

Skärpt blodtrycks kontroll ger resultat hos högriskpatienter

AMERIKANSKA SPRINT GER ÖKAD EVIDENS FÖR NYTTAN AV PREVENTION

Hypertonibehandling är en viktig och integrerad del av kardiovaskulär prevention och föremål för såväl svenska rekommendationer från Läkemiddelsverket 2014 som internationella riktlinjer, summerade i Läkartidningen [1, 2]. Ett blodtryck <140/90 mm Hg rekommenderas för de flesta patienter med behandlingskrävande hypertoni.

Ett lägre blodtrycksmål har debatterats för dem med samtidig annan sjukdom som diabetes, njursjukdom eller etablerad kardiovaskulär sjukdom, liksom ett högre målvärde för äldre personer.

Blodtrycksmål har medicinsk betydelse men också andra konsekvenser som kostnader för och belastning på sjukvården samt acceptans och tolererbarhet hos den enskilda patienten.

Vi har i dag väl dokumenterade, effektiva antihypertensiva läkemedel, men fortfarande når endast hälften av alla svenska patienter med hypertoni behandlingsmålvalet.

SPRINT – design och resultat

Nu har resultat av betydelse även för svensk debatt publicerats från en stor amerikansk behandlingsstudie »Systolic blood pressure intervention trial« (SPRINT), som med stöd från amerikanska myndigheter jämförde effekten på kardiovaskulära händelser och död av att sänka det systoliska blodtrycket till <120 eller <140 mm Hg [3-5].

SPRINT var en randomiserad, kontrollerad öppen studie vid 102 centra i USA med ett representativt befolkningsurval (som inkluderade bl a 31 procent afroamerikaner). Deltagarna hade genomsnittligt en hög kardiovaskulär risk (Framingham-riskpoäng 20) och ofta samtidig kardiovaskulär sjukdom (20 procent), njursjukdom (28 procent) eller ålder >75 år (28 procent).

Bakgrundsbehandling med statiner och ASA var vanligt förekommande (43 respektive



Anders Gottsäter, adjungerad professor, överläkare, kärlsektionen, Skånes universitetssjukhus; institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet, Malmö



Thomas Kahan, professor, överläkare, hjärtmedicin, Danderyds sjukhus; institutionen för kliniska vetenskaper, Danderyds sjukhus, Karolinska institutet, Stockholm



Peter M Nilsson, professor, överläkare, VO internmedicin; institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet, Malmö
● peter.nilsson@med.lu.se

51 procent), och deltagarna hade i medeltal 1,8 antihypertensiva läkemedel per patient.

Exklusionskriterier utgjordes av diabetes mellitus, tidigare stroke eller kronisk njursjukdom, bl a eftersom man bedömde att dessa patientgrupper hade undersökts i andra studier.

Totalt randomiserades 9 361 högriskpatienter med systoliskt blodtryck ≥ 130 mm Hg till målet <120 mm Hg (intensiv behandling) eller <140 mm Hg (kontroll). Det primära effektmåttet för utfallet var en kombination av akut koronart syndrom, stroke, hjärtsvikt och kardiovaskulär död.

Efter 1 år var medelblodtrycket i grupperna 121 respektive 136 mm Hg. I intensivarmen gavs i medeltal 2,8 antihypertensiva läkemedel per patient.

Avbröts i förtid

SPRINT avbröts i förtid i september 2015 efter en medeluppföljningstid av 3,3 år på rekommendation av säkerhetskommittén, eftersom man registrerat färre kardiovaskulära händelser (primärt utfall) och lägre total mortalitet i den intensivt behandlade gruppen.

Då studien avslutades hade 562 patienter drabbats av en primär händelse, och totalt 365 patienter hade avlidit. Färre patienter i intensivarmen drabbades av primär händelse än i kontrollarmen (1,6 procent jämfört med 2,1 procent per år); hazardkvot (HR) 0,75 (95 procents konfidensintervall [KI]: 0,64–0,89; $P < 0,001$). Total mortalitet var också lägre i intensivarmen; HR 0,73 (95 procents KI: 0,60–0,90; $P = 0,003$).

I intensivarmen rapporterades ofta hypotoni, svimning, akut njurskada och elektrolyttrubbning (men inte fallskada eller ortostatiska besvär). Sammantaget var risken för allvarliga komplikationer låg och inte olika mellan grupperna ($P = 0,25$). Författarna till SPRINT-studien konkluderar därför [3] att målbloodtrycket <120 mm Hg hos patienter med hög kar-

diovaskulär risk (men utan diabetes eller tidigare stroke) resulterade i färre letala och icke-letala kardiovaskulära händelser samt minskad total dödlighet än blodtrycksmålet <140 mm Hg, trots högre risk för vissa komplikationer.

»... eftersom man registrerat färre kardiovaskulära händelser (primärt utfall) och lägre total mortalitet i den intensivt behandlade gruppen.«

Frågor efter studien

SPRINT-studien lade stor vikt vid att mäta blodtrycket på ett standardiserat sätt i vila på mottagningen och att regelbundet följa patientens blodtrycksnivå, men ambulatorisk blodtrycksmätning eller mätning i hemmet ingick inte. Man använde en

HUVUDBUDSKAP

- Patienter med hypertoni och hög risk för kardiovaskulära komplikationer är en målgrupp för preventiva insatser med såväl förbättrad livsstil som läkemedelsbehandling.
- Målbloodtryck för behandling bör styras av absolut kardiovaskulär risk och tillgänglig evidens.
- Med den amerikanska SPRINT-studien finns nu belägg för ökad nytta med intensifierad blodtrycksbehandling för högriskpatienter utan diabetes men med tidigare kardiovaskulär sjukdom samt för äldre.
- Vid tolkningen av SPRINT bör hänsyn tas till hur blodtrycket uppmättes i studien, vilket kan modifiera synen på blodtrycksmål vid vanlig mätning av blodtryck på mottagningen i klinisk vardag.



Foto: Colourbox

Patienter med hypertoni och hög risk för kardiovaskulära komplikationer drabbas av färre hjärt-kärlhändelser och lägre total mortalitet med ambitiös blodtrycks kontroll och målvärde för systoliskt blodtryck <120 mm Hg. Detta visar den amerikanska studien SPRINT, som avbröts i förtid på grund av de goda resultaten i den intensivt behandlade gruppen.

oscillometrisk apparat (OMRON 907) inställd att automatiskt mäta blodtrycket 3 gånger efter 5 minuters sittande under tyst vila utan närvarande personal, varefter medelvärdet registrerades [6]. Detta sätt att mäta kan reducera den stressorsakade blodtrycksstegring som ofta ses i sjukvårdsmiljö (s k vitrockseffekt) [7]. Intressant är att sådan blodtrycksstegring inte elimineras när patienten själv får mäta sitt blodtryck på mottagningen [8].

Automatiserad blodtrycksmätning såsom den genomfördes i SPRINT anses ge ca 10/5 mm Hg lägre blodtryck än när blodtrycket mäts på det sätt som vanligen sker i klinisk praxis [7].

Sammantaget stödjer SPRINT en aktuell sammanställning (metaanalys) [9] talande för att mer intensiv blodtryckssänkning är av värde för patienter med hög kardiovaskulär risk. Målblodtrycket för dessa patienter bör sannolikt sänkas. Utmaningen nu är att överföra studiens resultat till lämpliga målvärden med hänsyn tagen till den kliniska vardagens praxis.

Förutom studiens huvudresultat presenteras flera hypotesgenererande subgruppsanalyser. Det förelåg ingen effektskillnad (ingen signifikant interaktion) mellan patienter med eller utan kronisk

njursjukdom, ålder under eller över 75 år, olika kön eller etnicitet, tidigare kardiovaskulär sjukdom eller mellan olika systoliska blodtrycksintervall (<132, 132-145 eller >145 mm Hg).

Man noterade i den intensivbehandlade gruppen en 1,77 gånger ökad risk för akut njursvikt ($P < 0,001$), och deltagare utan tidigare njursjukdom hade också ökad risk för sänkt estimerad GFR (>30 procent reduktion till <60 ml/min/1,73 m²) med HR 3,49 (95 procent KI: 2,44-5,10; $P < 0,001$). Resultaten kan sannolikt till viss del relateras till en större andel läkemedel som blockerade renin-angiotensin-aldosteronsystemet i den intensivbehandlade armen (77 procent vs 55 procent). Risker för njurkomplikationer vid alltför kraftig blodtryckssänkning måste dock belysas ytterligare.

Man såg ingen signifikant effekt på strokeinsjuknande i SPRINT: HR 0,89 (95 procent KI: 0,63-1,25; $P = 0,50$). Detta är något förvånande, eftersom strokerisken vanligen är starkt associerad med blodtrycksnivån. En orsak till resultaten kan vara det låga antalet fall av stroke i denna population, där samtidig behandling med statiner och acetylsalicylsyra var vanlig. Reducerad strokerisk vid systoliskt blodtryck <130 mm Hg får dock anses vara väl underbyggd [10].

SPRINT i ett svenskt perspektiv

För svenskt vidkommande stärks rekommendationerna från Läkemedelsverket 2014 om ökade preventiva insatser för patienter med hög kardiovaskulär risk, där behandling med samma blodtrycksmål också bör erbjudas de äldre.

Studien pekar på viss ökad risk för njurpåverkan vid intensiv blodtryckssänkning, vilket bör föranleda noggrann uppföljning.

De hälsoekonomiska och sjukvårdsorganisatoriska konsekvenserna av att erbjuda patienter med hög kardiovaskulär risk en mer intensiv blodtryckssänkning är viktiga och återstår att belysa. Man bör ha i åtanke att resultaten begränsas till en studiepopulation utan diabetes eller tidigare stroke och att deltagarna inte helt speglar svenska förhållanden beträffande bl a etnisk sammansättning, varför resultaten inte kan generaliseras till alla patienter med högt blodtryck.

Ambulatorisk blodtrycksmätning samt egeninsatser av patienter med ökad användning av hemblodtrycksmätning bidrar till förbättrad blodtrycks kontroll [11]. Därutöver måste resultaten i SPRINT leda till vidare diskussion [12-15], bl a om hur vi bäst bör mäta blodtrycket och erbjuda uppföljning av patienter med hypertoni och hög kardiovaskulär risk. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders Gottsäter deltar i kliniska prövningar i regi av AstraZeneca, Bayer och Pfizer. Han har deltagit i utbildningsaktiviteter eller med expertsynpunkter i referensgrupper för följande företag: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, LEO Pharma, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer och Sanofi. Dessutom har han anlitats av Läkemedelsverket och Socialstyrelsen för expertuppdrag. Han är ordförande i Svensk förening för hypertoni, stroke och vasculär medicin (SVM). Thomas Kahan deltar i kliniska prövningar med stöd till Karolinska institutet från Celladon, Medtronic, Pfizer och Servier. Han är styrelsemedlem i European Society of Hypertension. Peter M Nilsson har deltagit i utbildningsaktiviteter i regi av läkemedelsföretag verksamma inom kardiovaskulär medicin samt i kliniska prövningar. Han har även deltagit med expertsynpunkter i referensgrupper för Pfizer och MSD (lipidsänkare) samt AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, MSD och Novartis (antidiabetesläkemedel). Dessutom har han anlitats av Läkemedelsverket, SBU och TLV för expertuppdrag. Han är styrelsemedlem i World Hypertension League.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:DT9A

REFERENSER

1. Kahan T, Carlberg B, Nilsson PM. Hypertoni är största hotet mot global hälsa. Ger ökad risk för framför allt hjärt-kärlsjukdom, demens och njursjukdom. *Läkartidningen*. 2013;110:CCAF.
2. Claesson K, Kahan T, Nilsson PM. Nya rekommendationer om hjärt-kärlprevention med läkemedel. Läkemedelsverket förordar riskskattning inför val av behandling. *Läkartidningen*. 2014;111:CYD3.
3. 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.
4. Perkovic V, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets - SPRINT starts the marathon. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2175-8.
5. Drazen JM, Morrissey S, Campion EW, et al. A SPRINT to the finish. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2174-5.
6. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, et al. SPRINT trial results: latest news in hypertension management. *Hypertension*. Epub 9 nov 2015.
7. Myers MG, Godwin M, Dawes M, et al. Measurement of blood pressure in the office. *Hypertension*. 2010;55:195-200.
8. Al-Karkhi I, Al-Rubaiy R, Rosenqvist U, et al. Comparisons of automated blood pressures in a primary health care setting with self-measurements at the office and at home using the Omron i-C10 device. *Blood Press Monit*. 2015;20:98-103.
9. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. Epub 7 nov 2015.
10. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels - overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2296-304.
11. McManus RJ, Mant J, Haque MS, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMEN-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:799-808.
12. Esler M. SPRINT, or false start, toward a lower universal-treated blood pressure target in hypertension. *Hypertension*. Epub 9 nov 2015.
13. Jones DW, Weatherly L, Hall JE. SPRINT: What remains unanswered and where do we go from here? *Hypertension*. Epub 9 nov 2015.
14. Chertow GM, Beddhu S, Lewis JB, et al. Managing hypertension in patients with CKD: a marathon, not a SPRINT. *J Am Soc Nephrol*. Epub 9 nov 2015.
15. Bress AP, Tanner RM, Hess R, et al. Generalizability of results from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) to the US adult population. *J Am Coll Cardiol*. Epub 31 okt 2015.