

# HYPERTENSIO ARTERIALIS – BEHANDLINGSVEJLEDNING 2015

---

*Jesper N Bech, Klavs W Hansen, Lia E Bang, Christina S Oxlund, Michael H Olsen og  
Kent L Christensen*

*På vegne af Dansk Hypertensionsselskab*



**Dansk Hypertensionsselskab 2015**

# Indholdsfortegnelse

---

<b>FORKORTELSER</b>	<b>4</b>
<b>INDLEDNING</b>	<b>5</b>
<b>DEFINITION</b>	<b>5</b>
• Døgnblodtryk og hjemmeblodtryk	
<b>UDREDNING OG RISIKOSTRATIFICERING</b>	<b>6</b>
• Diagnose	
• Udredning	
<b>BEHANDLINGSINDIKATIONER</b>	<b>7</b>
• Evidens	8
• Risikofaktorer og asymptomatisk organskade	10
• Konsultationshypertension	10
• Maskeret hypertension	10
<b>BEHANDLINGSMÅL</b>	<b>11</b>
<b>BEHANDLINGSSTRATEGI</b>	<b>12</b>
• Nonfarmakologisk behandling	12
• Generelt om farmakologisk behandling	12
• Kombinationsbehandling	13
• Grad 1 hypertension	13
• Grad 2 hypertension	13
• Grad 3 hypertension	13
• Håndtering af hyppigste bivirkninger og behandlingsproblemer	14
• Lipidsænkende behandling ved hypertension	14
• Antitrombotisk behandling	14
• Behandlingsresistent hypertension	14
• Tillægsbehandling ved behandlingsresistent hypertension	15
• Henvvisning til hypertensionsklinik	16
• Medicinsk compliance	16
• Opfølgning og kontrol	17

<b>SÆRLIGE PATIENTGRUPPER MED HYPERTENSION</b>	<b>18</b>
• Iskæmisk hjertesygdom	18
• Hjertesvigt	18
• Apopleksi og TCI	19
• Diabetes mellitus	19
• Kronisk nyresygdom	21
• Antihypertensiv behandling af ældre	22
• Graviditet og hypertension	23
• Sexuel dysfunktion	24
<b>APPENDIX: FARMAKOLOGISK BEHANDLING</b>	<b>26</b>
• Thiazider	26
• Loop diuretika	26
• Aldosteronantagonister og amilorid	27
• Betablokkere	27
• Calciumantagonister	28
• ACE-inhibitorer	28
• Angiotensin II-receptor antagonist	29
• Renin-hæmmere	29
• Alfablokkere og centralt virkende antihypertensiva	30
• Kolesterol-sænkende behandling	30
• Acetylsalicylsyre	30
<b>REFERENCER</b>	<b>31</b>
<b>RESUME</b>	<b>40</b>

## Forkortelser

---

ACE-I	ACE-inhibitor
ARB	Angiotensin II receptor blokker
BMI	Bodymass index
BS	Blodsukker
CKD	Kronisk nyresygdom
CVD	Kardiovaskulær sygdom
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension (diæt)
DHS	Dansk Hypertensionselskab
EF	Ejection Fraction
eGFR	Estimeret glomerulær filtrationshastighed
ENaC	Epitheliale natrium kanal (amilorid sensitiv)
ESH/ESC	European Society of Hypertension/European Society of Cardiology
HDL	High density lipoprotein
LDL	Low density lipoprotein
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA-klassifikation	New York Heart Association
SLE	Systemisk lupus erythematosus
TCI	Transitorisk cerebral iskæmi

## INDLEDNING

---

Dansk Hypertensions­selskab's (DHS) seneste vejledning om behandling af arteriel hypertension udkom i 2009 [1]. Denne rapport indeholdt revisioner i forhold til 2004 klaringsrapporten fra DHS omfattende bl.a. behandlingsrekommendationer for ældre med hypertension og ændringer (udvidelser) af risikostratificeringen med inddragelse af bl.a. nedsat nyrefunktion og mere stringent risikoprofil for hyperkolesterolæmi. DHS' behandlingsvejledning suppleres af særpublikationer om behandling af akut hypertension [2], behandling af resistent hypertension [3], samt udredning og behandling af sekundær hypertension [4] samt senest "Hypertensionsdiagnostik 2013", der gennemgår diagnostiske og tekniske aspekter af blodtryksmåling. Herunder anbefales bedre blodtryksmålinger i behandlingsforløb for hhv. konsultationsblodtryk, hjemmeblodtryk og døgnblodtryk [5].

Inden for det seneste år er udkommet flere opdaterede internationale retningslinjer vedrørende diagnostik og behandling af arteriel hypertension [6-8]. Karakteristisk for disse guidelines er, at der vælges behandlingsmål, der hviler på resultater af randomiserede kliniske forsøg, hvor patienterne har været allokeret til differentierede blodtryksmål samt post hoc j-­kurveanalyser. Dette har medført lempelser i re­kommendationerne.

De mange sæt af retningslinjer er imidlertid ikke helt enslydende, med nogle forskelle f.eks. i definitionen af ældre, holdningen til betablokkere som førstevalgspræparater eller tilpasning af behandlingsmålene i nogle af risikogrupperne. Det har derfor været hensigten med nærværende opdatering af DHS' behandlingsvejledning at tilpasse de mange versioner af internationale guidelines til en let tilgængelig dansk version med bred tilslutning fra relevante specialer, der håndterer patienter med hypertension.

## DEFINITION

---

Der er i forhold til tidligere publikationer ikke ændret i definitionen af blodtryksforhøjelse baseret på konsultationsblodtryksmålinger (tabel 1).

Kategori	Systolisk (mmHg)		Diastolisk (mmHg)
Højt normalt	130-139	og/eller	85-89
Grad 1 hypertension	140-159	og/eller	90-99
Grad 2 hypertension	160-179	og/eller	100-109
Grad 3 hypertension	≥180	og/eller	≥110
Isoleret systolisk hypertension	≥140	og	<90

**Tabel 1. Definition af hypertension og gradering baseret på konsultationsblodtryk**

Konsultationsblodtrykket danner fortsat grundlag for re­kommendationer af behandlingsmål og interventionsgrænser i internationale guidelines. Dette skyldes dels den fortsat udbredte anvendelse af konsultationsblodtryk i randomiserede lægemiddelforsøg, dels den varierende udbredelse af de lidt mere ressourcekrævende diagnostiske blodtryksmålinger (døgnblodtryk; hjemmeblodtryk) internationalt. DHS finder, at den udbredte tilgang til enten døgn- eller hjemmeblodtryksmåling i Danmark bør medføre, at sådanne målinger i videst muligt omfang bør anvendes som grundlag for opstart af behandling og efterfølgende kontrol, da konsultationsmålinger er behæftet med stor diagnostisk usikkerhed [5].

Konsultationsblodtrykket er derfor et screeningsværktøj, og i vurderingen af, hvorvidt konkrete behandlingsmål er nået, bør indgå enten døgn- eller hjemmeblodtryksmålinger. Der er derfor i afsnittene om behandlingsmål tilføjet anbefalinger af behandlingsmål baseret på døgn- eller hjemmeblodtryksmålinger med den reservation, at sådanne rekommandationer alene hviler på observationelle data og ikke randomiserede kliniske undersøgelser.

## Døgnblodtryk og hjemmeblodtryk

Selvom gradering af hypertension, risikovurdering og behandlingsindikation i internationale guidelines fortsat baseres på konsultationsblodtryk, anbefaler DHS, at der gennemføres døgnblodtryksmåling eller hjemmeblodtryksmåling før endelig diagnose stilles og behandling påbegyndes.

For døgnblodtryk gælder følgende generelle hypertensionsgrænser:

Dagblodtryk  $\geq 135/85$  mmHg

Natblodtryk  $\geq 120/70$  mmHg

Døgnblodtryk  $\geq 130/80$  mmHg

For 80-årige og ældre: Systolisk dagblodtryk  $\geq 145$  mmHg

For hjemmeblodtryk gælder følgende generelle hypertensionsgrænser:

Gennemsnit af 12 målinger (dag 2+3)  $\geq 135/85$  mmHg

Yderligere information kan findes på [www.dahs.dk](http://www.dahs.dk) i publikationen "Hypertensionsdiagnostik 2013 – opdatering fra Dansk Hypertensionsselskab" [5].

## UDREDNING OG RISIKOSTRATIFICERING

---

### Diagnose

Ved mistanke om hypertension (forhøjede konsultationsblodtryk og/eller organforandringer) bør der altid foretages diagnostisk blodtryksmåling vha. enten døgnblodtryksmåling, hjemmeblodtryksmåling eller som minimum gentagne ukonfronterede (sundhedspersonale ikke tilstede under målingen) og blindede hvilemålinger med automatisk apparat, hvor personen sidder alene i et roligt lokale [5]. Det er også vigtigt at måle blodtryk på begge arme initialt mhp. afsløring af evt. sideforskel [5].

### Udredning

#### Anamnesticke oplysninger

- Familiær disposition til kardiovaskulær sygdom, hypertension, diabetes, hyperkolesterolemie og nyresygdom.

- Tidligere kardiovaskulær sygdom (myokardieinfarkt, apopleksi, TCI, claudicatio intermittens eller karrekonstruktion).
- Risikofaktorer og andre kendte sygdomme herunder diabetes og nefropati. Desuden tobak, alkohol, p-piller, lakrids, saltindtag
- Kardiale symptomer og anfaldssymptomer.

#### *Objektiv undersøgelse*

- Højde, vægt og abdominalomfang.
- Auskultation af hjerte og store kar samt palpation af store kar.
- Evt. oftalmoskopi ved svær hypertension (kaliberveksling og karkrydsningsfænomen er normalt > 60 år).

#### *Initiale prøver og undersøgelser*

- EKG med henblik på hypertrofi af venstre ventrikel mm.
- Hæmoglobin, kreatinin, elektrolytter samt lipidstatus og HbA1c.
- Urin undersøges for protein (albumin/kreatinin ratio; spoturin) og blod. Ved albumin/kreatinin ratio > 300 mg/g i spoturin anbefales døgnurinundersøgelse for albuminudskillelse.
- *Supplerende undersøgelser (efter individuel vurdering)*  
Hvis der er kliniske tegn på hjertesvigt:
  - Røntgen af thorax.
  - Ekkokardiografi.

#### *Vurdering af samlet kardiovaskulær risiko og indikation for behandling*

- Ved anvendelse af de indsamlede oplysninger og tabel 2. bedømmes patientens samlede kardiovaskulære risiko (lav, mellem, høj eller meget høj).
- Ekkokardiografi (bestemmelse af v. ventrikels masseindeks, gennemsnit af flere målinger er ønskeligt) udføres ved fortsat usikker behandlingsindikation fx ved grad 1-2 hypertension og 1-2 risikofaktorer eller ved kardiopulmonale symptomer.

Risikoen for kardiovaskulær død kan også estimeres på andre måder – f.eks. ved brug af det europæiske SCORE-system som dog udelukkende estimerer risikoen for død, og underestimerer risikoen for apopleksi hos især kvinder (<http://www.heartscore.org/>). SCORE risikoestimatet kan forbedres ved at lade patienter med asymptomatisk organskade skifte til en højere risikogruppe[9].

## BEHANDLINGSINDIKATIONER

---

Indikation for intervention stilles på baggrund af tilstedeværelsen af risikofaktorer, hypertensive organforandringer, anden sygdom samt sværhedsgraden af blodtryksforhøjelsen (tabel 2). Bemærk, at der generelt ikke længere anbefales blodtryksænkende medicin ved konsultationsblodtryk lavere end 140/90 mmHg, medmindre patienten har diabetes mellitus eller kronisk nyresygdom med albuminuri. Desuden skal bemærkes, at risikostratifikationen er ændret betydeligt i forhold til 2009-rapporten, idet antallet af risikofaktorer er øget, og der skelnes mellem asymptomatisk og symptomatisk organskade. Tillige inddrages nu en mere moderne klassifikation af kronisk nyresygdom.

## Evidens

For behandlingen af patienter med grad 3 hypertension, grad 2 hypertension og i en vis udstrækning grad 1 hypertension (med høj estimeret kardiovaskulær risiko) gælder, at indikation for farmakologisk behandling i høj grad hviler på resultaterne af store, placebo-kontrollerede randomiserede undersøgelser, idet patienter i netop denne kategori indgik i disse undersøgelser [10].

For behandlingen af patienter med grad 1 hypertension med lav-moderat kardiovaskulær risiko gælder, at ingen randomiserede undersøgelser specifikt har adresseret denne gruppe. Subanalyser af FEVER-studiet tydede på en signifikant effekt af intervention hos patienter med et systolisk inklusionsblodtryk < 153 mmHg [11]. Andre (ældre), randomiserede studier, hvor inklusionsblodtrykkene nogenlunde svarer til grad 1 hypertension, har vist reduktion af risikoen for apopleksi [12, 13]. Faktorer, der i tillæg taler for at behandle disse patienter er, at udsættelse af behandlingen øger den totale (livs)risiko, og at højrisiko tilstanden ikke altid er fuld reversibel på behandling samt at moderne behandling er billig og relativt let at individualisere, således at livskvaliteten ikke forværres væsentligt.

For behandlingen af patienter med højt, normalt blodtryk gælder, at der ikke foreligger randomiserede undersøgelser, der understøtter farmakologisk behandling af denne gruppe. For patienter med meget høj kardiovaskulær risiko i denne blodtryksgruppe er der heller ikke overbevisende data fra randomiserede, kliniske undersøgelser (der henvises dog til afsnittene om hhv. diabetes og kronisk nyresygdom).

For behandlingen af ældre patienter med hypertension gælder, at alle undersøgelser, der hidtil har påvist en behandlingsfordel, er gennemført hos patienter med systoliske blodtryk  $\geq 160$  mmHg, altså sv.t. grad 2 eller grad 3 hypertension.



Risikofaktorer Asymptomatisk organskade eller sygdom	Grad af blodtryksforhøjelse (mmHg)			
	Høj normal SBT 130-39 eller DBT 85-89	Grad 1 HT SBT 140-159 eller DBT 90-99	Grad 2 HT SBT 160-179 eller DBT 100-109	Grad 3 HT SBT ≥ 180 eller DBT ≥ 110
Ingen	Ingen BT intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• Evt. tillæg BT-medicin med målet &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• Senere tillæg BT-medicin med målet &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• Omgående BT-medicin med målet &lt; 140/90</li> </ul>
1-2 risikofaktorer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• Ingen BT-medicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer.</li> <li>• Senere tillæg BT-medicin med målet &lt; 140/90***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• Senere tillæg BT-medicin med målet &lt; 140/90***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• Omgående BT-medicin med målet &lt; 140/90***</li> </ul>
≥ 3 risikofaktorer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• Ingen BT-medicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• Senere tillæg BT-medicin med målet &lt; 140/90***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• BT-medicin med målet &lt; 140/90***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• Omgående BT-medicin med målet &lt; 140/90***</li> </ul>
Asympt. organskader CKD stadium 3 Diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• Ingen BT-medicin***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• BT-medicin med målet &lt; 140/90***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• BT-medicin med målet &lt; 140/90***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• Omgående BT-medicin med målet &lt; 140/90***</li> </ul>
Symptomatisk CVD* CKD stadium 4-5** Diabetes med organsk./risikof.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• Ingen BT-medicin***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• BT-medicin med målet &lt; 140/90***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• BT-medicin med målet &lt; 140/90***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsændringer</li> <li>• Omgående BT-medicin med målet &lt; 140/90***</li> </ul>

**Table 2. Absolut 10 års risiko for apopleksi eller myokardieinfarkt: meget høj (>30 %, rød), høj (20-30 %, orange), middel (15-20 %, gul) og lav (<15 %, grøn) samt hvilken konsekvens, som bør drages af stratifikationen. (HT: hypertension; SBT: systolisk blodtryk; DBT: diastolisk blodtryk).**

\* CVD (kardiovaskulær sygdom), her medregnes cerebrovaskulær sygdom, hjertesvigt med bevaret EF, perifer vaskulær sygdom, fremskreden retinopati (fundus hypertonicus III-IV).

\*\* CKD (kronisk nyresygdom) med eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> eller urin-albumin > 300 mg/døgn (sv.t. 300 mg/g ved spot urin).

\*\*\* Evt. strammere blodtryksmål hos visse patienter med diabetes og patienter med proteinuri (DHS anbefaling).

## Risikofaktorer og asymptomatisk organskade

Risikofaktorerne, hvis anvendelse fremgår af tabel 2, omfatter:

- Mandligt køn
- Familiær disposition til præmatur kardiovaskulær sygdom (< 55 år for mænd, < 65 år for kvinder)
- Rygning
- Dyslipidæmi (total kolesterol > 4,9 mmol/l ELLER LDL kolesterol > 3,0 mmol/l ELLER HDL < 1,0 mmol/l for mænd / HDL < 1,2 mmol/l for kvinder ELLER triglycerider > 1,7 mmol/l)
- Mænd  $\geq$  55 år, kvinder  $\geq$  65 år
- Abdominal fedme (mænd: omfang  $\geq$  102 cm, kvinder: omfang  $\geq$  88 cm)
- BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>
- Faste-BS 5,6-6,9 mmol/l eller abnorm glukosetolerancetest.

Asymptomatisk organskade – eftersøges primært ved moderat risiko (markeret i tabel 2 med gult) OG fortsat tvivl om behandlingsindikation efter inklusion af alle risikofaktorer og omfatter:

- Pulstryk (systolisk minus diastolisk blodtryk)  $\geq$  60 mmHg
- Venstre ventrikelhypertrofi (Elektrokardiografisk: Sokolow-Lyon kriteriet hvor R5 eller R6 + SV1  $\geq$  3,5 mV eller Cornell kriteriet hvor sum af RAVL + SV3 (hos kvinder adderes 6 mm) multipliceret QRS bredden  $\geq$  2,440 mm x msec. Begge kriterier anvendes, hvis der ikke påvises hypertrofi med den første eller ekkokardiografisk)
- eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Mikroalbuminuri 30-300 mg/g sv.t. 3,4-34 mg/mmol på morgen spot urin, svarer til 30-300 mg/døgn.
- Ved fortsat tvivl om behandlingsindikation kan supplerende undersøgelser anvendes – dette vil dog meget sjældent være indiceret (ekkokardiografi med undersøgelse for venstre ventrikelhypertrofi, måling af pulsølgehastighed og ankel-brachial indeks).

## Konsultationshypertension ("White coat hypertension")

Defineres ved gentagen forekomst af forhøjet blodtryk målt i klinikken og normalt blodtryk derhjemme målt med enten døgn- eller hjemmeblodtryksmålinger. Fænomenet forekommer hos op mod 1/3 af patienter, der udredes for blodtryksforhøjelse. Studier tyder på en godartet prognose for denne gruppe som helhed, men data tyder på, at der hyppigere forekommer hypertensive organforandringer i denne gruppe, samt at risikoen for udvikling af manifest hypertension er øget [14, 15]. Det anbefales derfor, at disse patienter vurderes regelmæssigt (f.eks årligt) for udvikling af hypertension, mens behandling af tilstanden i sig selv ikke anbefales.

## Maskeret hypertension

Defineres ved gentagen forekomst af normalt blodtryk målt i klinikken og forhøjet blodtryk derhjemme målt med enten døgn- eller hjemmeblodtryksmålinger. Maskeret hypertension er associeret med andre kardiovaskulære risikofaktorer, og der er i denne gruppe øget risiko for udvikling af manifest hypertension

og diabetes. Undersøgelser påpeger, at den kardiovaskulære risiko hos disse patienter er på niveau med andre hypertensionspatienter, hvorfor udredning af risikofaktorer og behandling må tilrådes [14, 15]. *Konsultationsblodtryk* bør ikke stå alene i denne patientgruppe.

## BEHANDLINGSMÅL

De fleste nyere internationale guidelines har revideret behandlingsmålene ved behandling af hypertension [6-8]. Dette skyldes primært en strammere fortolkning af, hvilke behandlingsmål der finder tydelig evidens fra undersøgelser, hvor patienter er allokeret til differentierede blodtryksmål. Der er udbredt enighed om, at behandlingsmålet ved ukompliceret hypertension er uændret (konsultationsblodtryk < 140/90 mmHg). I forhold til højrisikogrupperne var behandlingsmålene i 2009 rapporten fra DHS vurderet til konsultationsblodtryk < 130/80 mmHg for hhv. iskæmisk hjertesygdom, diabetikere, nyresyge og efter apopleksi/TCI [1]. Der er generelt sået tvivl om anbefalingerne vedrørende højrisikogrupperne, hvor data fra store, randomiserede kliniske undersøgelser ikke definitivt understøtter strammere blodtryksmål end konsultationsblodtryk < 140/90 mmHg. Der kan dog, specielt for diabetikere og for patienter med proteinurisk nyresygdom, argumenteres for strammere blodtryksmål. Selskabet finder gode argumenter for at fastholde lidt strammere blodtryksmål hos visse patienter med diabetes mellitus og patienter med proteinurisk nyresygdom, idet der henvises til de respektive afsnit herom. De generelle blodtryksmål for såvel konsultationsblodtryk som døgn- og hjemmeblodtryk er anført i tabel 3 og tabel 3a. Det skal bemærkes, at DHS ikke anbefaler konsultationsblodtryk til opfølgende kontrol (kun screening), hvorfor tabel 3a bør anvendes.

Konsultationsblodtryk	Systolisk blodtryk		Diastolisk blodtryk
< 80 år	<140 mmHg	og	<90 mmHg
≥ 80 år	<150 mmHg		
Diabetes	<140 mmHg el. <130 mmHg*	og	<85 mmHg el. <80 mmHg*
CKD med albuminuri	<130 mmHg	og	<80 mmHg

**Tabel 3. Generelt anbefalede blodtryksmål (konsultationsblodtryk)**

\*Overvejes hos yngre patienter i god almen tilstand, mikro- eller makroalbuminuri, ikke kendt iskæmisk hjertesygdom (jf. tabel 4)

Døgn/hjemmeblodtryk	Systolisk blodtryk		Diastolisk blodtryk
< 80 år	<135 mmHg	og	<85 mmHg
≥ 80 år	<145 mmHg		
Diabetes	<135 mmHg el. <130 mmHg*	og	<80 mmHg
CKD med albuminuri	<130 mmHg	og	<80 mmHg

**Tabel 3a. Generelt anbefalede blodtryksmål (dagtidsgennemsnit ved døgnblodtryk eller hjemmeblodtryk).**

\*Overvejes hos yngre patienter i god almen tilstand, mikro- eller makroalbuminuri, ikke kendt iskæmisk hjertesygdom (jf. tabel 4)

## BEHANDLINGSSTRATEGI

---

Behandling iværksættes, når blodtryksniveauet er fastlagt, og dette bør oftest ske på baggrund af døgn- eller hjemmeblodtryksmålinger

### Nonfarmakologisk behandling

Bør gennemføres hos alle hypertensive patienter, når det skønnes, at patienten er motiveret. Reduktion af saltindtag til 5 g/dg, alkoholrestriktion ved indtagelse af mere end 2 genstande dagligt, motion og diætintervention med henblik på vægttab. DASH-diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension) kombinerer diætintervention og saltreduktion [16]. DASH-diet består af øget indtagelse af frisk frugt og grønsager, magre mejeriprodukter samt reduktion af saltindtagelse. Rygestop bør altid forsøges opnået. Også reduktion i rygeforbrug er forbundet med mindre risiko for apopleksi. Saltreduktion er særlig effektivt ved behandlingsresistent hypertension. Selv om dokumentationen for livsstilsintervention ikke står mål med dokumentationen for medicinsk behandling, bør livsstilsintervention være en hjørnesten i behandlingen, særligt hos yngre med betydelige livsstilsproblemer.

### Generelt om farmakologisk behandling

Medikamenter til behandling af hypertension er mere detaljeret gennemgået i appendiks om farmakologisk behandling. Nedenfor er anført nogle generelle betragtninger.

Ukompliceret hypertension (hypertension uden følgesygdomme):

Der er frit valg mellem de 4 præparatgrupper:

- Thiazider og thiazidlignende stoffer
- Calciumantagonister
- ACE-hæmmere (ACE-I)
- Angiotensin II receptor-antagonister (ARB; bør normalt ikke kombineres med ACE-I)

Det må dog anføres, at ingen præparater i ARB-gruppen er undersøgt mht. mortalitet og kardiovaskulær morbiditet i forhold til placebo, og er heller ikke formelt fundet ligeværdige med ACE-I i kliniske studier af sufficient størrelse.

Betablokkere, specielt atenolol, anses ikke for at være førstevalgspræparat. De findes rigtigst at reservere betablokkere til patienter, som udover hypertension har en supplerende indikation for betablokade, f.eks. iskæmisk hjertesygdom, hurtig atrieflimren eller hjerteinsufficiens. Ligeledes hvis der kan opnås en symptomatisk fordel ved betablokade (ekstrasystoli eller migræne). Betablokkere anvendes som 4. eller 5. valg ved behandlingsresistent hypertension.

Ved ødemer udløst af amlodipin behandling bør man primært reducere dosis, overveje skift af terapeutisk gruppe, eller skifte til et af de nyere dihydropyridin præparater (lercandipin, lacidipin og manidipin), der dog ikke har helt samme kliniske dokumentation som f.eks. nitrendipin og amlodipin.

## Kombinationsbehandling

Kombinationsterapi med 2-3 præparater fra førstevalgsgruppen vil ofte være nødvendigt for at nå de rekommanderede mål. Når behovet for antihypertensiva er fastlagt, kan kombinationspræparater med fordel anvendes. Kombinationsbehandling med 2 stoffer kan startes direkte, hvis blodtryksniveauet er fastlagt ved døgn- eller hjemmeblodtryksmåling, men større forsigtighed må tilrådes hos ældre, særligt hvis der udelukkende foreligger enkelte konsultationsblodtryk målt af sundhedspersoner. Hurtig og effektiv indstilling af blodtrykket øger compliance.

Antihypertensiv behandling bør af hensyn til patientcompliance som hovedregel administreres én gang dagligt, eventuelt som natdosering, hvilket er fordelagtigt for ikke-diuretika. Hos ældre tilrådes generelt forsigtig optrapning og opstart med monoterapi.

## Grad 1 hypertension

Monoterapi bør som hovedregel tilstræbes initialt med 1-2 mdr. mellem hver justering.

## Grad 2 hypertension

Kombinationspræparater kan overvejes ved start af behandlingen forudsat, at blodtryksniveauet er verificeret ved døgn- eller hjemmeblodtryksmålinger. Behandlingen bør justeres med få ugers interval.

## Grad 3 hypertension

Patienten bør indlægges, såfremt der er påvirket almentilstand, patienten har symptomer på hypertensiv encefalopati, apopleksi/TCl eller akut hypertensivt hjertesvigt. Indlæggelse bør ligeledes overvejes hos asymptomatiske patienter, hvis blodtrykket vedvarende er  $\geq 220/120$  mmHg, ikke mindst for at udelukke malign hypertension. Behandlingen følger anbefalingerne i DHS' vejledning om akut svær hypertension [2]. Såfremt patienten ikke har symptomer, bør man starte behandling indenfor dage, når blodtryksniveauet er fastlagt ved gentagne målinger. Kombinationsbehandling bør overvejes initialt. Anvendelse af ACE-I, ARB eller direkte renin hæmmer bør normalt vente til renovaskulær hypertension er udelukket.

## Håndtering af hyppigste bivirkninger og behandlingsproblemer i førstevalgsgruppen

ACE-I: Ved tør hoste afhjælpes problemet ikke ved skift mellem forskellige ACE-I. Skift til ARB anbefales.

Angioneurotisk ødem kan optræde på alle tidspunkter af behandlingen og bør medføre seponering.

Optræder kun yderst sjældent ved behandling med ARB

ARB: Bivirkninger er sjældne. Optræder allergiske bivirkninger, ledsmerter mv., kan skift til alternativ ARB forsøges.

Betablokkere: Optræder de velkendte, klassiske bivirkninger til betablokade, kan behandlingsforsøg med den beta-1 højselektive nebivolol forsøges, før betablokade opgives. Denne er særlig velegnet til ældre og/eller personer med bivirkninger til konventionelle betablokkere, der medfører vasokontraktion og nedsætter hjertets minutvolumen (atenolol, metoprolol). Ved søvnproblemer eller mareridt kan de vandopløselige betablokkere forsøges (carvedilol, atenolol).

Calciumantagonister: Ved bivirkninger kan skift fra dihydropyridingruppen til nondihydropyridingruppen forsøges (verapamil, diltiazem). Alternativt, specielt ved ødemer efter amlodipin som persisterer efter dosisreduktion, kan skift til tredjegenerationsdihydropyridiner forsøges (lercanidipin, lacidipin), der sjældnere medfører ødemer. Verapamil i kombination med betablokker øger risikoen for AV-blok .

## Lipidsænkende behandling ved hypertension

- Ved forhøjet risiko (> 20 % risiko for myokardieinfarkt eller apopleksi) anbefales lipidsænkende behandling i hvert fald ved alder < 80 år. Behandlingsmålet er LDL kolesterol < 3,0 mmol/l
- Primær profylakse og lav-middel risiko: Der anbefales ikke lipidsænkende behandling.

## Antitrombotisk behandling

- Tbl. acetylsalicylsyre 75 mg x 1 anbefales kun, såfremt patienten samtidig har manifest aterosklerose og et velbehandlet blodtryk.

## Behandlingsresistent hypertension

Behandlingsresistent hypertension defineres som hjemme- eller døgnblodtryk i dagtid  $\geq 135/85$  mmHg trods relevant livstilsintervention og behandling med mindst tre antihypertensive farmaka (hvoraf ét diuretikum) i adækvat dosis. Definitionen kræver ikke nødvendigvis, at mineralokorticoide antagonist indgår i behandlingen. Siden DHS' rapport om terapiresistent hypertension i 2008 [3] er der er ikke tilføjet væsentligt nyt bortset fra, at dobbelt blokade af renin-angiotensin-aldosteron systemet med ACE-I og ARB frarådes, og at det kaliumbesparende diuretikum amilorid ligesom mineralokorticoide antagonisterne spironolakton og eplerenon fremhæves som mulige terapeutiske strategier.

Denervation af nyrerne med intravaskulært ablationskateter samt elektrisk stimulering af baroreceptorer på halsen er non-farmakologiske principper, som endnu ikke har fundet deres plads i det terapeutiske landskab. Det ser ikke ud til at renal denervation kan leve op til den store optimisme der fulgte med

lanceringen af behandlingsprincippet [17]. Hvis medicin indtagelsen overvåges nøje skrumper antallet af mulige kandidater [18]. Både renal denervation og stimulation af sinus caroticus må foreløbig reserveres til protokollerede studier [19] eller i specialistregi til udvalgte patienter med meget høje blodtryk trods intensiv specialistbehandling.

Håndtering af terapiresistent hypertension kan sammenfattes i følgende oversigt (DHS' vejledning i resistent hypertension [3]):

1. Udeluk konsultationshypertension. Udfør altid døgnblodtryksmåling eller hjemmeblodtryksmåling, hvis førstnævnte ikke er mulig
2. Grundig anamnese vedrørende saltindtagelse, alkohol, lakridsforbrug og p-pille anvendelse
3. Udeluk noncompliance anamnestisk og om nødvendigt med indlæggelse og overvåget medicinindtagelse. Vær helt sikker på, at patienten forstår formålet med behandlingen, og at denne er enig i nødvendigheden heraf.
4. Gennemgå medicinlisten. Seponer om muligt medikamenter med kendt blodtryks hævede virkning. Hør patientens holdninger til medicinsk behandling og forsøg altid at forenkle medicinen (én daglig dosis, så få tabletter som muligt)

Ved fortsatte vanskeligheder, når pkt. 1-4 er udtømt, bør patienten udredes for sekundær hypertension, og henvisning til hypertensionsklinik bør overvejes.

## Tillægsbehandling ved behandlingsresistent hypertension

Såfremt blodtrykket ikke kan kontrolleres ved anvendelse af medikamenter fra førstevalgsgruppen, og ovennævnte faktorer er udelukket, kan tillægsbehandling med en række øvrige farmaka blive nødvendig. Det er altid en god ide at kontrollere patienten for ødemer, idet væskeretention er et hyppigt forekommende problem. Hvis det kan udelukkes, at ødemerne er betinget af calciumantagonist, bør den diuretiske behandling intensiveres. Dette kan foregå med øgning af igangværende diuretisk behandling eller tillægsbehandling med f.eks. kaliumbesparende diuretika (spironolakton, eplerenon, amilorid). Disse har ofte god virkning ved behandlingsresistent hypertension [20]. Ofte kan opnås en blodtryksreduktion på mere end 20 mmHg (især spironolakton). Loop diuretika bør anvendes ved tydelig utilstrækkelig effekt af thiazid eller ved påvirket nyrefunktion med eGFR < 30 ml/min.

Alternativt kan den vasodilaterende behandling intensiveres med enten alfablokkere eller minoxidil (anvendes kun i speciallægerregi). Vasodilaterende behandling bør oftest ledsages af en intensivering af den diuretiske behandling, da tendensen til væskeretention vil øges. Minoxidil behandling ledsages typisk af betablokade eller verapamil for at undgå generende reflekstakykardi.

Øvrige muligheder er centralt virkende medikamenter som moxonidin eller methyldopa. Behandling med disse vil oftest være reserveret til et fåtal af patienterne med svært kontrollerbar hypertension eller ved komplekse bivirkningsproblematikker med standardmedikamenterne.

Den direkte renin-hæmmer aliskiren anvendes i beskeden grad. Er dog kontraindiceret ved nedsat nyrefunktion og samtidig behandling med ACE-I/ARB og hos patienter med diabetes mellitus [21].

## Henvisning til hypertensionsklinik

Patienter med hypertension kan oftest behandles i almen praksis, men ved behandlingsresistent hypertension, ved behov for udredning for sekundær hypertension m.m. kan man med fordel henvise til hypertensionsklinik. Inden henvisning bør det overvejes, hvorvidt punkterne 1-4 i afsnittet om behandlingsresistent hypertension er taget i betragtning. Sammenfattende kan henvisning anbefales ved:

- 1) *Ny opdaget hypertension*
  - i) Ved manglende mulighed for døgnblodtryksmåling lokalt
- 2) *Udredningspatienter (sekundær hypertension)*
  - i) Yngre (< 40 år)
  - ii) Behandlingsresistent hypertension
  - iii) Svær hypertension
  - iv) Pludselig stigning i blodtryk hos ellers velreguleret patient
  - v) Hypokaliæmi/anfaldsfænomener
- 3) *Diagnostiske problemer*
  - i) Atrieflimren (måling med auskultatorisk døgnblodtryksapparat)
  - ii) Misforhold mellem blodtryk og organforandringer
  - iii) Tvivl om behandlingsindikation
- 4) *Andre patienter med nyre- eller hjertekarsygdom og et betydeligt blodtryksproblem*

## Medicinsk compliance

Medicinsk non-compliance, at patienterne ikke tager medicinen som foreskrevet, er en hyppig og væsentlig årsag til, at målet for blodtryksnænkning ikke nås [22, 23]. Det er en vanskelig opgave at behandle og identificere non-compliance patienter.

Prævalens af non-compliance blandt behandlede hypertensivere er ukendt, men spænder vidt i forskellige studier afhængig af undersøgelsesmetode fra 3-70 % [24-26]. Op mod halvdelen ophører med ordineret antihypertensiv medicin indenfor et år og ca. 1/3 af nydiagnostiserede behandlede hypertensivere indløser kun første recept på BT-sænkende medicin, men får den aldrig fornyet [25, 27, 28].

Lav compliance/ophør med antihypertensiv behandling er direkte korreleret til incidensen af kardio- og cerebrovaskulære hændelser [27-29]. Non-compliance bør altid mistænkes når behandlingsresponsen, altså blodtryksreduktion udebliver på en given antihypertensiv behandling [30].

Årsager til non-compliance er multifaktorielle. Compliance er størst ved monoterapi og aftager med antallet af antihypertensive medikamenter ordineret, og synes særlig udtalt hos patienter med (tilsyneladende) behandlingsresistent hypertension [28, 31, 32]. Simplificeret doseringsregime med en daglig dosering medfører bedre compliance sammenlignet med komplicerede regimer med mange daglige doseringer [30]. Valg af antihypertensiva samt bivirkningsprofil har betydning i forhold til compliance. Eksempelvis er både diuretika og betablokade som monoterapi associeret med lavere compliance og høj risiko for ophør med behandling pga. bivirkninger sammenlignet med behandling med calciumantagonister og/eller ACE-I og ARB. Initial kombinationsbehandling med ACE-I/ARB i kombinationspræparat med diuretikum/calciumantagonist er forbundet med bedre compliance og lavere incidens af kardiovaskulære



hændelse sammenlignet med kombinationen af betablokade og diuretika [30, 33-36]. Ordination af generiske præparater sammenlignet med brugen af originale præparater er ikke associeret med dårligere compliance [37].

Kliniske kontroller eller tæt kontakt mellem patient og behandler med blodtryksmåling samt gentagelser af indikation, risikoprofil og i det hele taget patientuddannelse og patientinddragelse synes at modvirke denne trend. Hvis antallet af kontakter mellem læge og patient er lavt, jo højere er sandsynligheden for manglende kontrol af blodtryk og non-compliance [30, 38, 39].

Vurdering af compliance i daglig klinik er forbundet med stor usikkerhed. Den elektroniske receptdatabase er en hurtig metode til at undersøge om patienter indløser receptpligtig antihypertensiv medicin.

Værdifulde nyere og mere avancerede metoder herunder high liquid massespektrofometri kan bestemme indholdet af de fleste antihypertensiva eller metabolitter heraf i plasma og/eller i spoturin [26, 31, 32].

#### *Faktorer som kan øge compliance*

- Kort interval mellem besøg hos lægen
- Patientuddannelse med målrettet og enkel mundtlig og skriftlig information om indikation, medicin, effekt, risikoprofil og bivirkninger. Inddragelse af specialuddannede hypertensionssygeplejersker
- Indsigt i nødvendigheden for langvarig behandling
- Simpelt doseringsregime

#### *Faktorer som kan medføre non-compliance*

- Mange bivirkninger
- Lav socio-økonomisk status

#### *Evaluering af patienters compliance*

- Elektronisk recept database (til undersøgelse af om patienter indløser receptpligtig medicin).
- Puls under betablokade, plasma  $K^+$  under behandling med aldosteronantagonist.
- Direkte observation af patienters indtagelse af antihypertensiva (Resistent hypertension)

## **Opfølgning og kontrol**

Når behandlingsmålet er nået, bør patienter med hypertension jævnligt (halv- til helårligt) kontrolleres med blodtryksmålinger af en kvalitet, som muliggør sikker klinisk stillingtagen (hjemmeblodtryk, døgnblodtryk eller som minimum gentagne hvilemålinger over mindst 10 minutter i et roligt rum i konsultationen) [5].

Inden blodtryksmålet er nået, anbefales hyppigere kontroller, således at optitreringen afsluttes indenfor 3-6 måneder.

- Ved måling af uventet høje værdier og overvejelser om øgning af behandlingsintensiteten, bør døgn – eller hjemmeblodtryksmåling gennemføres før den medicinske behandling intensiveres.

Årsager til stigningen overvejes – især compliance. Kan evt. efterprøves ved at patienten møder til overvåget medicinindtagelse og efterfølgende blodtryksmålinger.

- Blodprøver (kreatinin, elektrolytter, lipidstatus og HbA1c) ca. 1 gang årligt. Hvis mikroalbuminuri er påvist, anbefales monitorering heraf med 6-12 mdr. interval. Fortsat mikroalbuminuri eller proteinuri bør lede til overvejelse om intensivning af behandlingen. Ved ændring i behandlingen, som involverer diuretika – særligt kaliumbesparende diuretika – bør elektrolytter kontrolleres en ekstra gang efter 1 måned samt mindst 2 gange årligt.
- Sikring af fortsat rygestop. Henvisning til rygestopsinstruktion efter behov.
- Vejning, kostråd (evt. diætist) og tilskyndelse til motion ved vægtstigning. Sikre fortsat alkohol- og saltindskrænkning.

## SÆRLIGE PATIENTGRUPPER MED HYPERTENSION

---

### Iskæmisk hjertesygdom

Hypertension er en vigtig risikofaktor for iskæmisk hjertesygdom, og ca. 25 % af patienter med iskæmisk hjertesygdom vil have hypertension som tilgrundliggende lidelse [40]. Betablokkere har vist større gevinst end andre antihypertensiva hos patienter med nyligt myokardieinfarkt [41], hvilket også gælder ACE-I [42, 43]. Senere efter et myokardieinfarkt kan alle antihypertensiva anvendes [41]. Hos patienter med hypertension og stabil angina pectoris anbefales betablokkere og calciumantagonister af symptomatisk årsag.

I de seneste danske retningslinjer blev anbefalet et behandlingsmål på 130/80 mmHg, næppe lavere, primært på baggrund af post hoc "J-kurve analyse" af ONTARGET undersøgelsen [44]. I de seneste europæiske guidelines har man valgt højere grænser for behandlingsmålet hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, konsultationsblodtryk < 140/90 mmHg, ikke på grund af nye data, men på baggrund af kravet om randomiserede kontrollerede undersøgelser, som tilstræber forskellige blodtryksniveauer, og som kan vise nytten af strammere blodtrykskontrol. Desuden har undersøgelser som ONTARGET været skuffende, hvor stram blodtrykskontrol ikke har været forbundet med større fordel for patienterne [44].

*Sammenfattende:* patienter med hypertension og iskæmisk hjertesygdom uden hjerteinsufficiens bør primært behandles med betablokkere, ACE-I og calciumantagonister. Målet er konsultationsblodtryk < 140/90 mmHg. Hjemme – eller dagtidsblodtryk < 135/85 mmHg.

### Hjertesvigt

Hypertension er en risikofaktor for udvikling af hjertesvigt og er næsten lige så hyppigt årsag til hjertesvigt som til apopleksi [45].

Der foreligger ingen direkte sammenlignende undersøgelser af forskellige antihypertensivas effekt på den kardiovaskulære risiko hos patienter med hypertension og systolisk hjertesvigt. Anbefalingerne baseres på data fra hjertesvigtstudier med blandede populationer af normotensive og hypertensive patienter samt subgruppeanalyser.

Asymptomatiske patienter (NYHA I) behandles med ACE-I eller ARB (ved ACE-I intolerans). Har patienten samtidig hypertension, som ikke er velreguleret, adderes en betablokker.

Ved symptomatisk hjertesvigt (NYHA II- IV) adderes fortrinsvis en alfa/beta-blokker (carvedilol) eller en beta-1-specifik blokker (metoprolol, bisoprolol eller nebivolol) også ved normalt eller lavt blodtryk. Desuden, hvis tåles, aldosteronantagonist og loop diuretika af symptomatiske årsager.

*Sammenfattende:* Patienter med hypertension og hjertesvigt bør behandles primært med ACE-I (ARB ved intolerans) samt enten en alfa/betablokker eller en beta-1-specifik blokker.

## Apopleksi og TCI

Hypertension er den vigtigste risikofaktor for apopleksi – iskæmisk såvel som hæmoragisk. Metaanalyser har påvist, at graden af blodtryksnænkning er relateret til graden af primær forebyggelse af apopleksi uafhængig af valget af antihypertensiva.

I tre større randomiserede kontrollerede studier er undersøgt risikoen for recidiv hos patienter med nylig apopleksi eller TCI (transitorisk cerebral iskæmi) [46-48]. I to af studierne blev observeret reduktion af recidivrisiko med henholdsvis et thiazidlignende præparat (indapamid) [46] og indapamid + ACE-I (perindopril) [47]. I det tredje studie var der ikke gavnlige effekt af ARB (telmisartan) versus placebo [48]. Et mindre randomiseret kontrolleret single center studie viste en mindre recidivrisiko hos patienter med nylig apopleksi og TCI ved ARB (eprosartan) sammenlignet med calciumantagonist (nitrendipin) [49]. Blodtryksnænkningen, og ikke det antihypertensive regime, er formentlig det primære ved sekundær forebyggelse af apopleksi og TCI.

I de seneste danske retningslinjer blev anbefalet et behandlingsmål  $< 130/80$  mmHg (konsultationsblodtryk) primært på baggrund af post hoc "J-kurve analyse" af PROGRESS [50] og ONTARGET undersøgelserne [44]. I de seneste europæiske guidelines har man valgt højere grænser for behandlingsmålet hos patienter med apopleksi og TCI, konsultationsblodtryk  $< 140/90$  mmHg, ikke på grund af nye data, men på baggrund af kravet om randomiserede kontrollerede undersøgelser, som tilstræber forskellige blodtryksniveauer, og som kan vise nytten af strammere blodtrykskontrol. Desuden har undersøgelser som ONTARGET været skuffende, hvor stram blodtrykskontrol ikke har været forbundet med større fordel for patienterne.

*Sammenfattende:* Patienter med hypertension samt nylig apopleksi eller TCI bør behandles for at forebygge recidiv. Alle antihypertensive regimer kan anvendes, og behandlingsmålet er konsultationsblodtryk  $< 140/90$  mmHg. Hjemme- eller dagtidsblodtryk  $< 135/85$  mmHg.

## Diabetes mellitus

Hidtil har målet for antihypertensiv behandling af diabetespatienter være lavere (konsultationsblodtryk  $< 130/80$  mmHg) end for ikke-diabetespatienter ( $< 140/90$  mmHg). Dette synspunkt blev først anfægtet af ESH "reappraisal" i 2009 [51] og endelig stadfæstet i ESH/ESC 2013 guideline [7], der nu anbefaler konsultationsblodtryk for diabetespatienter  $< 140/85$  mmHg ( $< 130$  mmHg ved klinisk proteinuri). Årsagen til denne ændring er primært:

1: Den tidligere anbefaling vedr. konsultationsblodtryk < 130/80 mmHg baseres på epidemiologiske undersøgelser, der angiver at lavere blodtryk er forbundet med færre komplikationer uden nogen nedre afskæringsgrænse [52].

2: Der findes ingen randomiserede undersøgelser, der sammenligner effekten af et systolisk målblodtryk ved diabetes på < 130 mm Hg vs. < 140 mmHg.

3: Epidemiologisk undersøgelse antyder en J kurve for især det diastoliske blodtryk i forhold til akut myokardieinfarkt (AMI) hos patienter med kendt iskæmisk hjertesygdom [53, 54].

4: I HOT undersøgelsen opnåede diabetes gruppen med målblodtryk diastolisk < 80 mmHg det gunstigste resultat. Imidlertid var det opnåede gennemsnitlige blodtryk i denne gruppe 81 mmHg [55].

5: I særdeleshed har resultatet af ACCORD undersøgelsen vejet tungt [56]. Diabetespatienter (n= 4377) med startblodtryk 139/76 mmHg blev randomiseret til enten systolisk målblodtryk < 120 eller < 140 mmHg. Gennemsnitlig follow-up var 4,7 år. De opnåede blodtryk var henholdsvis 119/64 og 134/71 mmHg. Der var ikke signifikant forskel på det primære effektmål (nonfatal AMI, nonfatal apopleksi eller kardiovaskulær død) med hyppighed på 1,87 %/år i den intensivt behandlede gruppe mod 2,09 %/år i den standard behandlede (p=0.20). Der var derimod signifikant færre apopleksier 0,32 %/år vs. 0,62 %/år (p=0.01) i den intensivt behandlede gruppe og signifikant færre der udviklede makroalbuminuri; 6,6%/år vs. 8,7 %/år (p=0.009). Der var flere overvejende hypotensivt relaterede bivirkninger i den intensivt behandlede gruppe 3,3 %/år vs. 1,27 %/år (p< 0.001).

Arbejdsgruppen bemærker, at ingen af hverken de primære eller sekundære effektmål i ACCORD undersøgelsen var signifikant dårligere i den intensivt behandlede arm, tværtimod var der signifikant færre apopleksier (hazard ratio 0,59) hvilket skal vejes op imod flere bivirkninger. Arbejdsgruppen finder ikke, at resultaterne af ACCORD undersøgelsen vedrørende et målblodtryk systolisk < 120 mmHg bør medføre at interventionsgrænse og behandlingsmålet skal hæves fra 130 til 140 mmHg systolisk. Arbejdsgruppen finder derimod behov for at individualisere behandlingsmålet, således at den nuværende grænse tilstræbes hos biologisk yngre patienter, hos patienter, hvor målet forholdsvis nemt kan nås og hos patienter med mikro/makroalbuminuri (Tabel 4). Det anbefales ikke at anvende kombination med spironolakton og ACE-I eller ARB med det eneste formål at behandle til den lavere grænse < 130/80 for klinikBT hos diabetes pt. I Danmark anvendes såvel døgnblodtryk som hjemmeblodtryksmåling i stor udstrækning frem for konsultationsblodtryk til både diagnostik og monitorering af behandlingen. Herved udvises betydningen af differentierede mål for konsultationsblodtryk i udtalt grad.

Der eksisterer ikke international konsensus om grænseværdier for døgn- eller hjemmeblodtryk specifikt for diabetes. De foreslåede værdier er en kombination af værdier der "oversætter" konsultationsblodtryk til dagtidsblodtryk ved simpel regression, konsensus om hvad der opfattes som normalt og optimalt døgnblodtryk [57, 58] og grænser, der baseres på kardiovaskulær risiko i prospektive undersøgelser [59]. Kendskabet til sidstnævnte informationer udbygges til stadighed og vil i stigende grad danne baggrund for anbefalinger. Med disse reservationer foreslår arbejdsgruppen følgende afrundede behandlingsmål for døgn- og hjemmeblodtryk hos diabetespatienter. (Tabel 4).

	Skærpede behandlingsmål ved diabetes	Generelle behandlingsmål ved diabetes
Konsultationsblodtryk	<130/80	<140/85
Dag (fra døgnblodtryksmåling)	<130/80	<135/80
Nat (fra døgnblodtryksmåling)	<115/65	<120/70
24 timer (døgnblodtryksmåling)	<125/75	<130/80
Hjemmeblodtryk	<130/80	<135/80
	<b>Taler for antihypertensiv behandling med skærpede behandlingsmål:</b>	<b>Taler for antihypertensiv behandling med det generelle behandlingsmål:</b>
	Yngre biologisk alder God almentilstand	Høj biologisk alder, skrøbelig Dårlig almen tilstand. Svimmelhed og faldtendens
	Mikro- eller makroalbuminuri	Normoalbuminuri
	Ikke kendt iskæmisk hjertesygdom	Kendt iskæmisk hjertesygdom

**Tabel 4. Blodtryksmål for hhv. konsultationsblodtryk, døgnblodtryk og hjemmeblodtryk hos patienter med diabetes.** RAAS (renin-angiotensin-aldosteron systemet); ACE-I (ACE-inhibitor); ARB (angiotensin-II receptor blokker)

*Sammenfattende:* De generelle behandlingsmål adskiller sig ikke væsentligt fra ikke-diabetes patienter, idet der dog – særligt pga. data fra ACCORD-studiet og HOT-studiet – er evidens for, at et lidt strammere behandlingsmål kan have en gavnlig effekt under hensyntagen til bivirkningsrisikoen. Hos egnede patienter anbefales målblodtryk sv.t. konsultations-, hjemme- eller dagtidsblodtryk < 130/80 mmHg, hos øvrige konsultationsblodtryk < 140/85 mmHg og hjemme- eller dagtidsblodtryk < 135/85 mmHg.

## Kronisk nyresygdom

Højt blodtryk er en risikofaktor for udvikling af kronisk nyresygdom [60]. Hos nyresyge medfører reduktion af blodtryksniveauet generelt en reduktion af progressionshastigheden af kronisk nyresygdom [61, 62]. Tillige er tilstedeværelsen af kronisk nyresygdom i sig selv en markant risikofaktor for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet. Risikoen forværres yderligere med graden af proteinuri [63, 64]. Hos patienter med kronisk nyresygdom uden proteinuri eller mikroalbuminuri viser de foreliggende randomiserede undersøgelser, at allokering til blodtryksniveauer under 140/90 mmHg næppe medfører målbare gevinster på renale endepunkter [56, 65].

Udover blodtryksniveauet, er tilstedeværelsen af mikroalbuminuri eller albuminuri selvstændige, markante risikofaktorer for progression af nyresygdom samt for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet [63, 64]. Follow-up data fra 2 større randomiserede undersøgelser antyder, at der kan være behandlingsgevinst ved allokering til lavere blodtryksmål hos patienter helt ned i det mikroalbuminuriske område [66, 67]. Imidlertid stammer de omtalte data fra follow-up studier og subgruppe analyser, hvorfor der strengt vurderet ikke er egentlige randomiserede data til underbyggelse af en anbefaling om lavere blodtryksmål hos patienter med proteinuri, ligesom begge undersøgelser havde middeltrykket som behandlingsmål, hvilket ikke helt uden problemer kan overføres til bestemte værdier af systolisk og diastoliske blodtryk. De mest solide data kan henføres til patienter med proteinuri > 1g/døgn (sv.t. > 700 mg albumin/døgn), hvor man i MDRD-undersøgelsen (follow-up) kunne påvise en definitiv fordel ved et lavere blodtryksmål (middelblodtryk) [66]. Det skal tilføjes, at en mindre randomiseret undersøgelse med allokering til forskellige blodtryksmål hos ikke-diabetisk nyresyge med proteinuri, ikke kunne påvise fordele ved allokering til et lavere blodtryksmål [68].

Internationalt har den foreliggende evidens derfor givet anledning til forskellige blodtryksmål for nyresyge i diverse guidelines. Generelle blodtryksguidelines fra USA og Europa anbefaler konservative blodtryksmål (dvs. konsultationsblodtryk < 140/90 mmHg) både hos patienter med og uden proteinuri [7, 8], hvorimod internationale nefrologiske guidelines stadig anbefaler et strammere blodtryksmål hos patienter med mikro- og makroalbuminuri [69] under hensyntagen til den evidens, der trods alt foreligger på follow-up data, samt den overvældende epidemiologiske sammenhæng mellem proteinuri og kardiovaskulær mortalitet og morbiditet [63, 64]. En holdning, der understøttes i de europæiske hypertensionsguidelines [7]. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at man i mangel på sikker evidens bør tage til efterretning, at lavere blodtryksmål ser ud til at gavne nyresyge patienter med proteinuri og derfor anbefales et strammere blodtryksmål hos patienter med manifest albuminuri (vs. mikroalbuminuri). Indtil yderligere evidens foreligger anbefales, at blodtrykket søges reduceret til konsultationsblodtryk < 130/80 mmHg i denne gruppe.

Brugen af ACE-I og ARB anbefales især hos patienter med kronisk nyreinsufficiens og makroalbuminuri, hvor data fra randomiserede undersøgelser viser en progressionshæmmende effekt, både sammenlignet med placebo og sammenlignet med andre medikamenter. Dette gælder både for patienter med glomerulonefritis og for patienter med nefrosklerose [70-73]. Det forekommer rimeligt at udvide anbefalingen af brug af disse medikamenter også til patienter med mikroalbuminuri, om end evidensen herfor er begrænset til observationelle studier og subgruppe analyser [69].

*Sammenfattende:* Ved kronisk nyresygdom anbefales brug af enten ACE-I eller ARB med henblik på blodtryksnænkning og progressionshæmning. Tillægsbehandling efter behov. Blodtryksmålene er for patienter uden albuminuri og patienter med mikroalbuminuri konsultationsblodtryk < 140/90 mmHg og hjemme- eller dagtidsblodtryk < 135/85 mmHg. For patienter med makroalbuminuri overvejes et strammere behandlingsmål (konsultations-, hjemme- eller dagtidsblodtryk < 130/80 mmHg).

## Antihypertensiv behandling af ældre

Der er ikke fremkommet afgørende nye synspunkter vedrørende antihypertensiv behandling af ældre siden HYVET undersøgelsen [74], der blev grundigt kommenteret i hypertensionsselskabets

behandlingsvejledning fra 2009 [1]. Det er således veldokumenteret, at antihypertensiv behandling af 80+ årige i god almen tilstand med systolisk blodtryk konsultationsblodtryk > 160 mmHg har gavnlig effekt. Behandlingsmålet i HYVET undersøgelsen var < 150 mmHg og det opnåede blodtryk var 144 mmHg. Hos ældre hypertensionspatienter er differentierede behandlingsmål essentielt. Hos velfungerende patienter < 80 år kan der stiles mod systolisk konsultationsblodtryk < 140 mmHg [11], hos skrøbelige multimorbide patienter evt. med ortostatisme og faldtendens må væsentligt højere værdier accepteres. Også hos denne patientkategori vil døgnblodtryksmåling før planlagt behandling kunne give væsentlige informationer.

*Sammenfattende:* blandt de almindeligste farmakologiske grupper er der ingen specielle førstevalgs præferencer til kategorien ældre.

## Graviditet og hypertension

Siden DHS's behandlingsvejledning fra 2009 er der publiceret en guideline fra National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i 2010, fra European Society of Cardiology i 2011 og en ny guideline fra Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik i 2012 [75-77]. Der er dog kun få ændringsforslag: Hydralazin er ikke længere et af de anbefalede præparater til i.v. brug ved svær hypertension [75] og lavdosis acetylsalicylsyre har et mere udbredt indikationsområde som profylakse af præeklamsi [75, 77]. Methyldopa anbefales ikke til brug post partum pga. risiko for fødselsdepression [75] – for alternativer, se under "amning". Endelig bemærkes, at klinikblodtryk bør måles med enten anaeroid manometre eller oscillometriske apparater valideret til brug hos gravide [75]. Samme krav stilles til døgnblodtryksapparater, der bruges til gravide.

### *Prægestational hypertension*

Defineres ved hypertension diagnosticeret før graviditeten eller tidligt i denne (< uge 20). Pga. fysiologisk blodtryksfald tidligt i graviditeten kan antihypertensiva reduceres eller forbigående pauseres hos nogle patienter. Af samme grund kan uerkendt prægestational hypertension forblive udiagnosticeret i første trimester.

### *Gestational hypertension*

Defineres ved konsultationsblodtryk  $\geq 140$  mmHg systolisk eller  $\geq 90$  mmHg diastolisk diagnosticeret > 20 uge. Svær gestational hypertension er betegnelsen ved blodtryk  $\geq 160$  mmHg systolisk eller  $\geq 110$  mmHg diastolisk. Der er ingen klinisk proteinuri.

### *Præeklamsi*

Defineres ved konsultationsblodtryk  $\geq 140$  mmHg systolisk eller  $\geq 90$  mmHg diastolisk diagnosticeret > 20 uge og døgnurin-albuminuri > 0,3 g/døgn (svarende U-albumin/kreatininratio > 30mg/mol eller > ca. 300 mg/g). Der kan være tale om enten prægestational eller gestational hypertension kompliceret med præeklamsi. Svær præeklamsi defineres ved blodtryk  $\geq 160$  mmHg systolisk eller  $\geq 110$  mmHg diastolisk og proteinuri eller subjektive symptomer samt laboratoriefund betinget af organ påvirkning.

### Præeklampsi profylakse

Profylaktisk behandling mod præeklampsi anbefales til følgende grupper:

- Svær præeklampsi i tidligere graviditet
- Kronisk nyresygdom
- Autoimmun sygdom (SLE eller antiphospholipid syndrom)
- Prægestational diabetes og mindst en af nedenstående:
  - Nefropati eller mikroalbuminuri
  - Behandlingskrævende hypertension,
  - Tidligere præeklampsi
  - Behandlingskrævende essentiel hypertension

### Prognose

Patienter med præeklampsi har i de efterfølgende 5-15 år en fordoblet risiko for iskæmisk hjertesygdom, apopleksi og venøs tromboemboli og en fire dobbelt risiko for hypertension [78].

### Amning

Ved amning kan labetalol, nifedipin, enalapril og metoprolol anvendes. Der er ikke tilstrækkelig sikkerhedsdata vedrørende andre ACE-I, ARB og amlodipin.

*Sammenfattende:* Igangværende antihypertensiv behandling fortsættes undtagne præparater der blokerer renin-angiotensin-aldosteron-systemet og diuretika. Methyldopa, labetalol og nifedipin er rekommanderede. Indikation for at introducere antihypertensiv behandling og målblodtrykket er konsultationsblodtryk < 150/95 mmHg ifølge European Society of Cardiology [75], eller konsultationsblodtryk < 150/100 mmHg ifølge Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi og NICE-guidelines [76, 77]), med mindre der er hypertensiv organpåvirkning, hvor der stiles mod blodtryk <140/90 mmHg. Ved hypertensiv krise anbefales labetalol i.v. Der bør undgås diastoliske tryk < 80 mmHg.

## Sexuel dysfunktion

Sexuel dysfunktion optræder med større prævalens blandt patienter med hypertension sammenlignet med normotensive. Erektile dysfunktion er en uafhængig kardiovaskulær risikofaktor og et tidligt tegn på asymptomatisk eller klinisk organskade [79]. Ændring af livstil synes at reducerer den erektile dysfunktion [80]. ARB, ACE-I, calciumantagonister og vasodilaterende betablokkere har en neutral og i nogle tilfælde en positiv effekt på den erektile dysfunktion [81]. Det er sikkert, at administrere phosphodiesterase-5 hæmmere til patienter med hypertension uafhængig af det antihypertensive regime fraset ved samtidig behandling med alfablokkere og nitrat præparater [82]. Phosphodiesterase-5 hæmmer behandling synes at øge compliance til den antihypertensive behandling [83].



De undersøgelser, der foreligger på patienter med hypertension og erektil dysfunktion, har næsten udelukkende inkluderet mænd, og derfor er den aktuelle viden om kvinder og sexuel dysfunktion sparsom. *Sammenfattende:* ARB, ACE-I, calciumantagonister og vasodilaterende betablokkere samt sund livsstil anbefales til patienter med hypertension og sexuel dysfunktion.

## APPENDIX: FARMAKOLOGISK BEHANDLING

---

### Thiazider

Thiazidgruppen omfatter en række præparater, men som led i hypertensionsbehandling er det primært bendroflumethiazid eller hydroklorthiazid, der anvendes i Danmark, sidstnævnte benyttes ofte i kombinationspræparater. Klorthalidon, der anvendes en del i udlandet, er ligesom indapamid og clopamid thiazidlignende præparater.

Thiazider har været kendt i mere end 50 år. De er undersøgt i en række studier enten i monoterapi eller sammen med betablokkere overfor placebo, og senere som kontrolgruppe overfor nyere antihypertensiva. Klorthalidon er fundet på niveau med henholdsvis ACE-I (lisinopril), calciumantagonist (amlodipin) og alfablokker (doxazosin) i ALLHAT undersøgelsen og thiazider overfor ACE-I (fortrinsvis enalapril) samt i den australske ANBP2 undersøgelse [84, 85]. I en række andre klinisk kontrollerede dobbelt-blindede undersøgelser, hvor thiazider evt. i kombination med betablokkere har været sammenlignet med ACE-I, ARB og calciumantagonister har der ikke kunnet påvises signifikante forskelle i forekomsten af de primære endepunkter [86-91]. I modsætning hertil fandt man i ACCOMPLISH undersøgelsen, at der var en 2,2 % absolut lavere risiko for det sammensatte primære endepunkt hos patienter primært behandlet med en kombinationstablet med benazepril og amlodipin i forhold til patienter primært behandlet med en kombinationstablet med benazepril og thiazid [92]. Det har været foreslået, at den anvendte thiaziddosis ikke var equipotent med tidligere anvendte klorthalidon doser. Bemærkelsesværdigt opnåede næsten 80 % af patienterne behandlingsmålet i begge arme af studiet. Thiazider kan anvendes som antihypertensiva ved diabetes og ved let nedsat nyrefunktion. Yderligere har thiazider muligt en præventiv effekt hos patienter med osteoporose. Metaboliske bivirkninger er ofte beskedne ved de lave antihypertensive doser, der anvendes i dag, men ved thiazid behandling ses en øget forekomst af nyopstået diabetes mellitus sammenlignet med præparater, der hæmmer reninsystemet og calciumantagonister.

*Sammenfattende:* Thiazider er lige så effektive til at sænke blodtrykket og til at reducere morbiditet og mortalitet som ACE-I, ARB, calciumantagonister og betablokkere. I de doser, der anvendes i dag, er bivirkningsfrekvensen lav, men der er let øget forekomst af nyopstået diabetes mellitus sammenlignet med andre antihypertensiva.

### Loop diuretika

Gruppen omfatter furosemid og bumetanid. Generelt anvendes loop diuretika ikke som antihypertensiva ved ukompliceret hypertension. Præparaterne anvendes primært hos hypertensionspatienter, der har nedsat hjerte- eller nyrefunktion samt ved vanskeligt regulerbar hypertension.

## Aldosteronantagonister og amilorid

Disse præparater (spironolakton og eplerenon: aldosteronantagonister og amilorid: ENaC-hæmmer) er især indiceret hos patienter med dokumenteret primær hyperaldosteronisme, hvor operation ikke er en option, og hos andre hypertensionspatienter, hvor tendens til hypokaliæmi er et fremtrædende problem. Yderligere har det vist sig, at der er særdeles god virkning ved anvendelse af præparaterne som fjerde valg hos patienter med resistent hypertension [20]. Det vides ikke i hvor høj grad dette skyldes ikke erkendt primær hyperaldosteronisme, eller sekundær hyperaldosteronisme induceret af den øvrige medicinske behandling. P-kalium og nyrefunktion bør følges nøje. Særlig forsigtighed bør udvises, hvis aldosteronantagonister kombineres med ACE-I eller ARB. S-kreatinin > 200mmol/l er en relativ kontraindikation. Præparaterne bør ikke anvendes ved graviditet på grund af manglende data. Der foreligger ingen mortalitetsstudier hos hypertensionspatienter.

*Sammenfattende:* Aldosteronantagonister kan anvendes som det bedste valg hos patienter med primær hyperaldosteronisme. I øvrigt til patienter med resistent hypertension som 4. valg.

## Betablokkere

Betablokkere har i talrige store undersøgelser vist, at de er effektive til at nedsætte blodtrykket samtidigt med, at de giver en reduktion i morbiditet og mortalitet. Sammenlignende undersøgelser med diuretika og betablokkere har vist, at medikamenterne er ligeværdige. Det er demonstreret, at betablokkere ligesom thiazider kan have en diabetogen effekt [93]. Life-studiet og Ascot-studiet har vist, at hypertensionsbehandling baseret på betablokkeren atenolol havde en ringere effekt på nedsættelse af apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi (TCI) end behandling baseret på de nyere antihypertensive medikamenter som losartan [94] og amlodipin + perindopril om nødvendigt [88]. En metaanalyse har vist, at risikoen for at få en apopleksi er 16 % (CI 4-30 %) højere for betablokkerbehandling (specielt dokumenteret ved anvendelse af atenolol) end for behandling med andre antihypertensiva. CAFE -studiet har måske givet den patofysiologiske forklaring på denne forskel, idet undersøgelsen har vist, at betablokkeren atenolol ikke nedsætter det centrale tryk i aorta i samme grad som en behandling med amlodipin +/- perindopril, til trods for samme blodtryksreduktion i arteria brachialis [95]. Disse fund sammenholdt med, at betablokkerne har flere bivirkninger end calciumantagonister, ACE-I, ARB og diuretika, gør, at man fra selskabets side ikke anbefaler betablokkere som førstevalgspræparat til ukompliceret hypertension. Betablokkerne er forsat førstevalgspræparater hos patienter med atrieflimren, iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens. Betablokkere anbefales som 4. medikament i kombinationsbehandling, hvis blodtrykket kræver yderligere behandling. Patienter på betablokkere har signifikant dårligere compliance end på andre antihypertensiva i førstevalgsgruppen.

*Sammenfattende:* Betablokkere er ikke førstevalgspræparat ved ukompliceret hypertension, men anvendes primært, hvis andre samtidige sygdomme eller tilstande indikerer anvendelse af en betablokker samt som 4. valg ved fortsat ukontrolleret hypertension.

## Calciumantagonister

På baggrund af kemisk struktur og virkningsprofil skelnes mellem dihydropyridiner (overvejende karselektive) og non-dihydropyridiner (direkte kardial effekt). Der findes ingen direkte sammenlignede studier mellem de forskellige calciumantagonister på kardiovaskulære endepunkter. Men klinisk kontrollerede undersøgelser har overordnet vist, at såvel dihydropyridiner som non-dihydropyridiner er effektive både til at reducere blodtrykket og det samlede antal kardiovaskulære hændelser [87, 90, 96-98]. Dog har flere studier samt metaanalyser vist, at calciumantagonister er mindre effektive til at forebygge hjertesvigt sammenlignet med ACE-I eller diuretika/betablokker baseret behandling [85, 98, 99]. Amlodipin er den bedst undersøgte calciumantagonist i store undersøgelser. Calciumantagonister kan anvendes både ved diabetes og nedsat nyrefunktion. Perifere ødemer, der især kan opstå ved dihydropyridin behandling, er som regel dosisafhængige og resistente for diuretika behandling. Er ødemerne udtalte, kan man vælge at reducere dosis, skifte til anden terapeutisk gruppe eller skifte til en tredjegerations dihydropyridin som f.eks. lacidipin eller lercanidipin. Det anbefales at anvende præparater med langsomt indsættende virkning, der kan doseres én gang dagligt. Anvendelse af sublingual adalat ved svær hypertension frarådes.

*Sammenfattende:* Calciumantagonister er effektive antihypertensiva tilhørende førstevalgsgruppen på lige fod med thiazider, ACE-I og ARB. Valget er særligt fordelagtigt ved angina pectoris.

## ACE-inhibitorer

ACE-I behandling er aldrig testet mod placebo ved hypertension men mod diuretika / betablokkere blandt patienter med hypertension i store kliniske randomiserede endepunktsstudier med i alt 45.795 deltagere, hvoraf 50-97 % var uden påvist hjertekarsygdom [84, 85, 89, 96]. Patienterne var midaldrende eller ældre, havde grad 1-3 hypertension, og 50-90 % af patienterne havde tidligere været i antihypertensiv behandling. ACE-I har overordnet set vist sig ligeværdige med andre førstevalgspræparater. Som sekundær profylakse til patienter med manifest aterosklerose med eller uden hypertension er der påvist en klinisk betydende morbiditets- og mortalitets-reducerende effekt i to store undersøgelser for ACE-I (perindopril og ramipril) [100, 101]. S-kreatinin bør måles 2-4 uger efter behandlingsstart og herefter hver 6.-12. måned. Forhøjet s-kreatinin udgør ikke i sig selv en kontraindikation. En initial kreatininstigning er forventelig, men ved en stigning på mere end 30 % må betydende nyrearteriestenose mistænkes, og behandlingen seponeres eller nedtrappes. Der kan også være tale om præglomerulær modstand af anden årsag som f.eks. nefrosklerose, hvilket ligeledes kan vanskeliggøre behandlingen med ACE-I eller ARB. ACE-I kan i visse tilfælde udløse angioneurotisk ødem, og forekomst heraf bør lede til seponering. På grund af mulig fosterskadende effekt, bør ACE-I behandling afbrydes ved planlagt eller konstateret graviditet.

*Sammenfattende:* ACE-I er et ligeværdigt førstevalg til behandling af hypertension. Der synes at være særlig gavn af ACE-I behandling ved samtidig hjerteinsufficiens, diabetes, parenkymatøs nyresygdom eller manifest aterosklerotisk sygdom.

## Angiotensin-II antagonister

Der foreligger efterhånden en række kliniske endepunktsundersøgelser dels blandt ældre patienter med hypertension (SCOPE) og dels blandt hypertensive med forøget kardiovaskulær risiko (LIFE- og VALUE) [91, 94, 102]. Der findes ikke rene hypertensionsstudier, hvor ACE-I sammenlignes med ARB, men derimod et meget omfattende studie (ONTARGET) hvor patienter med kardiovaskulære sygdomme og/eller diabetes blev randomiseret til ACE-inhibitoren ramipril versus angiotensin-II antagonisten Telmisartan [103]. Enkeltstofferne var ikke signifikant forskellige men en kombinationsbehandling bestående af Ramipril + Telmisartan var behæftet med højere frekvens af bivirkninger uden nogen benefit på kardiovaskulære komplikationer, endda medførte kombinationsbehandlingen en øget frekvens af renale komplikationer. Således kræver "dual-blokade" hos en sådan patientgruppe meget nøje overvejelser, og er sjældent indiceret. S-kreatinin bør måles efter 2-4 uger og herefter hver 6.-12. måned. Forhøjet s-kreatinin er ikke i sig selv en kontraindikation. Ved en kreatininstigning på mere end 30 % må betydende nyrearteriestenose mistænkes, og behandlingen nedtrappes eller seponeres. Angioneurotisk ødem er sjældnere under ARB end under ACE-I behandling. På grund af mulig fosterskadende effekt, bør ARB behandling afbrydes ved planlagt eller konstateret graviditet. Generelt er behandling med ARB er forbundet med få bivirkninger og god patientcompliance.

*Sammenfattende:* ARB er et ligeværdigt førstevalg til behandling af hypertension. Valget synes særligt fordelagtigt ved diabetes med albuminuri. ARB kan anvendes til hjerteinsufficiente ved ACE-I intolerans.

## Direkte renin-hæmmere

Det nyeste behandlingsprincip til hæmning af renin-angiotensin systemet er såkaldte direkte renin-hæmmere som hæmmer renins interaktion med angiotensinogen, således at der kun dannes yderst beskedne mængder af angiotensin I og dermed også af angiotensin II. På nuværende tidspunkt er der kun markedsført et medikament inden for gruppen, nemlig aliskiren. Det er veldokumenteret, at medikamentet har en blodtryksnedsættende virkning svarende til andre antihypertensiva, også inden for gruppen af medikamenter der hæmmer renin angiotensin systemet. Der er på nuværende tidspunkt ingen viden om gevinst vedrørende reduktion i kardiovaskulære hændelser. Bivirkningsfrekvens ved dosering på maximum 300 mg dgl. er på placeboniveau. Der foreligger data, der viser yderligere blodtryksreduktion, når medikamentet adderes til patienter, som ikke er velbehandlet på ARB [104]. Aliskiren i kombination med angiotensin-II antagonisten losartan giver yderligere reduktion i albuminuri hos type 2 diabetikere med nefropati [105]. I et andet studie gav aliskiren 300 mg samme reduktion i venstre ventrikels muskelmasse som losartan 100 mg, men kombinationen førte ikke til yderligere regression af venstre ventrikel hypertrofi [106]. Efter Altitudestudiet anses aliskiren kontraindiceret til patienter med diabetes eller med moderat til alvorlig nedsat nyrefunktion, hvor der i forvejen gives ACE-I eller ARB [21].

*Sammenfattende:* på nuværende tidspunkt er aliskiren ikke et førstevalgspræparat

## Alfablokkere og centralt virkende antihypertensiva

Der er ikke god klinisk dokumentation for alfablokkere og centralt virkende antihypertensiva effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. I den store amerikanske ALLHAT undersøgelse indgik fire behandlingsregimer, og i en blev anvendt alfablokkeren doxazosin. Imidlertid blev doxazosin armen præmaturlukket pga. øget forekomst af hjertesvigt, men også af økonomiske grunde, fordi det primære endepunkt ikke kunne opfyldes ved fortsat opfølgning [85]. De hyppigst anvendte centralt virkende antihypertensiva i Danmark er methyldopa og moxonidin. Methyldopa har virkningsmekanisme over centrale alfa<sub>2</sub>-adrenerge receptorer i hjernestammen, mens moxonidin binder sig selektivt til l1-imidazolinreceptorer ligeledes lokaliseret i hjernestammen. Methyldopa er afregistreret, men der kan søges speciel tilladelse til udlevering i Lægemiddelstyrelsen. Træthed, sedation og mundtørhed er bivirkninger til begge.

*Sammenfattende:* alfablokkere og centralt virkende antihypertensiva anbefales ikke som førstevalgspræparater. Alfablokkerne er særlig gavnlige ved samtidig prostatahypertrofi. Methyldopa anvendes hovedsagelig til gravide. Det skal understreges, at moxonidin ikke bør anvendes ved graviditet.

## Kolesterolsænkende behandling

Hypertension, hyperkolesterolæmi, tobaksrygning, diabetes og familiær disposition accelererer ateroskleroseprocessen, og samtidig intervention imod alle betydende modificerbare risikofaktorer bør overvejes hos alle patienter med hypertension. Risikoen for koronarsygdom er stærkt associeret til det forhøjede blodtryk, men den beskyttende effekt af antihypertensiv behandling er dog kun partiel. Lipidsænkning med statin anbefales til alle hypertensionspatienter med kendt hjertekarsygdom eller type 2 diabetes [107, 108]. Målet er i den situation et LDL kolesterol < 1,8 mmol/l. Til patienter med hypertension under 80 år selv uden iskæmisk hjertekarsygdom anbefales lipidreducerende behandling (diætintervention og oftest supplerende medikamentel behandling), såfremt patientens samlede 10-års risiko for apopleksi eller myokardieinfarkt er høj eller meget høj (mere end 20 % (se tabel 2)) [109-111]. Hos disse patienter er behandlingsmålet total kolesterol < 5 mmol/l og LDL kolesterol < 3 mmol/l.

*Sammenfattende:* Lipidsænkende behandling bør overvejes hos patienter med hypertension under 80 år vurderet ud fra deres samlede risikoprofil. Statinbehandling er indiceret hos alle hypertensionspatienter med kendt iskæmisk hjertekarsygdom, apopleksi/TCI eller type 2 diabetes.

## Acetylsalicylsyre

Hos patienter med velreguleret hypertension har HOT-studiet demonstreret en marginal effekt af acetylsalicylsyre 75 mg dagligt. Der sås en signifikant reduktion i antallet af myokardieinfarkter, men også en øget risiko for gastrointestinal blødning [55]. Ved hypertension og manifest kardiovaskulær sygdom er der klar indikation for behandling med acetylsalicylsyre 75 mg daglig [112]. Seneste ESH-guidelines anfører samme indikation, men anfører også at behandlingen kan overvejes hos patienter uden kardiovaskulær sygdom hvis de er ældre end 50 år, hvis der er let forhøjet s-kreatinin eller en høj kardiovaskulær risiko på

baggrund af andre risikofaktorer [7]. Seneste publicerede metaanalyse anbefaler ikke acetylsalicylsyre som primær prævention, da genvinsten synes at blive udbalanceret af øget risiko for alvorlige blødningsepisoder [113, 114].

*Sammenfattende:* Kun hypertensionspatienter med manifest kardiovaskulær sygdom bør tilbydes acetylsalicylsyrebehandling, hvis blodtrykket er velreguleret og blødningsrisikoen i øvrigt lille.

# Referencer

---

- [1] Bang L.E., Bruun N.E, Christensen K.L., Hans Ibsen, Svendsen T.L. Hypertensio arterialis. Behandlingsvejledning. Dansk Hypertensionsselskab 2009.
- [2] Petersen LJ, Andersen N.H., Ibsen H. Akut Svær Hypertension. Dansk Hypertensionsselskab 2008.
- [3] Andersen N.H., Christensen K.L., Mathiassen ON, Ibsen H. Behandlingsresistent hypertension. Dansk Hypertensionsselskab 2008.
- [4] Christensen K.L., Poulsen P.L., Andersen U., Clausen P., Ibsen H. Sekundær hypertension 2008 - en fælles klinisk vejledning. Dansk Hypertensionsselskab, Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Cardiologisk Selskab 2008.
- [5] Christensen K.L., Hansen T.W., Wiinberg N, Bang L.E. Hypertensionsdiagnostik 2013 - opdatering fra Dansk Hypertensionsselskab. Dansk Hypertensionsselskab 2013.
- [6] Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014 Jan;32(1):3-15.
- [7] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 Jul;34(28):2159-219.
- [8] James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014 Feb 5;311(5):507-20.
- [9] Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010 Apr;31(7):883-91.
- [10] Collins R, Macmahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994 Apr;50(2):272-98.
- [11] Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011 Jun;32(12):1500-8.
- [12] MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 Jul 13;291(6488):97-104.



- [13] The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet* 1980 Jun 14;1(8181):1261-7.
- [14] Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007 Nov;25(11):2193-8.
- [15] Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011 Jan;24(1):52-8.
- [16] Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001 Jan 4;344(1):3-10.
- [17] Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014 Apr 10;370(15):1393-401.
- [18] Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Fossum E, Brekke M, Gjonnaess E, Hjornholm U, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension after witnessed intake of medication before qualifying ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2013 Sep;62(3):526-32.
- [19] Mathiassen ON, Ibsen H. [In Process Citation]. *Ugeskr Laeger* 2014 Jun 2;176(11A).
- [20] Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007 Apr;49(4):839-45.
- [21] Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zee D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012 Dec 6;367(23):2204-13.
- [22] Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Cardiovascular consequences of poor compliance to antihypertensive therapy. *Blood Press* 2011 Aug;20(4):196-203.
- [23] Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011 Mar;29(3):610-8.
- [24] Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006 Jun;24(6):1193-200.
- [25] Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008 May 17;336(7653):1114-7.
- [26] Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014 Jun;100(11):855-61.

- [27] Corrao G, Zambon A, Parodi A, Merlino L, Mancia G. Incidence of cardiovascular events in Italian patients with early discontinuations of antihypertensive, lipid-lowering, and antidiabetic treatments. *Am J Hypertens* 2012 May;25(5):549-55.
- [28] Mancia G, Zambon A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens* 2014 Aug;32(8):1708-15.
- [29] Flack JM, Novikov SV, Ferrario CM. Benefits of adherence to anti-hypertensive drug therapy. *Eur Heart J* 1996 Mar;17 Suppl A:16-20.
- [30] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005 Aug 4;353(5):487-97.
- [31] Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension* 2013 Aug;62(2):218-25.
- [32] Strauch B, Petrak O, Zelinka T, Rosa J, Somloova Z, Indra T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013 Dec;31(12):2455-61.
- [33] Kjeldsen SE, Messerli FH, Chiang CE, Meredith PA, Liu L. Are fixed-dose combination antihypertensives suitable as first-line therapy? *Curr Med Res Opin* 2012 Oct;28(10):1685-97.
- [34] Mancia G, Asmar R, Amodeo C, Mourad JJ, Taddei S, Gamba MA, et al. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. *J Hypertens* 2015 Feb;33(2):401-11.
- [35] Patel BV, Remigio-Baker RA, Thiebaud P, Preblich R, Plauschinat C. Improved persistence and adherence to diuretic fixed-dose combination therapy compared to diuretic monotherapy. *BMC Fam Pract* 2008;9:61.
- [36] Patel BV, Remigio-Baker RA, Mehta D, Thiebaud P, Frech-Tamas F, Preblich R. Effects of initial antihypertensive drug class on patient persistence and compliance in a usual-care setting in the United States. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007 Sep;9(9):692-700.
- [37] Corrao G, Soranna D, La VC, Catapano A, Agabiti-Rosei E, Gensini G, et al. Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents. *J Hypertens* 2014 May;32(5):1146-53.
- [38] Filippi A, Sangiorgi D, Buda S, Degli EL, Nati G, Paolini I, et al. How many hypertensive patients can be controlled in "real life": an improvement strategy in primary care. *BMC Fam Pract* 2013;14:192.
- [39] McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMINE-SR randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Aug 27;312(8):799-808.
- [40] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004 Sep 11;364(9438):937-52.

- [41] Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
- [42] Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. *Am J Hypertens* 1999 Jul;12(7):665-72.
- [43] Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Ottesen MM, Sonne B, et al. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. TRACE study group. *Eur Heart J* 1998 Apr;19(4):588-94.
- [44] Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009 Jul;27(7):1360-9.
- [45] Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens* 2008 Jul;26(7):1477-86.
- [46] Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl )* 1995 Sep;108(9):710-7.
- [47] Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.
- [48] Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008 Sep 18;359(12):1225-37.
- [49] Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005 Jun;36(6):1218-26.
- [50] Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006 Jun;24(6):1201-8.
- [51] Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009 Nov;27(11):2121-58.
- [52] Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000 Aug 12;321(7258):412-9.
- [53] Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010 Jul 7;304(1):61-8.

- [54] Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FL. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension* 2012 Jan;59(1):14-21.
- [55] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998 Jun 13;351(9118):1755-62.
- [56] Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010 Apr 29;362(17):1575-85.
- [57] O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013 Sep;31(9):1731-68.
- [58] O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005 Apr;23(4):697-701.
- [59] Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Blood Press Monit* 2007 Dec;12(6):393-5.
- [60] Segura J, Campo C, Gil P, Roldan C, Vigil L, Rodicio JL, et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004 Jun;15(6):1616-22.
- [61] Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987 Jun 6;294(6585):1443-7.
- [62] Pettinger WA, Lee HC, Reisch J, Mitchell HC. Long-term improvement in renal function after short-term strict blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension* 1989 Jun;13(6 Pt 2):766-72.
- [63] van d, V, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011 Jun;79(12):1341-52.
- [64] Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van d, V, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011 Jun;79(12):1331-40.
- [65] Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002 Nov 20;288(19):2421-31.

- [66] Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, 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 Mar 1;142(5):342-51.
- [67] Appel LJ, Wright JT, Jr., Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 Sep 2;363(10):918-29.
- [68] Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-lordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Mar 12;365(9463):939-46.
- [69] KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;(2):338-414.
- [70] Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001 Jul 17;135(2):73-87.
- [71] Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 Jun 6;285(21):2719-28.
- [72] Li PK, Leung CB, Chow KM, Cheng YL, Fung SK, Mak SK, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis* 2006 May;47(5):751-60.
- [73] Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006 Jan 12;354(2):131-40.
- [74] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008 May 1;358(18):1887-98.
- [75] Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011 Dec;32(24):3147-97.
- [76] Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy (clinical guideline 107). National Institute for Health and Clinical Excellence 2010;[www.nice.org.uk/CG107](http://www.nice.org.uk/CG107).
- [77] Hypertension og præeklampsi. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi 2012.
- [78] McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008 Nov;156(5):918-30.
- [79] Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011 Sep 20;58(13):1378-85.

- [80] Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011 Nov 14;171(20):1797-803.
- [81] Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens* 2008 Nov;26(11):2074-84.
- [82] Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N, et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2004 Dec;17(12 Pt 1):1135-42.
- [83] Scranton RE, Lawler E, Botteman M, Chittamooru S, Gagnon D, Lew R, et al. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. *Am J Cardiol* 2007 Aug 1;100(3):459-63.
- [84] Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003 Feb 13;348(7):583-92.
- [85] Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 Dec 18;288(23):2981-97.
- [86] Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003 Apr 23;289(16):2073-82.
- [87] Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000 Jul 29;356(9227):366-72.
- [88] Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Sep 10;366(9489):895-906.
- [89] Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999 Feb 20;353(9153):611-6.
- [90] Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000 Jul 29;356(9227):359-65.
- [91] Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003 May;21(5):875-86.

- [92] Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008 Dec 4;359(23):2417-28.
- [93] Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000 Mar 30;342(13):905-12.
- [94] Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de FU, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.
- [95] Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006 Mar 7;113(9):1213-25.
- [96] Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999 Nov 20;354(9192):1751-6.
- [97] Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Dec 3;290(21):2805-16.
- [98] Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003 Nov 8;362(9395):1527-35.
- [99] Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003 May 21;289(19):2534-44.
- [100] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000 Jan 20;342(3):145-53.
- [101] Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003 Sep 6;362(9386):782-8.
- [102] Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004 Jun 19;363(9426):2022-31.
- [103] Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 Apr 10;358(15):1547-59.
- [104] Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007 Jul 21;370(9583):221-9.

- [105] Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008 Jun 5;358(23):2433-46.
- [106] Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, et al. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009 Feb 3;119(4):530-7.
- [107] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Feb 7;358(6):580-91.
- [108] Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006 Nov 27;166(21):2307-13.
- [109] MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
- [110] Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
- [111] Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. *Eur Heart J* 2008 Feb;29(4):499-508.
- [112] Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
- [113] Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006 Jan 18;295(3):306-13.
- [114] Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009 May 13;301(18):1909-19.



## Resume

### Behandlingsindikationer / risikovurdering

Som hidtil bedømmes graden af hypertension, forekomst af risikofaktorer og forekomst af asymptomatiske organskader. Bemærk nyt risikovurderingsskema i rapporten. Bemærk især, at pulstryk > 60 mmHg er kommet med som hypertensiv organskade, grænserne for ventrikelhypertrofi og pulsølge hastighed er reduceret, og BMI er genindført som risikofaktor. Desuden at nyresygdom nu er defineret ud fra E-GFR fremfor som tidligere ud fra kreatinin-niveau.

### Behandlingsmål

Behandlingsmålene er ens for de fleste patienter, dog lidt strammere mål hos visse diabetespatienter og patienter med nyresygdom og albuminuri. Behandlingsmålene er (gentagne hvileblodtryksmålinger i roligt rum, hjemmeblodtryk eller systolisk dagtidsblodtryk):

Døgn/hjemmeblodtryk	Systolisk blodtryk		Diastolisk blodtryk
< 80 år	<135 mmHg	og	<85 mmHg
≥ 80 år	<145 mmHg		
Diabetes	<135 mmHg el. <130 mmHg*	og	<80 mmHg
CKD med albuminuri	<130 mmHg	og	<80 mmHg

\*Overvejes hos yngre patienter i god almen tilstand, mikro- eller makroalbuminuri

### Behandling

#### Non-farmakologisk behandling

Bør gennemføres hos alle hypertensive patienter, når det skønnes, at patienten er motiveret. Reduktion af saltindtag til < 5 g/dg, alkoholrestriktion ved indtagelse af mere end 2 genstande dagligt, motion og diætintervention med henblik på vægttab.

#### Farmakologisk behandling

Til ukompliceret hypertension er der frit valg mellem de 4 præparatgrupper thiazider, calciumantagonister, ACE-hæmmer (ACE-I) eller angiotensin II-receptorantagonister (ARB). Kombinationsbehandling er ofte nødvendig. Lipidsænkning anbefales ved samtidig diabetes og ved manifest hjertekarsygdom (mål LDL kolesterol < 1,8 mmol/l), eller hvis den samlede kardiovaskulære risiko er høj eller meget høj (>20 %), hvor behandlingsmålet er LDL kolesterol < 3 mmol/l).

Særlige tilstande	Anbefalinger på basis af hjemme-BT eller BT i dagtiden ved døgn-BT måling.
<b>Ældre (&gt; 80 år)</b>	Behandlingsmålet individualiseres. Grundlæggende er behandlingsmålet 145 mmHg systolisk. Hos de mest velfungerende evt. stille mod systolisk < 135 mmHg. Ingen særligt foretrukne præparater. Særlig opmærksomhed på ortostatisme.
<b>Diabetes mellitus</b>	ACE-I eller ARB bør indgå i behandlingen. Ved mikro- eller makroalbuminuri og/eller god almen tilstand overvejes skærpet behandlingsmål
<b>Iskæmisk hjertesygdom</b>	Ved fravær af hjertesvigt, bør betablokker, calciumantagonist og ACE-I anvendes.
<b>Hjertesvigt</b>	Bør behandles primært med ACE-I (ARB ved intolerans) samt enten en alfa/betablokker eller en beta-1-specifik blokker. Hertil evt. aldosteronantagonist eller et diuretikum såfremt patienten er symptomatisk. I denne situation kan behandlingen optrappes (ACE-hæmmer og betablokker) selv om behandlingsmålet er nået under kontrol af ortostatisme og nyrefunktion.
<b>Apopleksia cerebri</b>	Alle antihypertensive regimer kan anvendes
<b>Kronisk nyresygdom</b>	ACE-I eller ARB bør anvendes. Ved albuminuri er blodtryksmålene skærpet.
<b>Graviditet</b>	Methyldopa, labetalol og nifedipin er rekommanderede. Behandlingsmålet er normalt 150/95, i visse situationer skærpet til 140/90 ved hypertensiv organpåvirkning.
<b>Amning</b>	Labetalol, nifedipin, enalapril og metoprolol kan anvendes. Behandlingsmål som ved graviditet.
<b>Sexuel dysfunktion</b>	ARB, ACE-I, calciumantagonister og vasodilaterende betablokkere samt sund livsstil anbefales

### Kontrol

Kontrollen bør baseres på hjemme- eller døgnblodtryksmålinger. Når behandlingsmålet er nået:

- Blodtrykskontrol 1-2 gange årligt
- Klinisk biokemisk kontrol (incl. albuminuri/mikroalbuminuri 1-2 gange årligt)
- Sikring af fortsat rygestop
- Vejning, kostrådgivning, tilskyndelse til motion. Sikre fortsat alkohol- og saltindskrænkning