

## LITTERATUR

1. Douma S, Petidis K, Doumas M et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008;371:1921-6.
2. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2293-2300.
3. Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266-81.
4. Christensen KL, Poulsen PL, Andersen U et al. Sekundær hypertension 2008 – En fælles klinisk vejledning. Dansk Hypertensioenselskab, Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Nefrologisk Selskab og Dansk Cardiologisk Selskab, 2008. [http://www.dahs.dk/fileadmin/2008\\_en\\_faelles\\_klinisk\\_vejledningX22.pdf](http://www.dahs.dk/fileadmin/2008_en_faelles_klinisk_vejledningX22.pdf) (1. marts 2009).
5. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-75.
6. Lenders JW, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-34.
7. Hickman PE, Leong M, Chang J et al. Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of pheochromocytoma. *Pathology* 2009;41:173-7.
8. Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma: increasing importance for clinical decision making. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:94-103.
9. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5-9.
10. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605-17.
11. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3746-53.
12. Elamin MB, Murad MH, Mullan R et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1553-62.
13. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B et al. Treatment of pituitary dependent Cushing's disease with the multi-receptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): A multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;94:115-22.

# Nyrearteriestenose – diagnostik og behandling

Professor Erling Bjerregaard Pedersen & overlæge Ulrik Bjørn Andersen

Nyrearteriestenose er en sjælden årsag til arteriel hypertension. Prævalensen er ukendt. Oftest skyldes sygdommen arteriosklerose i nyrearterierne, og progression kan resultere i kronisk nyresvigt. Excessiv reninproduktion spiller en rolle i patogenesen, men patofysiologien er kompleks og vil ikke blive omtalt nærmere. Formålet med denne artikel er at give en oversigt over screeningsmetoder og behandling ved nyrearteriestenose.

## SCREENING FOR NYREARTERIESTENOSE

### Udvælgelse af patienter til screening

Screening skal begrænses til patienter med høj risiko for at have sygdommen. Det er patienter med hypertension, der:

- debuterer før 30-års-alderen,
- er svære at behandle eller behandlingsresistente,
- pludseligt forværres,
- har uforklaret hypokaliæmi,
- får reduktion i nyrefunktion under behandling med angiotensinconverterende enzym (ACE)-hæmmere eller angiotensin (AT) II-receptor-antagonister eller
- har recidiverende lungeødem (*flash pulmonary oedema*).

Patienter med arteriosklerose i de intraabdominale arterier, koronarkarrene samt underekstremiteternes arterier har øget risiko for nyrearteriestenose.

## VALG AF SCREENINGSMETODE

De vigtigste screeningsmetoder er captoprilrenografi, Doppler-ultralyd (UL)-skanning, computertomografisk (CT)-angiografi og magnetisk resonans (MR)-angiografi (**Tabel 1**). De negative prædiktive værdier ligger højt ved alle undersøgelser, men for at opnå en acceptabel positiv prædiktiv værdi skal der foretages selektion af patienterne til screening efter ovennævnte kriterier. I Danmark anvendes overvejende renografi. De øvrige metoder vil formentlig finde tiltagende anvendelse på grund af øget tilgængelighed og avanceret teknik. Doppler-UL-skanning er den billigste undersøgelse og medfører minimalt ubehag og tidsforbrug



### FAKTABOKS

Revaskulariserende behandling overvejes ved nyrearteriestenose under følgende kliniske omstændigheder:

1. Refraktær hypertension.
2. Fibromuskulær dysplasi.
3. Recidiverende lungeødem.
4. Bilateral nyrearteriestenose.
5. Aftagende nyrefunktion.
6. Nyrearteriestenose hos patienter med en nyre.

Prædiktive undersøgelser med henblik på evidens for behandlingseffekt bør foreligge før behandling:

1. Captoprilinducerede ændringer i renogrammet.
2. Lavt renalt modstandsindeks.

## STATUSARTIKEL

Regionshospitalet  
Holstebro,  
Medicinsk Afdeling og  
Medicinsk Forskning,  
Glostrup Hospital,  
Klinisk Fysiologisk/  
Nuklearmedicinsk  
Afdeling, og  
Københavns Universitet,  
Sundhedsvidenskabeligt  
Fakultet

for patienten. Spiral-CT-scanning har så høj opløsnings-evne, at selv grenstenoser kan påvises. MR-angiografi vil kunne udvikles til også at måle glomerulær filtrationsrate (GFR), funktionsfordeling mellem nyrene samt perfusionen. MR-angiografi med gadolinium må ikke anvendes ved en GFR på mindre end 30 ml./min. på grund af risikoen for nefrogen systemisk fibrose. Renal angiografi anvendes i uklare tilfælde og i forbindelse med planlagt invasiv behandling.

## BEHANDLING AF PATIENTER MED NYREARTERIESTENOSE

### Behandlingsmetoder

De fleste patienter med nyrearteriestenose behandles medikamentelt. Mange antihypertensive lægemidler kan anvendes, men ACE-hæmmere og AT II-blokkere bør undgås, da de kan forværre nyrefunktionen og resultere i akut og evt. kronisk nyresvigt.

Nogle patienter med nyrearteriestenose kan behandles med revaskularisering, der nu oftest udføres med perkutan transluminal renal angioplastik (PTRA) med stentanlæggelse som primær procedure.

Kirurgisk behandling med indsættelse af en aortarenal bypassgraft, endarterektomi, resektion af en stenose og efterfølgende reanastomosering eventuelt med interposition af en venegraft eller af syntetisk materiale anvendes sjældent og sædvanligvis som sekundær procedure. Ved ensidig skrumpenyre kan der anvendes nefrektomi.

## SAMMENLIGNING AF MEDICINSK OG REVASKULARISERENDE BEHANDLING

Resultaterne af revaskularisering er analyseret i seks

randomiserede, kontrollerede undersøgelser [1-6] (Tabel 2). Resultater fra observationsstudier uden kontrolgruppe eller uden randomisering omtales ikke.

Der foreligger en prospektiv, randomiseret undersøgelse af patienter, der var yngre end 70 år uden diabetes mellitus med sammenligning af PTRA og kirurgisk rekonstruktion af arteriosklerotisk nyrearteriestenose [1]. Den primære succesrate var 75% i PTRA-gruppen og 96% i den kirurgiske gruppe. I den PTRA-behandlede gruppe krævede 17% kirurgisk intervention. Herefter var blodtryksniveauet og nyrefunktionen ens i de to behandlingsarme. Stent-anlæggelse blev ikke anvendt.

Der findes tre randomiserede undersøgelser af patienter med nyrearteriestenose, hvor der er foretaget en sammenligning mellem PTRA med eller uden stent og medicinsk behandling [2-4]. Der var ikke var nogen forskel mellem de to behandlingsarme med hensyn til blodtryksniveau og plasmakreatinin. Dog havde patienter med bilateral sygdom et lidt lavere systolisk blodtryk efter interventionen i en undersøgelse [2]. I en anden blev 22 patienter i den medicinsk behandlede gruppe, dvs. 44%, behandlet med PTRA tre måneder efter inklusion i studiet pga. persisterende blodtryksforhøjelse eller en reduktion i nyrefunktionen [4]. Det er også et problem, at undersøgelser, som kunne have en prædiktiv værdi med henblik på responset på PTRA, f. eks. ændringer fra konventionel renografi til captoprilrenografi ikke blev inkluderet i analyserne, at opfølgingsperioden ikke var længere, og at der i undersøgelserne er in-



TABEL 1

Screeningsmetoder.

Metode	Fordele	Ulemper
Captoprilrenografi	Samtidig vurdering af nyrenes funktionsfordeling Captoprilinduceret ændring, dvs. fra captopril- til konventionel renografi, tyder på renovaskulært betinget hypertension	Nedsat sensitivitet ved nedsat nyrefunktion Konventionel renografi kræver seponering af ACE-inhibitorer og All-antagonister, og nogle anbefaler det ved captoprilrenografi Patienttidsforbrug 2 timer per undersøgelse Strålebelastning: 1-2 mSv
MR-angiografi	Ingen strålebelastning Mulighed for funktionelle undersøgelser	Dyreste undersøgelse Må opgives pga. klaustrofobi hos ca. 15% Kan anvendes ved in-stent-restenose Kan aktuelt ikke anvendes ved nyrefunktion < 30 ml/min
CT-angiografi	Kort undersøgelsesvarighed Kan anvendes ved in-stent-restenose	Risiko for kontrastnefropati Strålebelastning 5-10 mSv
Doppler-UL-skanning	Billigste screeningsundersøgelse Patienttidsforbrug 20-40 minutter Lavt renalt modstandsindeks tyder på god prognose ved invasiv behandling Kan anvendes ved in-stent-restenose	Kræver specialist Sensitivitet og specificitet bør dokumenteres for den enkelte observatør Hos 1-5% kan sufficient indblik ikke opnås



TABEL 2

Effekten af revaskulerende behandling af nyrearteriestenose sammenlignet med medicinsk behandling i randomiserede kontrollerede undersøgelser.

	Metode	Patienter (n)	Observations-tid (måneder)	Forskel i blodtryk	Forskel i plasma-kreatinin	Forskel i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet
<i>Weibull et al</i> [1]	Kirurgisk	58	24	Nej	Nej	Ikke oplyst
<i>Webster et al</i> [2]						
Ensidig	PTRA	27	3-54	Nej	Nej	Ikke oplyst
Dobbeltsidig	PTRA	28	3-54	Ja, SBT	Nej	Ikke oplyst
<i>Plouin et al</i> [3]	PTRA	49	6	Nej	Nej	Ikke oplyst
<i>Van Jersveld et al</i> [4]	PTRA	106	12	Nej	Nej	Ikke oplyst
<i>Van de Ven et al</i> [5]	PTRA med stent	85	–	Nej	Nej	Ikke oplyst
Astral-studiet	PTRA med eller uden stent	800	12	Nej	Nej	Nej
<i>Bax et al</i> [6]	PTRA med stent	140	24	Nej	Nej	Nej

PTRA = perkutan, transluminal renal angioplastik; SBT = systolisk blodtryk

kluderet patienter med så beskeden en grad af nyrearteriestenose som 50% [2-4]. Budskabet fra de tre studier [2-4] er, at PTRA skal overvejes som behandling hos patienter med nyrearteriestenose under de omstændigheder, der er anført i faktaboksen, at PTRA kun kan anbefales ved svært behandlelig hypertension og ved anatomisk og funktionelt betydende nyrearteriestenose, og at det er uklart, om PTRA har nogen bevarende effekt på nyrefunktionen.

Effekten af anlæggelse af stent i forbindelse med PTRA er undersøgt af *van de Ven et al*, idet patienter, der var randomiseret til PTRA uden stent, blev sammenlignet med patienter, der var randomiseret til PTRA med stent ved ostiumnær arteriosklerotisk nyrearteriestenose [5]. Primær perkutan transluminal angioplastik (PTA) med stent og primær PTRA uden stent suppleret med PTRA med stent som efterfølgende redningsbehandling havde ensartede resultater både vedrørende effekten på blodtryksniveauet og nyrefunktionen.

I den senest publicerede randomiserede undersøgelse havde anlæggelse af stent ved aterosklerotisk nyrearteriesygdom hos patienter med kreatinin-clearance < 80 ml/min ingen effekt på hverken blodtryksniveauet, progression af nyresygdommen eller den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet sammenlignet med medicinsk behandling [6].

Den indtil nu største undersøgelse med sammenligning af medicinsk og revaskulerende behandling ved nyrearteriestenose, *angioplasty and stent for renal artery lesions* (ASTRAL), er endnu ikke publiceret, men data forligger fra videnskabelige møder. Der var i juni 2008 inkluderet over 800 patienter, hvoraf 400 var randomiseret til PTRA med eller uden stenting og 400 patienter til medicinsk behandling. Efter en ob-

servationsperiode på 12 måneder var der ingen forskel i blodtryksniveau, nyrefunktion og kardiovaskulær morbiditet eller mortalitet mellem de to grupper.

Ideelt set burde der have været foretaget måling af den individuelle nyrefunktion gentagne gange i opfølgingsperioden i begge arme i de randomiserede studier [1-6], men det er en meget væsentlig information, at den samlede nyrefunktion ikke bedredes af revaskularisering i gruppen som helhed.

På basis af de foreliggende resultater bør der vises tilbageholdenhed med revaskulerende behandling af nyrearteriestenose.

#### PRÆDIKTORER FOR RESULTATET AF REVASKULARISERENDE BEHANDLING

Signifikante ændringer i renogrammet – induceret af en ACE-inhibitor ved nyrearteriestenose – har en høj prædiktiv værdi med hensyn til effekten af blodtryksregulation efter revaskularisering (**Figur 1**) [7]. Imidlertid er det nødvendigt, at der er nogen funktion i begge nyrer, hvis captoprilinducerede ændringer i renogrammet skal bruges som beslutningsgrundlag for behandling med revaskularisering.

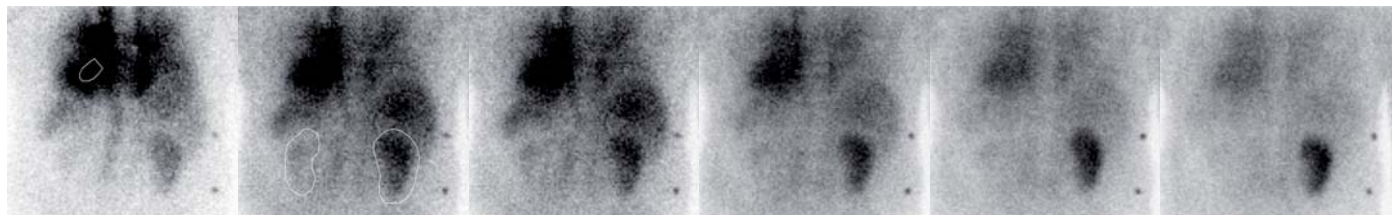
Den prædiktive værdi af det renale modstandsindex målt ved Doppler-UL-skanning er i et enkelt center fundet meget høj både med hensyn til blodtryksreduktion og bevarelse af nyrefunktionen, men dette har ikke kunnet bekræftes af andre [8].

Nyrevenekateterisation med reninmåling anbefales ikke længere som prædiktiv undersøgelse med henblik på revaskulariserende behandling. Hvis den ene nyre er skrumpet med en funktion < 10-20% af den totale funktion, kan undersøgelsen eventuelt støtte en beslutning om fjernelse af ensidig skrumpet nyre.

FIGUR 1

Captoprilrenografi (A) og konventionel renografi (B) hos 79-årig mand med hypertension og funktionelt betydende nyrearteriestenose på højre side og okklusion af nyrearterien på venstre højre side (Nuklearmedicinsk Afdeling, Regionshospitalet Holstebro).

A



0-1 min

1-3 min

1-3 min

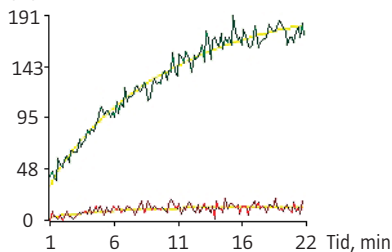
3-6 min

9-12 min

18-21 min

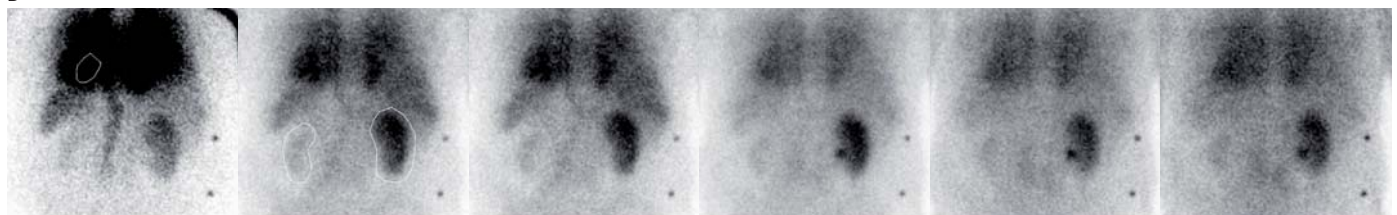
Renogrammer

CPS



	Højre nyre	Venstre nyre	Ref.
Funktion i % af total GFR	92	8	(44-56)
Estimeret GFR (ml/min)	14	1	> 32
Parenkymmiddeltransittid (min)	4,0	5,0	< 4,0
Pelvismiddeltransittid (min)	18,5	9,0	< 2,6

B



0-1 min

1-3 min

1-3 min

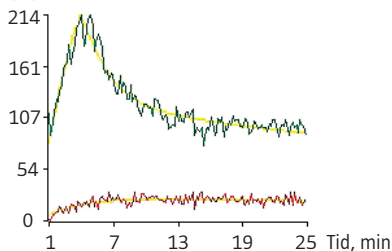
3-6 min

9-12 min

18-21 min

Renogrammer

CPS



	Højre nyre	Venstre nyre	Ref.
Funktion i % af total GFR	93	7	(44-56)
Estimeret GFR (ml/min)	37	3	> 32
Parenkymmiddeltransittid (min)	3,0	3,5	< 4,0
Pelvismiddeltransittid (min)	1,0	8,1	< 2,6

CPS = counts per second; GFR = glomerulær filtrationsrate

Nye prædiktive test er under udvikling baseret på MR-målinger af hypoksi i nyrebark- og marv. Renal angiografi udført som digital subtraktionsangiografi har i mange år været den gyldne standard ved vurdering af nyrearteriestenoser. Fremkomsten af nye trykfølsomme guidewirere har muliggjort nøjagtige målinger af den transstenotiske trykgradient, og flere undersøgelser viser nu, at den angiografiske vurdering af moderat svære nyrearteriestenoser (med en diameter-reduktion på 50-70%) er behæftet med stor

usikkerhed [9, 10]. Det er muligt, at behandling af stenoser uden hæmodynamisk betydning har været en del af forklaringen på den manglende behandlingseffekt i de kontrollerede studier.

Resultaterne af invasiv behandling af nyrearteriestenose kan måske forbedres, hvis der er en systolisk trykgradient på mere end 20 mm Hg eller en middeltrykgradient, der er større end 10 mm Hg over stenosen, eller hvis stenosens sværhedsgrad er mere end 80%.

## KONKLUSION

De randomiserede behandlingsstudier af patienter med nyrearteriestenose viser, at de fleste patienter primært bør behandles medikamentelt. Metoder til bedre selektion af patienter til revaskulariserende behandling er under udvikling. Revaskulariserende behandling bør fortrinsvis tilbydes, når der foreligger refraktær hypertension, fibromuskulær dysplasi, recidiverende lungeødem, bilateral nyrearteriestenose eller aftagende nyrefunktion, samt hos ennyrede patienter med en snæver nyrearteriestenose. Chancerne for succesfuld revaskulariserende behandling ved nyrearteriestenose øges, hvis patienterne selekteres til behandlingen på grundlag af en kombineret vurdering af kliniske, patofysiologiske og angiografiske undersøgelser. Behandlingsmetoden vil primært være perkutan transluminal renal angioplastik med stent. Sekundære valg vil være karkirurgisk rekonstruktion eller nefrektomi.

**KORRESPONDANCE:** Erling Bjerregaard Pedersen, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Holstebro, DK-7500 Holstebro. E-mail: aebp@ringamt.dk

**ANTAGET:** 21. april 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

## LITTERATUR

1. Weibull H, Bergqvist D, Bergentz SE et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 1993;18:841-52.
2. 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.
3. Plouin PF, Chatellier G, Darne B et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension* 1998;31:823-9.
4. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H et al. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342:1007-14.
5. Van de Ven PJG, Kaatee R, Beutler JJ et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:282-6.
6. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function. *Ann Intern Med* 2009, 4. maj (epub ahead of print).
7. Taylor AT, Jr., Fletcher JW, Nally JV, Jr. et al. Procedure guideline for diagnosis of renovascular hypertension. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1998;39:1297-1302.
8. 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;344:410-17.
9. Gross CM, Kramer J, Weingartner O et al. Determination of renal arterial stenosis severity: comparison of pressure gradient and vessel diameter. *Radiology* 2001;220:751-6.
10. 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;68:311-8.

# Hypertension og det metaboliske syndrom

Overlæge Michael Hecht Olsen, overlæge Jørgen Jeppesen & ledende overlæge Mogens Lytken Larsen

Hypertension optræder ofte sammen med andre tilstande/sygdomme så som abdominal fedme, dyslipidæmi (lavt højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol og højt triglycerid), glukoseintolerans, insulinresistens og diabetes. For mere end 20 år siden opdagede *Reaven* [1] dette sammenfald og karakteriserede tilstanden som syndrom X og foreslog, at insulinresistens med kompensatorisk hyperinsulinæmi var den til grundliggende patofysiologiske årsag til syndromet. Syndrom X blev senere omdøbt til det kardiometaboliske syndrom eller det metaboliske syndrom. Dette er siden blevet omdøbt og omdefinert mange gange og er for nyligt blevet kritiseret for ikke at være en patofysiologisk enhed og for at mangle pædagogisk/klinisk anvendelighed [2, 3]. Ikke desto mindre er prævalensen af hypertensive patienter med det metaboliske syndrom høj, og de er karakteriseret ved at have en betydeligt øget kardiovaskulær risiko og behov for multipel risikointervention.

## DEFINITION

Som nævnt har der igennem tiden været foreslået mange forskellige definitioner af det metaboliske syndrom, hvoraf de fem mest benyttede er anført i **Tabel 1**. Forskellene skyldes primært, at man i USA (*Adult Treatment Panel III* og *American Heart Association*) har set på syndromet som en klynge af kardiovaskulære risikofaktorer, hvorimod man i resten af verden

## STATUSARTIKEL

Glostrup Hospital, Kardiologisk Sektion, Den Kardiovaskulære Forskningsenhed og Medicinsk Afdeling M, og Odense Universitets-hospital, Kardiologisk Afdeling



## FAKTABOKS

### For det metaboliske syndrom gælder:

- 1) Det er en hyppig tilstand hos patienter med hypertension.
- 2) Det er associeret med en øget kardiovaskulær risiko.
- 3) Det understreger vigtigheden af at identificere selv svagt forøgede kardiovaskulære risikofaktorer.
- 4) Det behandles gennem livsstilsændringer og medicinsk behandling af de enkelte elementer i syndromet.