



**Dansk  
Hypertensionsselskab**



**Dansk  
Nefrologisk Selskab**

# **Sekundær hypertension 2008 - en fælles klinisk vejledning**

**Kent Lodberg Christensen, Per Løgstrup Poulsen,  
Ulrik Andersen, Peter Clausen og Hans Ibsen**



**dansk endokrinologisk selskab**



**Dansk  
Cardiologisk selskab**

## FORORD

Emnet har stor betydning for flere specialer: nefrologien, kardiologien, endokrinologien og den kliniske fysiologi, hvor vi fandt det vigtigt at disse grupperinger var repræsenteret. Det var tanken, at rapporten skulle forbinde specialerne og sikre, at både screening og den mere avancerede udredning for sekundær hypertension i højere grad bliver udført korrekt og på nøje udvalgte højrisikogrupper. Dette med henblik på at undgå nytteløs rutinemæssig screening på 20 % af befolkningen og samtidig opnå at få diagnosticeret flere med behandlelig sekundær hypertension.

Dansk hypertensionsselskab (DHS) nedsatte derfor i august 2007 en gruppe bestående af repræsentanter for de nævnte specialer: Kent Lodberg Christensen (kardiologi, DHS), Hans Ibsen (kardiologi, DHS), Peter Clausen (nefrologi, DHS), Per Løgstrup Poulsen (endokrinologi, DES), Ulrik Andersen (klinisk fysiologi, DHS). Skrivegruppemøder har været afholdt i løbet af det forgangne år:

Rapporten har været til høring og diskussion i Dansk Hypertensionsselskab på årsmødet på Koldingfjord 25-26/4 2008 og er efterfølgende blevet rettet til på flere punkter. Det færdige resultat har derfor vidtgående accept i selskaberne, hvorfor vi håber det bliver et nyttigt redskab til gavn for patienter og behandlende læger.

Endelig har rapporten været forelagt DCS' bestyrelse, som har tilsluttet sig indhold og konklusioner og samtidig ønsker at være medudgiver af rapporten. Det er også håbet, at almen praksis vil tage rapporten til sig og anvende den aktivt.

På skrivegruppens vegne  
Kent Lodberg Christensen

## INDLEDNING

### Udredning for sekundær hypertension

Sekundær hypertension forekommer hos maksimalt 5 % af patienter med forhøjet blodtryk. Det er imidlertid vigtigt at opspore denne gruppe af patienter, som ofte har svær hypertension, men samtidigt potentielt kurabel. Ved udredningen for sekundær hypertension er det vigtigt at erindre, at ingen af vores nuværende screeningsprøver er så følsomme og specifikke, at de egner sig til en bred screening af hypertensionpatienter. Screeningen må derfor begrænses til populationer med høj forekomst af sekundær hypertension, defineret på basis af kliniske kriterier og almene undersøgelser. En screening bør også kun gennemføres, hvis den har terapeutisk konsekvens for patienten.

### Nye muligheder for udredning og behandling

Såvel udredning som behandling af patienter, hvor en enkelt veldefineret årsag til hypertension kan identificeres, har ændret sig væsentligt. Færre patienter har ”terapieresistent hypertension” efter fremkomsten af nye effektive antihypertensiva, hvilket nødvendigvis også må øge risikoen for, at en del patienter med sekundær hypertension forbliver udiagnosticerede og ubehandlede. Hos patienter med nyrearteriestenose kan dette f.eks. betyde tab af den afficerede nyres funktion.

Andelen af patienter med primær hyperaldosteronisme er muligvis langt større end vi hidtil har antaget. Betydningen af denne opdagelse er endnu ikke fuldt belyst.

Nye diagnostiske muligheder har set dagens lys, herunder ultralydsscanning af nyrearterier med bestemmelse af modstandsindex og målinger af metanefrin i plasma.

På det terapeutiske område er endoskopisk kirurgisk behandling af binyrebarkadenomer blevet mulig. Resultaterne af ballondilatation af nyrearteriestenose er forbedret med anvendelsen af stents.

### Sekundær og terapieresistent hypertension

Dansk Hypertensionsselskab udgav i 1999 [1] en rapport, som bl. a. beskrev udredning og behandling af patienter for sekundær hypertension. Megen ny viden er kommet til, og der er opstået et behov for øget klarhed. Derfor aktuelle vejledning, som skal ses sammenhængende med selskabets nye vejledning

### ”Resistent hypertension”

Oftest er det netop denne patientgruppe, som har behov for udredning for sekundær hypertension. Der er tale om patienter, som på trods af trestofs antihypertensiv behandling og udelukkelse af andre faktorer fortsat ikke opnår normaliseret døgnd blodtryk.

### Korrekt udredning på den rigtige indikation

Den aktuelle screening for sekundær hypertension i Danmark er på nogle områder ikke optimal. Et stort antal patienter screenes med renografi for nyrearteriestenose, men kun hos 1 % fører screeningen til invasiv behandling af en nyrearteriestenose. Ved screening for hyperaldosteronisme udføres ofte enkeltopsamling af døgndurin eller sporadiske blodprøver under tilfældig medicinering. Ny viden er tilkommet omkring interaktion mellem prøverne for sekundær hypertension og pågående medicinsk behandling. Det er også indtrykket, at der er usikkerhed omkring, hvordan patienter screenes for nefritisk syndrom. Nærværende vejledning er primært tænkt som et redskab til at sikre, at

- **De rigtige patienter bliver udredt på det rigtige tidspunkt**
- **De rigtige undersøgelser bliver udført korrekt og under optimale forhold til sikring af præcis diagnostik**
- **Også patienter med sjældent forekommende potentielt kurabel sekundær hypertension bliver identificeret og videre visiteret til specialafdeling**

### Nye europæiske retningslinier

I 2007 udkom fælles vejledning om hypertension udgivet af de europæiske cardiologi- og hypertensionsselskaber [2]. Her anbefales nærmere udredning for sekundær hypertension ved svær hypertension, ved pludselig forværring af hypertension samt ved dårligt respons på medicinsk behandling. Dette synspunkt er forfatterne enige i, men samtidig har vi ønsket at give mere operationelle anbefalinger. Særskilte danske anbefalinger prøver ligeledes at tage hensyn til at tilgængeligheden af visse undersøgelser og behandlinger kan være anderledes i Danmark, hvorfor der kan være afvigelser fra generelle europæiske anbefalinger. For ganske nylig udkom yderligere amerikanske retningslinier for resistent og sekundær hypertension [3].

## HYPERTENSION VED PARENKYMATØS NYRESYGDOM

Parenkymatøs nyresygdom (forhøjet plasma kreatinin og/eller døgnproteinudskillelse > 300 mg/døgn) vides fra historiske opgørelser at være en særdeles hyppig komplikation til (ubehandlet) hypertension (nefrosklerose)<sup>1</sup>. Nefrosklerose ses følgelig fortsat hos patienter, som har haft uopdaget hypertension af ikke primær nyremæssig årsag eller hvor denne er behandlet insufficient. Hypertension er imidlertid også et hyppigt fund ved en række såvel akutte som kroniske primære parenkymatøse nyresygdomme (Tabel 1) med rapporterede hypertensionshyppigheder på 62-87 %.<sup>2-4</sup> Blodtryksforhøjelse ved nyresygdom er ofte associeret til volumenekspansion med vand- og natriumretention samt til aktivering af renin-angiotensinsystemet (RAS), hvilket er af betydning for valget af antihypertensiv behandling. Det er også af flere andre grunde væsentligt, at en evt. nyrelidelse diagnosticeres hos patienter med hypertension:

- Nyresygdommen kan kræve anden behandling end antihypertensiva og f.eks. kan behandling med immunosuppressiva være kurativ for en ellers potentielt nyredestructiv sygdomsproces hos patienter med akut glomerulonefritis.
- Risikoen for progression af nyrefunktionsnedsættelse indikerer lavere behandlingsmål for blodtryk og andet valg af antihypertensiva end hvis nyresygdommen ikke var kendt.
- Nyreskaden kan være af en grad der kræver supplerende behandling udover antihypertensiva (behandling af nefrogen anæmi, behandling af sekundær hyperparathyreoidisme, forberedelse af dialyse/transplantation etc.).
- Nedsat nyrefunktion og forhøjet proteinudskillelse i urinen ved hypertension er udover risikofaktorer for progression af nyresvigt også selvstændige risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, hvilket kan influere den samlede behandlingsstrategi.<sup>5,6</sup>

## SCREENING FOR NYRESYGDOM VED NYOPDAGET HYPERTENSION

Følgelig bør nydiagnosticerede hypertensionspatienter screenes for nyresygdom/nyreskade. Screening kan omfatte målrettet anamneseoptagelse (Tabel 2) samt enkle kliniske og parakliniske undersøgelser (Tabel 3) og bør altid indeholde måling af urin albumin/kreatinin ratio og af plasma kreatinin koncentration. Screeningen kan foretages såvel i almen praksis som på medicinske afdelinger.

## VIDERE UDREDNING FOR NYRESYGDOM VED POSITIVT SCREENINGSFUND

Findes der ved den initiale screening mistanke om parenkymatøs nyresygdom, herunder altid ved forhøjet plasma kreatinin koncentration og/eller manifest proteinuri (urin albumin/kreatinin ratio > 25 mg/mmol), uden samtidig diabetes bør patienten udredes yderligere oftest ved henvisning til medicinsk afdeling eller nefrologisk specialafdeling. Udredningsprogrammet må individualiseres, men bør altid indeholde ultralydsundersøgelse af nyrene samt opsamling af døgnurin mhp. proteinkvantitering og clearancebestemmelse. Udredningen kan i øvrigt indeholde andre elementer fra Tabel 4.

### Tabel 1: Eksempler på parenkymatøs nyresygdom hvor hypertension kan ses

- Nefrosklerose (*nyreskade som følge af ubehandlet eller insufficient behandlet hypertension*)
- Diabetisk nefropati
- Akut og kronisk glomerulonefritis
- Polycystisk nyresygdom
- Kronisk pyelonefritis
- Interstitiel nefropati
- Obstruktiv uro-nefropati (*sekundært til kongenitte misdannelser, prostatahypertrofi, blæretumorer etc.*)
- Hereditære glomerulopatier (*Alport, Fabry etc.*)
- Trombotisk trombocytopenisk purpura/Hæmolytisk uræmisk syndrom
- Kronisk terminal uræmi ("*skrumpenyre*" hvor renal grundsygdom ikke kan fastlægges)

### Tabel 2: Anamneseoptagelse ved screening for parenkymatøs nyresygdom ved hypertension kan inkludere udspørgen om

- Andre tidligere/aktuelle sygdomme (*obs. diabetes, urinvejsinfektioner, urolithiasis etc.*)
- Medicinanamnese (*obs nefrotoxiske stoffer som kan fremkalde interstitiel nefropati som dicloxacillin, NSAID m.fl.*)
- Forekomst af nyresygdom i familien
- Vandladningsmønster
- Skummende urin (*obs proteinuri*)
- Hæmaturi
- Ødemtendens

### Tabel 3: Parakliniske og kliniske undersøgelser ved screening for parenkymatøs nyresygdom ved hypertension kan inkludere

- Måling af urin albumin/kreatinin ratio
- Måling af plasma kreatinin koncentration
- Estimering af glomerulær filtrationsrate (GFR) vha MDRD-formel<sup>7</sup> (*udregningshjælp tilgængeligt på [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm)*)
- Udførelse af urinstix (*blod, leukocytter, protein*) og evt. urindyrkning
- Palpation mhp. udfyldninger svarende til blære og nyreløger
- Rektaleksploration mhp. prostatas forhold

Patienter med forhøjet plasma kreatinin eller betydelig proteinuri (>1g/døgn eller progression) og normalt ultralydsfund uden diabetes må mistænkes for akut primær nyresygdom og udredes specifikt for årsag hertil. Der vil i dette tilfælde udover elementer af Tabel 4 ofte være indikation for nyrebiopsi til afklaring, og patienten bør, hvis dette ikke allerede er sket, konfereres med/henvises til nefrologisk specialafdeling. Henvisning til nefrologisk specialafdeling bør endvidere altid finde sted, hvis tilstanden progredierer til proteinuri >2 g/døgn eller til plasma kreatinin koncentration forhøjelse >200 mikromol/L, også

selvom tilstanden i øvrigt er velforklaret med f.eks. fund af skumpenyrrer og sandsynlig nefrosklerose eller lignende. Dette skyldes hensynet til behandling af følgetilstande (nefrogen anæmi, sekundær hyperparathyroidisme) til nyresvigt og opfølgning mhp. dialyse/transplantations forberedelse.

Hos patienter med diabetes kan proteinuri og lettere forhøjelse af plasma kreatinin koncentration afhængig af forløb og samtidig tegn på diabetisk retinopati evt. tilskrives diabetisk nefropati og patienten bør henvises til diabetesambulatorium mhp. videre håndtering i form af optimering af glykæmisk kontrol og blodtryksregulation. Diabetiske patienter med sværere plasma kreatinin koncentration forhøjelse (>200 mikromol/L) bør henvises til nefrologisk specialafdeling.

#### Tabel 4: Parakliniske undersøgelser ved videre udredning for parenkymatøs nyresygdom ved hypertension kan inkludere

- Ultralydsundersøgelse af nyrer (*nyrestørrelse, forekomst af cyster, parenkym- og urinafløbsforhold*)
- Opsamling af døgnurin (*mhp. kreatininclearance og proteinkvantitering*)
- Måling af antistoffer mod streptokokker
- Måling af autoantistoffer (antinukleær antistof (ANA) og antineutrofil cytoplasmatisk antistof (ANCA) screening samt antiglomerulær basal membran antistof (*anti-GBM*))
- Måling af fastebloodsukker og evt. HbA<sub>1c</sub>
- Måling af PSA (*prostata specifikt antigen*)
- Måling af plasma albumin og total CO<sub>2</sub>
- Måling af plasma ioniseret calcium, fosfat og parathyreoideahormon
- Måling af immunoglobuliner IgG, IgA, IgM samt M-komponent
- Måling af blod hæmoglobin, trombocytter og hæmolyseparametre, evt. mikroskopi af perifert blodudstryk (*mhp. schizocytter*)
- Nyrebiopsi

#### Behandling af den parenkymatøse nyresygdom

Denne vil afhænge af nyresygdommens karakter, men kan f.eks. omfatte prednisolonbehandling ved minimal change nefropati, bredere immunosuppressiv behandling (prednisolon, cytostatika, cyklosporin A etc. ) ved glomerulonefritis, urologisk behandling af urinafløbsproblematik, cytostatika etc. i hæmatologisk regi ved myelomatose, prednisolon + plamainfusioner/ plasmaferese ved trombotisk trombocytopenisk purpura / hæmolytisk uræmisk syndrom etc.

#### BEHANDLING AF HYPERTENSION VED PARENKYMATØS NYRESYGDOM

##### Behandlingsmål:

Behandlingsmål hos hypertensive patienter med nyresygdom er <130/80 mmHg.<sup>8,9</sup> Det lave blodtryk reducerer tab af nyrefunktion. Yderligere medfører intensiv blodtryksregulation en nedsættelse af høj

kardiovaskulær risiko,<sup>10</sup> som det ses ved kronisk nyresygdom.

Det er imidlertid oftest vanskeligt og ikke altid muligt at nå behandlingsmål hos denne patientgruppe, og det vil næsten altid kræve antihypertensiv flerstofsterapi.

Ved samtidig proteinuri er målet endvidere at sænke denne mest muligt, da graden af proteinuri er en hovedrisikofaktor for fald i glomerulær filtrations rate (GFR).<sup>11,12</sup>

##### Præparatvalg:

###### Generelt

Førstevalgsstoffet i den antihypertensive behandling hos patienter med nedsat nyrefunktion er ofte et diuretikum, men blokade af RAS, i form af behandling med enten en Angiotensin converting enzyme (ACE) - hæmmer eller en Angiotensin II receptor antagonist, bør endvidere altid indgå i den antihypertensive behandling af hypertension ved parenkymatøs nyresygdom.

###### Diuretika

Patienter med hypertension på baggrund af parenkymatøs nyresygdom er ofte overhydrerede og det er derfor næsten altid nødvendigt at inkludere diuretika i det antihypertensive behandlingsregime for at sænke blodtrykket til behandlingsmål. Thiazid kan anvendes ved normal eller let nedsat GFR (ringe virkning ved GFR < 20-30 ml/min). Ved mere udtalt GFR-nedsættelse må loopdiuretika foretrækkes, evt. i protraheret form. Kaliumbesparende diuretika kan specielt ved ringe påvirkning af GFR også forsøges anvendt og spironolaktone er rapporteret at kunne have en selvstændig nyrebeskyttende virkning såvel ved diabetisk som ikke-diabetisk nyresygdom.<sup>13,14</sup> Kaliumbesparende diuretika må dog anses for at være relativt kontraindicerede ved nedsat GFR pga. risikoen for hyperkaliæmi og behandling med disse præparater i denne situation må anses for at være en specialistopgave og foregå med forsigtighed og under hyppig kontrol af plasma kalium koncentrationen. Ved terminalt nyresvigt (GFR < 10 ml/min) må kaliumbesparende diuretika anses for kontraindicerede. Plasma kalium koncentrationen skal også kontrolleres nøje ved samtidig behandling med ACE-hæmmer/Angiotensin II receptor antagonist eller kaliumtilskud.

Ved svært nedsat nyrefunktion kan loopdiuretika forsøges kombineret med andre diuretika herunder zaxoxylin (thiazidlignende præparat).

Kombinationsbehandling er en specialistopgave og ved evt. brug af kombination med kaliumbesparende diuretika gælder overstående forhold vedrørende risiko for hyperkaliæmi.

###### ACE-hæmmer/Angiotensin II receptor antagonist

RAS-blokade er vist at have såvel en øget antiproteinurisk effekt som betinge et langsommere fald i GFR end et antihypertensivt behandlingsregime uden disse stoffer såvel ved diabetisk<sup>15-18</sup> som ved ikke-diabetisk nyresygdom.<sup>19-21</sup> Behandling med disse præparater er endvidere ofte afgørende for at opnå sufficient antihypertensiv effekt hos patienter med nyresygdom. Behandlingens effekt på plasma kreatinin og plasma kalium bør følges tæt initialt. En mindre stigning i plasma-kreatinin er forventelig ved

behandlingen og en stigning op til 20-30% kan accepteres. Ved progressiv stigning må dosis af ACE-hæmmer/Angiotensin II receptor antagonist reduceres og behandlingen må eventuelt seponeres. Dette vil også være tilfældet ved hyperkaliæmi, der ikke lader sig reducere ved tillæg/øgning af loopdiuretika og kostrestriktion.

Evidenstyngden for behandlingseffekt er størst for ACE-hæmmere ved type I diabetisk og ved ikke-diabetisk nyresygdom, medens den er størst for angiotensin II antagonist ved type 2 diabetisk nyresygdom.<sup>15-21</sup> Om den nyligt udviklede reninhæmmer aliskiren også har en nyrebeskyttende effekt er uafklaret og dette præparat kan indtil videre ikke erstatte behandling med ACE-hæmmer eller Angiotensin II receptor antagonist ved nyresygdom.

#### *Kombinationsbehandling med såvel en ACE-inhibitor som en angiotensin II receptor antagonist.*

Dobbeltblokada af RAS er vist at have såvel en øget antiproteinurisk som en progressionshæmmende virkning sammenlignet med terapi med udelukkende den ene stofgruppe, men antallet af studier er lille<sup>22,23</sup> og det er vanskeligt at afgøre, om der er en selvstændig effekt eller om effekten er afhængig af blodtryksforskelle. Faste anbefalinger kan ikke gives på nuværende tidspunkt, men ved persisterende betydelig proteinuri (> 1 g / døgn) trods sufficient antihypertensiv behandling og behandling med enten ACE-hæmmer eller angiotensin II receptor antagonist kan kombinationsbehandling forsøges. Om kombinationsbehandling har en blodtryksænkende virkning, hvis flerstoffeterapi inkluderende enten ACE-hæmmer eller Angiotensin II receptor antagonist i fuld dosis ikke sænker blodtrykket til behandlingsmål er ikke endeligt afklaret, men kombinationsbehandling kan forsøges også i denne situation. Uanset indikationen skal kombinationsbehandlingens effekt på plasma koncentrationer af kreatinin og kalium følges tæt initialt og specielt ved nedsat GFR kan dobbeltblokada af reninsystemet medføre hyperkaliæmi og yderligere fald i GFR, hvorfor behandlingen i denne situation kun bør bruges i nefrologisk eller endokrinologisk specialregi.

#### *Andre antihypertensiva*

Øvrige valg af antihypertensiva ved nyresygdom og hypertension adskiller sig ikke principielt fra, hvad der er gældende for behandling af hypertension hos patienter uden nyresygdom og inkluderer beta-blokkere, calciumantagonister, alfablokkere og centraltvirkende antiadrenerge stoffer. Herudover kan behandlingen i særlige tilfælde suppleres med minoxidil. Der gælder følgende forhold:

-Calciumantagonister er i nogle studier rapporteret at kunne reducere proteinuri og sinke progressionen af nefropati<sup>24,25</sup>, mens andre store randomiserede studier ikke har kunnet vise samme effekt.<sup>26-28</sup> Forskellige grupper af calciumantagonister har muligvis forskellig virkning med mindre effekt af dihydropyridiner end af non-dihydropyridiner,<sup>29</sup> men for nuværende må calciumantagonister betragtes som værende et af en række præparater, der kan anvendes på lige fod for at opnå blodtryksmål hos patienter med hypertension og

parenkymatøs nyresygdom uden specifik nyrebeskyttende effekt.

-Behandlingen af ellers resistent hypertension ved parenkymatøs nyresygdom kan i særlige tilfælde suppleres med minoxidil, som er en potent vasodilatator. Behandling hermed er en specialistopgave og skal ledsages af behandling med diuretikum og betablokker for at modvirke henholdsvis væskeretention og reflektstakykardi.

Bivirkningsprofilen for præparatet inkluderer også øget hårvækst hos størstedelen af de behandlede patienter og information herom til patienten er vigtig forud for eventuel behandlingsstart.

Et forslag til præparatvalg til behandling af hypertension ved parenkymatøs nyresygdom er skitseret i tabel 5

#### **Tabel 5: Forslag til præparatvalg til behandling af hypertension ved parenkymatøs nyresygdom**

Diuretika i kombination med ACE-inhibitor / Angiotensin II receptor antagonist, (thiazid- eller loopdiuretika (sidstnævnte ved GFR<30 mL/min) samt evt. spironolakton (kun ved normal GFR))

ved utilstrækkelig effekt suppleret med

Calciumantagonist, β-blokker

ved utilstrækkelig effekt suppleret med

α-blokker, centraltvirkende antiadrenerge stoffer

ved utilstrækkelig effekt og ved specialist evt. suppleret med

Zaroxilin, dobbeltblokada med ACE-inhibitor/ Angiotensin II receptor antagonist (specielt ved fortsat proteinuri), minoxidil, spironolakton (forsigtighed ved nedsat GFR)

#### **Dosering af antihypertensiva ved nedsat nyrefunktion:**

Som anført ovenfor har thiazider ringe diuretisk og dermed ringe antihypertensiv virkning ved GFR under 20 – 30 ml/min. Loop-diuretika anvendes i øget dosering ved moderat til svær nyreinsufficiens, i reglen uden ledsagende kaliumtilskud medens kaliumbesparende diuretikum pga. risiko for hyperkaliæmi må bruges med stor forsigtighed hos nyreinsufficiente patienter. Næsten alle ACE-hæmmere og deres metabolitter udskilles renalt, hvorfor dosis skal reduceres ved nedsat nyrefunktion. Behandling indledes i en lille dosering, og dosisøgning foretages under tæt kontrol af nyrefunktion og p-kalium. De fleste angiotensin II receptorantagonister og deres metabolitter udskilles renalt, men det synes ikke nødvendigt at reducere dosis ved nedsat nyrefunktion. Behandling indledes dog med en lille dosis, som øges under tæt kontrol af nyrefunktion og plasmakalium. Beta-blokkerne sotalol og atenolol udskilles renalt, og dosis skal derfor reduceres ved nedsat nyrefunktion. Øvrige antihypertensiva anvendes uden hensyntagen til nyrefunktionsniveau.

## PRIMÆR HYPERALDOSTERONISME

### Indledning

Primær hyperaldosteronisme er karakteriseret ved forøget aldosteronproduktion, nedsat plasma reninaktivitet (eller – koncentration) samt hypertension, der ofte er terapieresistent. I sværere tilfælde ses også metabolisk alkalose og hypokaliæmi, men sidstnævnte er ikke et obligat fund (1;2). Forekomsten blandt uselektede patienter med hypertension blev tidligere estimeret til 0,5-2 % (3), men er aktuelt særdeles omdiskuteret (4-6) og selvsagt afhængig af hvilke selektions- og diagnosekriterier der lægges til grund. I visse serier beskrives betydeligt højere prævalens (5-13 %) (7-10). Hyppigheden af primær hyperaldosteronisme synes at tiltage med tiltagende sværhedsgrad af hypertension, helt op til 13 % af tilfælde med svær hypertension (9). Hyperaldosteronisme er *per se* associeret med myokardiel hypertrofi/fibrose, og synes tæt relateret til kardiovaskulære komplikationer (11;12).

Årsagen til sygdommen falder langt overvejende i to hovedgrupper: Unilateralt aldosteronproducerende adenom (Conn's adenom), der udgør 35-40 %, samt bilateral adrenal hyperplasi (idiopatisk hyperaldosteronisme), ca 60-65 % (13). Præcis differentiering mellem disse to hovedgrupper er af afgørende betydning idet patienter med unilaterale aldosteronproducerende binyreadenom oftest vil kunne tilbydes laparoskopisk adrenalectomi med god effekt på såvel hypokaliæmitendens som hypertension. Omvendt vil patienter med bilateral adrenal hyperplasi ikke profitere af kirurgi, men skal i stedet tilbydes medicinsk behandling med aldosteronantagonister. Yderst sjældent ses aldosteronproducerende binyrebarkcarcinom samt autosomal dominant arvelig glukokorticoïdsupprimerbar hyperaldosteronisme. I Danmark opereres omkring 5-7 patienter per år for aldosteronproducerende binyreadenom.

### SCREENING FOR HYPERALDOSTERONISME VED HYPERTENSION

Symptomerne er oftest sparsomme og uspecifikke, men træthed, muskelsvækkelse og polyuri kan forekomme. Klassisk optræder svær hypertension, hypokaliæmi og metabolisk alkalose (14), men som også anført andetsteds er hypokaliæmi ikke et obligat fund (15;16). Blodtryksforhøjelse og hypokaliæmi tendens synes mere udtalt blandt patienter med aldosteronproducerende binyreadenom end ved patienter med idiopatisk hyperaldosteronisme. I tabel 1 er anført indikationer for udredning mhp primær hyperaldosteronisme. Hvorvidt normokalæmiske patienter bør anbefales udredning er aktuelt genstand for diskussion. I denne sammenhæng skal anføres at behandling med spironolakton ofte er effektivt ved resistent hypertension, men kan have bivirkninger herunder gynækomasti. I så fald kan eplerenone forsøges. Blandt yngre patienter med svær eller terapieresistent hypertension samt ønske om operation ved påvisning af adenom, synes udredning dog rimelig.

Centralt i den biokemiske udredning er samtidige bestemmelser af plasma aldosteron og plasma renin. Det er vigtigt at bemærke, at den medicinske behandling ofte må omlægges forud for bestemmelse af aldosteron og renin; disse patienter vil f.eks. ofte være i

behandling med spironolakton eller eplerenone hvilket umuliggør tolkning af resultater, hvorfor denne behandling må seponeres minimum 4 uger forud for prøvetagning. I tabel 2 er indvirkning af forskellige farmaka på p-aldosteron og p-renin anført, og i tabel 3 er anført prøveomstændigheder for bestemmelse af plasma aldosteron og plasma renin.

### Tolkning af aldosteron og renin værdier:

Kardinalfundene ved primær hyperaldosteronisme er forhøjet p-aldosteron kombineret med nedsat p-renin. Internationalt anvendes ofte aldosteron/renin-ratio: p-aldosteron-koncentration (nanogram per deciliter), divideret med p-renin aktivitet (nanogram per milliliter per time) Afgrænsningen af normal aldosteron/renin-ratio varierer betydeligt i forskellige undersøgelser med cut off værdier mellem 20-50. Herhjemme måles plasma-aldosteron koncentration i pmol/l og renin måles hyppigst som en koncentration i mIU/l. Ofte kræves p-aldosteron >300-400pmol/l i kombination med p-renin < 6-8mIU/l, afhængigt af analysemetode. Disse grænser er arbitrære, specielt er det uklart om de kan overføres til mildere, normokalæmiske tilfælde. Ved bestående klinisk mistanke bør bestemmelse gentages. Manglende aldosteronsuppression under saltbelastning (17) (2 l NaCl i.v. over 4 timer, efterfølgende hvile plasma aldosteron > 139 pmol/l) eller efter indgift af fludrokortison styrker mistanken, men risikoen ved disse procedurer blandt disse ofte svært hypertensive patienter må overvejes i hvert enkelt tilfælde.

### VIDERE UDREDNING VED POSITIVT SCREENINGSFUND

#### Differentiering mellem unilateralt adenom og bilat. hyperplasi:

Når primær hyperaldosteronisme er diagnosticeret er differentieringen mellem unilateralt adenom og bilat. hyperplasi helt afgørende for anbefaling af terapi. Følgende tests kan bl.a. finde anvendelse:

1. CT (evt. MR) skanning af binyrer
2. Kolesterolscintigrafi
3. Binyrevenesampling

CT- eller evt MR-skanning udføres altid ved biokemiske holdepunkter for primær hyperaldosteronisme, men det er vigtigt at pointere, at aldosteronproducerende adenomer ofte er ganske små, samt at ikke-producerende binyreadenom er hyppige, især blandt ældre (18). Billeddiagnostik kan derfor ikke stå alene og bør først udføres ved biokemiske holdepunkter for primær hyperaldosteronisme. Ved entydigt fund af adenom blandt patienter < 40 år med ververificeret primær hyperaldosteronisme kan laparoskopisk adrenalectomi dog overvejes.

Kolesterol er et forstadium til samtlige steroidhormoner i binyrebarken. Ved kolesterolscintigrafi injiceres <sup>131</sup>I-kolesterol intravenøst. Strålebelastningen er høj i forhold til andre nuklearmedicinske undersøgelser (67 mSv) (19). Da det ACTH-afhængige væv er stærkt overrepræsenteret i binyrebarken, udføres kolesterolscintigrafi i denne sammenhæng under suppression med glukokortikoid (dexamethason). Entydig unilateral aktivitetsophobning har størst

diagnostisk værdi og undersøgelsens sensitivitet er begrænset af, at aldosteronproducerende adenomer, som ovenfor anført, hyppigt er ganske små.

Binyrevenesampling anses for ”The Gold Standard” mht. diagnostik af aldosteronproducerende adenom (20). Via vena femoralis samples der fra højre og venstre binyrevener samt proximalt og distalt for binyrevener. Vigtigt er samhørende bestemmelser af aldosteron- og kortisolniveauer, hvor sidstnævnte anvendes som indikator for kateterplacering. Højre binyrevener er vanskelig at lokalisere, og prøver herfra opnås i de fleste centre kun hos ca. 60%. Ofte kan ensidigt adenom dog sandsynliggøres alene ud fra aldosteron/kortisol-ratio i venstre binyrevener sammenlignet med Vena Cava. Differentiering mellem unilateralt adenom og bilat. hyperplasi er en specialistopgave, specielt er binyrevenesampling teknisk krævende og bør forbeholdes få centre.

### OPERATIV BEHANDLING AF HYPERALDOSTERONISME VED BINYREBARKADENOM

Aldosteronproducerende binyreadenomer er oftest særdeles velegnede til laparoskopisk adrenalectomi (21). Det er et relativt lille indgreb, kræver ofte kun få dages indlæggelse, ligesom komplikationsrisikoen er lav. Patienter med Conn’s adenom vil oftest kræve betydeligt kaliumtilskud og behandling med flere antihypertensiva op til operationen. Flertallet af disse patienter kan efter operation undvære/reducere såvel kaliumtilskud som antihypertensiv behandling (20;21). Initial follow-up inkluderer bl.a. kontrol af kalium og blodtryksniveau samt p-aldosteron og p-renin. Ved ukompliceret forløb kan patienten herefter ofte overgå til praktiserende læge.

### Differentialdiagnoser:

Sekundær hyperaldosteronisme, hvorved forstås renin-medieret hyperaldosteronisme, ses bl. a. ved diuretikabehandling, kronisk hjerte- og leverinsufficiens, renovaskulær hypertension og parenkymatøse nyresygdomme. Disse tilstande volder sjældent differentialdiagnostiske problemer i forhold til primær hyperaldosteronisme. Hypertension og hypokaliæmi kan i sjældne tilfælde ses ved Cushings syndrom, stor lakridsindtagelse, reninproducerende tumorer og visse subtyper af kongenit binyrebarkhyperplasi. Supprimeret renin koncentration i kombination med normal/lav aldosteron kan ses ved ”syndrome of apparent mineralocorticoid excess” (SAME) og Liddle’s syndrom.

### Konklusion

Prævalensen af primær hyperaldosteronisme er aktuelt omdiskuteret, men tilstanden er formentlig underdiagnosticeret. Der bør arbejdes for at opnå national/ international consensus vedr. målemetoder og diagnostiske værdier af aldosteron og renin. Hypertension med baggrund i hyperaldosteronisme synes associeret med øget hyppighed af kardiovaskulære komplikationer sammenlignet med essentiel hypertension. Kun patienter med aldosteronproducerende adenom profiterer af kirurgi. Laparoskopisk adrenalectomi er et relativt lille indgreb med lav risiko for komplikationer, der blandt disse patienter ofte bevirker betydelig bedring eller ophør af

hypokaliæmitendens og hypertension. I den initiale diagnostik er det vigtigt at være opmærksom på medikamentel interferens. Endelig diagnostik er kompliceret og teknisk krævende og bør foregå på få centre. Forslag til trinvis udredning er anført i tabel 4.

### Tabel 1 Indikationer for udredning for primær hyperaldosteronisme:

Patienter med veldokumenteret hypertension samt et eller flere af følgende karakteristika:

- Hypokaliæmi, enten spontan eller udtalt hypokaliæmi ved diuretisk behandling. Hypokaliæmi er dog ikke et obligat fund; mindst 20-30 % af patienter med primær hyperaldosteronisme angives at være normokaliæmiske.
- Svær el. terapiresistent hypertension
- Hypertension hos yngre (< 40 år)
- Patienter med binyre incidentalomer
- Genetisk disponerede (glucokorticoide-supprimerbar hyperaldosteronisme)

### Tabel 2. Indvirkning af forskellige farmaka på p-aldosteron og p-renin koncentration

	Aldosteron	Renin
Alfa-blokkere	Minimal	Minimal
Verapamil Retard	Minimal	Minimal
Beta-blokkere	Minimal	Reduceres
ACE-i	Reduceres	Øges
ARB	Reduceres	Øges
Renin hæmmere	Reduceres	Øges
Diuretika	Øges	Øges

*Kommentarer: Såvel spironolakton som eplerenone umuliggør tolkning af resultater. Supprimeret renin under ACE inhibitor (ACE-i) eller Angiotensin II-receptorantagonist (ARB) behandling kan tale for primær hyperaldosteronisme. Modificeret efter (24)*

### Tabel 3. Prøveomstændigheder for bestemmelse af plasma aldosteron og plasma renin:

- Patienten skal være normokaliæmisk.
- Bestemmes kl 9.00 efter patienten har hvilet i liggende stilling i 1 time.
- Lakrids seponeres 2 uger forud.
- Spironolakton eller eplerenone behandling skal seponeres min. 4 uger forud.
- Betablokkere og diuretika skal om mulig reduceres/seponeres min. 2 uger forud.
- Alfa-blokkere og verapamil depot (sidstnævnte efter min. 4 ugers behandling) interfererer ikke.
- ACE inhibitorer og Angiotensin II-receptorantagonister kan bevirke øget renin koncentration; lav eller ikke detekterbar renin koncentration under ACE- eller Angiotensin II-receptorblokade kan således tale for primær hyperaldosteronisme. Bør om muligt seponeres 2 uger forud.

**Tabel 4. Trinvis vejledning i udredning for hyperaldosteronisme**

Initiel diagnostik:

- Klinisk mistanke (se tabel 1)
- Initiel biokemi (p-aldosteron og –renin bestemmelse. Obs medikamentiel interferens)
- Ved bestående klinisk mistanke trods upåfaldende initiel biokemi kan ptt henvises til specialistvurdering

Konfirmation og klassifikation

- Konfirmerende biokemi (herunder suppressionstest)
- Differentiering mellem unilateralt adenom og bilateral hyperplasi
- Evt genetisk udredning
- Behandling (e.g. laparoskopisk adrenalectomi)
- Initial follow-up

## FÆOKROMOCYTOM

### Indledning

Fækromocytom er betegnelsen for katekolaminproducerende neuroendokrine tumorer, der opstår fra binyremarv eller ekstraadrenale paraganglier (1). Fækromocytomer er sjældne tumorer (2). Prævalensen blandt patienter med hypertension er omkring 0,1 % (3-5). I Danmark opereres omkring 10 patienter per år for fækromocytom. Det er således kun et mindretal af hypertensive patienter, der bør udredes for katekolamin excess. Flere forhold gør imidlertid rettidig identifikation af patienter med fækromocytom vigtig: Sygdommen giver ofte anledning til alvorlige, eventuelt livstruende komplikationer, ligesom der er risiko for malignitetsudvikling. Væsentligt er det også, at flertallet af patienter kan helbredes med et relativt lille laparoskopisk indgreb.

### Symptomer: ”The Great Mimic”

Ovenstående anbefaling af selektiv screening vanskeliggøres af varierende og broget symptomatologi. Flere undersøgelser viser, at fækromocytom ofte diagnosticeres med betydelig forsinkelse (6). Centralt i symptomatologien står anfaldsvis hovedpine, svedtendens, palpitationer og hypertension ofte med meget høje blodtryksniveauer, evt. manifesterende sig som hypertensive kriser. Det skal pointeres, at patienter med fækromocytom kan være normotensive eller endog hypotensive såvel under som udenfor anfald, ligesom ortostatisk hypotension ses. Patienterne vil ofte være påfaldende blege under anfald, mens flushing er betydeligt sjældnere. Psykiske symptomer kan være fremherskende og patienter kan mistolkes som havende panik-angst. Mindre hyppigt ses subfebrilia, diarre eller obstipation samt vægttab.

## SCREENING FOR FÆOKROMOCYTOM VED HYPERTENSION

Kriterier for udredning af fækromocytom er anført i tabel 1. Urinudskillelse af katekolaminer har indtil for nylig været den mest anvendte screeningsprocedure. Grundet betydelig variation i udskillelse må der udføres flere (f.eks. 3) døgnopsamlinger. Bestemmelse af metanefriner i plasma er en nyere screeningsprocedure, der finder tiltagende anvendelse internationalt. Flere undersøgelser viser højere sensitivitet ved anvendelse af p-metanefrin bestemmelse sammenlignet med urin-katekolamin bestemmelse (7;8). Medikamenter med indflydelse på både u-katekolaminer og p-metanefriner er anført i tabel 2

## VIDERE UNDERSØGELSER VED POSITIVT SCREENINGSFUND

### Konfirmerende undersøgelser: Kombineret billed- og funktionsdiagnostik

Er diagnosen biokemisk sandsynliggjort fortsættes med billeddiagnostik (CT eller MR) kombineret med funktionsundersøgelser (MIBG-scintigrafi, evt. octreotidscintigrafi eller FDG-PET). Med anvendelse nyere teknologi kan CT- og scintigrafibilleder fusioneres (SPECT-CT) hvorved diagnostik af atypiske lokalisationer lettes. 15-20 % af fækromocytomer er ekstra-adrenale (9). Grundet hyppigheden af non-secernerende binyre-adenomer er det vigtigt ikke at forlade sig på billeddiagnostik alene. Biopsi vil kun sjældent være indiceret ved uafklaret binyreforstørrelse og aldrig uden forudgående udelukkelse af fækromocytom grundet risikoen for provokation af hypertensive kriser.

## OPERATIV BEHANDLING AF BINYREBARK-ADENOM VED FÆOKROMOCYTOM

Grundet risiko for hypertensive kriser er forudgående effektiv alfa-blokade obligat forud for operation for fækromocytom. Beta-blokade før iværksat alfa-blokade kan resultere i paradoks blodtryksstigning og er således kontraindiceret.

Flertallet af patienter med fækromocytom kan opereres laparoskopisk, hvilket indebærer kortere indlæggelse og rekonvalescens. Forud for operation skal patienterne som ovenfor anført være effektivt alfa-blokerede ligesom det anæstesiologiske beredskab skal være i stand til at håndtere såvel hyper- som hypotensive episoder perioperativt. Alfa-blokade kan seponeres umiddelbart i tilknytning til operationen.

## FOLLOW-UP: GENETISK UDREDNING OG LANGVARIG KONTROL

Andelen af patienter med genmutationer som baggrund for fækromocytom er større end tidligere antaget, idet nye opgørelser viser, at op til 24% af formodet sporadiske tilfælde har arvelig baggrund (10;11). Identifikation af genetisk baggrund er vigtig, idet multiple lokalisationer og recidiv er hyppige blandt genetisk disponerede, men også fordi disse tumorer ofte er associeret med neoplasmer i andre organer. Flertallet af patienter, - måske alle - med diagnosticeret fækromocytom bør derfor tilbydes genetisk screening



(12), også mhp. identifikation af symptomløse slægtninge samt genetisk vejledning i forbindelse med graviditet.

Postoperativt bør patienterne følges årligt med biokemisk screening i minimum 10 år og formentlig livslangt, i hvert fald hvis det drejer sig om patienter med ekstraadrenale eller familiære former (1) Dette foregår mest hensigtsmæssigt i specialistregi.

#### **Konklusion:**

Fækromocytomer er sjældne, men potentielt livstruende tumorer. Centralt i symptomatologien står anfaldsfænomener af varierende karakter. P-metanefrin anvendes i stigende grad i den initiale diagnostik. Nyt er ligeledes muligheden for kombineret billed- og funktionsdiagnostik. Nyere data tyder på, at en større andel af tilfældene end tidligere antaget har genetisk årsag. I tabel 3 er anført forslag til trinvis udredning.

#### **Tabel 1. Symptomer og fund ved fækromocytom**

- Anfaldsfænomener (Triaden: hovedpine, palpitationer, svedudbrud)
- Svært traktabel hypertension med varierende blodtryksniveauer herunder hypotensive episoder
- Binyre incidentalom (i.e. binyretumorer der påvises ved billeddiagnostik, hvis sigte ikke er specifikt binyre- eller malignitetsrelateret)
- Genetisk disposition

#### **Tabel 2. Medikamenter med indflydelse på urin-katekolaminer og plasma metanefrin.**

- Tricykliske antidepressiva: Øger såvel plasma- som urinnoradrenalin og nor-metanefrin
- Paracetamol: Interfererer med plasma-metanefrin bestemmelse m. HPLC (seponeres 2 døgn forud)
- Calciumantagonister (dihydropyridiner): Øger plasma katekolaminer
- Labetalol: Interferer m. urin katekolaminer og metanefrin ved spektrofotometriske og fluorometriske assays.
- Phenoxybenzamin (dibenyline): Øger såvel plasma- som urinnoradrenalin og nor-metanefrin
- Sympatomimetika (e.g. amfetamin): Øger plasma- og urin-katekolaminer

Modificeret ud fra (1)

#### **Tabel 3. Trinvis udredning for fækromocytom**

##### Initiel diagnostik:

- Klinisk mistanke (se tabel 1)
- Initiel biokemi (urin-katekolaminer x flere, eller p-metanefrin)
- Ved bestående klinisk mistanke trods opfaldende initial biokemi kan ptt. henvises til specialist vurdering.

##### Videre diagnostik og behandling:

- Billed- (MR eller CT) og funktionsundersøgelse (e.g. MIBG), ofte i kombination. Mhp øget sensitivitet af MIBG scintigrafi anbefales seponering af labetalol og calciumblokkere (2 uger før undersøgelsen) og tricykliske antidepressiva (6 uger før undersøgelsen).
- Præoperativ alfa-blokade
- Adrenalektomi eller anden behandling
- Genetisk udredning
- Follow-up

# CUSHING'S SYNDROM

## Indledning

Cushing's syndrom er forårsaget af længerevarende endogen hypersekretion af kortisol bevirkende udvikling af karakteristiske symptomer, herunder ofte hypertension (1;2). Tab af normal feedback regulation af hypothalamus-hypofyse-binyre akse er et vigtigt patofysiologisk træk med betydning for såvel diagnostik (manglende suppression ved dexamethason) som postoperativ behandling (hydrokortisonsubstitution, der kan være langvarig evt. livslang).

Incidensen af Cushing's syndrom angives til mellem 0,7 og 2,4 per million per år (3). Cushing's syndrom er således en sjælden, men vigtig tilstand at diagnosticere, idet tilstanden ubehandlet er associeret med betydelig øget morbiditet og mortalitet (3). Cushing's syndrom er hyppigere blandt kvinder end blandt mænd og opdeles traditionelt i ACTH-afhængige (ca 85 %, hypofysær eller ektopisk ACTH produktion) og ACTH uafhængige tilstande (ca 15 %, binyreadenomer eller carcinomer) (1)

## Symptomer og kliniske fund.

I tabel 1 er anført kliniske træk der ses ved Cushing's syndrom. Diagnosen kan være oplagt i floride tilfælde. Alle træk kan imidlertid være til stede i varierende grad, også over tid, og deles ydermere med andre særdeles hyppige tilstande, herunder det metaboliske syndrom og PCO. Rettidig diagnostik af Cushing's syndrom er derfor ofte en klinisk udfordring. Centralt i differentialdiagnosen mellem adipositas/metabolisk syndrom er symptomer der hidrører fra proteintab ved Cushing's syndrom: atrofiske ekstremiteter og muskelsvækkelse samt tynd og skrøbelig hud. Hypertension hos patienter med Cushing's syndrom er ofte moderat og let traktabel.

## SCREENING FOR CUSHINGS SYNDROM VED HYPERTENSION

Før screening iværksættes er det vigtigt at overveje, og om muligt eliminere eksogent tilført glukokortikoid, herunder steroidinjektioner og inhalationssteroid. Tre typer tests anvendes hyppigst til screening: Udskillelse af urin kortisol, dexamethason-suppression test og midnat plasma- eller spyt-kortisol bestemmelse (4):

- a) Urin frit kortisol bestemmes i flere, gerne 3 døgn-urin bestemmelser. Forhøjede niveauer kan ses ved bl.a svær endogen depression, udtalt fysisk stress og alkohol-afhængighed (såkaldt pseudo-Cushing).
- b) Administration af dexamethason, et syntetisk glukokortikoid som ikke medbestemmes i moderne kortisol assays, medfører hos normale et fald i plasma-kortisol. Ved over-night testen, der kan udføres ambulant, gives tbl. dexamethason 1 mg kl 23 og den efterfølgende morgen kl 8-9 bestemmes p-kortisol. Normalt udfald er suppression af p-kortisol til mindre end 50 nmol/l, dette ses dog også hos 3-8 % af patienter med Cushing's syndrom (5;6).

- c) Den normale døgnvariation i kortisol er tabt ved Cushing's syndrom (7). Dette anvendes ved måling af midnat p-kortisol eller sengetids spyt-kortisol. Sidstnævnte synes endvidere at korrelere bedre med frit kortisol. Normalt udfald for midnat p-kortisol eller sengetids spyt-kortisol er mindre end 50 nmol/l, sensitivitet og specificitet angives til 90-95 % (2). Internationalt anvendes sidstnævnte test i tiltagende omfang.

Ved fortsat stærk klinisk mistanke trods normalt udfald af tests anbefales gentagelse af screening, idet kortisolproduktionen hos visse patienter varierer over tid (såkaldt cyklisk Cushing). P-kortisol bestemmelser kan være falsk forhøjede blandt kvinder i p-pille behandling, idet østrogen øger koncentrationen af kortisolbindende globulin. Det anbefales at en sådan behandling seponeres 6 uger forud for test. Ligeledes kan visse antiepileptika (e.g. carbamazepin) via enzyminduktion bevirke hurtig degradering af dexamethason med deraf følgende risiko for falsk manglende kortisol suppression.

## VIDERE DIAGNOSTIK OG BEHANDLING VED POSITIVT SCREENINGSFUND

Differentiering mellem ACTH-afhængige og ACTH-uafhængige tilstande samt endelig diagnostik og behandling er en specialist opgave. Det skal pointeres, at både hvad angår hypofyse og binyrer er non-secernerende adenomer hyppige i baggrunds-befolkningen. For at undgå fejlslutninger må biokemisk diagnostik derfor gå forud for billeddiagnostik, ligesom endelig klassifikation af ætiologi ofte vil inkludere funktionsundersøgelser, herunder sinus petrosus sampling.

Ubehandlet er Cushings syndrom som ovenfor anført forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet. Endvidere er der, specielt hvad angår kortisol producerende binyretumorer, en ikke ubetydelig malignitetsrisiko. Den definitive behandling af Cushings syndrom er derfor operativ (e.g. transsphe-noidal adenomektomi eller adenalektomi, oftest laparoskopisk). Efter operation følges patienterne i endokrinologisk regi, idet der, som tidligere anført, vil være behov for postoperativ hydrokortisonsubstitution, der kan være langvarig evt. livslang.

## Konklusion

Som de øvrige årsager til endokrin hypertension er Cushing's syndrom en sjælden, men vigtig tilstand at diagnosticere. Flere hyppige tilstande (metabolisk syndrom, adipositas, type 2 diabetes, PCO, alkohol-afhængighed) deler træk med Cushing's syndrom. Klinisk mistanke og screeningsundersøgelser foregår oftest i primær sektoren, mens den endelige diagnostik, behandling og follow-up bedst foregår i få centre.

**Tabel 1. Kliniske træk der ses ved Cushing's syndrom**

- Vægtøgning sekundært til øgning af den centrale fedtmasse ('moon face', 'buffalo hump', abdominal fedme) *især i kombination med:*
  - Atrofiske ekstremiteter og muskelsvækkelse (proximal myopati og myasteni)
  - Hypertension
  - Tynd og skrøbelig hud: striae, multiple hudblødninger, hirsutisme, acne,
  - Sekundær amenorrhea
  - Sekundær osteoporose
  - Psykiske forstyrrelser (e.g. depression)
  - Glukoseintolerans eller egentlig diabetes

Samtidig optræden af flere af ovenstående træk kan udløse screening mens isoleret optræden af enkeltkomponenter oftest ikke afgiver indikation

**Tabel 2. Trinvis udredning for Cushing's syndrom**

Initiel diagnostik:

- Klinisk mistanke (se tabel 1)
- Initiel screening (urin kortisol, dexamethason-suppression test, evt midnat plasma- eller spyt-kortisol bestemmelse)
- Ved bestående klinisk mistanke trods upåfaldende initial screening kan ptt. henvises til specialist vurdering.

Konfirmation af diagnosen samt klassifikation af ætiologi

- Konfirmerende biokemi
- Differentiering mellem hypofyse, binyre eller ektopisk ACTH ætiologi
- Behandling (e.g. transsphenoidal adenomektomi eller laparoskopisk adenalektomi)
- Follow-up

## COARCTATIO AORTAE

### Symptomer

Hypertension, eventuelt isoleret højresidig, er ofte debutsymptomet ± andre ledsagesymptomer som f.eks. hovedpine, svimmelhed, kolde fødder, abdominal angina, claudicatio og cerebral blødning. Patienter opereret i barnealderen udvikler også ofte senere hypertension.

### Undersøgelser

Ved mistanke, systolisk mislyd under klavikel og på ryggen, svage evt. manglende femoralispulse, uens kraftige brachialis pulse, udføres bilateral blodtryksmåling, ekkokardiografi, CT eller MR-skanning og evt. hjertekateterisation på landsdelscenter. Det er vigtigt at overveje, om der er andre samtidige defekter, herunder særligt bikuspid aortaklap, som ses hos over 50 % med coarctatio. Desuden om der er senfølger i aorta som dilatation, aneurysme mm.

### Intervention

Intervention (uopererede eller opererede) er indiceret hos symptomatiske voksne med invasiv tryk-gradient >30 mmHg. Asymptomatiske voksne med tryk-gradient >30 mmHg, overkropshypertension, patologisk blodtrykrespons ved arbejdstest, venstre ventrikel hypertrofi, betydende aortainsufficiens eller aneurysme af aorta ascendens eller sv.t. tidligere operationssted. Interventionsmuligheder er ballondilatation /stentning eller operation.

### Opfølgning

Alle bør følges livslangt, primært på landscentrene (bl.a. uopererede patienter) eller efter aftale på kardiologiske afdelinger med dokumenteret ekspertise indenfor medfødt hjertesygdom hos voksne. Intervallerne afhænger af status. Senfølger omfatter arteriel hypertension (også ved velbehandlet coarctation), aorta aneurysme (specielt ved patch-aortoplastik – Dacron patch) /ascendens dilatation/dissektionsrisiko, specielt ved bikuspid aortaklap, re-coarctation, koronar aterosklerose, endokarditis (livslang endokarditisprofylakse hos alle) og ruptur af cerebralt aneurysme.

For yderligere detaljer, se [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk) .

## NYREARTERIESTENOSE.

### BAGGRUND

#### Definition

Stenoser med forsnævring mindre end 50 % ved angiografi anses af de fleste for at være uden hæmodynamisk betydning (1), og dette understøttes af målinger af trykgradienter med nyre teknik (2). Disse målinger har dog samtidig vist, at vurdering af sværhedsgraden af stenoser ved angiografi er behæftet med betydelig usikkerhed. Som grænsekriterium anbefales derfor sværhedsgrad > 80 % ved visuel bedømmelse eller en systolisk trykgradient > 20 mmHg (eller middeltryk gradient > 10 mmHg) målt ved kateterisation, svarende til > 50 % stenose(1). At en stenose opfylder disse kriterier er dog ikke ensbetydende med, at den er symptomgivende. Dette må afgøres ud fra klinik og funktionelle tests.

#### Prævalens

Nyrearteriestenoser > 50 % (dvs. med mulig symptomatisk betydning) er sandsynligvis sjældne i baggrundsbefolkningen (< 1%), men er tiltagende hyppige med alderen (7 % hos personer 65-87 år) (3). Blandt patienter med andre aterosklerotiske manifestationer findes nyrearteriestenose hos 15-39 % (4-6). Prævalensen er også høj ved nyreinsufficiens af ukendt årsag, og nyrearteriestenose er fundet hos op til 40 % blandt patienter med terminal uræmi (7). Nyrearteriestenose er ofte bilateral (25-35 %).

#### Årsager

Hos mere end 90 % af de henviste patienter er årsagen til nyrearteriestenose aterosklerose (8). Stenoserne er typisk ostienære. Den næsthypigste årsag er fibromuskulær dysplasi (ca. 5 %), som er den hyppigste årsag hos patienter yngre end 30 år. Her er forandringerne typisk lokaliseret perifert, og inddrager evt. forgreningerne. Stenoserne kan være uni- eller bilaterale. Der er ofte flere stenoser i serie ("perlerække"). Andre årsager til nyrearteriestenose er alle meget sjældne, og omfatter Takayasu arteritis, Mb. Recklinghausen, Antifosfolipid-antistofsyndrom, traumer mm.

#### Patofysiologi

##### Renovaskulær hypertension

Nyrearteriestenose er blandt de hyppigste årsager til sekundær hypertension. Hæmodynamisk betydende stenoser medfører et fald i filtrationstrykket til den afficerede nyre, hvilket medfører frigørelse af renin fra det juxtaglomerulære apparat. Renin katalyserer dannelsen af angiotensin-I, som videreomdannes af enzymet ACE til angiotensin-II. Angiotensin-II har en kraftig pressoeffekt, og stimulerer ydermere dannelsen af aldosteron med salt- og vandretention til følge. Den heraf følgende blodtryksforhøjelse er ofte svær og behandlingsrefraktær. Patofysiologien ved renovaskulær hypertension er imidlertid kompleks, og et normalt reninniveau udelukker ikke renovaskulær hypertension.

##### Nyrefunktionstab

Et akut funktionstab kan ses efter indgift af ACE-hæmmer eller AT-II antagonist. Perfusionstrykket i den stenoseramte nyres glomeruli opretholdes af angiotensin-II via konstriktion af nefronernes efferente arterioler, og ophævelse af denne konstriktion kan

medføre et akut funktionstab. Denne mekanisme danner baggrund for den diagnostiske anvendelse af Captoprilrenografi. Funktionstabet persisterer så længe behandlingen med ACE / AT-II fortsættes, mens et irreversibelt funktionstab relateret til behandlingen ikke er sikkert dokumenteret i litteraturen. Det kroniske funktionstab ved svær nyrearteriestenose skyldes iskæmi og muligvis skadelige virkninger af angiotensin-II (9). Sidstnævnte medvirker måske også til den øgede forekomst af nefrosklerose, som ses i den ikke-stenoseramte nyre. Dialysekrævende nyresvigt kan ses som følge af bilateral svær stenose eller unilateral stenose og nefrosklerose på den ikke afficerede side. Det anslås at nyrearteriestenose er årsag til 8-10% af dialysekrævende nyresvigt (10) og denne andel menes at være stigende (11).

##### Recidiverende lungeødem

Nyrearteriestenose kan forårsage lungestase, typisk som recidiverende episoder af pludseligt opstået hypertensivt lungeødem (flash pulmonary edema)(12). Symptomet er ikke sjældent (16 % af patienter henvist til ballondilatation (PTR) i Københavns Amt fra 2004-2006). Nyrearteriestenosepatienter med dette symptom har ofte bilaterale stenoser eller er ennyrede med stenose. Recidiv forekommer sjældent efter revaskularisering.

#### Progression

Nyrearteriestenose har tendens til at progredierte, især mere udtalte stenoser. Blandt 170 patienter med nyrearteriestenose (> 50 % forsnævring) som observeredes i 3 år sås progression hos 35 % (men hos 49 % ved stenoser > 60 %). Okklusion ses kun ved svære stenoser. I et studie var risikoen for okklusion i en observationsperiode fra 12-60 måneder 39 % for stenoser > 75 % (13).

#### Mortalitet

Nyrearteriestenose er forbundet med øget mortalitet, især ved bilateral stenose og nedsat nyrefunktion, uafhængig af andre risikofaktorer (14).

## SCREENING FOR NYREARTERIESTENOSE

### Hvem skal screenes?

Prævalensen af nyrearteriestenose er så lav, at ikke alle patienter med hypertension kan screenes. Patienter til screening bør udvælges ud fra en række kliniske højrisikokriterier, se tabel 1. Overholdes disse kriterier, vil prævalensen af nyrearteriestenose blandt de screenede være 10-30 %. Indfaldsvinklen vil oftest være svær/behandlingsresistent hypertension kombineret med andre højrisikokriterier. I Danmark er andelen af screenede patienter, som efterfølgende modtager invasiv behandling for en nyrearteriestenose, aktuelt kun ca. 1 %, hvilket er klart utilfredsstillende. Patienterne bør ikke screenes med mindre de opfylder mindst et af højrisikokriterierne, og kun hvis udredningen har en mulig terapeutisk konsekvens. Rutinemæssig screening før behandling med ACE-hæmmer eller AT-II antagonist er f.eks. ikke indiceret.

## Screeningsmetoder

Fordele og ulemper ved de forskellige screeningsmetoder er vist i tabel 2. Bemærk at MR-angiografi med Gadolinium-DTPA aktuelt ikke må udføres ved GFR mindre end 30 ml/min på grund af risikoen for nefrogen systemisk fibrose.

## VIDERE DIAGNOSTIK VED POSITIVT SCREENINGSFUND

Når nyrearteriestenose er konstateret seponeres en eventuel behandling med ACE-hæmmer eller AT-II-antagonist, og patienten henvises til specialafdeling. Henvisning og videre udredning bør ikke forsinkes, især ved klinisk mistanke om kort varighed (< 1 år) af den renovaskulære hypertension (vigtig prædikator for god effekt af PTRAs) eller svær eller bilateral stenose. Risikoen for progression eller evt. okklusion af stenosen i udredningsperioden er ikke negligabel (15). Undersøgelingsprogrammet bør altid omfatte renografi efter min. 14 dages pause med evt. ACE-hæmmer eller AT-II-antagonistbehandling for at vurdere graden af funktionspåvirkning for den stenoseramte nyre. Det øvrige undersøgelsesprogram omfatter undersøgelse for sekundære organmanifestationer (s-creatinin, evt. 51Cr-EDTA-clearance, u-stix, EKG, ekkokardiografi).

## Funktionelle tests som prædikerer en gavnlig effekt af invasiv behandling

I de tilfælde hvor den kliniske indikation for invasiv behandling er usikker, kan disse tests inddrages:

- Captoprilinducerede ændringer i renografien (16)
- Det renale modstandsindex målt ved Doppler-UL-skanning (17)
- Captopriltest (måling af reninstigning efter Captoprilstimulation) (18;19)

Måling af lateralisering af reninsekretionen ved nyrevenekateterisation anbefales ikke (20-22) ved vurdering af nyrearteriestenose før PTRAs, men eventuelt som støtte til beslutningen om fjernelse af ensidig skrumpenyre, om end den prædiktive værdi anses for at være utilstrækkelig (23).

## INVASIV BEHANDLING

### Indikationer

#### Blodtryksreduktion

I næsten alle undersøgelser af invasiv behandling af nyrearteriestenose ses hos en del af patienterne en ofte meget betydningsfuld blodtryksreduktion. 8-10 % opnår normotension uden medikamentel antihypertensiv behandling, og 55-65% opnår lavere blodtryk og / eller reduceret antihypertensiv behandling. 10 - 35 % af patienterne opnår imidlertid ingen blodtryksreduktion efter indgrebet. Mulige årsager til dette kan være:

- inklusion af patienter med insignifikante stenoser (trykmåling ikke udført)
- manglende efterkontrol for restenosering
- inklusion af patienter hvis hypertension ikke er renovaskulær
- Irreversibel renovaskulær hypertension (nefrosklerose)

Blandt andet af disse grunde har tre randomiserede undersøgelser kun påvist en beskedne effekt af invasiv

versus fortsat medicinsk behandling (24-27). Ydermere overførtes i alle tre undersøgelser en stor del af patienterne med det højeste blodtryk fra medicinsk til invasiv behandling, hvilket har gjort studierne ufortolkelige. Nye og bedre studier er undervejs. Foreløbige resultater fra ASTRAL-studiet (endnu upubliceret) tyder tilsyneladende heller ikke på en blodtryksmæssig eller nyrefunktionsmæssig fordel ved invasiv frem for medicinsk behandling (28;29).

Den videnskabelige evidens for de gavnlige effekter af invasiv frem for fortsat medicinsk behandling af nyrearteriestenose er således for nuværende utilstrækkelig (30). God effekt ses især ved kort hypertensionsvarighed, svær eller bilateral stenose og svær eller terapieresistent hypertension. Kurativ behandling ses oftest hos yngre patienter med fibromuskulær dysplasi.

#### Nyrefunktionsbevarelse

Det er muligt at opnå en bedring af nyrefunktionen eller bremse et progredierende nyrefunktionsstab, men aftagende nyrefunktion forekommer hos op til 25 % af patienterne efter indgrebet(31), hvorfor indikationen bør overvejes nøje. Især hos patienter med svær bilaterale stenoser eller funktionelt ennyrede med svær stenose vil der oftest være indikation for at forsøge revaskularisering, hvis nyrefunktionen er aftagende (32;33), mens nedsat, men stabil funktion af en stenoseramt nyre ikke i sig selv giver indikation for invasiv behandling.

#### Andre indikationer

Hvis indikationen er recidiverende lungeødem, er prognosen efter invasiv behandling som ovenfor anført god.

## Selektion af patienterne

Beslutningen om evt. invasiv behandling bør altid træffes på specialafdeling i samråd med den invasive specialist, eller på specialistkonference.

Et forslag til indikationsområder for invasiv behandling af nyrearteriestenose er vist i tabel 3. Forslaget er vidtgående i overensstemmelse med nylige rekommandationer fra American College of Cardiology (34). Det er muligt, at indikationsområdet skal udvides, efterhånden som bedre randomiserede undersøgelser fremkommer. Hos patienter med påvist stenose, hvor indikationen er tvivlsom, er det rimeligt at inddrage resultatet af en eller flere af ovennævnte funktionelle tests i de diagnostiske overvejelser.

## Invasive behandlingsmetoder

### PTRA

Nyrearteriestenose behandles i dag helt overvejende med ballondilatation (PTRA). Behandlingen udføres oftest i forbindelse med den diagnostiske selektive renale angiografi. Den endelige beslutning om invasiv behandling træffes således først på dette tidspunkt. Efter dilatationen anlægges som regel stents hvor det er muligt, idet frekvensen af restenose herved mindskes (35). Alvorlige komplikationer til indgrebene er sjældne (< 5 %) i centre med mange behandlinger (36). Det drejer sig hyppigst om tab af funktion i den behandlede nyre, som hyppigst ses hos patienter med nedsat nyrefunktion. Restenose forekommer hyppigt, se nedenfor. Herudover ses (sjældent) stenttrombose, ruptur af nyrearterien eller nyren, funktionstab i den kontralaterale nyre.

#### Generelle anbefalinger vedr. PTRA:

- Der udføres kun ca. 50-70 behandlinger i Danmark pr. år, og det er derfor vigtigt at behandlingen er samlet i få centre for at opnå den nødvendige ekspertise og heraf følgende lavere komplikationsfrekvens.
- Anvendelse af jodholdig kontrastvæske skal begrænses mest muligt på grund af risikoen for nyrefunktionsstab. Forbehandling med acetylcystein mindsker muligvis risikoen. Andre kontrastmedier som ikke påvirker nyrefunktionen (CO<sub>2</sub>) anvendes i mange udenlandske centre hos patienter med nedsat nyrefunktion.
- Ved stenoser som skønnes < 80 % bør der udføres trykmåling med trykkatheter < fr. 4 eller trykfølsom guidewire, idet sværhedsgraden let fejlbedømmes (37). Der er ikke indikation for behandling med mindre den systoliske trykgradient er > 20 mmHg (eller middeltrykgradienten er > 10 mmHg).
- Signifikant restenose kan ses fra få uger til flere år efter indgrebet hos op til 20 %, selv efter stentning. Der er indtil videre ikke evidens fra kontrollerede undersøgelser for, at behandling med trombocyt-aggregationshæmmende stoffer (plavix) eller anvendelse af coatede stents mindsker denne tendens. Systematisk efterkontrol af patienterne anbefales.

#### Karkirurgisk behandling

Karkirurgisk behandling overvejes f.eks.

- Hvor PTRA ikke kan gennemføres f.eks. på grund af svære forkalkninger
- Ved operation af aortaaneurismer som inddrager ostierne til nyrearterierne.
- Ved gentagen restenosering, hvor yderligere PTRA-behandling ikke skønnes gennemførlig.

#### Nefrektomi:

Ved funktionsandel < 10 % efter sufficient pause med ACE-hæmmer og AT-II antagonist og nyrestørrelse < 7 cm anses PTRA for at være udsigtsløs. Nefrektomi (som i dag kan gennemføres laparoskopisk) bør overvejes ved terapiresistent hypertension eller recidiverende lungeødem trods behandling med ACE-hæmmer / AT-II-antagonist i maximal dosering. I nogle centre anvendes nyrevenekateterisation fortsat til selektion af patienteren, men et negativt resultat udelukker ikke renovaskulære hypertension.

#### EFTERKONTROL

På grund af risikoen for restenose anbefales det at specialafdelingen foretager efterkontrol af invasivt behandlede patienter, f.eks. som vist i tabel 3. Patienter med nyrearteriestenose, hvor invasiv behandling i første omgang ikke findes indiceret, bør altid kontrolleres efterfølgende, f.eks. som angivet i figur 1. Dette kan evt. foregå i primærsektoren. Risikoen for progression bør altid have i mente, selv når funktionen har været stabil i mange år. Regelmæssig hjemmeblodtryksmåling kan være en effektiv metode til tidligt at opdage en begyndende progression.

#### MEDIKAMENTEL BEHANDLING

Renovaskulær hypertension er som anført ofte svær og terapiresistent. Behandlingen af hypertension ved nyrearteriestenose adskiller sig kun fra anden hypertensionsbehandling for såvidt angår behandlingen med ACE-hæmmere og AT-II-antagonister, som ifølge Sundhedsstyrelsen er kontraindiceret ved nyrearteriestenose (38), men ifølge amerikanske og europæiske guidelines dog kun ved bilaterale stenoser (34;39). Behandlingen kan inducere et akut nyresvigt og hyperkaliæmi hos patienter med bilateral nyrearteriestenose, og det kan som nævnt ikke udelukkes, at et akut funktionsstab induceret af en ACE-hæmmer eller en AT-II-antagonist kan blive irreversibelt ved fortsat behandling. Behandlingen er imidlertid ofte særdeles effektiv ved renovaskulær hypertension, og kan muligvis reducere mortaliteten (40). Hos patienter med unilaterale forandringer, hvor der ikke ses captoprilinducerede ændringer i renogrammet, kan ACE / AT-II behandling forsøges under kontrol af s-kreatinin og s-kalium, og kan fortsættes med mindre der observeres en stigning af s-kreatinin > 30 % (41). Nyrefunktionen bør kontrolleres løbende.

Som ved andre aterosklerotiske manifestationer skal andre risikofaktorer effektivt behandles (rygeophør, behandling af hyperlipidæmi mm.)

**Tabel 1. Øget prævalens af nyrearteriestenose ses:**

1) Ved <i>hypertension</i>
a) med debut før 30-års-alderen
b) svær eller behandlingsresistent
c) og pludselig forværring af længevarende stabil hypertension
d) med uforklaret hypokaliæmi
2) Ved <i>nedsat nyrefunktion af ukendt årsag</i>
a) især ved s-kreatininstigning > 30 % under behandling med ACE-hæmmere eller Angiotensin II-receptorantagonist (41)
3) Ved <i>recidiverende eller behandlingsresistent lungeødem</i> , specielt højtrykslungeødem
4) Især hvis ovennævnte observeres hos patienter med <i>anden aterosklerotisk lidelse</i>

**Tabel 2. Screeningsmetoder – nyrearteriestenose**

Screeningsmetode	Fordele	Ulemper
Captoprilrenografi	<ol style="list-style-type: none"> <li>Bestemmelse af funktionsfordeling og evt. clearanceestimat.</li> <li>Captoprilinduceret ændring taler for renovaskulært betinget hypertension (16).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Nedsat sensitivitet ved nedsat nyrefunktion.</li> <li>Mange falsk positive undersøgelser (30%)(16)</li> <li>For optimal sensitivitet anbefales sep. af ACEI/ ARB, diuretika, Ca<sup>++</sup>-antagonister(16)</li> <li>Patienttidsforbrug 2-4 timer</li> <li>Strålebelastning (beskeden).</li> </ol>
MR-angiografi	<ol style="list-style-type: none"> <li>Sensitivitet &gt; 90%, specificitet 85% (42).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Nedsat sensitivitet ved perifer stenoser.</li> <li>Klaustrofobi.</li> <li>Kan ikke anvendes ved in-stent restenoser.</li> <li>Kan aktuelt ikke anvendes ved nyrefunktion &lt; 30 ml/min.</li> </ol>
CT-angiografi	<ol style="list-style-type: none"> <li>Sensitivitet og specificitet er på niveau med renal angiografi(42).</li> <li>Kort undersøgelsesvarighed.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Mindre egnet ved nedsat nyrefunktion (kontrast).</li> <li>Strålebelastning.</li> </ol>
Doppler-UL-skanning	<ol style="list-style-type: none"> <li>Sensitivitet og specificitet &gt; 90 % (43-46).</li> <li>Billigste screeningsundersøgelse.</li> <li>Patienttidsforbrug 20-40 minutter.</li> <li>Lavt renalt modstandsindex tyder på god prognose ved invasiv behandling.</li> <li>Kan anvendes ved in-stent restenose.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Kræver specialist, bør kun udføres i centre med speciel interesse for nyrearterie-diagnostik, og mulighed for dokumentation af sensitivitet og specificitet for den enkelte observatør.</li> <li>Tilgængeligheden i Danmark er aktuelt lav.</li> </ol>

**Tabel 3. Indikationer for invasiv behandling af nyrearteriestenose**

Der vil ofte være indikation for invasiv behandling:

- Ved terapiresistent hypertension \*
- Ved hypertension, hvor sufficient antihypertensiv behandling ikke tolereres eller ved dårlig compliance
- Ved hypertension hos en yngre patient med fibromuskulær dysplasi
- Ved hypertension eller hypertensionsforværring af dokumenteret kort varighed (< 6-12 måneder)
- Ved bilateral stenose med aftagende nyrefunktion
- Hos ennyrede med stenose og med aftagende nyrefunktion
- Ved recidiverende hjertesvigtsepisoder uden anden udløsende årsag, og ved pludseligt indsættende lungeødem uden anden udløsende årsag
- Ved unilateral stenose med funktionspåvirkning, hvis funktionstab er nyttilkommet, og/eller hvis nyrestørrelsen er normal

Øvrige faktorer som kan indgå i de prognostiske overvejelser er:

- Alder og almentilstand
- Stenosens sværhedsgrad og tilgængelighed for PTRAs/ angioplastik
- Testresultater som taler for effekt af invasiv behandling:
  - Relevant ændring i renogrammet efter Captoprilstimulation
  - Positiv Captopriltest
  - Normalt renalt modstandsindex bestemt ved Doppler-UL-skanning

*Nefrektomi:*

Ved funktionsandel < 10 % efter sufficient pause med ACE-hæmmer og AT-II antagonist og nyrestørrelse < 7 cm anses PTRAs for at være udsigtsløse.

Nefrektomi vil ofte være indiceret:

- Ved terapiresistent hypertension eller recidiverende lungeødem trods behandling med ACE-hæmmer eller AT-II-antagonist i maksimal dosering

\* ved terapiresistent hypertension forstås at normotension (blodtryk < 135/ 85 mmHg bedømt ved døgnblodtryksmåling) ikke kan opnås ved behandling med tre antihypertensiva (hvoraf et er et diuretikum) i maksimal dosering.

**Tabel 4. Efterkontrol efter PTRAs**

Hyppig blodtryksskontrol anbefales i de første måneder efter PTRAs. Ved højt blodtryk reinstitution af den antihypertensive behandling og udredning af årsager til manglende effekt af PTRAs:

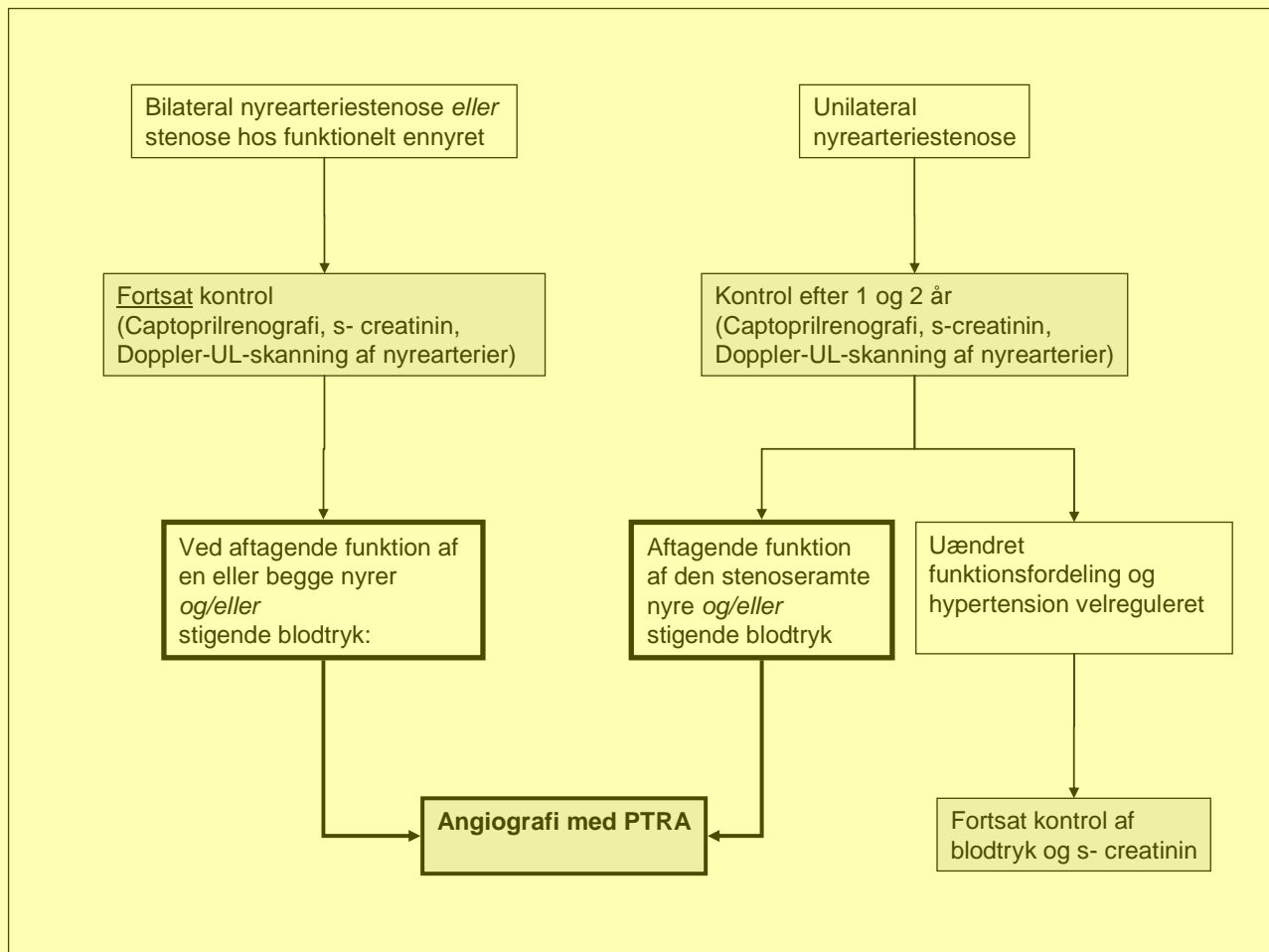
- Restenose (udfør Captoprilrenografi og / eller Doppler-UL-skanning af nyrearterier)
- Stenose af kontralaterale nyrearterie eller skrumpenyre (henvisning til PTRAs, nefrektomi)
- Ikke-reversibel hypertension (nefrosklerose, essentiel hypertension)

Rutinemæssig efterkontrol med døgnblodtryksmåling, s-creatinin, Captoprilrenografi (og/eller Doppler-UL-skanning af nyrearterier) anbefales efter 3 måneder, 1, 2 og 3 år.

Fortsat regelmæssig hjemmeblodtryksmåling anbefales mhp. på tidlig detektion af restenose.



Figur 1. Efterkontrol ved nyrearteriestenose som man har valgt ikke primært at behandle invasivt



## Referencer - Indledning

1. Jacobsen IA, Bang L, Borriild NJ, Feldt-Rasmussen B, Hansen HS, Ibsen H, Ingerslev JK, Mathiesen E, Skøtt O, Strandgaard S, Svendsen TL, Videbæk LM: Hypertensio arterialis. Klaringsrapport, Dansk Hypertensioensselskab 1999. <http://www.hypertension.suite.dk/klar999.pdf>
2. Mancia et al. :2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462.
3. Calhoun DA et al: Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:000 (E-published apr 7, 2008).

## Referencer - Parenkymatøs nyresygdom

1. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1: 33-42.
2. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811-821
3. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, Bahnsen M, Lauritzen M, Hougaard P, Lauritzen E: Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1988; 296: 156-160
4. Savage S, Nagel NJ, Estacio RO, Lukken N, Schrier RW. Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 836-844
5. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22: 1635-1639
6. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903
7. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med* 1999; 16: 461-470
8. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all the results of the MDRD study shown? *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2426-2439
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HAJ, Zanchetti A. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187

10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762

11. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-1919

12. Hou FF, Xie D, Zhang X, Chen PY, Zhang WR, Liang M, Guo ZJ, Jiang JP. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: A randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1889-1898

13. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephritic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 536-542

14. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70: 2116-2123

15. Björck S, Mulec H, Johnsen Saa, Nordén G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1992; 304: 339-343

16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462

17. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878

18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869

19. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelmann A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS. Angiotensin converting enzyme inhibitors and progression of non-diabetic renal disease: A metaanalysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87

20. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, Jiang JP, Liang M, Wang GB, Liu ZR, Geng RW. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131-140

21. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Strandgaard S, Kamper A-L, Maschio G, Becker G, Perrone RD, Levey AS for the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease (AIPRD) Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: 265-271
  22. Jacobsen P, Rossing K, Parving HH. Single versus dual blockade of the rennin-angiotensin system (angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers) in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 319-324
  23. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 17: 597-601
  24. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 936-946
  25. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, de Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Farard R, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 511-519
  26. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951
  27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860
  28. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarski IN, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365: 939-946
  29. Nathan S, Pepine CJ, Bakris GL. Calcium antagonists: Effects on Cardio-Renal Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2005;46:637-642
- ## Referencer – Hyperaldosteronisme
1. Funder,JW, Carey,RM, Fardella,C, Gomez-Sanchez,CE, Mantero,F, Stowasser,M, Young,WF, Jr., Montori,VM: Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol.Metab.* In press, 2008
  2. Young,WF: Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol.(Oxf)*. 66:607-618, 2007
  3. Andersen,GS, Toftdahl,DB, Lund,JO, Strandgaard,S, Nielsen,PE: The incidence rate of phaeochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *J Hum.Hypertens.* 2:187-189, 1988
  4. Kaplan,NM: Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Con. Hypertension.* 50:454-458, 2007
  5. Calhoun,DA: Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension.* 50:447-453, 2007
  6. Douma,S, Petidis,K, Doulas,M, Papaefthimiou,P, Triantafyllou,A, Kartali,N, Papadopoulos,N, Vogiatzis,K, Zamboulis,C: Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 371:1921-1926, 2008
  7. Gordon,RD, Stowasser,M, Tunny,TJ, Klemm,SA, Rutherford,JC: High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp.Pharmacol.Physiol.* 21:315-318, 1994
  8. Fardella,CE, Mosso,L, Gomez-Sanchez,C, Cortes,P, Soto,J, Gomez,L, Pinto,M, Huete,A, Oestreicher,E, Foradori,A, Montero,J: Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol.Metab.* 85:1863-1867, 2000
  9. Mosso,L, Carvajal,C, Gonzalez,A, Barraza,A, Avila,F, Montero,J, Huete,A, Gederlini,A, Fardella,CE: Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 42:161-165, 2003
  10. Rossi,GP, Bernini,G, Caliumi,C, Desideri,G, Fabris,B, Ferri,C, Ganzaroli,C, Giacchetti,G, Letizia,C, Maccario,M, Mallamaci,F, Mannelli,M, Mattarello,MJ, Moretti,A, Palumbo,G, Parenti,G, Porteri,E, Semplicini,A, Rizzoni,D, Rossi,E, Boscaro,M, Pessina,AC, Mantero,F: A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll.Cardiol.* 48:2293-2300, 2006
  11. Milliez,P, Girerd,X, Plouin,PF, Blacher,J, Safar,ME, Mourad,JJ: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll.Cardiol.* 19;45:1243-1248, 2005
  12. Rossi,GP, Bernini,G, Desideri,G, Fabris,B, Ferri,C, Giacchetti,G, Letizia,C, Maccario,M, Mannelli,M, Matterello,MJ, Montemurro,D, Palumbo,G, Rizzoni,D, Rossi,E, Pessina,AC, Mantero,F: Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension.* 48:232-238, 2006
  13. Nadar,S, Lip,GY, Beevers,DG: Primary hyperaldosteronism. *Ann.Clin Biochem.* 40:439-452, 2003
  14. CONN,JW: Primary aldosteronism. *J Lab Clin Med.* 45:661-664, 1955

15. Mulatero,P, Stowasser,M, Loh,KC, Fardella,CE, Gordon,RD, Mosso,L, Gomez-Sanchez,CE, Veglio,F, Young,WF, Jr.: Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol.Metab.* 89:1045-1050, 2004
16. Gordon,RD, Laragh,JH, Funder,JW: Low renin hypertensive states: perspectives, unsolved problems, future research. *Trends Endocrinol.Metab.* 16:108-113, 2005
17. Mulatero,P, Milan,A, Fallo,F, Regolisti,G, Pizzolo,F, Fardella,C, Mosso,L, Marafetti,L, Veglio,F, Maccario,M: Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol.Metab.* 91:2618-2623, 2006
18. Mansmann,G, Lau,J, Balk,E, Rothberg,M, Miyachi,Y, Bornstein,SR: The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr.Rev.* 25:309-340, 2004
19. Rasmussen,K, Jorgensen,JO, Frokiaer,J: [Adrenal scintigraphy]. *Ugeskr.Laeger.* 165:3518-3521, 2003
20. Young,WF, Stanson,AW, Thompson,GB, Grant,CS, Farley,DR, van Heerden,JA: Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery.* 136:1227-1235, 2004
21. Assalia,A, Gagner,M: Laparoscopic adrenalectomy. *Br.J Surg.* 91:1259-1274, 2004
22. Celen,O, O'Brien,MJ, Melby,JC, Beazley,RM: Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch.Surg.* 131:646-650, 1996
23. Sawka,AM, Young,WF, Thompson,GB, Grant,CS, Farley,DR, Leibson,C, van Heerden,JA: Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann.Intern.Med.* 135:258-261, 2001
24. Doi,SA, Abalkhail,S, Al Qudhaiby,MM, Al Humood,K, Hafez,MF, Al Shoumer,KA: Optimal use and interpretation of the aldosterone renin ratio to detect aldosterone excess in hypertension. *J Hum.Hypertens.* 20:482-489, 2006
6. Amar,L, Servais,A, Gimenez-Roqueplo,AP, Zinzindohoue,F, Chatellier,G, Plouin,PF: Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol.Metab.* 90:2110-2116, 2005
7. Lenders,JW, Pacak,K, Walther,MM, Linehan,WM, Mannelli,M, Friberg,P, Keiser,HR, Goldstein,DS, Eisenhofer,G: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA.* 20;287:1427-1434, 2002
8. Lenders,JW, Keiser,HR, Goldstein,DS, Willemsen,JJ, Friberg,P, Jacobs,MC, Kloppenborg,PW, Thien,T, Eisenhofer,G: Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann.Intern.Med.* 123:101-109, 1995
9. Pacak,K, Linehan,WM, Eisenhofer,G, Walther,MM, Goldstein,DS: Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann.Intern.Med.* 20;134:315-329, 2001
10. Bornstein,SR, Gimenez-Roqueplo,AP: Genetic testing in pheochromocytoma: increasing importance for clinical decision making. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1073:94-103.:94-103, 2006
11. Neumann,HP, Bausch,B, McWhinney,SR, Bender,BU, Gimm,O, Franke,G, Schipper,J, Klisch,J, Althoefer,C, Zerres,K, Januszewicz,A, Eng,C, Smith,WM, Munk,R, Manz,T, Glaesker,S, Apel,TW, Treier,M, Reineke,M, Walz,MK, Hoang-Vu,C, Brauckhoff,M, Klein-Franke,A, Klose,P, Schmidt,H, Maier-Woelfle,M, Peczkowska,M, Szmigielski,C, Eng,C: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N.Engl.J Med.* 346:1459-1466, 2002
12. Gimenez-Roqueplo,AP, Lehnert,H, Mannelli,M, Neumann,H, Opocher,G, Maher,ER, Plouin,PF: Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol.(Oxf).* 65:699-705, 2006

## Referencer - Fæokromocytom

1. Lenders,JW, Eisenhofer,G, Mannelli,M, Pacak,K: Pheochromocytoma. *Lancet.* 20-26;366:665-675, 2005
2. Andersen,GS, Toftdahl,DB, Lund,JO, Strandgaard,S, Nielsen,PE: The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *J Hum.Hypertens.* 2:187-189, 1988
3. Sinclair,AM, Isles,CG, Brown,I, Cameron,H, Murray,GD, Robertson,JW: Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch.Intern.Med.* 147:1289-1293, 1987
4. Anderson,GH, Jr., Blakeman,N, Streeten,DH: The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens.* 12:609-615, 1994
5. Omura,M, Saito,J, Yamaguchi,K, Kakuta,Y, Nishikawa,T: Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens.Res.* 27:193-202, 2004

## Referencer – Morbus Cushing

1. Newell-Price,J, Bertagna,X, Grossman,AB, Nieman,LK: Cushing's syndrome. *Lancet.* 367:1605-1617, 2006
2. Findling,JW, Raff,H: Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol.Metab.* 91:3746-3753, 2006
3. Lindholm,J, Juul,S, Jorgensen,JO, Astrup,J, Bjerre,P, Feldt-Rasmussen,U, Hagen,C, Jorgensen,J, Kosteljanetz,M, Kristensen,L, Laurberg,P, Schmidt,K, Weeke,J: Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol.Metab.* 86:117-123, 2001
4. Arnaldi,G, Angeli,A, Atkinson,AB, Bertagna,X, Cavagnini,F, Chrousos,GP, Fava,GA, Findling,JW, Gaillard,RC, Grossman,AB, Kola,B, Lacroix,A, Mancini,T, Mantero,F, Newell-Price,J, Nieman,LK, Sonino,N, Vance,ML, Giustina,A, Boscaro,M: Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol.Metab.* 88:5593-5602, 2003
5. Isidori,AM, Kaltsas,GA, Mohammed,S, Morris,DG, Jenkins,P, Chew,SL, Monson,JP, Besser,GM, Grossman,AB: Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol.Metab.* 88:5299-5306, 2003

6. Findling JW, Raff H, Aron DC: The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol. Metab.* 89:1222-1226, 2004
7. Raff H, Findling JW: A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann. Intern. Med.* 138:980-991, 2003

## Referencer, nyrearteriestenose

1. Rundback JH, Sacks D, Kent KC, Cooper C, Jones D, Murphy T et al. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. American Heart Association. *Circulation* 2002; 106(12):1572-1585.
2. Gross CM, Kramer J, Weingartner O, Uhlich F, Luft FC, Waigand J et al. Determination of renal arterial stenosis severity: comparison of pressure gradient and vessel diameter. *Radiology* 2001; 220(3):751-756.
3. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002; 36(3):443-451.
4. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2(11):1608-1616.
5. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Laybourn C, Christoffersen JK, Norgaard H et al. Prevalence of renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10(2):83-85.
6. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 1990; 88(1N):46N-51N.
7. van Ampting JM, Penne EL, Beek FJ, Koomans HA, Boer WH, Beutler JJ. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(6):1147-1151.
8. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344(6):431-442.
9. Textor SC, Wilcox CS. Renal artery stenosis: a common, treatable cause of renal failure? *Annu Rev Med* 2001; 52:421-442.
10. Levin A, Linas S, Luft FC, Chapman AB, Textor S. Controversies in renal artery stenosis: a review by the American Society of Nephrology Advisory Group on Hypertension. *Am J Nephrol* 2007; 27(2):212-220.
11. Fatica RA, Port FK, Young EW. Incidence trends and mortality in end-stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(6):1184-1190.
12. Gray BH, Olin JW, Childs MB, Sullivan TM, Bacharach JM. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med* 2002; 7(4):275-279.
13. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984; 11(3):383-392.

14. Eggers PW, Connerton R, McMullan M. The Medicare experience with end-stage renal disease: trends in incidence, prevalence, and survival. *Health Care Financ Rev* 1984; 5(3):69-88.
15. Krijnen P, van Jaarsveld BC, Deinum J, Steyerberg EW, Habbema JD. Which patients with hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis benefit from immediate intervention? *J Hum Hypertens* 2004; 18(2):91-96.
16. Taylor AT, Jr., Fletcher JW, Nally JV, Jr., Blaufox MD, Dubovsky EV, Fine EJ et al. Procedure guideline for diagnosis of renovascular hypertension. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1998; 39(7):1297-1302.
17. Radermacher J. Echo-doppler to predict the outcome for renal artery stenosis. *J Nephrol* 2002; 15 Suppl 6:S69-S76.
18. Ovrehus KA, Andersen PE, Jacobsen IA. Treatment of renovascular hypertension by transluminal angioplasty--13 years experience in a single centre. *Blood Press* 2007; 16(5):335-340.
19. Wilcox CS. Functional testing: renin studies. *Semin Nephrol* 2000; 20(5):432-436.
20. Hasbak P, Jensen LT, Ibsen H. Hypertension and renovascular disease: follow-up on 100 renal vein renin samplings. *J Hum Hypertens* 2002; 16(4):275-280.
21. Graff J, Moller S, Madsen JL. [Should renal vein catheterization for selective renin determination be performed in patients with suspected renovascular hypertension?]. *Ugeskr Laeger* 2004; 166(41):3602-3605.
22. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations 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)--summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17(9):1383-1397.
23. Vetter W, Vetter H, Adorjani C, Studer A, Tenschert W, Kuhlmann U et al. [Hypertension in unilateral (non-vascular) nephrosclerosis: renin activity in the venous kidney blood and effect of nephrectomy]. *Schweiz Med Wochenschr* 1979; 109(47):1865-1868.
24. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. 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):823-829.
25. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, Krijnen P, Plouin PF, van Jaarsveld BC et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(2):298-304.
26. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derckx FH, Deinum J, Postma CT 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):1007-1014.

27. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998; 12(5):329-335.
28. Mistry S, Ives N, Harding J, Fitzpatrick-Ellis K, Lipkin G, Kalra PA et al. Angioplasty and STent for Renal Artery Lesions (ASTRAL trial): rationale, methods and results so far. *J Hum Hypertens* 2007; 21(7):511-515.
29. Bax L, Mali WP, Buskens E, Koomans HA, Beutler JJ, Braam B et al. The benefit of STent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery. The STAR-study: rationale and study design. *J Nephrol* 2003; 16(6):807-812.
30. Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med* 2006; 145(12):901-912.
31. Beutler JJ, van Ampting JM, Van De Ven PJ, Koomans HA, Beek FJ, Woittiez AJ et al. Long-term effects of arterial stenting on kidney function for patients with ostial atherosclerotic renal artery stenosis and renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(7):1475-1481.
32. Watson PS, Hadjipetrou P, Cox SV, Piemonte TC, Eisenhauer AC. Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Circulation* 2000; 102(14):1671-1677.
33. Rocha-Singh KJ, Ahuja RK, Sung CH, Rutherford J. Long-term renal function preservation after renal artery stenting in patients with progressive ischemic nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57(2):135-141.
34. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. ACC/AHA 2005 Practice 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): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113(11):e463-e654.
35. Van De Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9149):282-286.
36. Olin JW. Renal artery disease: diagnosis and management. *Mt Sinai J Med* 2004; 71(2):73-85.
37. Gross CM, Kramer J, Weingartner O, Uhlich F, Luft FC, Waigand J et al. Determination of renal arterial stenosis severity: comparison of pressure gradient and vessel diameter. *Radiology* 2001; 220(3):751-756.
38. Bang LE. Hypertensionsbehandling år 2001. Lysbo-Svendsen T, editor. *Rationel Farmakoterapi* 8, 1-4. 8-8-2001.
39. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(9):1751-1762.
40. Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(8):1604-1609.
41. Ahmed A. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: how concerned should we be by the rise in serum creatinine? *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(7):1297-1300.
42. Glockner JF, Vrtiska TJ. Renal MR and CT angiography: current concepts. *Abdom Imaging* 2007; 32(3):407-420.
43. Radermacher J, Chavan A, Schaffer J, Stoess B, Vitzthum A, Kliem V 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):333-343.
44. Oliva VL, Soulez G, Lesage D, Nicolet V, Roy MC, Courteau M et al. Detection of renal artery stenosis with Doppler sonography before and after administration of captopril: value of early systolic rise. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(1):169-175.
45. Riehl J, Schmitt H, Bongartz D, Bergmann D, Sieberth HG. Renal artery stenosis: evaluation with colour duplex ultrasonography. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(8):1608-1614.
46. Spies KP, Fobbe F, El Bedewi M, Wolf KJ, Distler A, Schulte KL. Color-coded duplex sonography for noninvasive diagnosis and grading of renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1995; 8(12 Pt 1):1222-1231.

## Noter

# Sekundær hypertension – et kort overblik

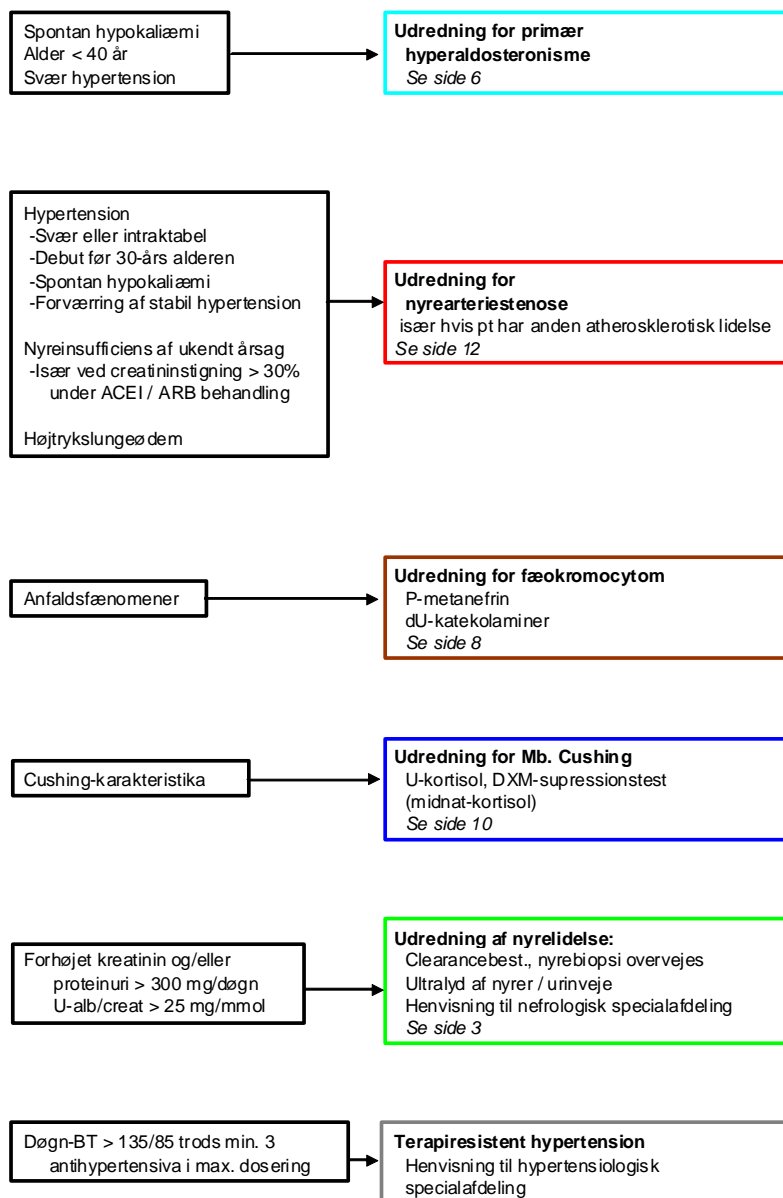


Dansk Nefrologisk  
Selskab



Dansk  
Hypertensionsselskab

## Patienter, som bør udredes for sekundær hypertension:



**Svær hypertension og sand behandlingsresistent hypertension** (relativt sjældent forekommende) bør udløse udredning for hyperaldosteronisme og nyrearteriestenose (se figuren overfor, hvor risikokriterier for sekundær hypertension er anført).

Hvis **behandlingsresistens** (se også ny DHS-vejledning) er anledning til at der startes udredning, bør dog forinden overvejes, om behandlingsresistensen kan skyldes:

- White-coat hypertension (overvej altid døgnblodtryksmåling)
- Væsentlige livsstilsfaktorer (salt, alkohol, lakrids)
- Non-compliance
- BT-hævende medikamenter

**Langt fra alle patienter med forhøjet BT behøver udredning for sekundær hypertension**, som er sjældent forekommende sammenlignet med essentiel hypertension (ca. 10%). De opstillede kriterier (figuren overfor) bør nøje tages i betragtning, når udredning overvejes.

**Også patienter med mild til moderat hypertension kan have behov for udredning** for sekundær hypertension, hvis andre af de anførte risikokriterier forekommer (se figuren overfor).

**På vegne af følgende selskaber, hvis bestyrelser har haft lejlighed til at kommentere indholdet:**

- Dansk Hypertensionsselskab
- Dansk Endokrinologisk Selskab
- Dansk Nefrologisk selskab
- Dansk Cardiologisk Selskab

Kent Lodberg Christensen, Per Løgstrup Poulsen, Hans Ibsen, Ulrik Andersen, Peter Clausen, 3. juli 2008