

Skal patienter, der er under mistanke for at have renovaskulær hypertension, fortsat have udført nyrevenekateterisation med selektiv reninbestemmelse?

Afdelingslæge Jesper Graff, overlæge Søren Møller & overlæge Jan Lysgård Madsen

H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Fysiologisk/Nuklearmedicinsk Afdeling

Resumé

Introduktion: Renovaskulær hypertension (RH) er en potentielt kurabel tilstand. Nyrevenekateterisation med selektiv reninbestemmelse (NVK) har tidligere været en afgørende del af udredningen for udvælgelse af patienter til invasiv revaskulariserende terapi. Den diagnostiske fordel ved NVK er dog på det seneste blevet betvivlet. Formålet med dette arbejde var derfor at undersøge typen af iværksat terapi og dennes effekt på blodtrykket hos patienter, hvor NVK havde givet holdepunkter for RH.

Materiale og metoder: I en otteårig periode fandt man ved NVK holdepunkter for RH i 27 ud af 98 udførte undersøgelser. Det var muligt at foretage followup på 25 af disse, hvor de videre diagnostiske og terapeutiske procedurer samt blodtryk og antihypertensiv behandling blev registreret.

Resultater: Ti af de 25 patienter (40%) havde arteriosklerotisk betinget nyrearteriestenose og fik udført et revaskulariserende indgreb (gruppe 1). Af disse blev en helbredt, syv havde effekt af behandlingen, og hos to patienter var der usikker effekt. Syv patienter (28%) havde ensidig reninproducerende skrumpenyre og blev nefrektomeret (gruppe 2). Hos disse fandt man effekt hos fem patienter og usikker effekt hos to. Otte patienter (32%) fik alene ændret deres antihypertensive medicin (gruppe 3). Blodtrykket faldt signifikant i followupperioden i alle tre grupper. Ved slutningen af followupperioden havde tre af de ti patienter, der blev underkastet invasiv revaskulariserende terapi, to af de syv, der blev nefrektomeret, og tre af de otte, der alene fik ændret på deres antihypertensive medicin, fortsat hypertension.

Diskussion: Udsigten til helbredelse for RH er lav. NVK synes ikke at være ideel til identifikation af de patienter, der har gavn af invasiv terapi.

Renovaskulær hypertension (RH) forekommer hos mindre end 1% af hypertonicere i uselektede materialer. I mere selektede materialer stiger hyppigheden betydeligt. Således fandt man nyrearteriestenose (NAS) hos 34% af patienter med kronisk perifer iskæmi og hypertension [1]. Ætiologisk dominerer fibromuskulær dysplasi blandt yngre, hvorimod arteriosklerose er hyppigste ætiologi hos ældre. Tilstanden er potentielt kurabel. Tidligere tiders gode resultater af invasiv terapi

på NAS synes at være afløst af mindre positive resultater [2-5]. Dette kan til dels forklares ved en ændring i selektionen af patienter, dels ved at vores funktionelle undersøgelser ikke hidtil har haft tilstrækkelig prædiktiv styrke [6].

Ved svær NAS er perfusionstrykket nedsat, og den glomerulære filtration forsøges opretholdt ved vasokonstriktion af de efferente glomerulære arterioler, en proces der medieres af angiotensin II. Påvisning af et aktiveret renin-angiotensin-system (RAS) hos patienter, der er under mistanke for at have RH, synes derfor at være oplagt, idet revaskulariserende terapi kun burde bedre blodtryksregulationen i de tilfælde, hvor RAS forinden er aktiveret. Nyrevenekateterisation med bestemmelse af lateraliseringsgraden af reninsekretionen (NVK) har derfor tidligere været den afgørende undersøgelse til udvælgelse af de patienter, der ville have glæde af invasiv terapi. Undersøgelsen er dog på det seneste kommet i miskredit bl.a. på grund af mange falsk positive og falsk negative resultater [6, 7].

Formålet med dette studie var at analysere de iværksatte diagnostiske tiltag og det terapeutiske udfald hos patienter, hvor NVK havde givet holdepunkt for RH, og således søge at klarlægge, hvor effektiv NVK var til at udpege de patienter, der måtte have gavn af invasiv terapi.

Materiale og metoder

Studiepopulation

Fra den 1. januar 1995 til den 31. december 2002 blev der udført NVK på 98 patienter. Syvogtyve af de 98 patienter havde forhøjede koncentrationer af renin i nyreveneplasma (>36 ng/l) og en øget reninratio (nyrene/arteriekoncentration $>1,5$) og indgik i den videre retrospektive dataindsamling. To patienter måtte ekskluderes (en som følge af mors for invasiv terapi blev iværksat, en pga. tab af journaldata). Studiepopulationen bestod således af de resterende 25 patienter. Deres karakteristik fremgår af **Tabel 1**. Alle havde forud for NVK fået udført renografi og/eller captopril-renografi, hvorved man havde fået mistanke om RH.

Kateterisationsprocedure

Der blev anlagt kateter i begge nyreener via v. femoralis. Referenceblod til koncentrationsbestemmelse af renin i perifert plasma blev taget fra a. femoralis (21 patienter) eller fra en perifer vene (fire patienter). Patienterne forblev på deres vanlige antihypertensive medicin under undersøgelsen dog

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

med den undtagelse, at medicin, der vides at suppressere reninproduktionen (betablokkere), blev seponeret mindst tre uger før NVK.

Reninanalyse

Koncentrationen af renin i plasma blev bestemt som dobbeltbestemmelse med et tosidet radioimmunoassay.

Followup

Patienterne blev efter NVK videreudredt/behandlet på deres stamhospital. Ud fra den iværksatte terapi kunne patienterne inddeles i tre grupper: gruppe 1 bestående af ti patienter, der fik udført et revaskulariserende indgreb, gruppe 2 med syv patienter, der blev nefrektomeret, og gruppe 3 med otte patienter, der alene fik ændret deres antihypertensive medicin. Blodtryk og antihypertensiv medicin blev registreret fra journaler dels fra tidspunktet for ordinationen af renografien, dels fra den afsluttende kontrol efter invasiv terapi og/eller regulering af den antihypertensive terapi. Længden af followupperioden var fra et halvt år til fem år. En patient blev betragtet som helbredt, såfremt vedkommende var normotensiv (systolisk blodtryk (BT) ≤ 140 og diastolisk BT ≤ 90) og ikke havde taget antihypertensiv medicin et år efter iværksat invasiv terapi. Såfremt blodtrykket faldt på uændret antihypertensiv medicin og/eller blodtrykket fandtes uændret trods reduktion i antallet af antihypertensive medikamina, blev patienten betragtet som havende effekt af den iværksatte invasive terapi. Såfremt blodtryksniveauet var uændret eller faldt samtidig med, at patienten havde et øget behov for antihypertensiv medicin, blev effekten af den invasive terapi betragtet som usikker.

Statistik

Alle data er opgivet som median (spændvidde). Wilcoxon's rangsum-test blev anvendt til at teste forskelle mellem parrede data, og Kruskal-Wallis test blev anvendt til testning af forskelle mellem grupper af uparrede data. $p < 0,05$ blev anvendt som signifikansniveau.

Resultater

Femten patienter (60%) blev efter NVK primært angiograferet

Tabel 1. Kliniske patientkarakteristika.

Antal patienter inkluderet	25 (12 kvinder, 13 mænd)
Alder	59 år (33-75 år)
Blodtryk på henvisningstidspunkt	
systolisk	180 mmHg (129-275 mmHg)
diastolisk	100 mmHg (60-160 mmHg)
Blodtryk efter followup	
systolisk	145 mmHg (122-190 mmHg)
diastolisk	85 mmHg (60-100 mmHg)
Antal forskellige antihypertensive medikamina på henvisningstidspunktet	2 slags (1-4 slags)
Antal forskellige antihypertensive medikamina efter followup	2 slags (0-4 slags)

Data angivet som medianer (spændvidder).

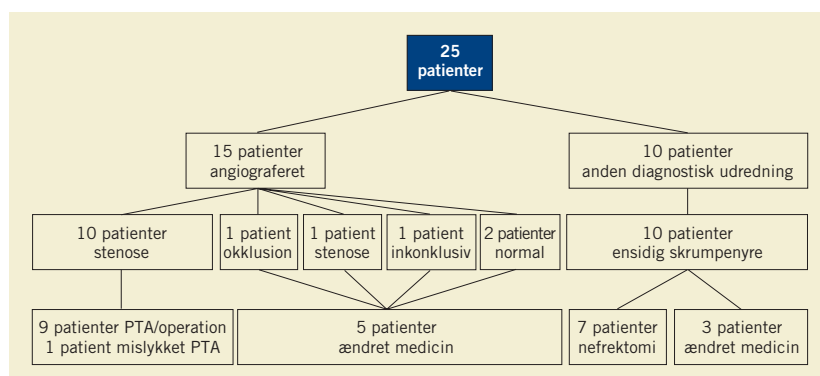
(Figur 1). Alle de påviste stenoser var arteriosklerotiske. De øvrige ti patienter (40%) blev diagnostisk udredt på anden vis: syv patienter heraf blev ved renografi fundet funktionelt ennyrede og blev efterfølgende nefrektomeret, de resterende tre patienter fik alene reguleret deres antihypertensive medicin.

Af de ti patienter, der undergik revaskulariserende terapi (gruppe 1), blev en helbredt, syv havde effekt af behandlingen, og to havde usikker effekt. Af de syv patienter, der blev nefrektomeret (gruppe 2), fandt man effekt hos fem og usikker effekt hos to. Figur 2 og Tabel 2 viser henholdsvis antallet af forskellige antihypertensive medikamina og blodtrykket før og efter followupperioden i de tre grupper. Der fandtes ingen forskel i blodtryk grupperne imellem, men blodtrykket faldt signifikant i followupperioden i alle tre grupper. Ved slutningen af followupperioden havde tre af patienterne i gruppe 1, to af patienterne i gruppe 2 og tre af patienterne i gruppe 3 fortsat hypertension.

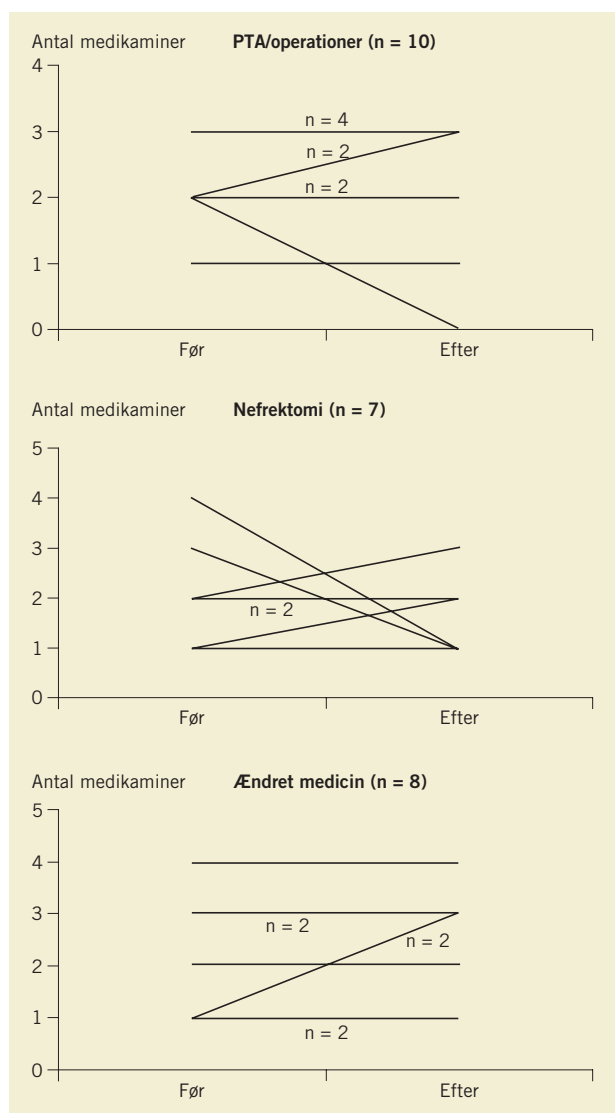
Diskussion

En forhen meget aktiv holdning, hvad angår den revaskulariserende behandling af NAS, er blevet afløst af en mere afventende strategi, hvor patienter primært behandles medikamentelt. Det angives, at den invasive terapi skal overvejes ved behandlingsrefraktær hypertension, recidiverende lungeødem, bilateral NAS, aftagende nyrefunktion og ved snæver

Figur 1. Udfaldet af den supplerende diagnostik og valget af iværksat terapi.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 2. Antallet af forskellige antihypertensive medikamina før og efter follow-upperioden i de tre grupper.

NAS hos ennyrede [8]. Formålet med dette arbejde var at undersøge, om den tidligere rejste kritik af NVK er velbegrunderet, eller om NVK fortsat skal være den centrale funktionsdiagnostiske undersøgelse inden evt. invasiv terapi.

I en otteårig periode fandt man 27 (28%) positive NVK. Femten patienter (60%) blev efterfølgende angiograferet, men kun hos de 12 (80%) kunne der påvises stenose/okklusion (alle på arteriosklerotisk basis), og ti af disse patienter blev invasivt behandlet. De patienter, der ikke blev angiograferet (ti patienter, 40%), fik ved supplerende undersøgelser påvist skrumpe-nyre (ætiologi ukendt), og de syv af disse patienter blev efterfølgende nefrektomeret.

Studiepopulationen kunne således opdeles i tre grupper: en gruppe på 40%, der blev invasivt behandlet for deres NAS, en gruppe på 28%, der blev nefrektomeret, og en gruppe på 32%, der alene fik ændret den medikamentelle antihyperten-

sive behandling. I alle tre grupper faldt blodtrykket signifikant i løbet af follow-upperioden, og blodtrykket var lige velreguleret ved follow-upperiodens slutning i de tre grupper (Tabel 2). Hvorvidt den forbedrede blodtryksregulation alene kan tilskrives den invasive terapi i de to af grupperne er usikkert, idet det bemærkes, at den forbedrede blodtryksregulation skete uden nogen sikker nedsættelse af den antihypertensive medicin (Figur 2), ligesom der heller ikke synes at være den store forskel i den antihypertensive medikamentelle behandling de tre grupper imellem (Figur 2). Skuffende nok blev kun en af de 17 patienter (6%), der fik foretaget et invasivt indgreb (gruppe 1 + 2), helbredt for hypertension. Dette er i overensstemmelse med resultaterne fra *Hasbak et al's* arbejde [7].

En af årsagerne til nærværende arbejdes skuffende resultat kan være en ændring i den kliniske selektion af patienter, der udredtes for RH. Således var det tidligere overvejende yngre med kort hypertensionsvarighed og patienter med svær hypertension, der blev udredt. I et sådant materiale vil man finde en høj frekvens af patienter med fibromuskulær dysplasi, og disse patienter har en større chance for helbredelse end patienter med arteriosklerotisk betinget NAS. I dag er det en anderledes inhomogen gruppe, der henvises til udredning: Flere ældre med mangeårig hypertension og ofte universel arteriosklerose. Når hypertensionen har stået på gennem længere tid, optræder der strukturelle forandringer i nyrenes små arterier dels distalt for nyrearteriestenosen og dels i den kontralaterale nyre [9, 10]. Disse forandringer er ikke reversible, og i denne sene fase af en ensidig NAS er hypertensionen derfor kronisk og refraktær for revaskulariserende indgreb [11]. Dette kan til dels forklare den manglende effekt af den invasive behandling. Herudover har en del af de ældre patienter, vi i dag ser, formentlig haft essentiel hypertension i en år-række forud for, at de fik NAS. Når stenosen bliver hæmodynamisk betydende, aktiveres RAS. Disse patienter vil, når de får udført NVK, blive klassificeret som havende RH, men de vil naturligvis fortsat have en vis grad af hypertension trods veludført revaskularisering [12].

For at undgå falsk negative undersøgelsesresultater blev medicin, der vides at suppressere reninproduktionen, seponeret før NVK. I øvrigt forblev patienterne på deres vanlige medicin under undersøgelsen. Teoretisk burde anvendelse af farmaka, der aktiverer reninsystemet, yderligere forstærke forskellen i reninproduktion mellem henholdsvis nyren med hæmodynamisk betydende NAS og den kontralaterale nyre. Dette kan naturligvis have øget antallet af falsk positive resultater og kan måske forklare den noget højere frekvens af falsk positive resultater i dette arbejde end i *Hasbak et al's* arbejde [7].

Med vores nuværende selektion af patienter har det endvidere været anført, at NVK giver mange falsk negative resultater og dermed lav prædiktiv værdi af den negative test [6]. Ved hæmodynamisk betydende NAS aktiveres RAS, men plasma-renin-aktiviteten aftager tilsyneladende med tiden

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 2. Blodtryk ved start og slut af followupperioden.

	PTA/operation (n = 10)	Nefrektomi (n = 7)	Ændret medicin (n = 8)	p
Systolisk blodtryk før	178 mmHg (140-213 mmHg) p = 0,004	180 mmHg (131-260 mmHg) p = 0,047	185 mmHg (129-275 mmHg) p = 0,031	p = 0,83
Systolisk blodtryk efter	143 mmHg (122-170 mmHg)	150 mmHg (130-190 mmHg)	145 mmHg (129-180 mmHg)	p = 0,49
Diastolisk blodtryk før	100 mmHg (80-117 mmHg) p = 0,004	100 mmHg (85-160 mmHg) p = 0,016	105 mmHg (60-150 mmHg) p = 0,031	p = 0,63
Diastolisk blodtryk efter	83 mmHg (70-95 mmHg)	85 mmHg (80-100 mmHg)	88 mmHg (60-90 mmHg)	p = 0,86

Data angivet som medianer (spændvidder).
PTA = perkutan transluminal angioplastik.

[12, 13]. Dette forklarer formentlig den ringe værdi af reninmåling til identifikation af patienter med RH, såfremt hypertensionen har stået på i en længere periode. Da vi ikke har fulgt de patienter, hvor NVK ikke gav holdepunkter for RH, og da disse patienter næppe efterfølgende er blevet angiograferet, muliggør dette arbejde ikke en vurdering af antallet af falsk negative resultater eller beregning af den prædiktive værdi af et negativt testresultat.

Trods NVK's høje sensitivitet (95%) og specificitet (75%) samt høje positive (98%) og negative (82%) prædiktive værdi med hensyn til identifikation af hæmodynamisk betydende NAS [14] synes NVK ikke at være ideel til at finde de hypertensionspatienter, der vil have gavn af revaskulariserende terapi. Såfremt der ikke ændres på selektionen af de patienter, der får udført NVK, synes det rimeligt at overveje en anden udredning. I stedet har renografi med og uden brug af *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hæmmer været foreslået. Således synes den prædiktive værdi at være høj med henblik på respons på invasiv revaskulariserende terapi, såfremt der ved renografi med ACE-hæmmer findes et fald i funktionsforholdet på den stenotiske nyre på mindst fem procentpoint i forhold til udgangsværdien (renografi uden ACE-hæmmer) [15]. Såfremt nyrene er af forskellig størrelse (ensidig skrumpenyre), er den prædiktive værdi af renografi med ACE-hæmmer ikke så høj, og NVK er foreslået bibeholdt hos disse patienter [8, 16]. På det seneste har anvendelse af Doppler-ultralyd til bestemmelse af flowmodstanden i nyrenes segmentarterier vist sig at være meget lovende [9, 17], men foreløbig afventes yderligere validering af metoden.

Konklusion

For hver ca. 100 patienter, der får foretaget NVK på mistanke om RH, kan ca. en forvente helbredelse. Ca. 30% har fortsat hypertension trods invasiv terapi. NVK synes derfor ikke at være ideel til identifikation af de patienter, der har gavn af invasiv terapi.

Litteratur

1. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH et al. Forekomst af nyrearteriestenose hos patienter med perifer arteriosklerose og hypertension. Ugeskr Læger 1997;159:6822-4.
2. Morganti A. Renal angioplasty. J Hypertens 1999;17:1659-65.
3. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. N Engl J Med 2000;342:1007-14.
4. Webster J, Marshall F, Abdalla M et al. Randomized 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;12:329-35.
5. Plouin PF, Chatellier G, Darne B et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis. Hypertension 1998;31:823-9.
6. Ibsen H. Hvordan finder vi de patienter med nyrearteriestenose og hypertension, som har gavn af perkutan transluminal angioplastik? Ugeskr Læger 2002;164:3165.
7. Hasbak P, Jensen LT, Ibsen H et al. Hypertension and renovascular disease: follow-up on 100 renal vein renin samplings. J Hum Hypertens 2002;16:275-80.
8. Pedersen EB. Behandling af nyrearteriestenose. Ugeskr Læger 2002;164:3167-70.
9. Radermacher J, Chavan A, Bleck J et al. Use of doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:410-7.
10. Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. Nephron 1997;75:373-83.
11. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of renovascular hypertension. Hypertension 1991;17:707-19.
12. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:431-42.
13. Masaki Z, Ferrario CM, Bumpus FM et al. The course of arterial pressure and the effect of Sar1-Thr8-angiotensin II in a new model of two-kidney hypertension in conscious dogs. Clin Sci Mol Med 1977;52:163-70.
14. Jensen G, Zachrisson B-F, Delin K et al. Treatment of renovascular hypertension: one year results of renal angioplasty. Kidney Int 1995;48:1936-45.
15. Jensen G, Moonen M, Aurell M et al. Reliability of ACE inhibitor-enhanced ⁹⁹Tc^m-DTPA gamma camera renography in the detection of renovascular hypertension. Nucl Med Commun 1993;14:169-75.
16. Prigent A. The diagnosis of renovascular hypertension: the role of captopril renal scintigraphy and related issues. Eur Nucl Med 1993;20:625-44.
17. Johansson M, Jensen G, Aurell M et al. Evaluation of duplex ultrasound and captopril renography for detection of renovascular hypertension. Kidney Int 2000;58:774-82.

Korrespondance: Jesper Graff, Klinisk Fysiologisk/Nuklearmedicinsk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: graff@dadlnet.dk

Antaget: 27. februar 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet