

Vi ifrågasätter blodtrycksmål vid kronisk njursjukdom

KDIGO-RIKTLINJEN HAR SVAG EVIDENS OCH ÄR FÖRKNIPPAD MED RISKER

Våren 2021 publicerade KDIGO (Kidney disease: improving global outcomes) nya riktlinjer för blodtrycksbehandling för patienter med kronisk njursjukdom (CKD) som inte har dialysbehandling [1]. I KDIGO:s nya riktlinjer får två viktiga områden en särskild uppmärksamhet: 1) mätning av blodtryck, och 2) blodtrycksmål hos CKD-patienter.

KDIGO föreslår att vuxna med högt blodtryck och CKD behandlas till ett systoliskt blodtryck (SBT) <120 mm Hg, mätt på ett standardiserat sätt på mottagning, så kallat »standardised office blood pressure». Rekommendationen är svag (»föreslår»), med måttlig evidens-kvalitet enligt GRADE-standarder (2B), beroende på att den är baserad enbart på en randomiserad kontrollerad studie, SPRINT-studien [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.

Kort om SPRINT-studien

I SPRINT-studien randomiserades 9 361 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 primärt utfall (kombinerade hjärt-kärlhändelser och död) i intensivbehandlingsgruppen än i standardbehandlingsgruppen (1,65 procent mot 2,19 procent per år) med relativ risk vid intensiv behandling på 0,75 (95 procents konfidensintervall [95KI] 0,64–0,89; $P < 0,001$). Subgruppsanalyser hos CKD-deltagare, estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) 20–59 ml/min/1,72 m², medel $\pm$ SD: 48 ± 9 , visade en lägre frekvens av primärt utfall: 112 händelser med intensivbehandlingen ($n = 1\,330$) jämfört med 131 med standardbehandlingen ($n = 1\,316$). Denna skillnad var inte statistiskt signi-



Jan Melin, överläkare, sektionsschef, Njursektionen, VO specialmedicin, hud och reumatologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala



Aso Saeed, docent, överläkare, njurmedicinkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
• aso.saeed@vgregion.se

fikant, med hazardkvot (HR) på 0,81 (95KI 0,63–1,05) [3].

Blodtrycksmätning

I SPRINT-studien mättes blodtrycket under standardiserade förhållanden med en oscillometrisk automatisk blodtrycksmätare (Omron HEM-907) som programmerades så att den först lät patienten vila i 5 minuter och därefter mätte blodtrycket 3 gånger med 1 minuts intervall. Blodtrycksmätningarna i SPRINT har dock inte varit standardiserade avseende närvaro av personal vid mätning. I en post hoc-enkätstudie till

deltagande centrum i SPRINT fann man att patienterna i knappt hälften av fallen lämnades helt ensamma under viloperioden och blodtrycksmätningen, medan i en fjärdedel av fallen var personal alltid när-

standardbehandlingen (4,6 mm Hg, 95KI 4,4–4,9 mm Hg). Filipovský et al visade 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), dock med stor interindividuell variation [5]. Internationellt har övertolkningar av blodtrycksdata i SPRINT också uppmärksamats och kritiserats i den vetenskapliga debatten [6]. Sammantaget är ett standardiserat blodtryck på mottagning utan personalnärvaro vanligen lägre än ett rutinmässigt blodtryck, men skillnaden är inte systematisk.

Blodtrycksmål för patienter med CKD

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 förknippat med risker och stöds inte av den samlade evidensen av följande skäl:

I SPRINT-studien har man exkluderat patienter med diabetes och polycystisk njursjukdom, vilka utgör en stor andel av CKD-patienterna. KDIGO hänvisar till en subgruppsanalys i ACCORD-studien, som

»Att ... rekommendera ett SBT-mål på <120 mm Hg hos CKD-patienter i den kliniska vardagen ... stöds inte av den samlade evidensen ...«

varande både under viloperioden och blodtrycksmätningen och i de resterande fallen var personal närvarande ibland [4]. Via elektroniska patientjournaler kunde man hos knappt en tredjedel av deltagarna i SPRINT länka data om blodtryck som erhållits i rutinmässig klinisk praxis på mottagning med dem som erhållits med SPRINT-protokollet. Studien visade att blodtrycksvärden som erhållits i klinisk praxis på mottagning i allmänhet var högre än i SPRINT-studien, med större skillnader i SBT ($7,3$ mm Hg högre, 95KI $7,0$ – $7,6$ mm Hg) med intensivbehandlingen jämfört med motsvarande skillnader med

HUVUDBUDSKAP

- Den nyligen publicerade KDIGO-riktlinjen för behandling av blodtryck vid kronisk njursjukdom (CKD) rekommenderar målet <120 mm Hg för systoliskt blodtryck hos alla vuxna med högt blodtryck och CKD.
- Denna rekommendation är kontroversiell. Den är baserad på svag evidens som huvudsakligen utgår från CKD-subgruppsanalys av en enda randomiserad kontrollerad studie.
- Vi inom Svensk njurmedicinsk förening rekommenderar att det första målet med behandlingen är att sänka blodtrycket <140/90 mm Hg hos alla patienter och, förutsatt att behandlingen tolereras väl, att blodtrycksmålen inriktas på <130/80 mm Hg hos de flesta patienter med CKD.



Foto: Madeleine Ramberg-Sundström

Biverkningsfrekvens förväntas bli högre om man tillämpar SBT-målet <120 mm Hg i klinisk vardag, eftersom patienterna i SPRINT-studien följdes upp oftare med blodtryckskontroller och medicinjusteringar jämfört med i klinisk vardag.

genomfördes på patienter med diabetes [7]. Trots att arbetsgruppen i KDIGO inser att dessa resultat förblir hypotesgenererande, väljer man att generalisera ett SBT-mål på <120 mm Hg för samtliga CKD-patienter.

I SPRINT-studien lyckades man inte att uppnå det uppsatta SBT-målet på <120 mm Hg med intensivbehandlingen (medel-SBT 121,5 mm Hg mot 134,6 mm Hg i standardgruppen). Likaså var uppnått SBT hos CKD-subgruppen $123,0 \pm 0,2$ mm Hg i intensivgruppen och $135,3 \pm 0,2$ mm Hg i standardgruppen. Då sättet att mäta blodtryck i SPRINT generellt genererar lägre värden än mätningar med personalnärvaro, är det rimligt att anta att det blev lägre frekvens av det primära utfallsmåttet i SPRINT då SBT-värden i studien motsvarade högre värden, ungefär 130 mm Hg i intensivgruppen mot runt 140 mm Hg i standardgruppen. Detta är alltså en bekräftelse på vad som redan är välkänt.

Att redovisa relativ riskreduktion i SPRINT och CKD-subgruppen är mindre relevant. Den absoluta riskreduktionen i CKD-subgruppen på 1,53 procent är mindre imponerande då det inte inträffade så många händelser i studien. Detta innebär att man behöver behandla 65 personer i 3,3 år för att undvika 1 händelse (hjärt-kärlhändelser och död), medan 64 personer saknar nytta av behandlingen med viss ökad risk för biverkningar.

Data från stora metaanalyser visar stöd för minskad kardiovaskulär risk genom att sänka SBT-målet till <130 mm Hg, men det finns inte någon övertygande evidens för SBT <120 mm Hg hos CKD-patienter [8, 9].

Är det riskfritt att sänka SBT <120 mm Hg?

I SPRINT-studien förekom en signifikant ökning av biverkningar, såsom hypotoni, synkope och elektrolytavvikelse, i intensivbehandlingsgruppen. Förekomst av ≥ 30

procent minskning av eGFR till <60 ml/min/1,73 m² var signifikant högre i intensivgruppen jämfört med standardgruppen (HR 3,49, 95KI 2,44–5,10). Noterbart är att biverkningsfrekvens förväntas bli högre om man tillämpar SBT-målet <120 mm Hg i klinisk vardag, eftersom patienterna i SPRINT-studien följdes upp oftare med blodtryckskontroller och medicinjusteringar jämfört med de kontroller man gör i klinisk vardag. Vidare har data från SPRINT och ACCORD visat att intensiv SBT-sänkning ökade risken för CKD hos personer med och utan diabetes [10].

Blodtrycksmål och mätning i Sverige

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 enligt de senaste riktlinjerna från European Society of Hypertension [11]. Likaså är det av värde att använda ambulatorisk 24-timmars blodtrycksmätning och hemblodtrycksmätning som komplement. På så sätt minimerar vi risken dels för överbehandling av falskt höga blodtryck relaterade till icke optimala mätningar, dels för underbehandling av maskerad hypertoni. Standardiserad blodtrycksmätning med automatiska programmerbara blodtrycksmätare har stora fördelar. Det finns dock stora utmaningar med att tillämpa det på mottagningar i Sverige. Lokalfrågan, logistiken och 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.

Internationella riktlinjer såsom samordnade amerikanska riktlinjer från bland annat American College of Cardiology och American Heart Association 2017 och International Society of Hypertension 2020 anger blodtrycksmålet <130/80 mm Hg i de flesta fall [12, 13]. De europeiska riktlinjerna 2018 rekommenderar blodtrycksmålet <140/90 mm Hg, men för de flesta yngre patienter ett SBT på 129–120 mm Hg [14].

Till skillnad från dessa riktlinjer SPRINT- och KDIGO förbi oss med en svagt underbyggd rekommendation att sänka SBT till <120 mm Hg hos alla vuxna med hypertoni och CKD förutsatt att blodtrycket mätts på ett standardiserat sätt på mottagning.

De flesta CKD-patienter har albuminuri och/eller flera kardiovaskulära risker, vilket motiverar ett SBT-mål <130 mm Hg. Vi inom Svensk njurmedicinsk förening rekommenderar att det första målet med behandlingen är att sänka blodtrycket

till <140/90 mm Hg hos alla patienter och, förutsatt att behandlingen tolereras väl, bör blodtrycksmålen inriktas på <130/80 mm Hg hos de flesta patienter. I enlighet med KDIGO föreslår vi minskat natrium-

»Vi ... rekommenderar att det första målet ... är att sänka blodtrycket till <140/90 mm Hg hos alla ...«

intag till <2 gram/dygn och att utföra fysisk aktivitet med måttlig intensitet med en sammanlagd varaktighet på minst 150 minuter per vecka eller till en tolerabel nivå med hänsyn till individens hälsostatus. Vi rekommenderar att använda i första hand renin-angiotensinsystemhämmare eller angiotensin II-receptorantagonister hos patienter med högt blodtryck och kraftigt ökad albuminuri (U-albumin/kreatinin >30 g/mol). ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

● Författarna är medlemmar i guideline-utskottet, Svensk njurmedicinsk förening.

Citera som: Läkartidningen. 2022;119:22091

REFERENSER

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1-87.
2. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
3. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al; SPRINT Research Group. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2812-23.
4. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, et al; SPRINT Research Group. Blood pressure measurement in SPRINT (Systolic blood pressure intervention trial). *Hypertension.* 2018;71(5):848-57.
5. Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, et al. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press.* 2016;25(4):228-34.
6. Kjeldsen SE, Mancia G. Unattended automated office vs. ambulatory blood pressure in people with high cardiovascular risk: implications for understanding the SPRINT results. *J Hypertens.* 2019;37(1):6-8.
7. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-85.
8. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67.
9. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, 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 Intern Med.* 2017;177(10):1498-505.
10. Beddhu S, Greene T, Boucher R, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(7):555-63.
11. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al; European Society of Hypertension Council, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021;39(7):1293-302.
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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):1269-324.
13. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334-57.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; Authors/Task Force members. 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. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.

SUMMARY

The KDIGO guideline on blood pressure management in chronic kidney disease is based on weak evidence

The recently published Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline on blood pressure (BP) management in chronic kidney disease (CKD) recommends a target systolic BP of <120 mm Hg in all adults with hypertension and CKD. This recommendation is controversial. It is based on weak evidence derived primarily from CKD subgroup analysis of a single randomized controlled trial. The Swedish Society of Nephrology recommends a BP target of <140/90 mm Hg in all patients and, provided that the treatment is well tolerated, a BP target of <130/80 mm Hg is recommended in most patients with CKD.