gewertet werden könnte. Jedoch kann klinisch dieser Unterschied von 3,5 mmHg bei täglichen Schwankungen des Blutdrucks nicht als relevant bewertet werden, und auch in der statistischen Auswertung wurde das Signifikanzniveau bei großer Streuung nicht erreicht ($p = 0,491$). Die deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks auch in der rein medikamentös therapierten Gruppe lässt darauf schließen, dass durch eine gute Anbindung und regelmäßige Betreuung die Compliance verbessert und auch mittels optimaler medikamentöser Einstellung gute Ergebnisse einer Blutdruckeinstellung erzielt werden können.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch die ASTRAL - Studie: der initial gemessene systolische Blutdruck konnte in beiden Gruppen nach einem und drei Jahren

signifikant gesenkt werden ¹⁰⁴. In unserer retrospektiven Untersuchung lag der durchschnittliche systolische Blutdruck der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt der Erstvorstellung höher (157 mmHg) als in der Interventionsgruppe der ASTRAL - Studie (149 mmHg) und ist nach drei Jahren auch stärker gesunken (auf 137 mmHg vs. 143 mmHg). Der Unterschied zu Beginn kann auf die Patientenselektion der ASTRAL - Studie zurückzuführen sein, in der Patienten „die wahrscheinlich von einer Intervention profitieren würden“ aus der Studie ausgeschlossen wurden und so Probanden mit sehr hohem oder therapierefraktärem Blutdruck nicht in die Berechnung des durchschnittlichen Blutdrucks eingegangen sind. Dieses Patientengut ist aber Teil des Spektrums der Universitätsklinik Düsseldorf und somit Bestandteil der hier untersuchten Kohorte.

Die signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks in beiden Therapiegruppen ist daher als Erfolg der Behandlung am Universitätsklinikum Düsseldorf einzustufen.

Auch die große, randomisierte Studie von 2014 (CORAL) konnte in beiden Therapiegruppen eine Besserung des systolischen Blutdrucks zeigen ¹⁰⁵. Hier war die Senkung des systolischen Blutdrucks in der Interventionsgruppe mit 2 mmHg leicht, aber signifikant größer als in der rein medikamentös behandelten Gruppe. Diese Besserung spiegelte sich aber nicht in einer reduzierten Anzahl kardiovaskulärer oder renaler Ereignisse wider. Zusätzlich wurde die Anzahl antihypertensiver Medikamente in beiden Gruppen gesteigert (rein medikamentös von 2,1 auf 3,5 und in der Interventionsgruppe von 2,1 auf 3,3 antihypertensive Wirkstoffklassen). Der Erfolg einer Blutdrucksenkung in der invasiv behandelten Gruppe kann dadurch nicht mit Sicherheit nur der Revaskularisierung der Nierenarterien zugeschrieben werden.

Eine Metaanalyse von Bavry et al., die auch neben der CORAL Studie acht weitere randomisierte Studien mit insgesamt 2223 Patienten einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass eine Revaskularisierung der Nierenarterienstenosen im Vergleich zu einer rein medikamentös therapierten Gruppe nicht mit einem erniedrigten systolischen Blutdruck assoziiert war ($p = 0.83$) ¹⁴⁸.

4.1.5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Blutdruck

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Ergebnisse dieser retrospektiven Untersuchung ermutigend sind, da sowohl Patienten, deren Nierenarterien revaskularisiert wurden, als auch rein medikamentös therapierte Patienten von der Behandlung bezüglich einer besseren Blutdruckeinstellung profitiert haben.

Eine Besserung auch in der rein medikamentösen Gruppe zeigt, dass für den jeweiligen Patienten eine jeweils adäquate Therapie ausgewählt wurde und bezüglich der Blutdrucksenkung erfolgreich umgesetzt werden konnte.

4.1.6 Kardiovaskuläre Ereignisse

Ziel einer Revaskularisierung der Nierenarterien ist durch die Blutdrucksenkung das Risiko von renalen und kardiovaskulären Ereignissen zu verringern.

In unserer Kohorte kam es innerhalb von drei Jahren nach Erstvorstellung bei fünf Patienten (11%) in der rein medikamentös therapierten Gruppe und zwei Patienten (3%) in der Interventionsgruppe zu einem Myokardinfarkt. Ein Patient der rein medikamentösen Gruppe (2%) erlitt innerhalb des ersten Jahres nach Erstvorstellung einen weiteren Myokardinfarkt und verstarb daran. Ein Schlaganfall wurde bei keinem Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums registriert. Dadurch, dass es in dieser Kohorte einen großen Anteil Risikopatienten gibt (23% Diabetiker, 34% KHK, 56% Adipositas), liegen diese Inzidenzen im unteren Bereich. In den bisher veröffentlichten sieben größten randomisiert kontrollierten Studien zu Nierenarterienstenosen kam es in den rein medikamentös therapierten Gruppen bei 13%, in den Revaskularisierungsgruppen in 11% zu einem akuten kardialen Ereignis (congestive heart failure) und in 5% bzw. 4% der Fälle zu einem Schlaganfall¹⁴⁹. In der Metaanalyse dieser Studien wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Mortalität gefunden (rein medikamentöse Patienten 18%, Revaskularisierung 17%, $p = 0,74$)¹⁴⁹. Auch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Auftreten eines Schlaganfalls und akutem kardialen Ereignis zwischen den Therapiegruppen ($p = 0,57$ und $p = 0,17$).

4.1.7 Nierenfunktion

Durch die Verengung der Nierenarterie kann eine poststenotische Niere unzureichend perfundiert werden. Wenn die Nierenfunktionseinschränkung ausschließlich auf dem Boden einer Minderperfusion entstanden ist, ließe sich diese durch eine Revaskularisierung der Nierenarterie wieder verbessern. Argumente für eine revaskularisierende Therapie umfassen also nicht nur die Senkung eines zu hohen Blutdrucks, sondern auch die Möglichkeit durch eine kausale Therapie der Einschränkung oder weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion entgegenzuwirken.

4.1.7.1 Die Nierenfunktion in der Gesamtkohorte

Die Nierenfunktion wurde zum einen anhand des Serumkreatininwertes und durch die eGFR (errechnet mithilfe der CKD-EPI Formel) erfasst. Fast alle Patienten unserer retrospektiven Untersuchung wiesen eine eingeschränkte Nierenfunktion (99 von 120 Patienten mit einem KDIGO-Stadium \geq CKD 2) auf. Dies kann auf die Zusammenstellung des Patientenkollektivs zurückzuführen sein. Die Patienten, die in dieser retrospektiven Untersuchung berücksichtigt wurden, wurden entweder durch einen niedergelassenen Facharzt an die Universitätsklinik überwiesen oder die Nierenarterienstenose wurde während eines Aufenthaltes anderer Ursache im Universitätsklinikum diagnostiziert. In beiden Fällen ist daher mit eher komplizierteren Fällen, also auch Patienten mit Begleit- und Folgeerkrankungen wie hier, der Niereninsuffizienz, zu rechnen.

In der STAR - und ASTRAL - Studie lagen die Serumkreatininwerte der Probanden in beiden Gruppen bei Therapiebeginn höher als in dieser retrospektiven Untersuchung (1,6 mg/dl und 1,7 mg/dl STAR, 2,02 mg/dl und 1,99 mg/dl ASTRAL (von $\mu\text{mol/l}$ umgerechnet)). Die Patienten waren also schon zu Beginn in ihrer Nierenfunktion stärker eingeschränkt, als im hier untersuchten Patientenkollektiv^{104 128}. In der STAR - Studie war eine GFR $< 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ - ähnlich wie in der CORAL - Studie eine GFR unter $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ - ein Einschlusskriterium. Hier wurden also Probanden mit einer Nierenfunktion, die besser war als Stadium 3a nach KDIGO, von der Studie ausgeschlossen. Demzufolge lag die durchschnittliche GFR niedriger als in unserer retrospektiven Analyse. Die durchschnittliche GFR in den Therapiegruppen der

CORAL - Studie ($57,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist dennoch mit den errechneten eGFR - Werten unserer Untersuchung ($61 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vergleichbar: In beiden Studien lag die GFR im Mittel bei Stadium 3a¹⁰⁵. In der STAR - Studie mit 46 bzw. $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lag die Nierenfunktion ebenso noch im unteren Grenzbereich des Stadiums 3a, in der ASTRAL - Studie war die durchschnittliche Nierenfunktion der Patienten mit ca. $40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ schon dem Stadium 3b zuzuordnen. Dies zeigt, dass es sich in dieser Analyse um eine anhand der Nierenfunktion vergleichbare Kohorte von Patienten mit Nierenarterienstenose handelte.

4.1.7.2 Die Nierenfunktion beider Therapiegruppen im Vergleich

In dieser retrospektiven Untersuchung lag der Serumkreatininwert in der rein medikamentös therapierten Gruppe initial signifikant niedriger ($1,21 \text{ mg/dl}$) als in der Interventionsgruppe ($1,46 \text{ mg/dl}$, $p = 0,047$). Das lässt darauf schließen, dass Patienten mit höherem Serumkreatininwert - also einer stärker eingeschränkten Nierenfunktion - in der klinischen Praxis eher einer Revaskularisierung der Nierenarterien zugeführt wurden, als Patienten, die keine so starke Nierenfunktionseinschränkung hatten.

Der Unterschied beider eGFR zwischen den Therapiegruppen (rein medikamentös $64 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Intervention $57 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) erreichte jedoch das Signifikanzniveau nicht ($p = 0,052$). Dies liegt daran, dass das Serumkreatinin von erheblichen inter-individuellen Schwankungen wie Alter, Geschlecht und Muskelmasse beeinflusst ist. Die eGFR nach CKD-EPI berücksichtigt zusätzlich zum Kreatinin auch Alter, Geschlecht und Hautfarbe in der Formel und gilt zur Zeit als der - ausgehend vom Serumkreatinin - verlässlichste, berechenbare Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion¹⁵⁰. In den hier zum Vergleich angeführten randomisiert kontrollierten Studien waren aufgrund des Studiendesigns weder die Serumkreatininwerte noch die eGFR in den gegenübergestellten Therapiegruppen signifikant unterschiedlich, und auch in dieser retrospektiven Untersuchung mit 118 Patienten gab es keine signifikante Differenz der GFR zwischen den Therapiegruppen¹²⁰.

4.1.7.3 Die Entwicklung der Nierenfunktion im Verlauf

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs ist die Entwicklung der Nierenfunktion anhand des Serumkreatinins und der GFR im Verlauf dieser Analyse am ehesten als „unverändert“ einzustufen. Die eGFR stieg nach einem Jahr um geringfügige 1,44 ml/min/1,73 m² in der rein medikamentösen Gruppe und um 1,41 ml/min/1,73 m² in der Interventionsgruppe an, um dann drei Jahre nach Erstvorstellung wieder fast dem Ausgangswert (64 ml/min/1,73 m² in der rein medikamentösen Gruppe, 57 ml/min/1,73 m² in der Interventionsgruppe) zu gleichen.

In der CORAL Studie verbesserte sich die durchschnittliche Nierenfunktion leicht, wenn auch nicht signifikant: Der Anteil Probanden mit eGFR-Werten über 45 ml/min/1,73 m² stieg im Verlauf beider Therapiegruppen an (rein medikamentös 34% auf 40%, Interventionsgruppe 32% auf 43%, p = 0,80).

In der STAR und ASTRAL Studie hingegen verschlechterte sich die Nierenfunktion insgesamt in den Therapiegruppen: in der ASTRAL Studie stiegen die Serumkreatininwerte nach drei Jahren in beiden Therapiegruppen. In der rein medikamentösen Gruppe von 2,02 mg/dl auf 2,44 mg/dl (p = 0,85) und in der Interventionsgruppe von 2,04 mg/dl auf 2,23 mg/dl (p = 0,18). In der STAR Studie wurde angegeben, dass in der rein medikamentös behandelten Gruppe bei 22% und in der Interventionsgruppe bei 16% der Probanden die Kreatinin-Clearance nach durchschnittlich zehn Monaten um mindestens 20% verglichen mit dem Ausgangswert sank. In unserer Untersuchung betraf das weniger Patienten: Bei 11% der rein medikamentös therapierten Patienten und 16% in der Interventionsgruppe sank die eGFR nach einem Jahr im Vergleich zum Ausgangswert um mehr als 20%. Hier kam es also durchschnittlich seltener zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, und im Gegensatz zur STAR Studie auch häufiger in der Interventionsgruppe als in der rein medikamentös therapierten Gruppe. Eine mögliche Ursache kann die Patientenrandomisierung in prospektiven Studien sein. Probanden, bei denen durch Intervention in der klinischen Praxis die Nierenfunktion möglicherweise stabilisiert oder verbessert werden könnte, wurden unter Umständen randomisiert in die rein medikamentöse Therapiegruppe eingeteilt und konnten sich deshalb nicht verbessern. In dem Studiendesign der ASTRAL - Studie waren sogar Patienten, die nach Einschätzung der behandelnden Ärzte mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von einer Revaskularisierung profitieren würden, ausgeschlossen.

Gründe für eine Verschlechterung der Nierenfunktion trotz Intervention können neben der physiologischen Nierenalterung (jährlich ca. 1,3% GFR-Verlust) auch atheroembolische Ereignisse oder ein möglicher Reperfusionsschaden nach Revaskularisierung sein ^{11 151}. Andere Theorien postulieren, dass sich durch eine Revaskularisierung der Nierenarterie die GFR wieder erhöht, dadurch der Sauerstoffbedarf steigt und es deshalb in Folge zu einer Gewebehypoxie kommen kann ¹¹.

Demgegenüber profitierte ein Viertel aller Patienten unserer Kohorte in Bezug auf die Nierenfunktion: Bei 25% der Gesamtkohorte wurde im Verlauf von drei Jahren eine Besserung um mehr als 20% erreicht.

Bei getrennter Betrachtung der Therapiegruppen konnte eine Verbesserung der eGFR um mindestens 20% verglichen mit der eGFR zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei 29% der revaskularisierten Arterien in der Interventionsgruppe erreicht werden, in der rein medikamentös therapierten Gruppe kam es nur bei 17% der Patienten zu dieser Verbesserung ($p = 0,14$). Eine Verbesserung der Nierenfunktion ohne Revaskularisierung kann zum Beispiel durch eine veränderte oder intensiverte medikamentöse Therapie erreicht worden sein.

Auch die Studien von Campieri ¹⁵² und Dorros ¹⁵³ konnten anhand einer signifikanten Senkung des Serumkreatinins eine Besserung der Nierenfunktion zeigen.

Unverändert, d.h. stabil, blieb die Nierenfunktion bei zusätzlichen 61% der Patienten. Insgesamt konnte durch eine Intervention also bei 25%+61% =86% (mehr als $\frac{3}{4}$) der Patienten die Nierenfunktion erhalten oder sogar verbessert werden.

Ein vergleichbarer Anteil zwischen 70 und 96% konnte auch in mehreren anderen Studien gezeigt werden ^{99 154-156}. Auch der Erhalt der Nierenfunktion ist aufgrund der Progredienz bei atherosklerotischen Gefäßveränderungen als Erfolg einzustufen ^{123 145 157}.

Insgesamt resümieren Textor et al. in einer Übersichtsarbeit die wichtigsten bis 2004 vorliegenden Studien so, dass einerseits 25 - 30% der Patienten mit Niereninsuffizienz eine Verbesserung der Nierenfunktion nach Revaskularisierung der Nierenarterien

erreichten und auf der anderen Seite 19 - 25% eine Verschlechterung der Nierenfunktion erfahren hatten.

4.1.7.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Nierenfunktion

Zusammengefasst konnte zwar die durchschnittliche Nierenfunktion in der Gesamtkohorte nicht verbessert werden, jedoch ist auch die Stabilisierung und Verbesserung der Nierenfunktion bei insgesamt 86% der Patienten als ein Erfolg zu werten. Bei einer initial schlechteren durchschnittlichen Nierenfunktion der hier untersuchten Patienten im Vergleich zu anderen, randomisierten Studien konnte kein Vorteil einer Revaskularisierung der Nierenarterien gemessen am Serumkreatinin festgestellt werden. Dies könnte einerseits die Folge davon sein, dass eine Nierenfunktionseinschränkung schon länger bestand und nun nicht mehr reversibel war oder andererseits die Niereninsuffizienz auch auf andere Ursachen zurückzuführen sein könnte. In beiden Fällen wäre eine Funktionsverbesserung nicht durch eine gesteigerte Perfusion zu erreichen. Der erreichbare Effekt der Nierenfunktionsverbesserung ist bei bilateraler bzw einseitiger Nierenarterienstenose bei funktioneller Einzelniere ausgeprägter, dies betraf in unserer Untersuchung mit 48% weniger als die Hälfte der untersuchten Patienten.

4.1.8 Rezidive und Restenosen

4.1.8.1 Definitionen Rezidiv und Restenose

In den untersuchten Therapiegruppen muss zwischen Progression einer Stenose in der rein medikamentös behandelten Gruppe und Re-Stenosen in der Interventionsgruppe unterschieden werden. Zeigt die rein medikamentös therapierte Nierenarterienstenose in den Kontrolluntersuchungen duplexsonographisch stabile Werte und sind Blutdruck und Nierenfunktion gut eingestellt, wird das Behandlungsregime fortgeführt.

In der Gruppe der bereits interventionell behandelten Patienten müssen andere Kriterien herangezogen werden. Entweder es handelt sich um eine Progredienz der Stenose nach Aufweitung durch Ballonangioplastie oder es muss eine In-Stent Stenose beurteilt werden. Zur Einschätzung von In-Stent Stenosen liegen keine einheitlichen Evaluationskriterien vor. Wir haben danach bewertet, ob eine Stenose in der Duplexsonographie erneut direkte Hinweise auf eine Nierenarterienstenose aufzeigte.

4.1.8.2 Restenosen und Progression

Die transluminale Angioplastie führt mit oder ohne Stentimplantation zu einer mechanischen Verletzung der Gefäßwand. Als Reaktion darauf kommt es zu lokalen prothrombotischen und entzündlichen Prozessen. Die Aktivierung des Gerinnungssystems, Fibrinablagerungen aber auch eine vermehrte Anzahl neutrophiler Leukozyten, Makrophagen und glatter Muskelzellen führen zu einer neointimalen Hyperplasie. Die Gefäßwand wird im Zusammenspiel mit Zytokinen und Wachstumsfaktoren umgebaut (*Remodeling*). Vorangetrieben wird dieser Prozess der Restenosierung dann durch Zytokine und Wachstumsfaktoren¹⁵⁸⁻¹⁶².

Innerhalb des ersten Jahres nach Erstvorstellung trat eine Progression der Stenose oder eine Restenose in beiden Therapiegruppen mit 24% (rein medikamentös) bis 31% (Intervention) vergleichbar häufig auf. Von den Restenosen der 23 betroffenen Patienten in der Interventionsgruppe wurden innerhalb des ersten Jahres 20% (15 Patienten) erneut interventionell therapiert. In der rein medikamentösen Gruppe wurde von den 11 Patienten mit vorangeschrittenen Stenosen nur 6% (13 Patienten) erstmalig interventionell behandelt.

Ein Vergleich dieser Rezidivrate mit anderen Studien ist schwierig. Wie zuvor beschrieben, gibt es keine einheitliche Definition von Restenosen und es wurden unterschiedliche diagnostische Mittel angewandt. Die *Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials* schlagen eine Definition der Restenose vor, in der Restenosen über 60% im Duplexultraschall als progressiv zu werten sind¹⁶³.

Bei den von der *Cochrane Review* untersuchten acht großen randomisierten Studien wurde nur bei der DRASTIC - Studie bei jedem Probanden eine Verlaufsangiographie durchgeführt¹⁰⁶. Hier wurden - wie auch in unserer Analyse - signifikant häufiger die bereits revascularisierten Patienten erneut interveniert, als die rein medikamentös therapierten Patienten mit Progression der Stenose: 52% der Patienten mit Ballonangioplastie und 19% der rein medikamentös therapierten Gruppe zeigten nach 12 Monaten eine > 50%-ige Stenose (OR 4,2; 95% CI 1,8 - 9,8)¹⁶⁴. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Offenheitsraten nach Stenteinlage deutlich höher liegen, als bei alleiniger Ballonangioplastie.

Boateng et al. verglichen 37 Studien zwischen 1999 und 2011. Die dabei herausgearbeitete Inzidenz der In-Stent Stenosen hatte mit 6% - 60% eine große Spannweite und eine Einordnung unserer Werte fällt schwer¹⁶⁵. Werden ausschließlich Studien, die diese Inzidenz mittels Ultraschalluntersuchung untersuchten verglichen, liegen die Zahlen zwischen 13% - 39%. Innerhalb dieser Spanne befinden sich auch unsere Ergebnisse. Zeller et al. berichtet jedoch in seiner Analyse mehrerer Studien von einer viel höheren sonographischen (60% und 70%) und angiographischen (50% und 70%) Inzidenz von Restenosen¹⁶⁶.

4.1.9 C - reaktives Protein und Progress der Nierenarterienstenose

Das C-reaktive Protein ist ein Akute - Phase - Protein, das bei bakteriellen- und Pilzinfektionen, sowie im Rahmen nichtinfektiöser entzündlicher und nekrotisierender Prozesse in der Leber gebildet wird. Das CRP gilt als Marker für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Verschlusskrankheiten und zur atherosklerotischen Risikoabschätzung^{167 168}. Ob das CRP jedoch kausal für die Pathogenese atherosklerotischer Gefäßveränderungen verantwortlich ist oder ob die Atherosklerose eine Erhöhung des CRP - Wertes auslöst, ist nicht bestätigt. Zacho et al. untersuchten in einer großen Metastudie die kausale Rolle des CRP bei koronarer Herzerkrankung. Dabei wurden genetische Varianten des Proteins mit Mendel - Randomisierung an fast 200.000 Patienten untersucht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die CRP - Konzentration nicht kausal in den Entstehungsprozess der atherosklerotischen Veränderungen bei KHK involviert sei¹⁶⁹. Möglich ist jedoch, dass eine Erhöhung des CRP durch Faktoren bewirkt wird, die ihrerseits kausal für die Entstehung einer Atherosklerose

verantwortlich sind. Auch ein mögliches Confounding zwischen weiteren Faktoren, die sowohl CRP als auch atherosklerotische Prozesse beeinflussen, wird diskutiert ¹⁷⁰. Mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Adipositas, Bewegungsmangel und niedriger sozialökonomischer Status führen unabhängig zu einem CRP - Anstieg ^{171 172}. Die Assoziation von CRP und Atherosklerose ist jedoch in mehreren epidemiologischen Studien gezeigt worden. Der Zusammenhang ist dabei statistisch ähnlich stark, wie die Assoziation mit Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie ¹⁷³.

Bei der Entstehung von Restenosen ist nicht eindeutig, ob der Stent selbst, die Atherosklerose oder deren Interaktion ursächlich ist ^{162 174}.

Angioi et al. zeigten 2001, dass CRP - Messungen sinnvoll zur Risikostratifizierung sein können. Bei der Untersuchung von 55 Patienten korrelierten erhöhte CRP - Werte in den Verlaufsbeobachtungen positiv mit einem vermehrten Auftreten von In-Stent Stenosen in der Kontroll-Koronarangiographie ¹⁷⁵.

In unserer retrospektiven Analyse wurden die gemessenen CRP - Werte nach einem und drei Jahren in Beziehung zum Auftreten von (zum Teil interventionsbedürftigen) Progressionen oder In-Stent Restenosen gesetzt. Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation ($p = 0,002$). Patienten mit pathologisch erhöhtem CRP im Serum wiesen häufiger eine Progression der Stenose oder eine In-Stent Stenose zwischen einem und drei Jahren nach Erstvorstellung auf. Dies unterstreicht die Ergebnisse der zuvor erwähnten epidemiologischen Studien über die Assoziation von CRP und Restenosen der Herzkranzgefäße.

Der Einsatz der CRP - Messung in den Verlaufskontrollen bei renovaskulärer Hypertonie ist in den Leitlinien bisher nicht beschrieben. Kann diese Assoziation in größeren Studien bestätigt werden, könnte durch eine einfache Blutentnahme zu den Nachbeobachtungszeitpunkten - neben klinischen Symptomen - ein weiterer Hinweis auf eine mögliche Progression einer Nierenarterienstenose oder die Entwicklung einer In-Stent Stenose etabliert werden. Dem Verdacht auf ein Rezidiv sollte dann zur Bestätigung eine duplexsonographische Untersuchung folgen, da selbstverständlich auch andere Einflussfaktoren zu einer CRP - Erhöhung führen können.

4.1.10 Blutdruck und Kreatinin bei sonographisch großer RI-Differenz

Anhand der Ergebnisse des systolischen Blutdrucks und Serumkreatinins wurde geprüft, ob sonographisch erhobene Parameter einen möglichen Erfolg einer invasiven Therapie vorhersagen können. Wesentlich hierfür ist die hämodynamische Relevanz einer Stenose. Erniedrigte Widerstandsindices (RI-Werte) oder eine im Vergleich beider Nieren erhöhte RI-Differenz von $\geq 0,1$ gelten als indirekte Stenosezeichen. Eine zusätzliche Analyse wurde in Abhängigkeit des *Resistance Index* vorgenommen. Eine RI - Differenz von $\geq 0,1$ wiesen insgesamt 32 Patienten auf. Davon wurden 10 Patienten rein medikamentös therapiert und 22 Patienten interventionell. Der durchschnittliche systolische Blutdruck lag in der Gruppe der interventionell therapierten Patienten mit einer RI - Differenz von $\geq 0,1$ bei 154 mmHg. Die Gruppe von Patienten, die rein interventionell therapiert wurden und eine RI-Differenz $< 0,1$ aufwiesen, zeigten im Durchschnitt einen systolischen Blutdruck von 156 mmHg. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Nach einem Jahr betrug der systolische Blutdruck bei der Interventionsgruppe mit einer RI-Differenz $\geq 0,1$ durchschnittlich 138 mmHg, in der Interventionsgruppe mit einer RI-Differenz $< 0,1$ im Durchschnitt 139 mmHg. Drei Jahre nach Erstvorstellung sank der systolische Blutdruck weiter, und lag in der Interventionsgruppe mit einer RI-Differenz $\geq 0,1$ bei 135 mmHg und in der Interventionsgruppe mit einer RI-Differenz $< 0,1$ bei 138 mmHg, siehe Abb. 13.

Auch hier erreichten die Unterschiede zwischen den Gruppen kein Signifikanzniveau.

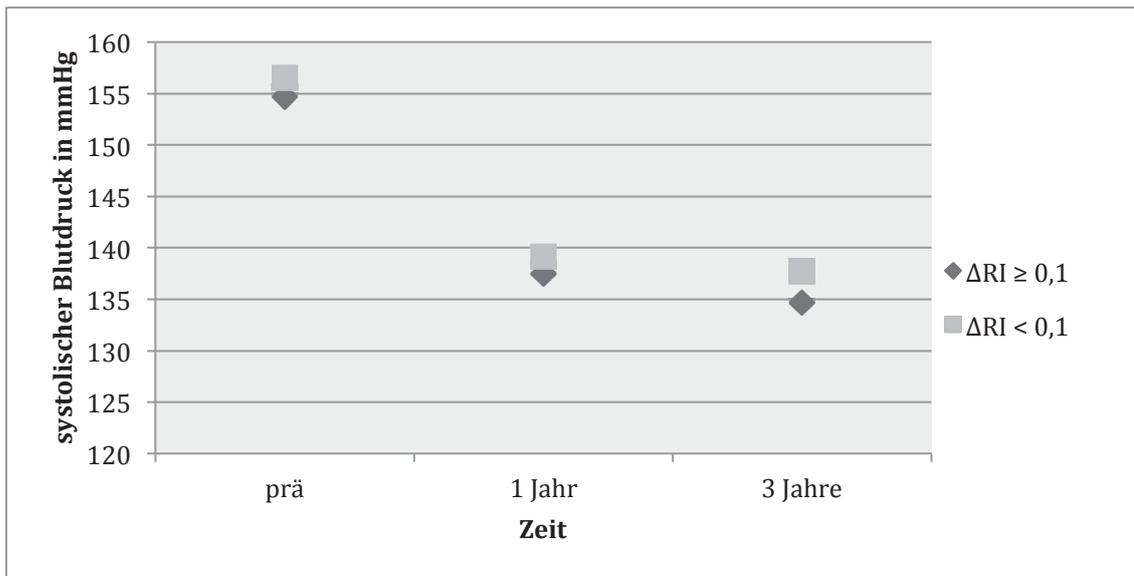


Abb. 13: Systolischer Blutdruck in der Interventionsgruppe abhängig von der Differenz des *Resistance Index*

prä = bei Erstvorstellung, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, Δ RI = Differenz Resistance Index

Eine weitere Berechnung wurde anhand der Unterschiede im *Resistance Index* in Bezug auf das Serumkreatinin erstellt. Hier wurden erneut Patienten, die eine interventionelle Therapie erhielten in die Gruppen RI-Differenz $\geq 0,1$ oder $< 0,1$ eingeteilt und untersucht, ob es signifikante Unterschiede in der Entwicklung des Serumkreatinins gab. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung betrug der Serumkreatininwert in der Gruppe mit RI-Differenz $\geq 0,1$ und Intervention durchschnittlich 1,24 mg/dl und lag somit niedriger als mit 1,55 mg/dl in der Interventionsgruppe mit einer RI-Differenz $< 0,1$. Dieser Unterschied war bei großer Streuung und kleiner Subgruppe nicht signifikant. Ein Jahr nach Erstvorstellung sank das Serumkreatinin in beiden Gruppen mit interventioneller Therapie ab (RI-Differenz $\geq 0,1$ Kreatinin 1,20 mg/dl, RI-Differenz $< 0,1$ Kreatinin 1,40 mg/dl), und blieb nach drei Jahren stabil (RI-Differenz $\geq 0,1$ Kreatinin 1,22 mg/dl, RI-Differenz $< 0,1$ Kreatinin 1,39 mg/dl), siehe Abb. 14.

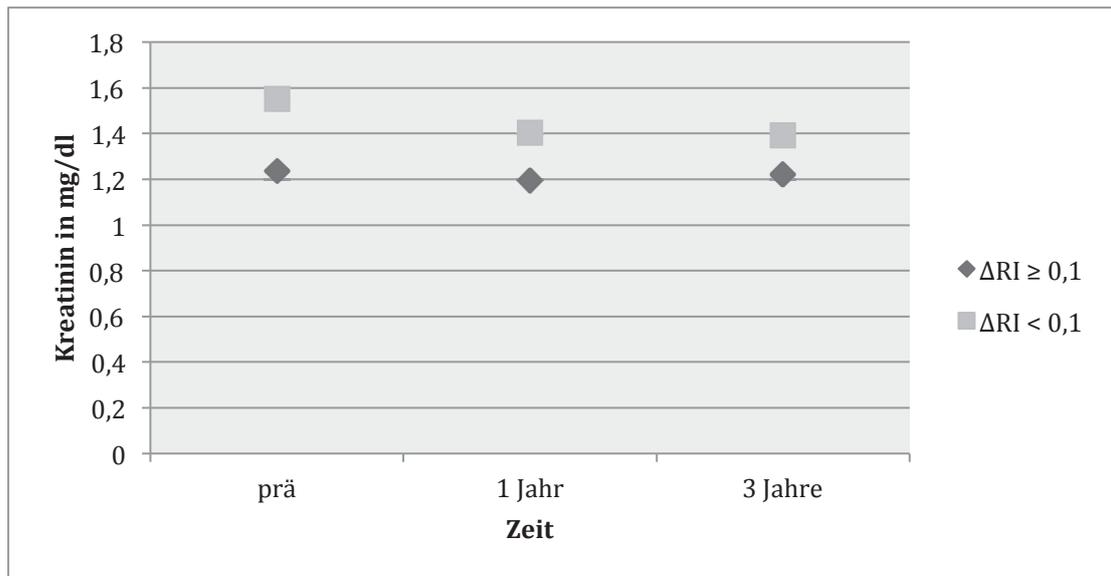


Abb. 14: Serumkreatinin in der Interventionsgruppe abhängig von der Differenz des Resistance Index

prä = bei Erstvorstellung, mg/dl = Milligramm pro Deziliter, Δ RI = Differenz Resistance Index

In der Studie von Voiculescu 2006 wurde ebenfalls nach Messwerten gesucht, anhand derer vorhersagbar ist, welche Patientengruppen von einer Revaskularisierung einer Nierenarterienstenose profitieren¹⁷⁶. Hier zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in der Entwicklung des systolischen Blutdrucks bei Gegenüberstellung der ursprünglich gemessenen RI-Differenz. Eine Verbesserung des Blutdrucks wurde in dieser Studie anhand einer Formel definiert, die sowohl den mittleren Blutdruck als auch die Anzahl antihypertensiv wirkender Medikamente berücksichtigte.

In der Patientengruppe, deren systolischer Blutdruck sich verbesserte, lag die durchschnittliche RI-Differenz mit 0,15 ($\pm 0,07$) deutlich höher als bei den Patienten, die keine Blutdrucksenkung nach Intervention aufzeigten ($RI \Delta 0,08 \pm 0,05$, $p = 0,001$)¹⁷⁶.

Ähnliche Ergebnisse konnte auch eine Studie mit 158 Patienten von Bruno et al 2014 zeigen¹⁷⁷. Untersucht wurde hier, ob der RI-Wert als Vorhersagewert für das klinische Ergebnis nach Revaskularisierung atherosklerotischer Nierenarterienstenosen angenommen werden kann. Es wurde ausgewertet, wie sich Blutdruck und Nierenfunktion im Verlauf nach einer Intervention entwickelten. Verglichen wurde dies anhand zweier Gruppen. Eine Gruppe, in der sich die Nierenfunktion der Patienten verbesserte oder stabilisierte, wurde einer zweiten Gruppe mit zunehmend schlechterer

Nierenfunktion gegenübergestellt. Hier wurden sowohl die RI -Werte als auch die RI-Differenz beider Gruppen analysiert. Bei Patienten, die eine Verbesserung oder Stabilisierung der Nierenfunktion zeigten, waren die gemessenen RI-Werte der stenotischen Nieren signifikant niedriger als bei den Patienten mit einer zunehmend schlechteren Nierenfunktion (RI = $0,61 \pm 0,09$ vs $0,72 \pm 0,11$, $p = 0,05$). Die RI-Differenz in der Gruppe mit stabiler bzw. verbesserter Nierenfunktion war hier jedoch nicht signifikant höher als in der Gruppe mit zunehmend schlechterer Nierenfunktion (RIA $0,06 \pm 0,10$ vs $0,03 \pm 0,09$). Zusätzlich wurde die Besserung des Bluthochdrucks untersucht. Als eine Verbesserung des Blutdrucks wurde hier ein diastolischer Blutdruck < 90 mmHg und/oder ein systolischer Blutdruck < 140 mmHg mit gleicher oder reduzierter Anzahl Antihypertensiva definiert. Es zeigte sich, dass die RI-Differenz in der Gruppe, die eine Besserung des Blutdrucks aufzeigte, höher lag (RIA $0,06 \pm 0,11$) als bei den Patienten ohne Verbesserung des Blutdrucks (RIA $0,04 \pm 0,10$). Das würde im Umkehrschluss die Interpretation zulassen, dass bei erhöhter RI-Differenz durch Intervention eine Besserung des Blutdrucks erfolgt sein könnte. Die Ergebnisse zum systolischen Blutdruck erreichten in dieser Studie jedoch das Signifikanzniveau nicht.

Zusammenfassend lag in unserer Studie der systolische Blutdruck zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Gruppe der Patienten mit einer RI-Differenz $\geq 0,1$ und interventioneller Therapie nur um 2 mmHg höher als in der Vergleichsgruppe der Patienten mit einer RI-Differenz $< 0,1$. Der systolische Blutdruck sank nach einem Jahr in beiden Gruppen auf einen dann annähernd gleichen Wert. Der Serumkreatininwert lag leicht niedriger bei den Patienten mit einer RI-Differenz $\geq 0,1$ gegenüber der Vergleichsgruppe und war ein Jahr später ebenso in etwa auf der selben Höhe. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede der Werte Blutdruck und Serumkreatinin anhand der hier analysierten Werte in Bezug auf einen möglicherweise größeren Nutzen einer Intervention für Patienten mit einer erhöhten RI-Differenz festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass ein bereits bestehender Nierenparenchymschaden durch Beseitigung einer Stenose nicht mehr reversibel war. Ein Hinweis darauf wäre auch die Entwicklung der Serumkreatininwerte, welche in den hier gebildeten Vergleichsgruppen nur sehr geringe Unterschiede zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten aufwiesen, sich also in keiner der Gruppen deutlich besserten. Des Weiteren gab es in unserer Studie 36% Patienten,

die beidseits erniedrigte RI-Werte aufwiesen. Dementsprechend ist eine RI-Differenz bei beidseits erniedrigten Werten nicht erhöht. Trotz möglicher hämodynamischer Relevanz konnten diese Patienten nicht in die Berechnung der Gruppe mit einer RI-Differenz $\geq 0,1$ aufgenommen werden.

4.2 Ergebnisse nach Leitlinien

Im folgenden Abschnitt wird vergleichend dargestellt bei welchen Patientencharakteristika nach der konsensbasierten AWMF - Leitlinie von 2018⁷³ zu einer Revaskularisierung geraten wird, und welche der hier analysierten Patienten eine Revaskularisierung der Nierenarterien erhalten haben. Es soll untersucht werden, wie sich das Outcome in den Subgruppen in Bezug auf Besserung des Blutdrucks, der Nierenfunktion und der Anzahl Antihypertensiva zeigte. Dabei galt als Blutdruckbesserung ein Unterschied von einer Kategorie in die nächstbessere (Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie nach der Deutschen Hochdruckliga) und bei der Nierenfunktion wurde eine Erhöhung des GFR - Ausgangswertes um $> 30\%$ als Besserung gewertet.

In 2018 wurden die „Leitlinien S2K - Erkrankungen der Nierenarterie“⁷³ publiziert. Hiernach gibt es derzeit keine Muss-Kriterien für eine interventionelle Therapie bei Nierenarterienstenose. In bestimmten Konstellationen kann eine Intervention erwogen werden. In zwei Fällen wird von einer interventionellen Therapie abgeraten. Im Folgenden werden diese Empfehlungen in Gegenüberstellung zu den in dieser retrospektiven Analyse erreichten Ergebnissen diskutiert.

„Die Angioplastie einer asymptomatischen einseitigen Nierenarterienstenose sollte - unabhängig vom Stenosegrad - nicht empfohlen werden.“⁷³

Nicht empfohlen wird also eine Revaskularisierung bei asymptomatischer, unilateraler Nierenarterienstenose. In dieser retrospektiven Analyse wiesen alle hier untersuchten Patienten eine Hypertonie oder Nierenfunktionseinschränkung auf. Die Hypertonie

zählt nach Definition des *American College of Cardiology* und der *American Heart Association* zu den Endorganschäden einer Nierenarterienstenose (ACC/AHA-Leitlinien¹⁸). Somit ist zum Vergleich eine asymptomatische Gruppe mit einseitiger Nierenarterienstenose in dieser retrospektiven Untersuchung nicht vorhanden.

*„Weniger wahrscheinlich ist nach Angioplastie eine Nierenfunktionsverbesserung bei Proteinurie > 1 g/Tag oder Nierengröße < 8 cm oder bioptisch gesichertem fortgeschrittenem Nierenschaden oder einem renalen Widerstandsindex > 0,80“*⁷³

Die aktuelle Leitlinie beschreibt, dass bei einer Nierengröße < 8cm eine Nierenfunktionsbesserung nach Angioplastie weniger wahrscheinlich sei.

Es gab 15 Patienten, die neben einer hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenose mit Bluthochdruck eine nicht durch andere Ursachen erklärbare, einseitige kleine Niere aufwiesen. Davon wurden 10 Patienten interventionell behandelt. Von diesen 10 Patienten wurde eine Besserung der Nierenfunktion bei drei Patienten nach einem Jahr verzeichnet. Jedoch fielen zwei von ihnen zum Messzeitpunkt nach drei Jahren wieder auf den Ausgangswert zurück. Dies bestätigt die geringe Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverbesserung nach Angioplastie, wenn die Nierengröße kleiner als 8cm beträgt.

Eine Angioplastie wurde bei fünf von 12 Patienten mit einem RI > 0,8 durchgeführt. Hierbei kam es bei nur einem Patienten zu einer Besserung der Nierenfunktion um eine Kategorie nach KDIGO. Dies bestätigt die Aussage der Leitlinie, dass eine Nierenfunktionsbesserung bei einem renalen Widerstandsindex > 0,8 nach Angioplastie weniger wahrscheinlich ist.

*„Eine perkutane Revaskularisierung sollte bei asymptomatischer bilateraler Stenose oder Stenose in einer Einzelniere und jeweils stabiler Nierenfunktion nicht erfolgen.“*⁷³

An bilateral auftretenden Nierenarterienstenosen wird bei stabiler Nierenfunktion keine Revaskularisierung empfohlen.

In dieser retrospektiven Analyse wurden insgesamt 6 Patienten mit atherosklerosebedingter, bilateraler Nierenarterienstenose untersucht, bei denen der Blutdruck zum

Zeitpunkt der Erstvorstellung systolisch unter 130 mmHg lag. Von diesen sechs Patienten hatten 3 Patienten eine $eGFR \geq 60 \text{ mL/min}$, was als „stabile Nierenfunktion“ gewertet wurde. Bei Zutreffen aller o.g. Kriterien wurde von diesen drei Patienten - leitlinienkonform - keiner einer interventionellen Therapie zugeführt.

„Eine perkutane Revaskularisierung kann bei dem Vorliegen der Kombination aus therapierefraktärer Hypertonie und sich rasch verschlechternder Nierenfunktion auch bei einseitiger Stenose erwogen werden.“⁷³

In unserer Untersuchung gab es 33 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie und einseitiger Nierenarterienstenose. Eine „sich rasch verschlechternde Nierenfunktion“ kann aus den vorhandenen Daten nicht sicher evaluiert werden, da die Nierenfunktionsparameter nur an drei definierten Zeitpunkten erhoben wurden.

„Bei sich rasch verschlechternder Nierenfunktion und Stenose in nur einer Niere kann eine perkutane Revaskularisierung nach Ausschluss anderer Ursachen eine therapeutische Option sein.“⁷³

Wie oben bereits erwähnt, ist die Einschätzung einer „sich rasch verschlechternden Nierenfunktion“ durch die drei Zeitpunkte der Messungen nicht sicher einschätzbar.

Von den 57 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einseitiger Nierenarterienstenose wurden 60% interventionell therapiert. Eine Besserung des Blutdrucks um mindestens eine Kategorie zeigte sich bei 79% (27 Patienten). In der rein medikamentös therapierten Gruppe besserte sich der Blutdruck bei 74% (17 Patienten) (Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie nach der Deutschen Hochdruckliga). Die Nierenfunktion zeigte sich bei 18% (6 Patienten) der Interventionsgruppe im Verlauf gebessert, in der rein medikamentösen Gruppe bei 13% (3 Patienten). Einen größeren Unterschied gab es bei der Anzahl der antihypertensiven Wirkstoffklassen bei Patienten mit unilateraler Nierenarterienstenose und eingeschränkter Nierenfunktion. In der Interventionsgruppe konnte bei 35% (12 Patienten) die Anzahl der antihypertensiven Wirkstoffklassen verringert werden, in der rein medikamentösen Gruppe nur bei zwei Patienten (9%), welches signifikant weniger waren ($p = 0,048$). Wenn man aus diesen Zahlen der sehr kleinen Subgruppe Rückschlüsse ziehen könnte, wäre das Ergebnis zusammengefasst: Bei Patienten mit

einseitiger Nierenarterienstenose und Niereninsuffizienz ist durch Revaskularisierung also eher eine Besserung des Blutdrucks - was sich auch in der reduzierten Anzahl Antihypertensiva widerspiegelt - als eine Besserung der Nierenfunktion erreicht worden.

„Eine perkutane Revaskularisierung kann im Einzelfall bei asymptomatischen > 60% bilateralen Stenosen oder Stenosen in einer Einzelniere erwogen werden“⁷³

Eine weitere Empfehlung aus der aktuellen Leitlinie gibt es dahingehend, dass bei >60%iger bilateraler asymptomatischer atherosklerotischer Stenose (oder Stenose der funktionellen Einzelniere) eine Revaskularisierung im Sinne eines Organerhalts in Betracht gezogen werden kann. Innerhalb der vorliegenden Patientendaten gab es insgesamt 6 Patienten mit atherosklerosebedingter, bilateraler Stenose und normwertigen Blutdruckwerten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Hiervon wurden 5 Patienten rein medikamentös therapiert. Ein Patient mit bilateraler Nierenarterienstenose und normwertigem Blutdruck zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wurde interventionell therapiert. Bei diesem Patienten lagen zusätzlich eine KHK, pAVK, cAVK, Aortensklerose und ein Schlafapnoesyndrom vor und er wurde mit drei antihypertensiven Wirkstoffklassen therapiert. Nach Intervention konnte die Nierenfunktion von einem KDIGO Stadium 3a auf Stadium 2 gebessert werden und der Blutdruck blieb stabil. Im Einzelfall kann also eine Revaskularisierung bei asymptomatischer bilateraler Nierenarterienstenose erfolgreich sein.

„Eine perkutane Revaskularisierung kann bei dem Vorliegen einer Nierenarterienstenose und absoluten Unverträglichkeit von Hemmern des RAS Systems oder akutem Nierenversagen unter Hemmern des RAS Systems auch bei unilateraler Stenose erwogen werden.“⁷³

Des Weiteren empfehlen die aktuellen Leitlinien eine Revaskularisierung bei Unverträglichkeit von Renin-Angiotensin-Hemmstoffen⁶⁸. Eine Unverträglichkeit von Angiotensin-II-Rezeptor - Subtyp-1-Antagonisten ist nicht aus den vorhandenen Daten dieser Untersuchung analysierbar. Die Symptome einer Medikamentenunverträglichkeit

könnten zum einen vor der Diagnose und Erstvorstellung bereits aufgetreten sein oder während der Behandlung zu einer Änderung der Medikation geführt haben.

„Eine perkutane Revaskularisierung kann bei Vorliegen einer resistenten Hypertonie (> 3 Medikamente inkl. RAS Hemmer und Diuretikum) und Blutdruck Stadium II (> 160 mmHg systolisch oder > 100 mmHg diastolisch) oder maligner Hypertonie auch bei unilateralen Stenosen erwogen werden.“⁷³

Eine resistente Hypertonie und ein Blutdruck von mindestens 160 mmHg systolisch lagen in unserer Untersuchung bei insgesamt 33 Patienten vor. Davon wurden 11 Patienten rein medikamentös und 22 Patienten interventionell therapiert. Das zeigt, dass die Mehrzahl der Patienten mit den o.g. Charakteristika, bei denen den Leitlinien zufolge eine Revaskularisierung erwogen werden kann, auch tatsächlich interventionell therapiert wurde. Von den 11 initial rein medikamentös therapierten Patienten wurden vier Patienten nach einem und drei Jahren reevaluiert und erhielten im Verlauf eine Revaskularisierung der Nierenarterienstenosen. Bei weiteren drei Patienten folgten andere interventionelle Eingriffe: an der Aorta wegen eines Bauchaortenaneurysmas, ein Aortenklappenersatz und eine Stenteinlage bei pAVK. Insgesamt fand sich bei dieser Gruppe der rein medikamentös therapierten Patienten mit resistenter Hypertonie und mindestens drei antihypertensiver Wirkstoffklassen eine eingeschränkte Nierenfunktion zwischen den Kategorien CKD 2 bis 4 nach KDIGO.

Bei 19 der 22 interventionell behandelten Patienten zeigte sich nach einem Jahr eine Besserung des Blutdrucks um eine Kategorie. Bei 9 der 22 interventionell therapierten Patienten mit resistenter Hypertonie und einem systolischen Blutdruck von mindestens 160 mmHg konnte die Anzahl antihypertensiver Wirkstoffklassen nach einem Jahr reduziert werden.

Bei Patienten mit FMD und renovaskulärer Hypertonie ist eine Revaskularisierung mittels Ballonangioplastie eine Klasse I Evidenzgrad B Empfehlung der ACC/AHA - Leitlinienempfehlungen¹⁷⁸.

In dieser retrospektiven Analyse wurden von 17 Patienten mit FMD 13 Patienten (76%) interventionell therapiert. Hierbei zeigte sich in beiden Therapiegruppen bei etwa der Hälfte der Patienten eine Besserung des systolischen Blutdrucks. In der

Interventionsgruppe sank der Blutdruck um mindestens eine Kategorie bei 62% (8) der Patienten, in der rein medikamentös behandelten Gruppe sank der Blutdruck bei 50% (2) der Patienten. Eine Reduktion der Antihypertensiva wurde selten erreicht, dies gelang bei drei Patienten (23%) der Interventionsgruppe und bei nur einem Patienten (25%) der rein medikamentös therapierten Patienten mit FMD.

4.3 Methodenkritik

Wie bei allen retrospektiven Studiendesigns ist die Qualität der Ergebnisse von den zur Verfügung stehenden Daten abhängig. Die spezifischen Gründe, warum Patienten der einen oder anderen Therapie zugeführt wurden, sind retrospektiv nicht eruierbar. Wichtige Parameter, die zu dieser Entscheidung geführt haben könnten, sind nicht eindeutig zu erfassen. Da sich die Informationen hauptsächlich aus den Arztbriefen speisten, konnten zum Beispiel die klinischen Symptome, die zu einer Vorstellung am Universitätsklinikum Düsseldorf geführt haben, nicht verlässlich erfasst werden.

Die erhobenen Daten „zum Zeitpunkt der Erstvorstellung“ sind nicht zwangsläufig mit Ausgangswerten zu Therapiebeginn gleichzusetzen. Möglicherweise wurden die Patienten bereits zuvor ambulant therapiert. Wie lange ein Hypertonus bestand und wie ausgeprägt er war oder ob bereits andere, frustrane medikamentöse Therapieversuche oder medikamentöse Unverträglichkeiten bestanden, ist retrospektiv allein aus den Patientenakten nicht nachvollziehbar. Dabei sind diese Informationen für eine Therapieentscheidung wegweisend.

Die Fallzahl dieser Analyse ist mit 121 Patienten eher gering. Dies lag an einer hohen Ausschlussquote durch fehlende Parameter.

Wir erfassten die beschriebenen Parameter zu den definierten Zeitpunkten „zum Zeitpunkt der Erstvorstellung“, „ein- und drei Jahre nach Erstvorstellung“, da diese Werte aufgrund des Einbestellungs - Algorithmus bei den eingeschlossenen Patienten annähernd vollständig und vergleichbar vorlagen. Diese Auswertung ist jedoch durch andere Faktoren störanfällig, denn eine einzelne Blutdruckmessung ein Jahr nach Intervention kann durch viele andere zwischenzeitliche Begebenheiten beeinflusst worden sein. Ein Vergleich zum Beispiel der sonographischen Werte und Blutdruckdaten unmittelbar vor und an einem festgesetzten Zeitpunkt kurzfristig nach der Intervention könnte zu einem höheren Aussagegehalt führen. Hieran schließt sich die Kritik an, dass eine Auswertung aufgrund von einmalig erhobenen Blutdruckwerten nicht sehr verlässlich ist. Unser ursprüngliches Ziel war es, die 24 - Stunden Langzeitblutdruckwerte in die Analyse einzuschließen, jedoch lagen diese Messwerte bei weniger als der Hälfte der Patienten vor.

Eine mögliche Ungenauigkeit in der Anzahl der Hypercholesterinämiepatienten kann sich daraus ergeben haben, dass alle Patienten mit Statintherapie zu Hypercholesterinämie gezählt wurden, jedoch wäre es auch möglich, dass Statine zur prophylaktischen Therapie bei KHK eingesetzt wurden.

Ein methodischer Mangel, der bei zukünftigen, an dieses Design angelehnten Studien behoben werden könnte, ist die Erfassung der genauen Dosierung der Blutdruckmedikamente. Ob die Patienten bereits mit einer definierten Tagesdosis (*Defined Daily Dose*) therapiert wurden, und ob die Dosierung in der rein medikamentös therapierten Gruppe im Beobachtungszeitraum gesteigert werden musste, oder die Dosierung in der medikamentös und interventionell therapierten Gruppe im Beobachtungszeitraum gesenkt werden konnte, ist aus der alleinigen Analyse der Anzahl der antihypertensiven Wirkstoffklassen nicht ersichtlich. Die Erfassung und Auswertung der Dosis der verordneten Antihypertensiva könnte hier zusätzliche Effekte aufzeigen.

Zur Erfassung der Patienten mit Adipositas wurde hier der BMI gewählt, da diese Angabe häufig in den Aufnahmebögen zu finden war. Der aktuell vorzuziehende Bauchumfang in Zentimetern lag nur für eine geringe Anzahl von Patienten vor.

Eine sinnvolle Folgestudie könnte mit einem prospektiven Design erfolgen. Die Erfassung neu diagnostizierter Patienten mit renovaskulärer Hypertonie bei Nierenarterienstenose könnte mit dem Ausfüllen eines Fragebogens kombiniert werden, der wichtige Parameter enthält. Die Patienten sollten unmittelbar vor und zeitlich dicht nach dem Beginn der Behandlung untersucht werden. Zum Vergleich des Therapieerfolgs sollten 24 - Stunden Blutdruckmessungen erfolgen. In festgelegten Abständen sollte eine Wiedervorstellung stattfinden, die eine erneute Blutdruckmessung, sonographische Untersuchung sowie Erfassung der antihypertensiven Medikamente beinhaltet.

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2224-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
2. Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. *J Hum Hypertens* 2015;29(4):247-53. doi: 10.1038/jhh.2014.82
3. Derkx FH, Schalekamp MA. Renal artery stenosis and hypertension. *Lancet* 1994;344(8917):237-9.
4. Debus ES, Gross-Fengels W. Operative und interventionelle Gefäßmedizin: Springer Berlin Heidelberg 2012.
5. Radermacher J. Rationales Vorgehen bei Nierenarterienstenose. *Nephrologe* 2014;9(5):357-63. doi: 10.1007/s11560-014-0873-1
6. Weber BR, Dieter RS. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:169-81. doi: 10.2147/IJNRD.S40175
7. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002;36(3):443-51.
8. Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann L, et al. Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus--an autopsy study. *J Intern Med* 1991;229(6):489-92.
9. Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, et al. Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998;136(5):913-8. [published Online First: 1998/11/13]
10. Kalra PA. Renal revascularization for heart failure in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;25(3):661-63. doi: 10.1093/ndt/gfq026
11. Textor SC, Wilcox CS. Renal Artery Stenosis: A Common, Treatable Cause of Renal Failure? *Annu Rev Med* 2001;52(1):421-42. doi: doi:10.1146/annurev.med.52.1.421
12. Imanishi M, Akabane S, Takamiya M, et al. Critical Degree of Renal Arterial Stenosis That Causes Hypertension in Dogs. *Angiology* 1992;43(10):833-42. doi: 10.1177/000331979204301006
13. Glodny B GDE. John Loesch, Discoverer of Renovascular Hypertension, and Harry Goldblatt: Two Great Pioneers in Circulation Research. *Ann Intern Med* 2006;144:286-95.

14. 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(3):347-79.
15. Tigerstedt R, Bergman PQ. Niere und Kreislauf1. *Skand Arch Physiol* 1898;8(1):223-71. doi: 10.1111/j.1748-1716.1898.tb00272.x
16. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*: Thieme 2014.
17. Szttechman D, Czarzasta K, Cudnoch-Jedrzejewska A, et al. Aldosterone and mineralocorticoid receptors in regulation of the cardiovascular system and pathological remodelling of the heart and arteries. *J Physiol Pharmacol* 2018;69(6) doi: 10.26402/jpp.2018.6.01 [published Online First: 2019/03/23]
18. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery,* Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *J Am Coll Cardiol* 2006;47(6):e1-e192. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.02.024>
19. Favreau F, Zhu XY, Krier JD, et al. Revascularization of swine renal artery stenosis improves renal function but not the changes in vascular structure. *Kidney Int* 2010;78(11):1110-8. doi: 10.1038/ki.2010.142 [published Online First: 2010/05/14]
20. Hilgers KF, Hartner A, Porst M, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage infiltration in hypertensive kidney injury. *Kidney Int* 2000;58(6):2408-19. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00424.x>
21. Safian RD, Textor, S. C. Renal-Artery Stenosis (Medical Progress- Review Article). *N Engl J Med* 2001;344(6):12.
22. Gimbrone MA, Jr., García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/circresaha.115.306301 [published Online First: 2016/02/20]
23. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, et al. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:28. doi: 10.1186/1750-1172-2-28
24. Alimi Y, Mercier C, Pellissier JF, et al. Fibromuscular disease of the renal artery: a new histopathologic classification. *Ann Vasc Surg* 1992;6(3):220-4. doi: 10.1007/BF02000266
25. Weber BR, Dieter RS. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:169-81. doi: 10.2147/IJNRD.S40175

26. Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, et al. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1996;9(11):1055-61.
27. Tollefson DFJ, Ernst CB. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. *Journal of Vascular Surgery* 1991;14(3):327-31. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0741-5214\(91\)90084-8](http://dx.doi.org/10.1016/0741-5214(91)90084-8)
28. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998;98(25):2866-72.
29. Dean RH, Kieffer RW, Smith BM, et al. Renovascular hypertension: anatomic and renal function changes during drug therapy. *Arch Surg* 1981;116(11):1408-15.
30. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The Effect of Balloon Angioplasty on Hypertension in Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. *New England Journal of Medicine* 2000;342(14):1007-14. doi: doi:10.1056/NEJM200004063421403
31. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, et al. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 1998;53(3):735-42. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00805.x
32. Persu A, Touze E, Mousseaux E, et al. Diagnosis and management of fibromuscular dysplasia: an expert consensus. *Eur J Clin Invest* 2012;42(3):338-47. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02577.x
33. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984;11(3):383-92.
34. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005;68(1):293-301. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00406.x
35. Schmieder RE. Hypertoniebedingte Endorganschäden. *Dtsch Arztebl International* 2010;107(49):866-73. doi: 10.3238/arztebl.2010.0866
36. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976;295(7):369-77. doi: 10.1056/NEJM197608122950707
37. Tabas I, Garcia-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol* 2015;209(1):13-22. doi: 10.1083/jcb.201412052
38. Clarkson TB, Prichard RW, Morgan TM, et al. Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates. *JAMA* 1994;271(4):289-94.

39. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316(22):1371-5. doi: 10.1056/NEJM198705283162204
40. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13.
41. Gaber E. Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut 2011:DF-1.7 %,,œ" 553 0 obj <</Linearized 1/L 3046603/O 555/E 728685/N 54/T 5513/H [552 928]>> endobj 574 0 obj <</DecodeParms<</Columns 5/Predictor 12>>/Filter/FlateDecode/ID[<F1BC79C96AAE994997B8264FC940E2C4 ><FCB8ACEBBAD44EF892C829044D411E0E>]/Index[553 60]/Info 552 0 R/Length 116/Prev 5514/Root 554 0 R/Size 613/Type/XRef/W[1 3 1]>>stream hfibbd` ``b``> "ô¶Çl& ...6 Dr
42. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012: European Heart Network European Society of Cardiology 2012.
43. Chen X, Wen W, Anstey KJ, et al. Prevalence, incidence, and risk factors of lacunar infarcts in a community sample. *Neurology* 2009;73(4):266-72. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aa52ea
44. Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000;14(10-11):597-604.
45. Schwab J, Schneider MP, Pauschinger M, et al. [Hypertension and diastolic dysfunction]. *MMW Fortschr Med* 2009;151(23):41-3.
46. Schmieder RE, Langenfeld MR, Friedrich A, et al. Angiotensin II related to sodium excretion modulates left ventricular structure in human essential hypertension. *Circulation* 1996;94(6):1304-9.
47. 2012 K. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;3(1)
48. (Hrsg) UK. Nephrologie - Pathophysiologie, Klinik, Nierenersatzverfahren. *Thieme* 2008;5 Auflage
49. Brunner HR, Kirshman JD, Sealey JE, et al. Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms. *Science* 1971;174(4016):1344-6.
50. Segerer K, Wanner C. Niere und Ableitende Harnwege. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2014.
51. Rettig R, Folberth C, Kopf D, et al. Role of the Kidney in the Pathogenesis of Primary Hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 1990;12(6):957-1002. doi: 10.3109/10641969009073513

52. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, et al. Global risk stratification in primary hypertension: the role of the kidney. *J Hypertens* 2008;26(3):427-32. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f35c79
53. de Zeeuw D, Parving H-H, Henning RH. Microalbuminuria as an Early Marker for Cardiovascular Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006;17(8):2100-05. doi: 10.1681/asn.2006050517
54. Textor SC, Greco BA. CHAPTER 37 - Renovascular Hypertension and Ischemic Renal Disease. In: Feehally JFJJ, ed. *Comprehensive Clinical Nephrology (Fourth Edition)*. Philadelphia: Mosby 2010:451-68.
55. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):1974-82. doi: 10.1097/01.ASN.0000133699.97353.24
56. 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(6):1066-72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171405
57. Morgado E, Neves PL. Hypertension and Chronic Kidney Disease: Cause and Consequence – Therapeutic Considerations: InTech 2012.
58. Lerman LO, Nath KA, Rodriguez-Porcel M, et al. Increased Oxidative Stress in Experimental Renovascular Hypertension. *Hypertension* 2001;37(2):541-46. doi: 10.1161/01.hyp.37.2.541
59. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP, et al. Mechanisms of Renal Structural Alterations in Combined Hypercholesterolemia and Renal Artery Stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(7):1295-301. doi: 10.1161/01.atv.0000077477.40824.52
60. Shanley PF. The pathology of chronic renal ischemia. *Semin Nephrol* 1996;16(1):21-32. [published Online First: 1996/01/01]
61. Nath KA, Croatt AJ, Haggard JJ, et al. Renal response to repetitive exposure to heme proteins: Chronic injury induced by an acute insult. *Kidney Int* 2015;57(6):2423-33. [published Online First: June 2000]
62. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 1985;249(3):F324.
63. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The Progression of Renal Disease. *New England Journal of Medicine* 1988;318(25):1657-66. doi: doi:10.1056/NEJM198806233182505
64. Wright JR, Shurrab AaE, Cheung C, et al. A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39(6):1153-61. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.33384>

65. Novick AC, Textor SC, Bodie B, et al. Revascularization to preserve renal function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Urol Clin North Am* 1984;11(3):477-90. [published Online First: 1984/08/01]
66. Bloch MJ, Trost DW, Pickering TG, et al. Prevention of recurrent pulmonary edema in patients with bilateral renovascular disease through renal artery stent placement. *Am J Hypertens* 1999;12(1 Pt 1):1-7.
67. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering Syndrome. *Eur Heart J* 2011;32(18):2231-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehr056
68. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
69. AWMF. Leitlinie
Nierenarterienstenose_Radiologische_Diagnostik_und_Therapie. 2009
70. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127(13):1425-43. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828b82aa
71. Olin JW, Melia M, Young JR, et al. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 1990;88(1N):46N-51N.
72. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004;141(9):674-82; discussion 82.
73. A. Oberhuber OV, J. Radermacher, L.C. Rump, G.M. Richter, E.U. Nitzsche, T. Hupp. Leitlinie - S2K Erkrankungen der Nierenarterie. 2018
74. van de Ven PJ, Beutler JJ, Kaatee R, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int* 1998;53(4):986-93. doi: 10.1111/j.1523-1755.1998.00840.x
75. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, et al. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med* 1983;308(7):373-6. doi: 10.1056/NEJM198302173080706
76. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008;156(3):549-55. doi: 10.1016/j.ahj.2008.05.013

77. Ness GC, Zhao Z, Lopez D. Inhibitors of Cholesterol Biosynthesis Increase Hepatic Low-Density Lipoprotein Receptor Protein Degradation. *Arch Biochem Biophys* 1996;325(2):242-48. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/abbi.1996.0030>
78. Undas A, Brummel KE, Musial J, et al. Simvastatin Depresses Blood Clotting by Inhibiting Activation of Prothrombin, Factor V, and Factor XIII and by Enhancing Factor Va Inactivation. *Circulation* 2001;103(18):2248-53. doi: 10.1161/01.cir.103.18.2248
79. Szczeklik A, Musiał J, Undas A, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(5):1286-93. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00023-6
80. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(5):1294-304. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00018-2
81. Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992;64(4):196-201. doi: 10.1007/bf01696223
82. Bellosta S, Via D, Canavesi M, et al. HMG-CoA Reductase Inhibitors Reduce MMP-9 Secretion by Macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(11):1671-78. doi: 10.1161/01.atv.18.11.1671
83. Eto M, Kozai T, Cosentino F, et al. Statin Prevents Tissue Factor Expression in Human Endothelial Cells. *Role of Rho/Rho-Kinase and Akt Pathways* 2002;105(15):1756-59. doi: 10.1161/01.cir.0000015465.73933.3b
84. Sellke FW, Armstrong ML, Harrison DG. Endothelium-dependent vascular relaxation is abnormal in the coronary microcirculation of atherosclerotic primates. *Circulation* 1990;81(5):1586-93. doi: 10.1161/01.cir.81.5.1586
85. Vergnani L, Hatric S, Ricci F, et al. Effect of Native and Oxidized Low-Density Lipoprotein on Endothelial Nitric Oxide and Superoxide Production. <http://www3.org/1999/xhtml> class="subtitle">Key Role of |-Arginine Availability</div> 2000;101(11):1261-66. doi: 10.1161/01.cir.101.11.1261
86. John S, Schlaich M, Langenfeld M, et al. Increased Bioavailability of Nitric Oxide After Lipid-Lowering Therapy in Hypercholesterolemic Patients. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study 1998;98(3):211-16. doi: 10.1161/01.cir.98.3.211
87. Cheung CM, Patel A, Shaheen N, et al. The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. *Nephron Clin Pract* 2007;107(2):c35-42. doi: 10.1159/000107552

88. Chade AR, Zhu X, Mushin OP, et al. Simvastatin promotes angiogenesis and prevents microvascular remodeling in chronic renal ischemia. *FASEB J* 2006;20(10):1706-8. doi: 10.1096/fj.05-5680fje
89. Chade AR, Zhu XY, Grande JP, et al. Simvastatin abates development of renal fibrosis in experimental renovascular disease. *Journal of hypertension* 2008;26(8):1651-60. doi: 10.1097/HJH.0b013e328302833a
90. Zhu XY, Daghini E, Chade AR, et al. Simvastatin prevents coronary microvascular remodeling in renovascular hypertensive pigs. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(4):1209-17. doi: 10.1681/ASN.2006090976
91. Lavi R, Zhu XY, Chade AR, et al. Simvastatin decreases endothelial progenitor cell apoptosis in the kidney of hypertensive hypercholesterolemic pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(5):976-83. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.201475
92. Khong TK, Missouriis CG, Belli AM, et al. Regression of atherosclerotic renal artery stenosis with aggressive lipid lowering therapy. *J Hum Hypertens* 2001;15(6):431-3. doi: 10.1038/sj.jhh.1001196
93. Byington RP, Furberg CD, Crouse JR, 3rd, et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995;76(9):54C-59C.
94. Duffield RG, Lewis B, Miller NE, et al. Treatment of hyperlipidaemia retards progression of symptomatic femoral atherosclerosis. A randomised controlled trial. *Lancet* 1983;2(8351):639-42.
95. Hackam DG, Wu F, Li P, et al. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011;32(5):598-610. doi: 10.1093/eurheartj/ehq452
96. Fogarty TJ, Daily PO, Shumway NE, et al. Experience with balloon catheter technique for arterial embolectomy. *The American Journal of Surgery* 1971;122(2):231-37. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610\(71\)90323-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610(71)90323-0)
97. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. *Circulation* 1964;30:654-70.
98. Gruntzig A, Kuhlmann U, Vetter W, et al. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal-artery stenosis. *Lancet* 1978;1(8068):801-2.
99. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Santos R, et al. Primary renal artery stenting: characteristics and outcomes after 363 procedures. *Am Heart J* 2001;142(2):314-23. doi: 10.1067/mhj.2001.116958
100. Gill KS, Fowler RC. Atherosclerotic renal arterial stenosis: clinical outcomes of stent placement for hypertension and renal failure. *Radiology* 2003;226(3):821-6. doi: 10.1148/radiol.2263011244

101. Galaria, II, Surowiec SM, Rhodes JM, et al. Percutaneous and open renal revascularizations have equivalent long-term functional outcomes. *Ann Vasc Surg* 2005;19(2):218-28. doi: 10.1007/s10016-004-0165-8
102. de Fraissinette B, Garcier JM, Dieu V, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of dysplastic stenoses of the renal artery: results on 70 adults. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26(1):46-51. doi: 10.1007/s00270-002-1797-0
103. Weibull H, Bergqvist D, Bergentz S-E, et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: A prospective randomized study. *Journal of vascular surgery* 1993;18(5):841-52.
104. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361(20):1953-62. doi: 10.1056/NEJMoa0905368
105. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. *New England Journal of Medicine* 2014;370(1):13-22. doi: doi:10.1056/NEJMoa1310753
106. Jenks SYSECBR. Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery sclerosis (Review). *The cochrane library* 2014
107. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129(25 suppl 2):S102-S38. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
108. the Tffmoaho, (ESC) ESoHEaotESoC. ESC Pocket-Leitlinien Arterielle Hypertonie. 2014
109. WHO. 10 facts on obesity <http://www.who.int>; WHO; 2014 [Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/> accessed 02.05.2016 2016.
110. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
111. Grubb A, Horio M, Hansson L-O, et al. Generation of a New Cystatin C–Based Estimating Equation for Glomerular Filtration Rate by Use of 7 Assays Standardized to the International Calibrator. *Clin Chem* 2014;60(7):974-86. doi: 10.1373/clinchem.2013.220707
112. Kawarada O, Yokoi Y, Takemoto K, et al. The performance of renal duplex ultrasonography for the detection of hemodynamically significant renal artery stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68(2):311-18. doi: 10.1002/ccd.20837

113. Krumme B, Blum U, Schwertfeger E, et al. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996;50(4):1288-92. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1996.440>
114. Radermacher J, Chavan A, Schaffer J, et al. Detection of significant renal artery stenosis with color Doppler sonography: combining extrarenal and intrarenal approaches to minimize technical failure. *Clin Nephrol* 2000;53(5):333-43.
115. Hofer M, Hofer M. FKDS-Kursbuch : ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die farbkodierte Duplexsonographie und Echokardiographie 1999.
116. Parolini C, Noce A, Staffolani E, et al. Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology* 2009;252(3):888-96. doi: 10.1148/radiol.2523080351
117. Saeed A, Bergstrom G, Zachrisson K, et al. Accuracy of colour duplex sonography for the diagnosis of renal artery stenosis. *Journal of hypertension* 2009;27(8):1690-6. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832c417d
118. Zeller T, Frank U, Spath M, et al. Farbduplexsonographische Darstellbarkeit von Nierenarterien und Erkennung hämodynamisch relevanter Nierenarterienstenosen. *Ultraschall Med* 2001;22(3):116-21. doi: 10.1055/s-2001-15287
119. Krumme B. Duplexsonografie der Nieren und Nierenarterien Vortrag. 2009
120. Dichtel LE, Gurevich D, Rifkin B, et al. Renal artery revascularization in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: conservative management versus renal artery stenting. *Clin Nephrol* 2010;74(2):113-22. [published Online First: 2010/07/16]
121. Alhadad A, Mattiasson I, Ivancev K, et al. Predictors of long-term beneficial effects on blood pressure after percutaneous transluminal renal angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis. *Int Angiol* 2009;28(2):106-12. [published Online First: 2009/04/16]
122. Cognet F, Garcier J-M, Dransart M, et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty in atheroma with renal failure: long-term outcomes in 99 patients. *Eur Radiol* 2001;11(12):2524-30. doi: 10.1007/s003300100862
123. Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RS, et al. Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet* 1997;349(9059):1133-6.
124. Leertouwer TC, Derkx FH, Pattynama PM, et al. Functional effects of renal artery stent placement on treated and contralateral kidneys. *Kidney Int* 2002;62(2):574-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00456.x

125. Coen G, Calabria S, Lai S, et al. Atherosclerotic ischemic renal disease. Diagnosis and prevalence in an hypertensive and/or uremic elderly population. *BMC Nephrol* 2003;4:2.
126. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998;31(3):823-9.
127. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, et al. Efficacy of Revascularization For Renal Artery Stenosis Caused by Fibromuscular Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 2010;56(3):525-32. doi: 10.1161/hypertensionaha.110.152918
128. Bax L, Woittiez AJ, 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(12):840-8, W150-1.
129. Caielli P, Frigo AC, Pengo MF, et al. Treatment of atherosclerotic renovascular hypertension: review of observational studies and a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2015;30(4):541-53. doi: 10.1093/ndt/gfu072
130. Lampert T, von der Lippe E, Muters S. [Prevalence of smoking in the adult population of Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(5-6):802-8. doi: 10.1007/s00103-013-1698-1
131. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The atherosclerosis risk in communities (aric) study. *JAMA* 1998;279(2):119-24. doi: 10.1001/jama.279.2.119
132. Gößwald A, Lange M, Kamtsiuris P, et al. DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. 2012.
<http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?id=3055>
 urn:nbn:de:0257-10031425 (accessed published on edoc: 2013-06-10T12:11:00Z
 access: 2016-07-21T13:30:54Z).
133. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *Journal of hypertension* 2009;27(7):1333-40. doi: 10.1097/HJH.0b013e328329bbf4
134. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010": Robert Koch-Institut, 2012.
135. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and

- 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet* 2013;382(9901):1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0
136. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-24. doi: 10.1001/jama.286.11.1317
137. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):136-43. doi: 10.1513/pats.200709-155MG
138. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-5. doi: 10.1056/NEJM199304293281704
139. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(9):1217-39. [published Online First: 2002/05/07]
140. van Jaarsveld B, Krijnen P, Bartelink A, et al. The Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative (DRASTIC) Study: rationale, design and inclusion data. *J Hypertens Suppl* 1998;16(6):S21-7.
141. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(4):244-52.
142. Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998;12(5):329-35.
143. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, et al. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003;114(1):44-50. [published Online First: 2003/02/01]
144. Chábová V, Schirger A, Stanson AW, et al. Outcomes of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis Managed Without Revascularization. *Mayo Clin Proc* 2000;75(5):437-44. doi: <http://dx.doi.org/10.4065/75.5.437>
145. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 1993;118(9):712-9.
146. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease. *European Heart Journal* 2011;2851-2906.
147. Bates MC, Campbell JE, Stone PA, et al. Factors affecting long-term survival following renal artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69(7):1037-43. doi: 10.1002/ccd.21121

148. Bavry AA, Kapadia SR, Bhatt DL, et al. Renal artery revascularization: updated meta-analysis with the CORAL trial. *JAMA Intern Med* 2014;174(11):1849-51. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4332
149. Zhu Y, Ren J, Ma X, et al. Percutaneous Revascularization for Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Vasc Surg* 2015;29(7):1457-67. doi: 10.1016/j.avsg.2015.06.062
150. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010;5(6):1003-09. doi: 10.2215/CJN.06870909
151. Eirin A, Li Z, Zhang X, et al. A Mitochondrial Permeability Transition Pore Inhibitor Improves Renal Outcomes After Revascularization in Experimental Atherosclerotic Renal Artery Stenosis. *Hypertension* 2012;60(5):1242-49. doi: 10.1161/hypertensionaha.112.199919
152. Campieri C, Giudicissi A, Dalmastrì V, et al. Significant Improvement of Renal Function after Correction of Critical Renal Artery Stenoses in Patients with Impaired Renal Function. *Nephron* 1996;74(1):243-44.
153. Dorros G, Jaff M, Mathiak L, et al. Multicenter Palmaz stent renal artery stenosis revascularization registry report: four-year follow-up of 1,058 successful patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55(2):182-8.
154. Isles CG, Robertson S, Hill D. Management of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten studies. *QJM* 1999;92(3):159-67. doi: 10.1093/qjmed/92.3.159
155. Tuttle KR, Chouinard RF, Webber JT, et al. Treatment of atherosclerotic ostial renal artery stenosis with the intravascular stent. *Am J Kidney Dis* 1998;32(4):611-22. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(98\)70025-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(98)70025-3)
156. Bush RL, Najibi S, MacDonald MJ, et al. Endovascular revascularization of renal artery stenosis: Technical and clinical results. *Journal of Vascular Surgery* 2001;33(5):1041-49. doi: <http://dx.doi.org/10.1067/mva.2001.111486>
157. Pattynama PM, Becker GJ, Brown J, et al. Percutaneous angioplasty for atherosclerotic renal artery disease: effect on renal function in azotemic patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994;17(3):143-6. [published Online First: 1994/05/01]
158. Tavernaraki K, N. Brontzos E. Vascular Wall Responses to Angioplasty and Stenting: Endothelial Injury, Neointimal Hyperplasia and the Process of Restenosis. *Vasc Dis Prev* 2006;3(3):211-15. doi: 10.2174/156727006778019158
159. Brontzos EN, Tavernaraki K, Gouliamos AD, et al. Systemic inflammatory response to renal artery percutaneous angioplasty with stent placement

and the risk for restenosis: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(2):186-91. doi: 10.1016/j.jvir.2008.10.024

160. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, et al. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation* 1998;98(3):224-33.
161. Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, et al. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(3):758-69.
162. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, et al. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):224-30.
163. Rundback JH, Sacks D, Kent KC, et al. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(9 Pt 2):S477-92.
164. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(14):1007-14. doi: 10.1056/NEJM200004063421403
165. Boateng FK, Greco BA. Renal Artery Stenosis: Prevalence of, Risk Factors for, and Management of In-Stent Stenosis. *Am J Kidney Dis* 2013;61(1):147-60. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.025>
166. Zeller T, Rastan A, Rothenpieler U, et al. Restenosis after stenting of atherosclerotic renal artery stenosis: is there a rationale for the use of drug-eluting stents? *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68(1):125-30. doi: 10.1002/ccd.20773
167. Pschyrembel W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Walter de Gruyter: Walter de Gruyter 2007.
168. Hsieh IC, Chen CC, Hsieh MJ, et al. Prognostic Impact of 9-Month High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels on Long-Term Clinical Outcomes and In-Stent Restenosis in Patients at 9 Months after Drug-Eluting Stent Implantation. *PLoS One* 2015;10(9):e0138512. doi: 10.1371/journal.pone.0138512
169. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;359(18):1897-908. doi: 10.1056/NEJMoa0707402
170. Schunkert H, Samani NJ. Elevated C-Reactive Protein in Atherosclerosis — Chicken or Egg? *New England Journal of Medicine* 2008;359(18):1953-55. doi: doi:10.1056/NEJMe0807235

171. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99(2):237-42.
172. Everett BM, Kurth T, Buring JE, et al. The relative strength of C-reactive protein and lipid levels as determinants of ischemic stroke compared with coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(11):2235-42. doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.030
173. Ridker PM. C-Reactive Protein and the Prediction of Cardiovascular Events Among Those at Intermediate Risk: Moving an Inflammatory Hypothesis Toward Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(21):2129-38. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.052>
174. Kornowski R, Hong MK, Virmani R, et al. Granulomatous 'foreign body reactions' contribute to exaggerated in-stent restenosis. *Coron Artery Dis* 1999;10(1):9-14.
175. Angioi M, Abdelmouttaleb I, Rodriguez RM, et al. Increased C-reactive protein levels in patients with in-stent restenosis and its implications. *Am J Cardiol* 2001;87(10):1189-93; A4.
176. Voiculescu A, Schmitz M, Plum J, et al. Duplex ultrasound and renin ratio predict treatment failure after revascularization for renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 2006;19(7):756-63. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.06.030
177. Bruno RM, Daghini E, Versari D, et al. Predictive role of renal resistive index for clinical outcome after revascularization in hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis: a monocentric observational study. *Cardiovasc Ultrasound* 2014;12:9-9. doi: 10.1186/1476-7120-12-9
178. American College of Cardiology F, American Heart Association Task F, Society for Cardiovascular A, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124(18):2020-45. doi: 10.1161/CIR.0b013e31822e80c3