

Behandling av hypertoni vid kronisk njursjukdom

Blodtryckskontroll är viktig vid njursjukdom. Här presenteras aktuella rekommendationer och förslag om målblodtryck vid sjukdomens olika stadier och för njurtransplanterade patienter.

LARS WEISS, överläkare, med dr, njurmedicinkliniken, Centralsjukhuset, Karlstad
lars.weiss@liv.se

Det finns ett starkt samband mellan kronisk njursjukdom och förhöjt blodtryck, och en försämring av endera tillståndet kan också aggravera det andra. Blodtryckskontroll är av stor betydelse i alla stadier av kronisk njursjukdom, oavsett bakomliggande orsak, för att förhindra ytterligare njurfunktionsnedsättning och kardiovaskulär sjukdom. Detta gäller från stadium 1 till stadium 5 men är mera osäkert vid stadium 5D, dvs dialyspopulationen. Kronisk njursvikt indelas i fem stadier efter eGFR [1].

Beträffande riktlinjer för hur högt blodtryck ska omhändertas finns dels uppdaterade riktlinjer utgivna av European Society of Hypertension (ESH) och International Society of Hypertension (ISH) 2009 [2], dels alldeles färskta specifika riktlinjer för njurpopulationen utgivna av Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 [3]. Gemensamt för bägge dessa riktlinjer är att man har tittat närmare på evidensen för blodtrycksmål under 130/80 mm Hg jämfört med under 140/90 mm Hg, och båda riktlinjerna finner att det inte finns tillräcklig evidens för att alla patienter med kronisk njursjukdom eller alla patienter med diabetes typ 2 ska uppnå blodtrycksmål under 130/80 mm Hg.

Skillnaden är att KDIGO rekommenderar att alla patienter med diabetes eller kronisk njursjukdom som samtidigt har makroalbuminuri bör behandlas till blodtrycksmål $\leq 130/80$ mm Hg. För gruppen med mikroalbuminuri är rekommendationen att man föreslår detta blodtrycksmål.

Mätmetoder i studier av kronisk njursvikt

Trots att vi vet att blodtrycket kan variera från dag till dag, och man därför har rekommenderat ambulatorisk blodtrycksmätning, finns bara en randomiserad, kontrollerad studie [4] där man använt ambulatorisk blodtrycksmätning hos patienter med kronisk njursvikt. Denna studie gjordes på barn och kan därför inte ligga till grund för rekommendationer för vuxna. De blodtryck som rekommenderas är därför blodtryck mätta på mottagning, men för insättning av läkemedel eller ändring av terapi krävs upprepade mätningar, och det ska också finnas samstämmighet mellan mätningarna.

Förutom indelningen av kronisk njursvikt efter eGFR har mängden utsöndrat albumin i urinen betydelse, och i rekommendationerna tillämpas tre nivåer: makro-, mikro- och normoalbuminuri (se sidan Grubb i detta temanummer).

Utfallsmått i studier som specifikt tittat på njursjukdom

Endast en randomiserad, kontrollerad studie har hittills lyckats visa en minskning av kardiovaskulära händelser hos patienter med kronisk njursjukdom: SHARP-studien med simvastatin + ezetimib jämfört med placebo [5]. Den enda blodtrycksstudie på populationen med kronisk njursvikt som haft tillräcklig storlek för att ha statistisk styrka att visa detta var ALTITUDE-studien, som studerade en kombination av blockad av renin-angiotensinsystemet (RAS) med antingen ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB) och jämförde med tillägg av placebo eller reninhämmaren aliskiren. Resultaten visade ingen skillnad i kardiovaskulära händelser [6].

Ett utfallsmått som bl a National Institutes of Health (NIH) i USA godkänner är ett sammansatt mått med fördubbling av S-kreatinin, behandlingskrävande njursvikt eller död. Fördubbling av S-kreatinin innebär i princip en halvering av njurfunktionen. Dessa studier kan dock bara göras på patienter som redan från början har ganska låg njurfunktion eftersom det skulle ta väldigt lång tid att visa en fördubbling av S-kreatinin om patienter med bara marginellt nedsatt njurfunktion skulle inkluderas. Ett annat effektmått som är mjukare är förändring av albuminuri, dvs övergång från normo- till mikro- eller makroalbuminuri eller regress av sådan med behandling.

Blodtryck vid kronisk njursjukdom med eller utan diabetes

Tidigare har målblodtrycket för patienter med kronisk njursvikt rekommenderats till 130/80 mm Hg. Detta byggde på MDRD-studien [7]. När man efteranalyserat MDRD-studien [8] och även bedömt övriga studier, som AASK-studien [9], har bedömningen blivit en annan. De data som stöder skärpta blodtrycksgränser gäller framför allt vid makroalbuminuri och till en del vid mikroalbuminuri.

Sammanfattningen från KDIGO-gruppen blir därför följande: Randomiserade, kontrollerade studier tyder på att ett blodtryck $\leq 130/80$ mm Hg kan minska progressen av njurfunktionsnedsättning hos patienter med kronisk njursvikt. Starkast evidens finns för gruppen med makroalbuminuri, där detta rekommenderas, medan man för gruppen med mikroalbuminuri använder ordet »föreslår« eftersom evidensen där är svagare. För gruppen med diabetisk njursjukdom är bedömningen likartad, dvs man föreslår blodtrycksmålet $\leq 130/80$ mm Hg för patienter med diabetes med mikro- eller makroalbuminuri. Detta bygger på observationella data som visar att högre blodtryck i studier ger snabbare förlust av njurfunktion [10, 11] liksom att reduktion av albuminuri ger långsammare progress av njurfunktionsnedsättningen.

Även data från STENO II, där patienter som går från mikro-

SAMMANFATTAT

Det finns ett starkt samband mellan kronisk njursjukdom och högt blodtryck, och en försämring av endera tillståndet kan aggravera det andra.

Blodtrycksstudier av populationen med kronisk njursjukdom har framför allt undersökt ett kombinerat utfallsmått med fördubbling av S-kreatinin, behandlingskrävande njursjukdom och död.

Blodtrycksrekommendationerna bygger framför allt på njurskyd-

dande effekter, som minskad progress av njurfunktionsnedsättningen och sänkt albuminuri.

Positivt utfall av hårda utfallsmått, som kardiovaskulära händelser, har inte visats i några studier på populationen.

Blodtrycksmålen vid albuminuri är $\leq 130/80$ mm Hg, där starkare evidens finns vid makroalbuminuri. Vid frånvaro av mikro- eller makroalbuminuri rekommenderas blodtrycksmålet $\leq 140/90$ mm Hg.

FAKTA 1. Blodtrycksmål vid kronisk njursjukdom (CKD)

- Vid CKD 1–5 utan albuminuri rekommenderas blodtryck $\leq 140/90$ mm Hg.
- Vid CKD 1–5 med mikroalbuminuri föreslås blodtryck $\leq 130/80$ mm Hg.
- Vid CKD 1–5 med makroalbuminuri rekommenderas blodtryck $\leq 130/80$ mm Hg.
- Till njurtransplanterade rekommenderas blodtryck $\leq 130/80$ mm Hg.
- Beträffande hemodialyspatienter med CKD5D råder stor osäkerhet, men predialytiskt systoliskt blodtryck i intervallet 130–160 mm Hg föreslås.

till normoalbuminuri har mindre njurfunktionsförsämring [12, 13], pekar i samma riktning.

Blodtrycksläkemedel vid kronisk njursjukdom

Erfarenhet från kliniska studier visar att patienter med kronisk njursjukdom kommer att behöva två eller fler antihypertensiva läkemedel för att uppnå behandlingsmålen. För patienter med makroalbuminuri bör ACE-hämmare eller ARB vara förstahandsläkemedel enligt en rad studier [14–18]. Det som dock betyder mest för patienten är den blodtrycksreduktion man uppnår. Som andrahandsläkemedel har kalciumblockad i tillägg till ACE-hämmare visat sig ge bättre resultat i en studie än tiazider [19] för att bromsa njursviktsprogressionen.

Har patienten behov av tre läkemedel eller fler bör alltid diuretika ingå i terapiarsenalen. Det är då viktigt att tänka på att vanliga tiaziddiuretika förlorar mycket av sin effekt när eGFR går under 30 ml/min, och man behöver då använda sig av ett loopdiuretikum i stället. Vid behandling med tre eller fler läkemedel är det extra viktigt att kontrollera eventuell ortostatism och individualisera behandlingen. Hos patienter som svarar dåligt på kombinationen RAS-blockad + diuretika kan excessivt saltintag misstänkas. Måttlig saltreduktion kan ytterligare sänka blodtrycket och minska proteinurin [20].

Blodtrycksmål och behandling för njurtransplanterade

För njurtransplanterade är rekommendationen ett blodtryck $\leq 130/80$ mm Hg. Detta bygger huvudsakligen på observationsstudier där man sett att risken för transplantatförlust och utveckling av kardiovaskulär sjukdom är högre vid högre blodtryck [21, 22].

REFERENSER

- Levey AS, Eckart KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Definition and Classification of chronic kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089–100.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27(11):2121–58.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International, Suppl.* 2012;2
- Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009;361:1639–50.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;337:2181–92.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2204–13.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995;123:754–62.
- Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med.* 2005;142:342–51.
- Appel LJ, Wright JT, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363:918–29.
- Bakris GI, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med.* 2003;163:1555–65.
- Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:281–7.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580–91.
- Gaede P, Tarnow L, Vedel P, et al. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2784–8.
- Mann JF, Gerstein H, Yi Q, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomizes study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:641–647.
- Saruta T, Hayashi K, Ogihara T, et al. Effects of candesartan and amlodipine on cardio-vascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease: subanalysis of the CASE-J Study. *Hypertens Res.* 2009;32:505–12.
- Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151:1–10, W1–2.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861–9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851–60.
- Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375:1173–81.
- Vogt L, Waanders F, Boomsma F, et al.

Vad gäller läkemedel till transplanterade rekommenderas tidigt i förloppet, speciellt till patienter som inte har proteinuri, kalciumflödeshämmare, som dihydropyridiner, som förstahandsläkemedel eftersom de dilaterar afferenta arterioler och på så vis motverkar den vasokonstriktiva effekten av kalcineurinhämmare, som cyklosporin och takrolimus, och även av mTOR-hämmare, som sirolimus och everolimus. Beträffande patienter som utvecklar proteinuri finns begränsade data som talar för fördelar med ACE och/eller ARB.

Behandling för hemodialyspatienter

Blodtrycksmålet för hemodialyspatienter är mycket svårdefinerat. Gruppen har hög komorbiditet med kärlsjukdom och hjärtsvikt, och många patienter är anuriska. Med dialys tre gånger per vecka kan patientens vikt pre- och postdialytiskt skilja åtskilliga kilo. Huruvida då det predialytiska (patienten är ofta övervätskad) eller postdialytiska blodtrycket (ibland lågt på grund av för snabb ultrafiltration) är att föredra är i dag okänt. Epidemiologiska data visar en U-kurva [23, 24], dvs för högt blodtryck (över 160 mm Hg) och för lågt blodtryck (under 130 mm Hg) visar ökad mortalitet.

Detta stöds också av en observationsstudie på 24 525 patienter från olika delar av världen, där även svenska patienter ingår [25]. Lägst risk även i denna studie fanns i blodtrycksintervallet 130–159 mm Hg systoliskt före dialys. I en liten studie av pre- och postdialytiska blodtryck + ambulatoriska blodtryck i hemmet och hembloodtryck var hembloodtrycket det som bäst predicerade kardiovaskulära händelser [26].

Att ha predialytiskt blodtryck som kvalitetsmål, som är fallet i öppna jämförelser i Sverige, verkar därför vara mycket dåligt underbyggt. I de senaste riktlinjerna från Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 2007 från USA har man avstått från att ange mål för dialyspatienter, och i den aktuella KDIGO-genomgången är gruppen utesluten på grund av ovanstående resonemang. v

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har anlitats som föreläsare åt läkemedelsföretag och deltar i advisory board i diabetes- och lipidbehandling.*

- al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:999-1007.
21. Opelz G, Dohler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005; 5: 2725-2731.
22. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:1071-81.
23. Port F K, Hulbert-Shearon T E, Wolfe R A et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 507-517.
24. Luther JM, Golper TA. Blood pressure targets in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2008;73:667-8.
25. Robinson B M, Tong L, Zhang J et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney International* 2012; 82 570-580.
26. Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home Blood Pressures Are of Greater Prognostic Value than Hemodialysis Unit Recordings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1228-1234.