

Behandling av aterosklerotisk njurartärstenos i förändring

Lågdos ACE-hämmare och angiotensin-
receptorblockare motiverat i vissa fall



ALAA ALHADAD, med dr, tf över-
läkare, Kärll centrum Malmö –
Lund alaa.alhadad@skane.se
GUNNAR STERNER, docent, över-
läkare, kliniken för njurmedicin
och transplantation; båda Uni-
versitetssjukhuset MAS, Malmö

HANS HERLITZ, professor, över-
läkare, njurmedicinska klini-
ken, Sahlgrenska universitets-
sjukhuset/Sahlgrenska, Göte-
borg

Njurartärstenos är en anatomisk eller röntgenologisk för-
trängning av njurartärlumen (Figur 1) men begreppet omfat-
tar inte i sig självt förekomsten av dess fysiologiska konse-
kvenser. Å andra sidan är både renovaskulär hypertension
och ischemisk nefropati kliniska korrelat kopplade till njur-
artärstenos. Renovaskulär hypertension är hypertoni som en
direkt följd av njurartärstenos.

Prevalens

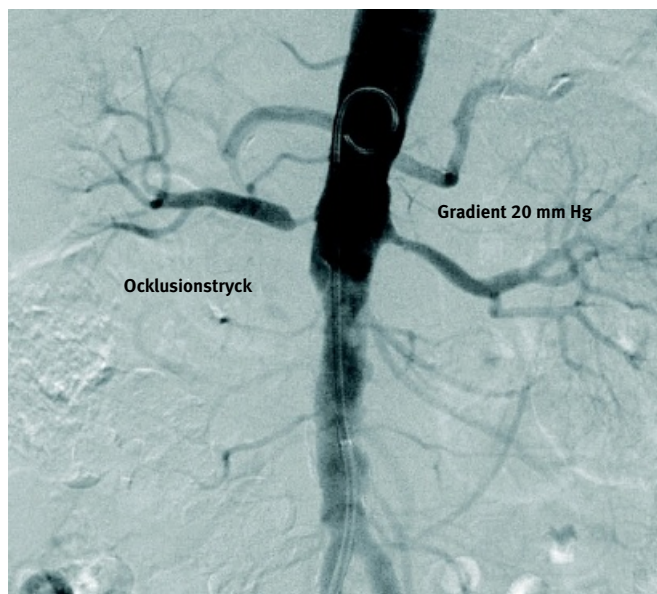
Njurartärstenos beräknas föreligga hos 1–5 procent av den
vuxna hypertenipopulationen, men vid terapieresistent hy-
pertoni kan frekvensen uppgå till 15–20 procent [1]. Prevalen-
sen av aterosklerotisk njurartärstenos ökar med ökande ålder
och är förhöjd hos patienter med andra aterosklerotiska ma-
nifestationer (26–37 procent) [2–4].

Njurartärstenos orsakad av fibromuskulär dysplasi är en
icke-aterosklerotisk, icke-inflammatorisk angiopati, som of-
tast förekommer i åldrarna 15–50 år. Symtomatisk renal fib-
romuskulär dysplasi anses förekomma hos 0,4 procent av be-
folkningen [5] och utgör cirka 10 procent av fallen med reno-
vaskulär hypertension [6].

Njurartärstenos hos patienter med generaliserad ateroskle-
ros uppskattas svara för minst 5 procent av fall med terminal
njursvikt som kräver dialysbehandling [7–10].

Patofysiologi och naturlöförlöpp

När tryckgradienten mellan aorta och njurartär är signifi-
kant blir följden sänkt njurperfusion [11], aktivering av renin-
angiotensinsystemet, sjunkande glomerulär filtration (GFR)
och arteriell hypertension [11, 12]. Hos patienter med renovas-
kulär hypertension resulterar aktiveringen av renin-angio-
tensinsystemet förutom i blodtrycksstegring även i hämrad
endotelfunktion och utveckling av vasokonstriktion [13] (Fi-
gur 2). Fortsatt lumeninskränkning ledande till ischemisk
nefropati [14] är ovanligare vid fibromuskulär dysplasi än vid



Figur 1. Aterosklerotisk njurartärstenos.

ateroskleros [5, 15], men data vid fibromuskulär dysplasi [16–
21] är sparsammare.

Naturlöförlöppet vid njurartärstenos har studerats på olika
sätt men är svåröförsägbart. Man har tex dels följt njurar-
tärstenos som tillfälligt upptäckts vid renal angiografi gjord i
anslutning till hjärkateterisering, dels studerat dialysbehov
under en 10-årsperiod hos patienter med känd och inte åtgär-
dad njurartärstenos >50 procent.

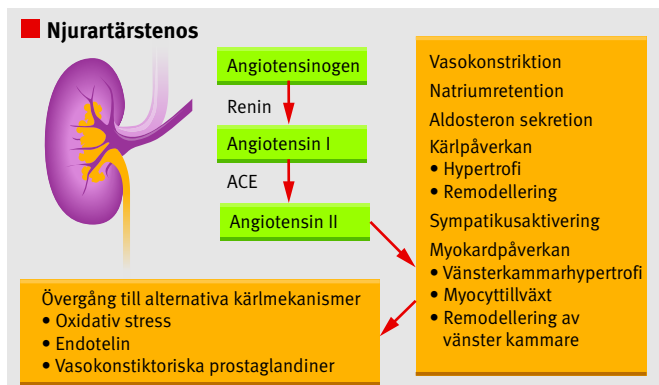
Andra sätt att studera utveckling av njurartärstenos har va-
rit att mäta minskning av njurartärdiameter och njurstorlek
vid ultraljudsundersökning eller att bestämma nedgång i
GFR. Dessa undersökningar är emellertid svårtolkade på
grund av variation i patientmaterial, selektionsbias och pro-
blem med uppföljning [22].

Njurartärförträngningen är en nödvändig men inte alltid
tillräcklig mekanism för att förforsaka progredierande njur-

SAMMANFATTAT

**Perkutan transluminal renal
angioplastik**, eventuellt med
stentinförläggning, är etablerad
behandling av aterosklerotisk
njurartärstenos. Behand-
lingsmetodens öförlägsen-
het jämfört med behandling
med antihypertensiva läke-
medel har dock ifrågasatts.
Medicinsk behandling har
föreslagits för patienter med
aterosklerotisk njurartärste-
nos med välreglerad hypertö-
ni, få antihypertensiva läke-
medel och stabil njurfunk-
tion, medan patienter med
svårkontrollerad hypertöni
eller tilltagande njurfunk-
tionsnedsättning rekomen-
derats perkutan transluminal
renal angioplastik.
I de fall då tecken på avance-

rad njurskada föreligger
(njurstorlek <8 cm, resistivt
index >0,8) anses inte möjlig-
heter till lyckad behandling
med angioplastik föreligga.
Trots aktiv behandling är pro-
gnosen för patienter med
aterosklerotisk njurartärste-
nos på längre sikt dålig. Såle-
des kommer många patienter
med renovaskulär hyperten-
sion att bli kandidater för be-
handling med ACE-hämmare
och angiotensinreceptor-
blockerare (ACEi/ARB).
Låga doser av ACEi/ARB med
eller utan diuretika kan ordi-
neras till patienter med miss-
tänkt aterosklerotisk njurar-
tärstenos; dock ska kontroll
av kreatininvärdet göras
inom 14 dagar.



Figur 2. Patofysiologin vid njurartärstenos. Källa: Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation*. 2005;112:1362-74 [51].

funktionsförsämring vid njurartärstenos, och det finns därför inget tydligt samband mellan graden av njurartärstenos och GFR-nedgången. De bästa prediktorerna för progress mot njursvikt verkar vara GFR vid upptäckten av njurartärstenos och biopsiverifierad fibros. Funktionella mått på fibros är resistivt index (RI) mätt med duplexultraljud och grad av proteinuri [22].

Medicinsk behandling

Trots aktiv behandling är prognosen för patienter med aterosklerotisk njurartärstenos dålig och risken för kardiovaskulär död är 6 gånger större än för en åldersmatchad svensk normalpopulation, även efter korrigering för traditionella riskfaktorer [23].

En studie av 3 987 patienter med kranskärslssjukdom har visat att samtidig förekomst av njurartärstenos är en stark oberoende prediktor för mortalitet och att stenosens svårighetsgrad korrelerar med risken för död [24].

Alla patienter med aterosklerotisk njurartärstenos bör få allmänna råd om viktnedgång, reduktion av saltintag och nödvändigheten av att sluta röka [25].

För att minska morbiditet och mortalitet vid hjärt-kärlsjukdom rekommenderas insättning av trombocytaggregationshämmare [26]. Statinbehandling av patienter med påvisad ateroskleros för att bromsa progressionen av hjärt-kärlsjukdom är väletablerad [27, 28]. Det finns dokumentation som visar att en aggressiv lipidsänkning sannolikt leder till regression av aterosklerotiska sjukdomar också i njurartärerna [29]. Utöver den lipidsänkande effekten tycks statiner ha en såväl antiinflammatorisk som plackstabiliserande effekt [30, 31]. Hos patienter med fibromuskulär dysplasi får indikationen för acetylsalicylsyra och statinbehandling evalueras individuellt beroende på graden av samtidig ateroskleros.

Kalciumkanalblockerare som upprätthåller njurperfusionen genom minskning av tonus i den afferenta arteriolen och betablockerare som sänker reninnivån är också etablerade behandlingsprinciper för patienter med renovaskulär hypertension. Det finns emellertid för närvarande inga undersökningar som specifikt studerat dessa läkemedels effekt vid re-

novaskulär hypertension. Den farmakologiska behandlingen sammanfattas i Fakta 1.

Renin-angiotensin-aldosteronsystemet spelar nyckelroll

Det är välkänt att renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) spelar en mycket stor roll vid regleringen av kärlväggen tonus samt för salt- och vattenbalansen. Denna mekanism förklarar inte bara de kliniska symtomen vid renovaskulär hypertension utan sannolikt även till viss del proteinuri vid njursjukdom samt vänsterkammahypertrofi och hjärtsvikt. Förhöjda nivåer av angiotensin II och aldosteron leder till vävnadsskador på grund av såväl hypertension som aktivering av profibrotiska och aterosklerotiska mekanismer [32, 33].

Dessa mekanismer inkluderar stimulering av tillväxtfaktorer som bildning av transformerande tillväxtfaktor β (TGF- β), vilket resulterar i inflammation, fibroblastproduktion och kollagenbildning. I njurarna kan glomeruloskleros och tubulointerstitiell fibros utvecklas. I hjärtat har angiotensin II-aktivering satts i samband med myocytproliferation, vänsterkammahypertrofi, kollagenbildning och myokardfibros [34, 35] samt aterosklerotisk och protrombotisk påverkan på koronarcirkulationen. Med tanke på dessa effekter kommer patienter med andra sjukdomar än enbart njurkärslssjukdom att vara kandidater för behandling med ACE-hämmare (ACEi) och angiotensinreceptorblockerare (ARB).

ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare

Behandling med ACEi/ARB kan leda till akut försämring av njurfunktionen 1–14 dagar efter behandlingsstart på grund av att läkemedlen har en dilaterande effekt på de efferenta arteriolererna [36, 37]. I misstänkta fall av njurartärstenos med utveckling av akut njursvikt och oliguri måste ACEi/ARB-medicineringen omedelbart sättas ut och njurartärstenos uteslutas. Om kreatininnivån efter initiering av behandling stiger >30 procent, bör möjligheten att njurartärstenos föreligger också övervägas. Vid misstanke om njurartärstenos i någon av ovan nämnda situationer bör screening med duplexultraljud eller MR-angiografi göras. Det är också viktigt att påpeka att behandling med diuretika i kombination med ACEi/ARB kan öka risken för påverkan på renal hemodynamik.

I en prospektiv studie av patienter med känd njurartärstenos utvärderades hur säkert det är att behandla med ACEi/

FAKTA 1. Farmakologisk behandling

- Patienter med aterosklerotisk njurartärstenos bör få råd om att gå ned i vikt, avstå från tobaksbruk och minska sitt saltintag [25].
- Trombocyttaggregationshämmare bör ordinerars som primär profylax mot hjärt-kärlsjukdom.
- Statinbehandling har samma indikationsområde som gäller för patienter med andra aterosklerotiska riskfaktorer.
- Låga doser av ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare (ACEi/ARB) med eller utan diuretika kan ordinerars till patienter med misstänkt aterosklerotisk njurartärstenos; dock ska kontroll av kreatininvärdet göras inom 14 dagar. Vid en kreatininstegring överstigande 30 procent bör möjligheten av njurartärstenos beaktas och screening med duplexultraljud och/eller MR-angiografi göras. Vid svårbehandlad hypertoni och generaliserad ateroskleros bör också njurartärstenos misstänkas.
- För övriga blodtrycksmediciner finns inga rekommendationer gällande specifika preparat.

»Behandling med ACEi/ARB kan leda till akut försämring av njurfunktionen 1–14 dagar efter behandlingsstart ...«

FAKTA 2. Utredning och interventionell behandling

Rekommendationsförslag för utredning/behandling av njurartärstenos med angioplastik/operation

- Vid accelererad eller refraktär hypertoni
- Vid njursvikt hos patienter med svårreglerad hypertoni och med generaliserad ateroskleros, speciellt efter oförklarlig försämring av njurfunktion vid behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare (ACEi/ARB).
- Vid upprepade lungödem-attacker, framför allt vid av-

saknad av bakomliggande kranskärtsjukdom [52].

Perkutan transluminal renal angioplastik (PTRA) är första handsbehandling. Öppen operation görs:

- om PTRA misslyckats vid flera tillfällen eller vid svåra komplikationer till följd av PTRA
- vid samtidig aortakirugi och vid besvärlig njurartärsjukdom, tex njurartäraneurysm.

ARB. Av 108 patienter (63 procent) fick 69 en >20-procentig stegring av kreatininnivå, och av dessa hade 52 patienter bilateral njurartärstenos eller artärstenos i singelnjure. Ingen av patienterna utvecklade oligurisk njursvikt, och kreatininnivåerna gick tillbaka till normalnivå efter utsättning av läkemedlet [38].

Handläggningen blir mer komplicerad om det rör sig om ensidig njurartärstenos. Behandling med hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet behöver då inte resultera i markant kreatininstegring (även om man oftast ser en lättare stegring, eventuellt inom referensintervallet). Inverkan av ACE-hämmare eller ARB i en sådan situation beror naturligtvis på graden av stenosering, och vid en mer måttlig njurartärstenos kan sannolikt de positiva effekterna av RAAS-hämning överväga. Den kliniska situationen avgör ofta handläggningen. Patienter med svårreglerad hypertoni och generaliserad ateroskleros bör misstänkas ha njurartärstenos och utredningen drivas vidare oavsett reaktionen på RAAS-hämning. Vid mer avancerad njursvikt och renovaskulär sjukdom bör ACEi/ARB användas med försiktighet och dosen reduceras för att inte påskynda försämringen av GFR [39].

I den pågående studien CORAL (Cardiovascular outcome in renal artery lesion) randomiseras patienter med njurartärstenos till antingen optimal medicinsk behandling inkluderande ARB eller till perkutan transluminal renal angioplastik (PTRA) med stentinläggning och optimal medicinsk behandling [40]. Förhoppningsvis kommer vi att få besked om huruvida patienter med känd njurartärstenos kan och till och med bör behandlas med ACEi/ARB och vilka riskerna är.

Endovaskulär behandling

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [41] förespråkar minimal eller ingen utredning alls av patienter med välkontrollerad hypertoni. Emellertid påpekas att man alltid bör undersöka om det finns reversibla orsaker till njursvikt och behandla sådana.

Kirurgi var enda behandlingsmetod fram till 1980-talets början då angioplastikmetoden utvecklades. Kärllirurgisk behandling används nu endast vid komplicerade fall (Fakta 2). Angioplastik/kärllirurgi kan i utvalda fall av njurartärstenos förbättra såväl blodtryckskontrollen som njurfunktionen. I stora retrospektiva patientmaterial finns dock med

båda behandlingsmetoderna en risk för försämring av njurfunktionen i 25 procent av fallen beroende på kolesterolemboisering, kärldissektion eller kontrastnefropati [42].

Tidigare studier av patienter med njurartärstenos randomiserade till PTRA eller konservativ behandling har varit små och har som mest omfattat drygt 100 patienter [43].

Nu presenteras en preliminär rapport från ASTRAL (Angioplasty and stenting for renal artery lesions), en multinationell randomiserad studie av PTRA eller inte som tillägg till bästa medicinska behandling vid aterosklerotisk njurartärstenos. Totalt 806 patienter inkluderades, 403 i vardera gruppen. Patienter med stenos i singelnjure, snabb försämring av njurfunktionen och lungödem (plötsligt, icke-kardieellt utlöst) exkluderades från studien. Ingen skillnad förelåg mellan grupperna med avseende på ålder (70 år), blodtryck (149/76 respektive 152/76 mm Hg), S-kreatinin (176 respektive 178 mmol/l), antal antihypertensiva läkemedel (2,8) eller njurstorlek (9,2 cm). Uppföljningstiden var totalt 5 år, i medeltal 27 månader.

Av dem som i ASTRAL randomiserats till PTRA genomgick 76 procent behandlingen och av dem som randomiserades till icke-PTRA genomgick 4 procent behandling ändå. Under uppföljning kunde inga skillnader mellan grupperna dokumenteras avseende kreatininutveckling, blodtryck, kardiovaskulära händelser, dialysbehov eller mortalitet. Detta gäller även om materialet uppdelades med avseende på kreatininnivå <150, 150–250 respektive >250 [44].

Således talar ASTRAL-studien för att patienter som har välreglerad hypertoni med få antihypertensiva läkemedel och stabil njurfunktion bör fortsätta med den bästa medicinska behandlingen. Men i väntan på resultaten från de tre övriga multicenterstudier som pågår inom området (CORAL, STAR [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] och RAVE [Renal atherosclerotic revascularization evaluation]) bör man aktivt interвенера mot njurartärstenos på de strikta indikationer som anges i Fakta 2. I de fall då tecken på avancerad njurskada föreligger (njurstorlek <8 cm, RI >0,8) anses inte möjligheter till lyckad behandling med PTRA föreligga.

Eftersom stenosen vid renal fibromuskulär dysplasi normalt är lokaliserad distalt i huvudartären, ger enbart PTRA oftast goda resultat, och man behöver då inte applicera någon stent. Randomiserade långtidsstudier saknas, och det är svårt att predicera blodtryckssvaret efter renal revaskularisering i fibromuskulär dysplasi [45].

Vi har i en nyligen publicerad studie påvisat att både interleukin-6 och endotelin-1 sjunker 1 månad efter PTRA jämfört med före intervention, vilket talar för att PTRA har fördelaktiga effekter på inflammation och system som kontrollerar kärltonus [46].

ACEi/ARB i kombination med angioplastik

Huruvida behandling av njurartärstenos med ACEi/ARB efter PTRA förstärker effekten av PTRA på inflammation, vasodilatation och oxidativ stress på sikt kommer den pågående studien CARLAS (Candesartan in renal artery stenosis) kanske att kunna visa. I denna studie, där inklusionen nu

»Vi har i en nyligen publicerad studie påvisat att både interleukin-6 och endotelin-1 sjunker 1 månad efter PTRA ...«

har upphört, har njurartärstenospatienter 4 veckor efter PTRÄ randomiserats till antihypertensiv behandling med endera kandesartan eller konventionell behandling under 3 år.

Hypotesen att ACEi/ARB förstärker effekten av PTRÄ stöds dock av studier som pekar på förbättrad överlevnad hos de njurartärstenospatienter som behandlats med ACEi/ARB [47], och med minskad risk för död eller dialysbehov efter njurartärstentning jämfört med dem som inte fått denna kombinerade behandling [48].

ACEi har i experimentella studier visat sig minska tillväxten av glatta muskelceller i kärlväggen [49], som orsakar uppkomst av neointimal hyperplasi i samband med PTRÄ-be-

handling, varför det är möjligt att ACEi-behandling leder till lägre frekvens av recidiv på grund av restenoser. Denna effekt av ACEi kan också vara fördelaktig för andra kärlbäddar genom minskad progress av aterosklerotisk, vaskulär stenosing. Åtgärd mot njurartärstenos kan anses berättigad i syfte att tillåta användning av ACEi/ARB [50].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Johansson M, Jensen G, Aurell M, Friberg P, Herlitz H, Klingensier-H, et al. Evaluation of duplex ultrasound and captopril renography for detection of renovascular hypertension. *Kidney Int.* 2000;58:774-82.
- Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:28.
- Zeller T. Renal artery stenosis: Epidemiology, clinical manifestation, and percutaneous endovascular therapy. *J Intervent Cardiol.* 2005;18:497-506.
- 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.* 2004;19:260-1.
- Vaughan ED Jr. Renovascular hypertension. *Kidney Int.* 1985;27:811-27.
- Levin A, Linas S, Luft FC, Chapman AB, Textor S. On behalf of the ASN HTN Advisory Group »Controversies in renal artery stenosis: A review by the American Society of Nephrology advisory group on hypertension«. *Am J Nephrol.* 2007;27:212-20.
- Johansson M, Herlitz H, Jensen G, Rundqvist B, Friberg P. Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis. Relation to sympathetic activation, renal function and treatment regimens. *J Hypertens.* 1999;17:1743-50.
- Textor S. Renovascular hypertension in 2007: Where are we now? *Curr Cardiol Rep.* 2007;9:453-61.
- Schnee JM, Hsueh WA. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2000;46:264-8.
- Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, Goorno WE, Madias NE, Dzau VJ. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal artery stenosis or renal artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med.* 1983;308:373-6.
- Van de Ven PJ, Beutler JJ, Kaatee R, Beek FJ, Mali WP, Koomans HA. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int.* 1998;53:986-93.
- Onuigbo MA, Onuigbo NT. Renal failure and concurrent RAAS blockade in older CKD patients with renal artery stenosis: an extended Mayo Clinic prospective 63-month experience. *Ren Fail.* 2008;30(4):363-71.
- Murphy TP, Cooper CJ, Dworkin LD, Henrich WL, Rundback JH, Matsumoto AH, et al. The Cardiovascular Outcomes with Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL) study: rationale and methods. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:1295-1300.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206-52.
- Isles CG, Robertson S, Hill D. Management of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten studies. *Q J Med.* 1999;92:159-67.
- Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2003;114:44-50.
- Wheatley K, Kalra PA, Moss J, Ives N, Fitzpatrick-Ellis K, Gray R. Lack of benefit of renal artery revascularization in atherosclerotic renovascular disease (ARVD): Results of the ASTRAL trial. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:47A.
- Alhaddad A, Guron G, Fortuna-Nowakowska E, Mattiasson I, Jensen G, Lindblad B, et al. Transient rise in high sensitivity C-reactive protein and interleukin-6, and long term decrease in endothelin-1 after angioplasty of renal artery stenosis. *J Hypertens.* 2007;25:1907-14.
- Losito A, Gaburri M, Errico R, Parente B, Cao PG. Survival of patients with renovascular disease and ACE inhibition. *Clin Nephrol.* 1999;52:339-43.
- Martin LG, Rundback JH, Sacks D, Cardella JF, Matsumoto AH, Meranze SG, et al. Quality improvement guidelines for angiography, angioplasty, and stent placement in the diagnosis and treatment of renal artery stenosis in adult. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13:1069-83.

**Prenumerera
på Läkartidningen!**
Ring 08-790 33 41



Utmanande
saklig

Läkartidningen