

Blodtrycksbehandling hos patienter med kronisk njursjukdom– Svensk Njurmedicinsk

Förening kommenterar kontroversiella riktlinjer

Jan Melin, överläkare, sektionschef, Njursektionen, VO Specialmedicin, Hud och

Reumatologi, Akademiska Sjukhuset

Aso Saeed, docent, överläkare, Njurmedicinkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Båda är medlemmar i Guidelineutskottet/Svensk Njurmedicinsk Förening

Faktaruta 1

Kronisk njursjukdom (CKD) definieras som förekomst av onormala förändringar i njurarnas struktur och/eller funktion som funnits i mer än tre månader och klassificeras i fem stadier.

CKD stadium	GFR mL/min/1,73m²	Beskrivning
1	≥ 90	Förutsätter samtidig förekomst av annat tecken på njurskada, t ex albuminuri > 3 månader, biopsiverifierad njursjukdom eller polycystisk njursjukdom
2	60–89	Förutsätter samtidig förekomst av annat tecken på njurskada som vid CKD stadium 1
3a	45–59	Njursjukdom med mild - måttligt nedsatt njurfunktion
3b	30–44	Njursjukdom med måttligt nedsatt njurfunktion
4	15–29	Njursjukdom med kraftigt nedsatt njurfunktion
5	<15	Njursjukdom i slutstadium eller dialys

Faktaruta 2

Standardiserad blodtrycksmätning

- Blodtrycket mäts i ett lugnt och tyst rum efter 5 minuters vila.
- Patienten ska undvika kaffe, tobak eller tyngre fysisk ansträngning 30 minuter före undersökningen.
- Patienten sitter bekvämt i en stol med rygg- och armstöd med överarmen i hjärthöjd och bägge fötterna är på golvet.
- Ta bort alla kläder som täcker platsen för manschettens placering.
- Använd en validerad blodtrycksmätare (helst en oscillometrisk mätare).
- Manschetten ska ha rätt bredd och appliceras i rätt höjd.
- Individens blodtrycksnivå ska baseras på medelvärdet av minst 2 mätningar som erhållits med 1–2 minuters mellanrum.

Faktaruta 3

Huvudbudskap och rekommendationer för blodtrycksbehandling hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom

- Vi rekommenderar blodtrycksmätning på mottagningar på ett standardiserat sätt i största möjliga mån (Faktaruta 2).
- Det är av värde att använda ambulatorisk 24-timmars blodtrycksmätning (ABPM) och hemblodtrycksmätning (HBPM) som komplement. På så sätt minimerar vi risken dels för överbehandling av falskt höga BT relaterade till icke optimala mätningar, dels underbehandling av maskerad hypertoni och dels bedömer man blodtryck (BT) nattetid med ABPM.

- Vi föredrar användningen av en automatiserad oscillometrisk blodtrycksmätare framför en manuell enhet för standardiserad blodtrycksmätning på mottagningar.
- Vi rekommenderar att det första målet med behandlingen bör vara att sänka BT <140/90 mm Hg hos alla patienter och, förutsatt att behandlingen tolereras väl, bör BT-målen inriktas på <130/80 mm Hg hos de flesta patienter.
- Vi föreslår minskat saltintag till lägre än 5 gram/dygn, motsvarande natriumintag <2 gram/dygn
- Vi föreslår att patienter med CKD och hypertoni bör rekommenderas utföra fysisk aktivitet med måttlig intensitet under en sammanlagd varaktighet på minst 150 minuter per vecka, eller till en tolerabel nivå ur deras hälsostatus.
- Vi rekommenderar att använd i första hand renin-angiotensin-system-hämmare eller Angiotensin II-receptorantagonister hos patienter med högt BT, CKD och kraftigt ökad albuminuri (Urin-albumin/kreatinin > 30 g/mol)

Våren 2021 publicerade The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) nya riktlinjer för blodtrycksbehandling för patienter med kronisk njursjukdom (CKD, Faktaruta 1) som inte har dialysbehandling [1]. I KDIGOs nya riktlinjer får två viktiga områden en särskild uppmärksamhet: 1) mätning av blodtryck (BT), och 2) blodtrycksmål hos CKD-patienter.

KDIGO föreslår att vuxna med högt BT och CKD behandlas till ett systoliskt blodtryck (SBT) <120 mm Hg, mätt på ett standardiserat sätt på mottagning, så kallad "standardised office blood pressure". Rekommendationen är svag ("föreslår") med måttlig evidens kvalitet enligt GRADE-standarder (2B)

beroende på att den är baserad på en singel randomiserad studie, SPRINT-studie [2]. KDIGO betonar också att det är potentiellt farligt att tillämpa det rekommenderade SBT-målet på <120 mm Hg på blodtrycksmätningar som erhållits på ett icke-standardiserat sätt [1].

Kort om SPRINT-studie

I SPRINT-studie randomiserades 9361 personer med ett SBT på ≥ 130 mm Hg och en ökad kardiovaskulär risk, men utan diabetes, till ett SBT-mål på <120 mm Hg (intensivbehandling) eller ett SBT-mål på <140 mm Hg (standardbehandling). Efter en medianuppföljning på 3,3 år avbröts studien på grund av en signifikant lägre frekvens av kombinerade hjärt-kärlhändelser och död i intensivbehandlingsgruppen än i standardbehandlingsgruppen (1,65 % per år mot 2,19 % per år) med relativ risk vid intensiv behandling på 0,75; 95 % konfidensintervall (CI), 0,64 till 0,89; $P < 0,001$. Subgruppsanalyser hos CKD-deltagare, (intensivbehandlingsgrupp; $n=1330$) vs. (standardbehandlingsgrupp; $n=1316$) visade en lägre frekvens av primärt utfall av kombinerade hjärt-kärlhändelser och död, 112 händelser, i intensivbehandlingsgrupp jämfört med 131 i standardbehandlingsgrupp. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant med hazardkvot (HR) på 0.81; 95% CI, 0.63 to 1.05) [3].

Blodtrycksmätning

Vad skiljer standardiserad blodtrycksmätning på mottagning och vanlig blodtrycksmätning?

Standardiserad blodtrycksmätning på mottagning skiljer sig framför allt från rutinblodtrycksmätning genom att man ser till att alla aspekter av blodtrycksmätningen är under kontroll. Viktiga punkter är till exempel att patienten sitter bekvämt i en stol med rygg- och armstöd och bägge fötterna är i golvet, att ta bort alla kläder som täcker platsen för manschettens placering, att manschetten har rätt bredd och appliceras i rätt höjd, att mätningen sker i ett lugnt och tyst rum samt att patienterna verkligen får 5 minuters vila innan mätningen och använda medelvärdet av ≥ 2 mätningar som erhållits med 1–2 minuters mellanrum för att uppskatta individens nivå av BT (Faktaruta 2). Vid

rutinblodtrycksmätning är oftast en eller flera av dessa faktorer bristfälliga. I SPRINT-studien mätte man BT under standardiserade förhållanden med en oscillometrisk automatisk blodtrycksmätare (Omron HEM-907) som programmerades så att den först lät patienten vila i fem minuter och därefter mätte blodtrycket tre gånger med en minuts intervall [2]. Blodtrycksmätningen i SPRINT-studien har dock inte varit standardiserade avseende närvaro av personal vid mätningen. I en *post hoc* enkätstudie till alla deltagande centra i SPRINT-studien fann man att i knappt hälften av fallen lämnades patienterna ensamma helt under viloperioden och blodtrycksmätningen, i en fjärdedel av fallen fanns alltid personalnärvaro både under viloperioden och blodtrycksmätningen och i de resterande fallen fanns det personalnärvaro delvist [4]. När man analyserade dessa data kunde man inte se någon skillnad i utfall mellan grupperna där personalen varit i rummet under mätningen eller inte [4]. Intressant nog, kunde man, via elektroniska patientjournaler, hos knappt en tredjedel av deltagarna i SPRINT-studie, länka data på blodtrycksmätningar som erhållits i rutinmässig klinisk praxis på mottagning med de som erhållits med SPRINT-protokollet. Studien visade att blodtrycksmätningar som erhållits i rutinmässig klinisk praxis på mottagning var i allmänhet högre än blodtrycksmätningar i SPRINT-studien, med större genomsnittliga SBT-skillnader (7,3 mm Hg högre, 95 % CI, 7,0–7,6 mm Hg) i den intensiva behandlingsgruppen jämfört med motsvarande skillnader i standardbehandlingsgruppen (4,6 mm Hg, 95 % CI, 4,4–4,9 mm Hg). Det fanns dock låg överensstämmelse mellan dessa blodtrycksmätningar [5]. Sammantaget, är ett standardiserat mottagningsblodtryck utan personalnärvaro vanligen lägre än ett rutin blodtryck men skillnaden är inte systematisk.

KDIGO anser att ett standardiserat blodtryck kan mätas både manuellt och med en automatisk oscillometrisk blodtrycksmätare. Man förordar dock att man använder en automatisk mätare som man hävdar ger säkrare värden av flera skäl. Dels behöver de inte kalibreras lika ofta som manuella mätare, dels försvinner felkällor som t ex nedsatt hörsel. Dock, visade Filipovský et al. att blodtrycksmätningar med en automatisk blodtrycksmätare under standardiserade förhållanden och utan personalnärvaro genererade lägre värden ($131.2 \pm 21.8/77.8 \pm 12.1$ mm Hg) jämfört med

värden erhållna omedelbart efteråt med manuella mätningar ($146.9 \pm 20.8/85.8 \pm 12.4$ mm Hg) med låg överensstämmelse mellan blodtrycksvärden med dessa två mätmetoder (2 SDs in Bland–Altman $+42.6$ to $-12.6/+22.6$ to -6.6 mm Hg) för systoliskt/diastoliskt BT [6].

Det finns en uppfattning att man inte kan mäta blodtrycket med automatiska blodtrycksmätare hos patienter med förmaksflimmer. Detta avfärdar författarna av en metaanalys med viss reservation för att det diastoliska trycket är opålitligt [7]. Författarna till denna metaanalys är dock tveksamma till användandet av automatiska blodtrycksmätare hos patienter med förmaksflimmer på mottagningar och föreslår att de endast ska användas för hemmabruk.

Vilka är fördelarna med standardiserad blodtrycksmätning på mottagning?

Huvudargumentet är att man har använt standardiserad blodtrycksmätning i de stora randomiserade studier som rekommendationerna bygger på. Man hävdar att man inte kan tillämpa mål som kommer från studier om man mäter blodtrycket på olika sätt. Överensstämmelsen mellan standardiserad blodtrycks mätning på mottagning och rutinblodtrycksmätning är inte särskilt god [5, 6, 8]. Ett standardiserat BT på mottagning är vanligen lägre än ett rutinblodtryck men skillnaden är inte systematisk [5, 6, 8]. Eftersom det finns många patienter som har ett för högt rutinblodtryck på mottagning (vitrocks-hypertoni) finns det en uppenbar risk för överbehandling.

Vilka nackdelar kan finnas med standardiserad BT-mätning?

En viktig aspekt att ta i beaktande är att standardiserad blodtrycksmätning tar större resurser i anspråk än rutinblodtrycksmätning. Det behövs ett tyst rum och man måste avsätta den erforderliga tiden för undersökningen. Tillgången på lokaler kan vara varierande och på många ställen råder det brist. Avsaknaden av lämpliga tyst rum för standardiserad blodtrycksmätning kan vara ett påtagligt problem. Tidsåtgången kan också vara ett hinder speciellt vid större mottagningar när flera mottagningsbesök sker parallellt. Det är också svårt för personalen att göra något meningsfullt under de cirka 7-8 minuter som det tar när man använder en automatisk programmerbar

blodtrycksmätare. Sannolikt behöver man avsätta en i personalen för blodtrycksmätning per arbetspass om man ska kunna få standardiserad blodtrycksmätning att fungera.

Hemblodtrycksmätning (HBPM) och ambulatorisk 24-timmars blodtrycksmätning (ABPM)

KDIGO rekommenderar att man ska utföra HBPM eller ABPM på patienterna med hypertoni för att identifiera maskerad hypertoni, dvs hypertoni som bara kan påvisas utanför mottagningen. I en studie som man refererar till var prevalensen av "maskerad hypertoni" relativt hög hos patienter som hade ett standardiserat BT strax under 140/90 mm Hg [9]. Här är evidensläget något sämre. Det finns gott om retrospektiva data som talar för att förhöjt blodtryck är en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom men det saknas randomiserade studier som använder ABPM och HBPM.

Blodtrycksmål för behandling av patienter med CKD och hypertoni

Att överföra SPRINT-studiens resultat, som KDIGO gör, till att rekommendera ett SBT-mål på <120 mm Hg hos CKD-patienter i den kliniska vardagen är förknippad med risker och stöds inte av den samlade evidensen av följande skäl:

I SPRINT-studien har man exkluderat patienter med diabetes och polycystisk njursjukdom vilket utgör en stor andel av patienter med CKD. KDIGO hänvisar till ACCORD-studie som genomfördes på patienter med diabetes [10]. ACCORD visade ingen generell kardiovaskulär fördel i armen med lågt SBT (<120 mm Hg). Dock, tydde subgruppsanalysen i studien på kardiovaskulär fördel med det lägre SBT-målet hos dem som randomiserades till standardglukoskontroll men ingen fördel hos dem som randomiserades till intensiv glukoskontroll [10]. Trots att arbetsgruppen i KDIGO inser, mycket riktigt, att dessa resultat förblir hypotesgenererande, väljer KDIGO att generalisera ett SBT-mål på <120 mm Hg till samtliga patienter med CKD.

I SPRINT-studien har man inte lyckats att uppnå ett SBT-mål på <120 mm Hg i intensivbehandlingsgruppen (medel SBT 121,5 mm Hg vid den intensiva behandlingen och 134,6 mm Hg i standardbehandlingen). Likaså var de uppnådde SBT under uppföljningsperioden hos CKD-

subgruppen $123,0 \pm 0,2$ mm Hg i intensivbehandlingsgruppen och $135,3 \pm 0,2$ mm Hg i standardgruppen. Emellertid, generar sättet man genomförde blodtrycksmätningar i SPRINT-studie, med en automatisk blodtrycksmätare under standardiserade förhållanden och hos en stor andel utan personalnärvaro, generellt lägre värden än rutinmätningar eller mätningar med närvaro av personal (se ovan!). Alltså, är det rimligt att anta att de uppnådde blodtrycksnivåer i SPRINT-studie motsvarar generellt högre nivåer. Detta skulle innebära att det blev lägre frekvens av det primära sammansatte utfallsmåttet i SPRINT med SBT-värden motsvarande ungefär 130 mmHg (intensivgrupp) jämfört med runt 140 mm Hg (standardgrupp). Detta är alltså en bekräftelse på vad som redan är välkänt.

Riskreduktionen i SPRINT-studien liksom studien på CKD-subgruppen är mindre relevant i relativa termer. I absoluta tal blir riskreduktionen mindre imponerande då det inte inträffade så många händelser i studien. Den absoluta riskreduktionen i CKD-subgruppen blir 1,53% vilket innebär att man behöver behandla (NNT) 65 personer i 3,3 år för att undvika en händelse av det primära sammansatte utfallsmåttet (hjärt-kärlhändelser och död) medan 64 personer behandlas saknar nytta av behandlingen med viss ökad risk för biverkningar.

Med hänvisning till metaanalysen av Ettehad et al. försöker KDIGOs arbetsgrupp sätta resultaten av SPRINT i ett sammanhang med resultat av andra studier som jämför effekt av olika målblodtryck på kardiovaskulära händelser [11]. KDIGOs tolkning av metaanalysen och slutsatsen är att helheten av bevisen från resultaten av stora studier stödjer ett SBT-mål på <120 mm Hg jämförd med SBT-mål <140 mm Hg på grund av de kardiovaskulära och överlevnadsfördelarna med det lägre målet. Det är viktigt att påpeka att metaanalysen av Ettehad et al. visar stöd för minskad kardiovaskulär risk genom att sänka SBT-mål till <130 mm Hg. Det finns alltså inga data i metaanalysen om ett SBT-mål på <120 mm Hg [11]. Vidare, har Malhotra et al. i en metaanalys av 18 randomiserade kliniska studier omfattande 15924 patienter med CKD, visat att mer intensiv SBT-sänkning (Medel SBT på 132 mm

Hg) associerad med signifikant lägre risk för dödlighet jämfört med mindre intensiv blodtryckskontroll (Medel SBT på 140 mm Hg) [12].

Sammantaget, finns det stöd för minskad kardiovaskulär risk genom att sänka SBT-mål till <130 mm Hg men det finns inte någon övertygande evidens för sänka SBT <120 mm Hg hos patienter med CKD.

Är det riskfritt att sänka SBT <120 mm Hg?

I den intensiva behandlingsgruppen i SPRINT-studien förekom en signifikant ökning av biverkningar, såsom hypotoni, synkope och elektrolytavvikelser. Förekomst av $\geq 30\%$ minskning av uppskattad glomerulär filtrationshastighet (GFR) till <60 ml/min/1,73 m² var signifikant högre i den intensiva behandlingsgruppen jämfört med standardbehandlingsgrupp (HR 3.49, 95%CI. 2.44–5.10). Det är viktigt att komma ihåg att biverkningsfrekvens förväntas bli högre om man tillämpar SBT-mål på <120 mm Hg i daglig klinisk praxis eftersom patienterna i SPRINT-studien följdes upp oftare med BT-kontroller och medicinsjuteringar, varje månad under de första 3 månaderna och sedan var tredje månad under studieperioden, i jämförelse med de kontroller man gör daglig klinisk praxis.

Vilket blodtrycksmål och hur ska vi genomföra blodtrycksmätning i Sverige?

På senare år har det kommit flera internationella riktlinjer om blodtrycksbehandling. 2017 kom samordnade amerikanska riktlinjer från bland annat American College of Cardiologist (ACC) och American Heart Association (AHA) [13]. De har inte lika strikta blodtrycksmål som KDIGO och man har som behandlingsmål <130/80 mm Hg i de flesta fall. International Society of Hypertension rekommenderar ett behandlingsmål <140/90 mm Hg utom hos yngre patienter (<65 år) då rekommenderas ett behandlingsmål <130/80 mm Hg [14]. De europeiska riktlinjerna rekommenderar <140/90 mm Hg men för de flesta yngre patienter ett SBT mellan 129–120 mm Hg [15]. Blodtryckskontroll är en av de viktigaste uppgifterna för en nefrolog och denna del av behandlingen bör bygga på så bra mätningar som möjligt. Det är därför rimligt att försöka tillämpa

standardiserad blodtrycksmätning på mottagningar i Sverige. Likaså är det av värde att använda ABPM och HBPM som komplement. På så sätt minimerar vi risken dels för överbehandling av falskt höga BT relaterade till icke optimala mätningar, dels underbehandling av maskerad hypertoni. Standardiserad blodtrycksmätning med automatiska programmerbara blodtrycksmätare har stora fördelar. Det finns dock stora utmaningar att tillämpa standardiserad blodtrycksmätning på mottagningar i Sverige. Lokalfrågan, logistiken och även personalbehovet blir ett större problem på många mottagningar med ett högt patientflöde vilket omfattar de flesta vårdcentraler och en hel del större njur- och medicinmottagningar.

Tillskillnad från de flesta riktlinjerna och inte minst de detaljerade europeiska, SPRINTar KDIGO förbi oss med en svagt underbyggd rekommendation till att sänka SBT till <120 mm Hg hos alla vuxna med högt BT och CKD förutsatt att BT mätt på ett standardiserat sätt på mottagning.

Det finns en tydlig enighet i de flesta internationella riktlinjerna om ett SBT-mål <130 mm Hg. De flesta CKD-patienter har albuminuri och/eller flera kardiovaskulära risker vilket motiverar ett behandlingsmål på ett SBT <130 mm Hg. Våra rekommendationer sammanfattas i huvudbudskapsrutan nedan (Faktaruta 3).

Referenser

1. Cheung, A.K., et al., *KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease*. *Kidney International*, 2021. **99**(3): p. S1-S87.
2. Wright, J.T., Jr., et al., *A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(22): p. 2103-16.
3. Cheung, A.K., et al., *Effects of Intensive BP Control in CKD*. 2017. **28**(9): p. 2812-2823.
4. Johnson, K.C., et al., *Blood Pressure Measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)*. 2018. **71**(5): p. 848-857.
5. Drawz, P.E., et al., *Concordance Between Blood Pressure in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial and in Routine Clinical Practice*. *JAMA Internal Medicine*, 2020. **180**(12): p. 1655-1663.
6. Filipovský, J., et al., *Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients*. *Blood Pressure*, 2016. **25**(4): p. 228-234.
7. Stergiou, G.S., et al., *Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis*. *J Hypertens*, 2012. **30**(11): p. 2074-82.
8. Cheng, R.Z., V. Bhalla, and T.I. Chang, *Comparison of routine and automated office blood pressure measurement*. *Blood Press Monit*, 2019. **24**(4): p. 174-178.
9. Agarwal, R., M.K. Pappas, and A.D. Sinha, *Masked Uncontrolled Hypertension in CKD*. *J Am Soc Nephrol*, 2016. **27**(3): p. 924-32.
10. Cushman, W.C., et al., *Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(17): p. 1575-85.
11. Ettehad, D., et al., *Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet*, 2016. **387**(10022): p. 957-967.
12. Malhotra, R., et al., *Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Internal Medicine*, 2017. **177**(10): p. 1498-1505.

13. Whelton, P.K., et al., *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *Hypertension*, 2018. **71**(6): p. 1269-1324.
14. Unger, T., et al., *2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines*. 2020. **75**(6): p. 1334-1357.
15. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension*. *J Hypertens*, 2018. **36**(10): p. 1953-2041.