

# Blood Pressure Treatment in Kidney Transplant Recipients

- Can we Improve?

Medical student Mari Olsen Onsøyen  
Supervisor: Karsten Midtvedt, MD, PhD  
Co-supervisor: Anders Åsberg, PhD



Project Thesis  
Faculty of Medicine, University of Oslo

04.02.2021

# INNHold

<b>KAPPE</b> .....	<b>3</b>
NORSK SAMMENDRAG .....	3
ENGLISH ABSTRACT .....	4
EN STOR TAKK! .....	5
FORKORTELSER .....	6
INNLEDNING .....	7
BAKGRUNN .....	7
<i>Tabell 1: risikofaktorer for hypertensjon hos nyretransplanterte pasienter.</i> .....	8
FORSKNINGSSPØRSMÅL .....	8
MATERIALE OG METODE.....	8
<b>Figur 1:</b> spørreskjema utsendt av Norsk Nyreregister som skulle besvares for pasienter med målt systolisk blodtrykk >130 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk >80 mmHg. ....	9
DISKUSJON .....	10
<b>Figur 2:</b> Oversikt over innsendelse av årlige data fra voksne (>18 år) nyretransplanterte pasienter til Norsk Nyreregister, samt svarprosent på spørreundersøkelse i 2018. ....	11
<b>Figur 3:</b> Andel nyretransplanterte pasienter med BT <130/80 mmHg i 2019 per senter. Rød linje er måltallet på 80%. ....	11
KONKLUSJON .....	15
SKRIV FRA VEILEDER.....	16
REFERANSER.....	17
<b>BLOOD PRESSURE TREATMENT IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS – CAN WE IMPROVE?</b> .....	<b>20</b>
ABSTRACT.....	21
INTRODUCTION.....	22
MATERIAL AND METHODS .....	22
<i>The survey</i> .....	23
<i>Statistical analysis</i> .....	23
RESULTS .....	23
DISCUSSION.....	25
CONCLUSION.....	29
ACKNOWLEDGEMENTS.....	30
CONFLICT OF INTEREST STATEMENT.....	30
AUTHORS' CONTRIBUTION .....	30
FUNDING.....	30
REFERENCES.....	31
TABLES.....	34
<b>Table 1.</b> Demographic and clinical characteristics of kidney transplant study population by the end of 2018. Data is presented as mean $\pm$ SD and number (%). ....	34
<b>Table 2.</b> Survey results on measured blood pressure, method of measurement, antihypertensive dose titration and cause of no antihypertensive dose titration in the above-target group with survey response ( <i>Surv<sub>resp</sub></i> ). Data is presented as range, mean $\pm$ SD and number (%). ....	36
FIGURES.....	37
<b>Figure 1.</b> Kidney transplant recipients in the Norwegian Renal Registry with blood pressure $\leq$ 130/80 mmHg by reporting year. ....	37
<b>Figure 2.</b> The survey issued by the Norwegian Renal Registry which should be answered for patients with a measured systolic blood pressure >130 mmHg and/or a diastolic blood pressure >80 mmHg.....	38
<b>Figure 3.</b> Flow-chart over the submission of annual data from adult (>18 years) kidney transplant recipients to the Norwegian Renal Registry and survey response in 2018. ....	39

# KAPPE

## NORSK SAMMENDRAG

### **Bakgrunn**

Nyretransplanterte utvikler ofte hypertensjon og ubehandlet påvirker det pasient- og transplantatoverlevelse. Årlige data fra Norsk Nyreregister viser at mindre enn 50% av voksne (>18 år) nyretransplanterte når oppsatt blodtrykksmål  $\leq 130/80$  mmHg. Vi ønsket å utforske hvorfor.

### **Metode**

I forbindelse med årlig standardisert innrapportering av data på alle nyretransplanterte, ble det i 2018 vedlagt 3 tilleggsspørsmål for pasienter med blodtrykk  $>130/80$  mmHg (behandlende lege sin mening om blodtrykksmål for gjeldende pasient, årsaker for å ikke nå målblodtrykk, målemetode).

### **Resultater**

Årsskjema ble mottatt for 98% (3.407/3.486) av nyretransplanterte pasienter, hvor det for 1.787 (52%) pasienter ble rapportert et blodtrykk (BT)  $>130/80$  mmHg. Disse pasientene var eldre, hovedsakelig menn, hadde høyere BMI og p-kreatinin nivå ( $P < 0.05$ ) til sammenligning med de 1.620 (48%) pasientene med kontrollert hypertensjon. For 84% av gruppen med BT  $>130/80$  mmHg ble det levert svar på spørreskjema (Surv<sub>resp</sub>), med ingen signifikante demografiske forskjeller med de det ikke ble levert svart for (Surv<sub>nonresp</sub>). Blant Surv<sub>resp</sub> pasientene var 32% angitt å være under antihypertensiv dosetitrering mens dosebegrensende bivirkninger var rapportert for 7%. Målblodtrykk var av behandlende lege satt til 130/80 mmHg for 60% av Surv<sub>resp</sub>. Hos pasienter hvor behandlende lege hadde satt målblodtrykk  $>130/80$  mmHg var det 51% som ikke hadde nådd sine individuelle mål. Pasientene med BT  $>130/80$  mmHg brukte flere antihypertensive legemidler enn pasientene med kontrollert hypertensjon (gjennomsnitt  $2,1 \pm 1,2$  vs.  $1,8 \pm 1,3$ ,  $P = <0,001$ ), 36% vs. 25% brukte  $\geq 3$  antihypertensive medikamenter ( $P < 0.05$ ). Automatisk blodtrykksmåling uten helsepersonell tilstede ble utført av 10% (150/1.500) mens det hos 3% (42/1.500) ble benyttet 24-timers ambulatorisk blodtrykksmåling.

### **Konklusjon**

Høyere oppnåelse av blodtrykk  $\leq 130/80$  mmHg hos norske nyretransplanterte pasienter virker mulig. Data fra denne undersøkelsen indikerer at en måloppnåelse mellom 75-80% kan være realistisk.

## ENGLISH ABSTRACT

### **Background**

Hypertension in kidney transplant (KTx) recipients is common, affecting patient and graft survival. Annual data from the Norwegian Renal Registry reveal that less than 50% of adult (>18 years) KTx recipients reach target blood pressure (BP)  $\leq 130/80$  mmHg. We aimed to explore treatment decisions for these recipients.

### **Methods**

In conjunction with the 2018 annual data reporting, additional questions were added for recipients with BP  $>130/80$  mmHg (treating physician's target BP for each patient, reasons for not achieving target, method of measurement).

### **Results**

Annual forms were received from 98% (3,407/3,486) of KTx recipients, with 1,787 (52%) reporting a BP  $>130/80$  mmHg. These recipients were older, mostly male, with higher BMI and p-creatinine levels ( $P < 0.05$ ) as compared to patients with controlled hypertension. Valid survey answers were available for 84% of the patients with BP  $>130/80$  mmHg (Surv<sub>resp</sub>) with no significant demographic differences vs. non-responders (Surv<sub>nonresp</sub>). Among Surv<sub>resp</sub> 32% were under antihypertensive dose titration while dose-limiting side-effects were reported in 7%. Target BP was by treating physician confirmed to be 130/80 mmHg for 60% of Surv<sub>resp</sub>. In recipients where the treating physician set target BP  $>130/80$  mmHg, 51% did not reach these individual targets. Number of antihypertensive drugs was significantly higher among recipients with a BP  $>130/80$  mmHg compared to recipients with controlled hypertension (mean  $2.1 \pm 1.2$  vs.  $1.8 \pm 1.3$ ,  $P = <0.001$ ), 36% vs. 25% used  $\geq 3$  antihypertensive drugs ( $P < 0.05$ ). Automatic non-attended BP measurement was utilized on 10% (150/1,500), while 3% (42/1,500) were subjected to a 24-hour ambulatory BP measurement.

### **Conclusion**

In Norwegian KTx recipients a higher achievement of BP  $\leq 130/80$  mmHg seems possible. Based on our data an achievement in the range of 75-80% might be realistic.

## EN STOR TAKK!

På en av mine første vakter som pleieassistent på Rikshospitalet kom jeg i prat med en mann ved navn Karsten Midtvedt. Jeg spurte hva han jobbet med og han svarte; «Jeg kan noe om nyre, så jeg arbeider litt med det». Etter at han gikk kom en av sykepleierne bort til meg og sa; «Han jobber ikke *litt* med nyre, han er blant de beste nefrologene i landet». Dette var i en tid hvor nyremedisin var på timeplanen, og jeg var ikke alene i å føle at det var et vanskelig kapittel. Av og til når jeg så Karsten i sykehuskorridorene benyttet jeg anledningen til å spørre ham om det jeg fant vanskelig. Da tiden for prosjektoppgave meldte seg, spurte jeg ham om råd. Han lyste opp og sa; «Vi har jo mange prosjekter på gang som du kan bli med på, hvis du vil!». Kort tid etter satt jeg i møte med Karsten og Anders Åsberg (professor og forsker ved Farmasøytisk institutt og leder for Norsk Nyreregister). Samtalen resulterte i at jeg fikk disse to ildsjelene som veiledere i et kvalitetsprosjekt for Norsk Nyreregister. Sammen har de steg-for-steg loset meg gjennom skriveprosessen, analysene og oppgaveutformingen. Uten deres hjelp og innspill i alt fra ordvalg til tolkning av resultater hadde sluttproduktet på langt nær blitt såpass solid. Takk for at dere har vært så tålmodige, imøtekommende, pedagogiske, positive og inkluderende. Ikke minst takk for deres tillit og konstruktive tilbakemeldinger! I forbindelse med artikkelskriving vil jeg også takke Anna Reisæter, Knut Aasarød, Bård Waldum-Grevbo, Bjørn Egil Vikse og Bjørn Odvar Eriksen for deres verdifulle tid og gode tilbakemeldinger.

Kjersti Lønning skal ha en stor takk både for gode råd i forbindelse med oppgaveskriving samt lynkurs i Excel. Takk til Kathrine Brunborg ved Oslo senter for biostatistikk og epidemiologi (OCBE) for veiledning i oppstartsfasen i SPSS. Jeg vil også takke min samboer Snorre som har måttet tåle mye frustrasjon og irritasjon i forbindelse med skriveprosessen og som i tillegg har gitt meg SPSS-råd.

Denne oppgaven hadde vært umulig å skrive uten registrerte data. Til slutt vil jeg derfor takke pasientene som har gitt samtykke til at registrerte data blir brukt til kvalitetssikring og forskning, og ikke minst legene rundt om i landet som har tatt seg tid til å fylle ut og sende inn spørreskjema.

## FORKORTELSER

ACE-hemmer, angiotensinkonverterende enzym hemmer

AKR, albumin/kreatinin ratio

ARB, angiotensin II-reseptorblokker

KMI, kroppsmasseindeks

BT, blodtrykk

CNI, Kalsineurinhemmere

OUS, Oslo Universitetssykehus

NNR, Norsk Nyreregister

PKR, protein/kreatinin ratio

Tx, transplantasjon

## INNLEDNING

Før jeg ble med i prosjektet ble jeg anbefalt av mine veiledere å lese om hypertensjon og behandling av dette i relasjon til nyretransplanterte pasienter. Dette for å se om jeg fant temaet interessant og for å øke min faglige kompetanse på området. Jeg fikk tilsendt flere gode artikler, og i februar 2019 fikk jeg delta på et foredrag holdt av Karsten som omhandlet behandling av hypertensjon etter nyretransplantasjon. Temaet virket både utfordrende og spennende.

Fagrådet i NNR hadde utarbeidet et spørreskjema som skulle fylles ut for hver enkelt nyretransplantert pasient i Norge av respektive behandlende lege. Mitt arbeid gikk først ut på å plote informasjon fra innsendte spørreskjema i et Excel-ark lagret på registerets sikre server ved Oslo Universitetssykehus (OUS). Jeg ble satt i kontakt med Kjersti Lønning som ordnet med kontorplass, opplæring og nødvendig datatilgang. For statistisk analyse ble dataene jeg hadde plottet koblet med annen relevant pasientinformasjon av lederen ved NNR og en aidentifisert fil ble overført til SPSS for analysering. Kathrine Brunborg ved Oslo senter for biostatistikk og epidemiologi (OCBE) ga meg veiledning i oppstartfasen. Statistiske analyser og tolkning av data ble utført i samarbeid med mine veiledere. De endelige resultatene ble også dobbelkontrollert av mine veiledere.

I november 2019 fikk jeg muligheten til å presentere våre foreløpige funn under Kvalitetsdagen til Norsk nyremedisinsk forening der ca. 100 nyreleger fra hele landet var tilstede. Flere av deltakerne kom med innspill som var nyttige for videre arbeid med å skrive en vitenskapelig artikkel. Under selve skriveprosessen kom medforfattere fortløpende med tilbakemeldinger, og til slutt satt vi igjen med et resultat alle var enige om og artikkelen kunne submitteres.

## BAKGRUNN

Tall fra WHO viser at 1,13 milliarder mennesker har hypertensjon (HT) på verdensbasis og at under 1/5 med diagnostisert HT har blodtrykket under kontroll<sup>1</sup>.

Hypertensjon er en av hovedårsakene til kronisk nyresvikt samt en bidragsyter til økt kardiovaskulær mortalitet og morbiditet blant nyretransplanterte (NTx) pasienter. HT opptrer oftest som komplikasjon etter transplantasjon (Tx)<sup>2-4</sup>, men kan også være tilstede før Tx<sup>5</sup>.

Omtrent 50-90%<sup>2,6,7</sup> av NTx pasienter har HT etter transplantasjon.

Høyt blodtrykk hos NTx pasienter kan skyldes flere etiologiske faktorer<sup>8,9</sup> (Tabell 1). I tillegg til tradisjonelle risikofaktorer for hypertensjon, har nyretransplanterte også spesifikke

risikofaktorer som for eksempel immunsuppressiv behandling (kortikosteroider, kalsineurinhemmere).

**Tabell 1:** risikofaktorer for hypertensjon hos nyretransplanterte pasienter.

Tradisjonelle risikofaktorer	Transplantasjonsspesifikke risikofaktorer
Alder	Donorrelaterte (alder, kvinne, hypertensjon, høyresidig donor nyre)
Kjønn (mann)	Transplantasjonsrelatert (iskemi-tid, forsinket graft funksjon)
Kroppsmasseindeks	Immunsuppressiv behandling 1) Kalsineurin hemmere (ciklosporin og takrolimus) 2) Kortikosteroider
Tobakksrøyk	Transplantat-arteriestenose
Nedsatt nyrefunksjon	

Studier har vist at NTx pasienter med systolisk blodtrykk >180 mmHg har to ganger høyere risiko for tap av transplantatet sammenlignet med pasienter med systolisk blodtrykk <140 mmHg<sup>10</sup>. Hverken WHO, European Society of Hypertension (ESH) eller The Joint National Committee (JNC 8) har spesifikke blodtrykksmål for nyretransplanterte pasienter i sine guidelines. Kidney Disease Global Outcomes (KDIGO) har i sine guidelines satt  $\leq 130/80$  mmHg som en ny standard for NTx pasienter<sup>11</sup>. Norsk Nyreregister (NNR) har adoptert denne nye standarden. En av registerets kvalitetsindikatorer er at 80% av NTx pasienter skal ha blodtrykk  $\leq 130/80$  mmHg<sup>12</sup>. Gjennom de siste 5 årene har antall nyretransplanterte pasienter som har nådd dette behandlingsmålet vært rundt 40%<sup>13</sup>.

Formålet med dette prosjektet var å få innsikt i og sette fokus på hvorfor mer enn 50% av norske nyretransplanterte ligger over behandlingsmålet  $\leq 130/80$  mmHg.

## FORSKNINGSSPØRSMÅL

Blodtrykk hos nyretransplanterte – hvorfor når vi ikke behandlingsmålet?

## MATERIALE OG METODE

Norsk Nyreregister er et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister som følger alle nyretransplanterte som har gitt samtykke til registeret. Individuell dekningsgrad er >99,9%. NNR registrerer data fra transplantasjonstidspunktet og samler årlig inn oppfølgingsdata på



hver pasient resten av livet. NNR har full oversikt over alle nyretransplantasjoner som er utført i Norge siden slutten av 1960-tallet. Årlige data har vært samlet inn siden 1994. Den årlige registreringen samles inn på papirformat og inkluderer informasjon om siste års komplikasjoner, medikamenter (eks. immunsuppressiva, antihypertensiva og antitrombotiske legemidler), klinisk kjemi (hemoglobin, kreatinin, etc), vekt, blodtrykk og reaksjonsepisoder for hver enkelt pasient. Data/målinger fra siste konsultasjon i rapporteringsåret skal rapporteres til registeret av behandlende lege og BT skal måles i henhold til senterets praksis; anbefalt er rapportering av gjennomsnitt av andre og tredje BT måling etter 5-minutters hvile. Proteinuri var definert som albumin-kreatinin ratio (AKR) >30 mg/g og/eller protein-kreatinin ratio (PKR) >50 mg/g. Svarprosent på den årlige innrapporteringen er meget god og pleier å ligge mellom 96-98%.

I forbindelse med innhenting av årlige data for 2018, ble det bedt om tilleggsopplysninger for pasienter med systolisk blodtrykk >130 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk >80 mmHg (Figur 1).

**Figur 1:** spørreskjema utsendt av Norsk Nyreregister som skulle besvares for pasienter med målt systolisk blodtrykk >130 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk >80 mmHg.

**Hva er din kliniske vurdering av hva som bør være målblodtrykket for akkurat denne pasienten?**

...../..... mmHg

**Er medikasjonen fortsatt under opptrapping?**

ja  
 nei

**Hva er årsaken(e) dersom det registrerte BT er over målsettingen du har satt for pasienten og dersom det ikke er planer om å trappe opp medikasjonen ytterligere? (sett kryss i en eller flere ruter).**

registrert BT er ikke representativt for pasientens gjennomsnittlige BT-nivå  
 problemer med adherence/compliance  
 bivirkninger av antihypertensiva  
 postural hypotensjon  
 Annen årsak: .....

**Målemetode**

manuelt  
 automatisk;       *attended*     *nonattended*  
 24h

**Kommentar:** .....

Spørreundersøkelsen ble, sammen med årlige rapporteringsskjema, sendt ut via post i januar 2019 til rapporterende sentre. Svar skulle foreligge innen 1. april 2019.

Data fra spørreundersøkelsen ble lagret i Excel-filer på registerets K://-sensitivt område ved OUS-Rikshospitalet. Relevante data på de enkelte pasientene som vekt, høyde, antall år siden transplantasjon ble hentet ut fra NNR og koblet med data fra spørreskjema av registerets leder. Statistiske analyser av den aidentifiserte filen ble utført i SPSS, versjon 26.0.0.1 (IBM Corp, Armonk, NY). Data ble presentert i tabeller og tohalet T-test og Chi-kvadrat analyser ble utført for å sammenligne responder mellom ulike grupper. En p-verdi under 0,05 var ansett som statistisk signifikant. Data er presentert som gjennomsnitt og standard avvik (SD) eller 95% konfidensintervall når annet ikke er nevnt.

Prosjektet er gjennomført i henhold til Helsinkideklarasjonen og er en kvalitetsanalyse i regi av NNR (FOR-2019-06-26-912). Pasienter inkludert i registeret har alle samtykket til at data blir lagret i registeret og at de kan brukes til kvalitetssikring og forskning.

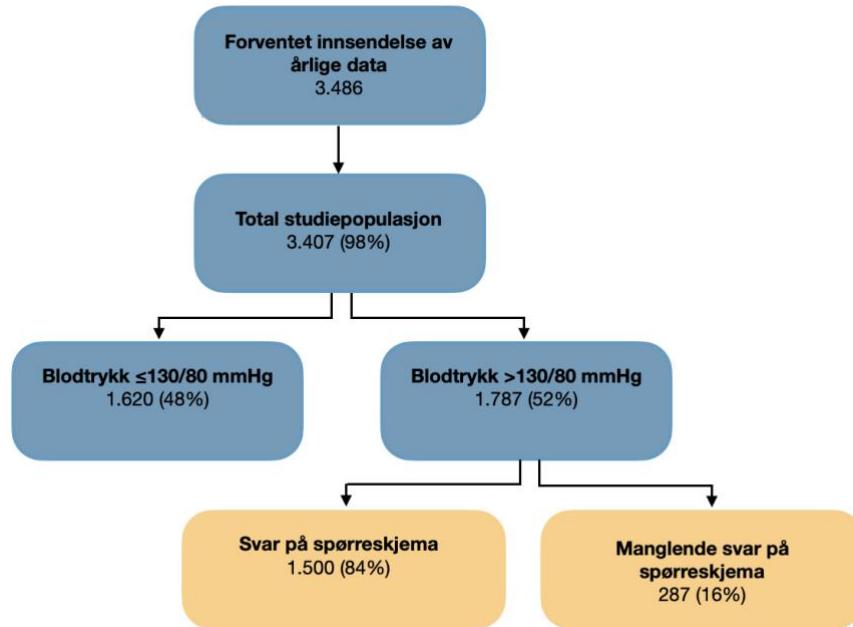
## DISKUSJON

I slutten av 2018 var det i Norge totalt 3.486 voksne (>18 år) nyretransplanterte i live med fungerende transplantat. Responsraten på årlig rapporteringsskjema var 98% (3.407/3.486). Innrapporteringen av data til Norsk Nyreregister i 2018 viser at 52% av voksne nyretransplanterte pasienter ikke når det som ansees som optimalt blodtrykksnivå, noe som registeret har satt til  $\leq 130/80$  mmHg (Figur 2). Hvis man tar de individualiserte blodtrykksmålne (satt av behandlende lege) fra spørreundersøkelsen i betraktning, er måloppnåelsen på 55% og ekskludert pasienter under dosetitrering ender vi på 63% måloppnåelse.

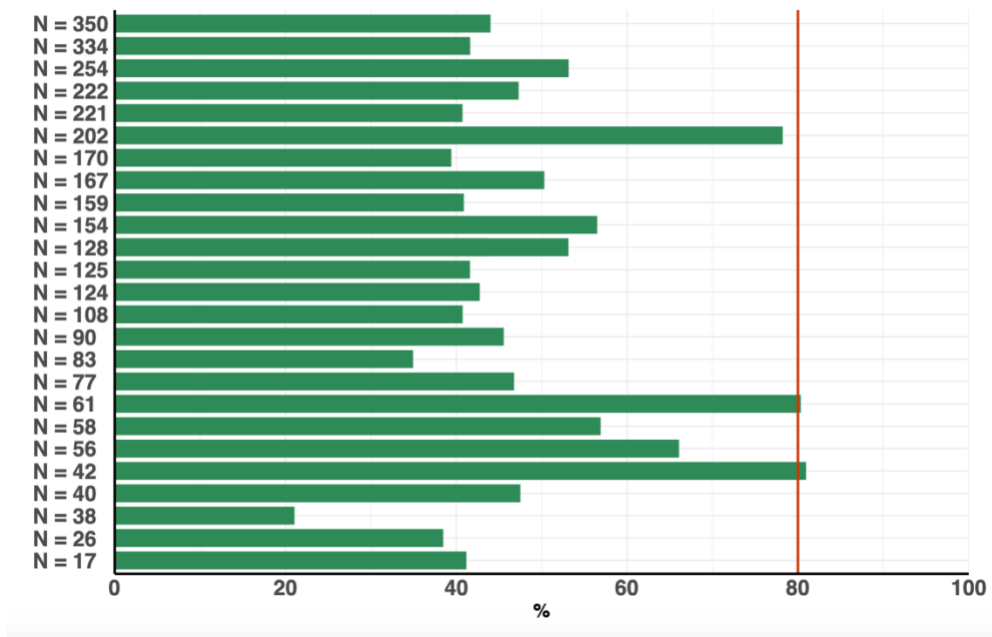
De fleste sentrene som rapporterte blodtrykksmålninger ligger et godt stykke fra måltallet NRR har satt (80% nyretransplanterte pasienter med BT  $\leq 130/80$  mmHg) (Figur 3). Det var også stor forskjell mellom sentre, hvor måloppnåelse av blodtrykk varierte fra 21% til 81%. Nåværende registerdata kan ikke forklare hvorfor ett senter er mer «vellykket» enn et annet.

Det er kjent at hypertensjon er en kardiovaskulær risikofaktor som påvirker pasient- og transplantatoverlevelse<sup>14,15</sup>. Det var derfor overraskende å oppdage at kun en tredjedel av pasientene med blodtrykk  $>130/80$  mmHg var under aktiv dosetitrering og at 9% ikke ble behandlet med noen antihypertensive legemidler.

**Figur 2:** Oversikt over innsendelse av årlige data fra voksne (>18 år) nyretransplanterte pasienter til Norsk Nyreregister, samt svarprosent på spørreundersøkelse i 2018.



**Figur 3:** Andel nyretransplanterte pasienter med BT <130/80 mmHg i 2019 per senter. Rød linje er måltallet på 80%.



Ingen randomiserte kontrollerte studier bekrefter hva som er det optimale blodtrykksmålet for nyretransplanterte pasienter, men KDIGO har foreslått et BT mål på  $\leq 130/\leq 80$  mmHg<sup>16</sup>. Pasienter med proteinuri er anbefalt et lavere BT mål. Publikasjoner som fokuserer på postoperativ hypertensjon og data fra ulike nyreregistre indikerer at kun en liten andel av de nyretransplanterte faktisk når satt blodtrykksmål<sup>6,17,18</sup>. Flere internasjonale retningslinjer taler imidlertid for et mer liberalisert systolisk blodtrykksmål for pasienter med kronisk nyresykdom uten proteinuri til  $< 140$  mmHg<sup>19,20</sup>. Om vi tar utgangspunkt i dette målet så har fortsatt 36% av våre hypertensive nyretransplanterte pasienter et systolisk BT som er for høyt. Det store spørsmålet er hvorfor behandlende lege i flere tilfeller virker å nøye seg med et BT mål som er høyere enn anbefalt. Det er mulig at behandlende lege aksepterer å nå enten det systoliske eller diastoliske målet så lenge den avvikende verdien er noenlunde nært mål. Blant pasientene som ikke nådde blodtrykksmålet var det kun hos 40% at både systolisk og diastolisk blodtrykk ikke var innenfor anbefalt verdi. Når man rapporterer data fra et register vil slike kliniske tilpasninger være dekket ved å ikke sette samlet måloppnåelse til 100%, men som i dette tilfellet til 80%.

Vi fant at pasienter med BT  $> 130/80$  mmHg var statistisk signifikant eldre, med en overvekt av menn med høyere kroppsmasseindeks (KMI) og p-kreatinin til sammenligning med pasientene med kontrollert hypertensjon. I tillegg var det signifikant kortere tid siden transplantasjon hos pasientene med BT  $> 130/80$  mmHg enn de med kontrollert hypertensjon. Dette er tradisjonelle og kjente risikofaktorer for utvikling av hypertensjon og vi finner tilsvarende funn i andre publikasjoner<sup>6,7,14</sup>. Hos 56% av pasientene med BT  $> 130/80$  mmHg var behandlende lege enig i NNR sitt blodtrykksmål ( $\leq 130/\leq 80$  mmHg). Hos 36% hadde behandlende lege satt et høyere individuelt blodtrykksmål enn 130/80 mmHg, men fortsatt var det 51% av disse pasientene som ikke hadde nådd sine individualiserte behandlingsmål. Til sammen var det 82% (1.162/1.413) av pasientene i Surv<sub>resp</sub> gruppen som hadde et blodtrykk behandlende lege anså som «ikke akseptabelt», også 82% (879/1.073) hvis man ekskluderer ikke-representative blodtrykksmålinger. Til tross for dette var kun 1/3 av pasientene under aktiv dosetitrering og gjennomsnitt av antall antihypertensive medikamenter var kun 2,1. I tillegg var det 9% av pasientene med BT  $> 130/80$  mmHg som ikke benyttet noen form for antihypertensiv behandling. En større andel av pasientene kan derfor nå blodtrykksmålet ved oppstart av eller økning av pågående antihypertensiv behandling.

Optimal blodtrykkskontroll er viktigere enn valg av antihypertensiv medikamentklasse<sup>6</sup>. Gjennomsnittet antihypertensive medikamenter hos hele populasjonen var  $1,9 \pm 1,3$  hvor 12% ikke benyttet antihypertensive medikamenter. Som forventet var antall antihypertensive medikamenter høyere blant pasientene i  $Surv_{resp}$  gruppen sammenlignet med gruppen med kontrollert hypertensjon. I tillegg var prevalens i bruk av ACEi/ARB høyere hos pasienter med BT >130/80 mmHg til sammenligning med gruppen med kontrollert hypertensjon ( $P = 0,001$ ). Hos 92% av pasientene var det tilgjengelig data på tilstedeværelse av proteinuri definert som AKR>30 og/eller PKR>50 hvorpå 16% rapportere proteinuri. Utvikling av proteinuri er ugunstig og ACEi/ARB er kjent for å virke «anti-proteinurisk». Det var signifikant flere pasienter med proteinuri blant pasientene med BT >130/80 mmHg (21%) versus pasientene med kontrollert hypertensjon (13%). Pasienter behandlet med ACEi eller ARB hadde høyere prevalens av proteinuri (21%) sammenlignet med de som ikke benyttet denne proteinuri-senkende behandlingen. Pasientene med BT >130/80 mmHg hadde den høyeste bruksprevalens av ACEi/ARB (23%). Vår studie viser at det er et bevisst valg av disse medikamentklassene hos NTx pasienter med proteinuri. Vår spørreundersøkelse har dessverre ingen data på andre antihypertensive medikamentklasser.

I  $Surv_{resp}$  gruppen brukte 30% (538/1.500)  $\geq 3$  antihypertensive midler og klassifiseres da som behandlingsresistente. I denne gruppen var median alder 62 år (20-85 år), 70% var menn, KMI var 28 (16-53) kg/m<sup>2</sup> og p-kreatinin  $152 \pm 80$   $\mu$ mol/L. I den behandlingsresistente gruppen var det 55% som hadde et systolisk BT  $\geq 140$  mmHg, mens 17% hadde et diastolisk BT  $\geq 90$  mmHg. Selv i denne gruppen er en forbedring av BT, hvis mulig, sterkt berettiget<sup>21,22</sup>. Årsaker for å ikke øke antihypertensiv medisinerings hos disse pasientene var; 24% (127/538) rapportere at målt blodtrykk ikke var representativt for pasientens gjennomsnittlige blodtrykk, 13% (72/538) rapportere postural hypotensjon, 10% (56/538) bivirkninger av antihypertensiva og 9% (20/538) hadde problemer med etterlevelse. Ekskludert de pasientene hvor behandlende lege rapporterte at målt blodtrykk ikke var representativt for pasientens gjennomsnittlige blodtrykk, utgjør denne gruppen 10% (275/1.500) av studiepopulasjonen. Disse kan representere andelen som NNR må akseptere ikke når det gitte blodtrykksmålet.

I forsøk på å optimalisere en hvilken som helst medikamentell behandling er det essensielt å identifisere pasienter med etterlevelsproblemer. Blant nyretransplanterte pasienter er det kjent at ikke-etterlevelse til immunsuppressiv behandling kan forekomme hos 30-35% av

pasientene, og det er derfor sannsynlig å finne liknende funn i relasjon til antihypertensiv medisinerings<sup>23</sup>. Flere faktorer kan bidra til ikke-etterlevelse; hypertensjon er asymptomatisk og medikamenter har bivirkninger, lav helsekompetanse, multidose regime, glemsomhet og dårlig lege-pasient-forhold<sup>24</sup>. Lav etterlevelse ble derimot registrert for kun 4% i SurV<sub>resp</sub> gruppen, noe vi antar er en underrapportering av behandlende leger. Grad av etterlevelse har en tendens til å falle når antall medikamenter øker. Høy etterlevelse til antihypertensive medikamenter har vært assosiert med høyere odds for blodtrykkskontroll<sup>25</sup>. Ukentlig tilbakemelding, pasientundervisning, hyppige klinikkbesøk og medisin-påminnelsepakker har vist å forbedre etterlevelse<sup>24,26</sup>.

Vår tverrsnittundersøkelse avslørte at pasientene med BT >130/80 mmHg, og spesielt den behandlingsresistente gruppen, hadde signifikant høyere KMI enn gruppen med kontrollert hypertensjon. En nylig publisert tysk studie (KTx360<sup>o</sup>) evaluerte kroppsmasseindeks (KMI) før og etter nyretransplantasjon hos 433 pasienter<sup>27</sup>. I vår studie hadde 23% av pasientene med BT >130/80 mmHg versus 19% av pasientene med kontrollert hypertensjon en KMI >30kg/m<sup>2</sup> (P=0,014). Ikke-farmakologiske intervensjoner som diett, fysisk aktivitet og vektreduksjon (hvis indisert) bør alltid være en del av hypertensjonsbehandling etter transplantasjon. Fra et klinisk perspektiv kan det å hjelpe den overvektige pasienten med en skreddersydd intervensjon for vektreduksjon være enda mer effektivt enn å legge til et annet antihypertensivt medikament.

I undersøkelsen var automatisert blodtrykksmåling med helsepersonell tilstede registrert hos 51%. Manuelle målinger ble utført hos 31%. Kun 10% tok seg tid til automatisert måling uten helsepersonell tilstede. I en nylig publisert studie av Mallamaci og D'Arrigo *et al* hvor de benyttet 24-timers ambulatorisk blodtrykksmåling, oppdaget de at kontorblodtrykk var tilstede hos 12% og maskert hypertensjon hos 26% av deres nyretransplanterte pasienter<sup>28</sup>. I vår undersøkelse var det kun 3% som benyttet 24-timers ambulatorisk blodtrykksmåling, dette til tross for at 28% av legene rapporterte at «målt BT ikke er representativt for pasientens gjennomsnittlige blodtrykk». Dette belyser behovet for standardiserte blodtrykksmålinger, spesielt for å sammenligne registerdata.

Undersøkelsen oppdaget kun en tendens mot mer kardiovaskulære hendelser hos de hypertensive pasientene i løpet av det siste året (P = 0,077). Imidlertid finner vi, hvis vi slår sammen kardiovaskulære hendelser for de siste 3 årene, at insidensen er signifikant lavere i

gruppen med kontrollert hypertensjon (data ikke vist), noe som støtter opp om behovet for å intensivere blodtrykksbehandling.

Vår studie har flere begrensninger. Blodtrykksmålinger er ikke standardisert og kun oppgitt fra én anledning. Det er også en svakhet at blodtrykksdata ikke er blindet men rapportert av behandlende lege. Det er ingen data med tanke på røyk, diett (eks. saltinntak) eller treningsvaner. Vi har kun informasjon på totalt antall antihypertensive medikamenter og om de bruker eller ikke bruker ACEi/ARB. Det foreligger heller ikke god nok informasjon om hypertensjon hos pasient eller donor forut for transplantasjonen. Vår transplantasjonspopulasjon er i hovedsak kaukasisk så resultatene er ikke nødvendigvis representative for pasienter av andre etnisiteter. Den største styrken i vår studie er innsamlingen av data fra 98% av den totale nasjonale populasjonen. I tillegg var alle pasientene transplantert ved ett senter med standardisert operasjonsteknikk, lik immunosupprimerende protokoll og like nivåer av kalsineurinhemmere og prednisolon under oppfølging.

## KONKLUSJON

Våre funn viser at det er et potensiale for en høyere måloppnåelse med adekvat blodtrykkskontroll blant nyretransplanterte pasienter, potensielt mellom 75-80%. Ved å utføre spørreundersøkelsen har vi økt legenes oppmerksomhet på blodtrykksbehandling av norske nyretransplanterte pasienter og kanskje vil resultatene forbedres i senere årsrapporter fra NNR. Standardisering av blodtrykksmåling til metode med lavere bias vil kunne bedre registeranalysene til å bli mer presise slik at mer solide konklusjoner kan trekkes.

## SKRIV FRA VEILEDER

Det bekreftes at stud. med. Mari Olsen Onsøyen har vært aktivt involvert i ovenstående prosjekt. Hun tok selv kontakt med undertegnede og lurte på om det var noe forskning hun kunne gjøre ved nyreseksjonen som ledd i sin prosjektoppgave. Etter en samtale med Professor Anders Åsberg fant vi ut at hun kunne få bli involvert i en nylig startet kvalitetsanalyse i regi av Norsk Nyreregister der hovedfokus var økt forståelse rundt behandling av hypertensjon hos nyretransplantert pasienter. Dette er et spesielt tema som det ikke er forventet at en medisinerstudent skal ha noe kunnskap om. Det ville også innebære behandling av en betydelig mengde data samt til dels utfordrende statistiske utregninger. Stud.med. Mari O. Onsøyen brukte først en del tid på å lese artikler hun fikk anbefalt om tema samt var tilstede på et seminar som adresserte problemstillingen. Vi hadde så flere korte veiledningsmøter der vi diskuterte /forklarte /utdypet problemstillingen slik at vi var sikre på at hun forsto problemstilling. Mari var så aktivt involvert i punching av innkomne svar inn i eksisterende Excel filer. Dette var tidkrevende, men gjorde at hun fikk et betydelig «eierskap» til dataene. Hun fikk så en aidentifisert fil med data overført til SPSS, lærte seg å analysere dataene med dette verktøyet og gjorde egenhendig de aller fleste statistiske analysene. Alle statiske analyser er blitt kvalitetssikret av leder for NNR, prof Anders Åsberg. Når dataene var ferdig analysert startet Mari selve skriveprosessen med en vitenskapelig artikkel. Hun er ambisiøs og har hele tiden hatt et klart mål om at dette skulle bli en artikkel som hun ønsket å få publisert. Hennes iver og faglige nysgjerrighet er imponerende. Hun har tilegnet seg fagkunnskap om problemstillingen på en eksemplarisk måte. Mari skriver godt engelsk og hun har en egen evne til å selv komme med konstruktive forslag på hvordan data/funn skal presenteres slik at det er lett å lese. Medforfatterne var imponert over hvor fort hun kunne komme med nye versjoner etter at de hadde kommentert faglig innhold/foreslått endringer/stilt spørsmål med hennes opprinnelige fremstilling. Det har vært en sann glede å få veilede/jobbe sammen med Mari.



## REFERANSER

1. Organization WH. Hypertension. World Health Organizaation.  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Published 2019.  
Accessed 06.01.2021, 2021.
2. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients.  
*Transpl Int*. 2011;24(6):523-533.
3. Budde K, Waiser J, Fritsche L, et al. Hypertension in patients after renal  
transplantation. *Transplantation Proceedings*. 1997;29(1):209-211.
4. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, et al. Kidney function and risk of  
cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT  
trial. *Am J Transplant*. 2012;12(9):2437-2445.
5. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence,  
treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United  
States. *The American Journal of Medicine*. 2003;115(4):291-297.
6. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, et al. Assessment and management of hypertension  
in transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1248-1260.
7. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial  
hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrology  
Dialysis Transplantation*. 2004;19(suppl\_3):iii62-iii66.
8. Aziz F, Clark D, Garg N, Mandelbrot D, Djamali A. Hypertension guidelines: How do  
they apply to kidney transplant recipients. *Transplantation Reviews*. 2018;32(4):225-  
233.
9. Midtvedt K, Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: are treatment  
guidelines emerging? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(7):1166-1169.
10. Weir MR. Blood pressure management in the kidney transplant recipient. *Advances in  
Chronic Kidney Disease*. 2004;11(2):172-183.
11. Kidney Disease Global Outcomes. *KDIGO 2012-Blood-Pressure-Guideline-  
English.pdf*>. 2012.
12. Nyreregister N. Norsk Nyreregister - Kvalitetsmål.  
[https://www.nephro.no/nnr/NNR%20kvalitetsmal\\_27-11-2017.pdf](https://www.nephro.no/nnr/NNR%20kvalitetsmal_27-11-2017.pdf) Published 2017.  
Accessed 06.01.21, 2021.
13. Åsberg A, Skrunes, Rannveig., m.fl. . Norsk Nyreregister - Årsrapport for 2019 med  
plan for forbedringstiltak. 2019.

14. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;43(6):1071-1081.
15. Ojo AO. Cardiovascular Complications After Renal Transplantation and Their Prevention. *Transplantation*. 2006;82(5).
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease*. . *Kidney inter., Suppl.*2012.
17. Åsberg A, Skrunes R, Vikse BE, et al. *Norsk Nyreregister årsrapport for 2018 med plan for forbedringstiltak*. 2019/10/01/ 2018.
18. Dobrowolski LC, Bemelman FJ, van Donselaar-van der Pant KA, Hoitsma AJ, ten Berge IJ, Krediet CT. Treatment efficacy of hypertension in kidney transplant recipients in the Netherlands. *Neth J Med*. 2014;72(5):258-263.
19. Ruzicka M, Quinn RR, McFarlane P, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(6):869-887.
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-3104.
21. Opelz G, Döhler B, Collaborative Transplant S. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant*. 2005;5(11):2725-2731.
22. Opelz G, Wujciak T, Ritz E, for the Collaborative Transplant S. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney International*. 1998;53(1):217-222.
23. Gustavsen MT, Midtvedt K, Lønning K, et al. Evaluation of tools for annual capture of adherence to immunosuppressive medications after renal transplantation – a single-centre open prospective trial. *Transplant International*. 2019;32(6):614-625.
24. Ho PM, Bryson Chris L, Rumsfeld John S. Medication Adherence. *Circulation*. 2009;119(23):3028-3035.
25. Bramley TJ, Nightengale BS, Frech-Tamas F, Gerbino PP. Relationship of Blood Pressure Control to Adherence With Antihypertensive Monotherapy in 13 Managed Care Organizations. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2006;12(3):239-245.

26. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a Pharmacy Care Program on Medication Adherence and Persistence, Blood Pressure, and Low-Density Lipoprotein CholesterolA Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2006;296(21):2563-2571.
27. Nöhre M, Schieffer E, Hanke A, et al. Obesity After Kidney Transplantation-Results of a KTx360°Substudy. *Front Psychiatry*. 2020;11:399-399.
28. Mallamaci F, Tripepi R, D'Arrigo G, et al. Long-term blood pressure monitoring by office and 24-h ambulatory blood pressure in renal transplant patients: a longitudinal study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;34(9):1558-1564.

BLOOD PRESSURE TREATMENT IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS –  
CAN WE IMPROVE?

Onsøyen Mari O.<sup>1</sup>, Midtvedt Karsten<sup>2</sup>, Reisæter Anna V.<sup>2,3</sup>, Aasarød Knut<sup>3,4</sup>, Waldum-Grevbo Bård<sup>3,5</sup>, Vikse Bjørn Egil<sup>3,6,9</sup>, Eriksen Bjørn Odvar<sup>3,7</sup>, Åsberg Anders<sup>2,3,8</sup>.

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

<sup>2</sup>Department of Transplantation Medicine, Oslo University Hospital-Rikshospitalet, Oslo, Norway

<sup>3</sup>Norwegian Renal Registry, Oslo University Hospital-Rikshospitalet, Oslo, Norway

<sup>4</sup>Division of Nephrology, Department of Medicine, St Olav University Hospital, Trondheim, Norway

<sup>5</sup>Department of Nephrology, Oslo University Hospital-Ullevål, Oslo, Norway

<sup>6</sup>Department of Medicine, Haugesund Hospital, Haugesund, Norway

<sup>7</sup>Metabolic and Renal Research Group, UiT The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

<sup>8</sup>Department of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Norway

<sup>9</sup>Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway

## ABSTRACT

### Background

Hypertension in kidney transplant (KTx) recipients is common, affecting both patient and graft survival. Annual data from the Norwegian Renal Registry reveal that fewer than 50% of adult (>18 years) KTx recipients reach target blood pressure (BP)  $\leq 130/80$  mmHg. The aim of this study was to identify the determinants of failure to achieve BP control.

**Methods:** In conjunction with the 2018 annual data reporting, additional questions were added for recipients with BP  $>130/80$  mmHg (treating physician's target BP for each patient, reasons for not achieving target, method of measurement).

**Results:** Annual forms were received from 98% (3,407/3,486) of KTx recipients, with 1,787 (52%) reporting a BP  $>130/80$  mmHg ("above-target" group). These recipients were older, mostly male, with higher BMI and serum creatinine levels ( $P < 0.05$ ) compared to patients with controlled hypertension ("on-target" group). Valid survey answers were available for 84% of the "above-target" group ( $Surv_{resp}$ ) with no significant demographic differences vs. non-responders ( $Surv_{nonresp}$ ). Among  $Surv_{resp}$  32% were under antihypertensive dose titration while dose-limiting side-effects were reported in 7%. Target BP was confirmed to 130/80 mmHg for 60% of  $Surv_{resp}$ . In recipients where the treating physician set target BP  $>130/80$  mmHg, 51% did not reach these individual targets. The number of antihypertensive drugs was significantly higher in the "above-target" group vs "on-target" group (mean  $2.1 \pm 1.2$  vs.  $1.8 \pm 1.3$ ) and 36% vs. 25% used  $\geq 3$  antihypertensive drugs ( $P < 0.05$ ). Automatic attended BP measurement was utilized by 51%.

**Conclusion:** In KTx recipients a higher BP target achievement seems possible, potentially in the range of 75-80%.

## INTRODUCTION

Kidney transplantation (KTx) is the preferred treatment for patients with kidney failure, leading to increased patient survival and improved quality of life compared to dialysis <sup>1-5</sup>.

Despite successful transplantation, cardiovascular (CV) disease remains the leading causes of increased mortality and the main non-immunological reason for graft loss <sup>6,7</sup>.

Post-transplant hypertension is common with a reported prevalence of 50-90% <sup>8-10</sup>, and an important risk factor for CV complications and reduced graft function <sup>11,12</sup>.

Observational studies by Opelz and Döhler reported a stepwise improvement in both graft and patient survival associated with lower blood pressure (BP) <sup>13</sup>. A similar tendency was reported for systolic BP by Carpenter *et al* who assessed the possible association between BP and CV-disease in a *post hoc* analysis of participants in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In Transplantation (FAVORIT) trial <sup>14</sup>. They found that each 20 mmHg increase in systolic BP was associated with a 32% increase in the risk of CV events.

A consensus on a specific blood pressure target for KTx recipients has, however, not been clearly specified <sup>15,16</sup>. Based on the available literature, the Norwegian Renal Registry (NRR) has adapted the Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) guideline blood pressure target of  $\leq 130/80$  mmHg for adult (>18 years) KTx recipients <sup>17</sup>. The NRR is a national medical quality registry designed to facilitate optimized treatment for all KTx recipients in Norway. The NRR has set the overall target of 80% of patients to achieve the guideline BP, accepting that some patients will not reach the BP target (drug side-effects, resistant hypertension, non-adherence).

Historically the target BP goal has been achieved by fewer than 50% of patients in the NRR (Figure 1) <sup>18</sup>. Therefore, in the 2018 return, a short survey focusing on recipients with  $BP > 130/80$  mmHg was distributed (Figure 2) along with the annual capture of individual data by the NRR. The aim of this project was to understand treatment decisions and determine the reasons for failure to achieve the BP target.

## MATERIAL AND METHODS

As a national medical registry, the NRR collects data on all KTx recipients in Norway on an annual basis. The NRR has complete coverage of all kidney transplants in Norway since the late 1960s and annual data has been collected since 1994. The annual reports are collected on paper forms and includes information regarding complications, current medication (e.g. immunosuppressive drugs, antihypertensives, antithrombotics), clinical chemistry, weight,

blood pressure and rejection episodes for each individual patient. Data from the last consultation of the year are reported to the registry by the treating physician. Blood pressure should be measured according to center practice, with the recommended value being mean of the second and third measurements following a 5-minute rest period. Proteinuria was defined as albumin to creatinine ratio (ACR) >30 mg/g and/or protein to creatinine ratio (PCR) >50 mg/g. In recent decades the response rate for annual data has been 96% to 98% and in conjunction with the capture of annual data for 2018, additional information was requested for recipients with a systolic BP >130 mmHg and/or diastolic BP >80 mmHg.

This was a quality assessment study for the NRR, approved by the hospital Data Protection Officer.

The survey

The survey, together with the annual forms, was distributed by mail to the reporting centres in January 2019. They were to be answered and returned by April 1<sup>st</sup> 2019. Survey questions are presented in Figure 2. The survey also included a free-text field for general comments.

Statistical analysis

Survey-information was tabulated and descriptive statistics were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26.0.0.1 (IBM Corp, Armonk, NY). A two-tailed p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Data are presented as mean and standard deviation (SD) or 95% confidence interval.

## RESULTS

By the end of 2018 there were a total of 3,486 adult (>18 years of age) KTx recipients alive with functioning grafts. The overall response rate in the 2018 annual return was 98% (3,407/3,486) (Figure 3). The population demographic and clinical characteristics are shown in Table 1. Fifty-two percent (1,787/3,407) of the recipients had a blood pressure >130/80 mmHg, representing the study population for which additional survey data was requested. The BP survey response rate was 84% (1,500/1,787) ( $Sur_{V_{resp}}$ ); the 287 recipients with BP >130/80 mmHg for whom no survey data were received are referred to as  $Sur_{V_{nonresp}}$ .

The “above-target” patients (n = 1,787) were significantly older, more often male, with higher BMI and serum-creatinine compared to the “on-target” patients (n = 1,620) (Table 1) and with

more recent transplants. As anticipated the “above-target” patients were prescribed higher number of antihypertensive agents and the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARBs) was greater than in the “on-target” group (Table 1). Diabetes prior to transplantation was present in 18% in the “above-target” group vs. 17% in the “on-target” group (Table 1). ACR and/or PCR was reported in 92% of patients; 17% of the entire cohort had proteinuria; 21% in the “above-target” group compared with 13% in the “on-target” group ( $P < 0.001$ ). Patients treated with ACEi/ARB were more likely to have proteinuria (21% vs. 14%,  $P < 0.001$ ) with the highest use being in the “above-target” group (23%). There were no significant demographical differences of importance for the development of hypertension between the  $Surv_{resp}$  vs.  $Surv_{nonresp}$  groups (Table 1).

Mean BP for the “above-target” group was  $140 \pm 13/82 \pm 9$  mmHg with systolic blood pressure ranging from 109-220 mmHg and diastolic from 49-118 mmHg. Elevated systolic and diastolic pressure ( $>130/>80$  mmHg) were present in 40% (603/1,500) (Table 2).

Individual blood pressure targets were reported for 94% (1,413/1,500) of the  $Surv_{resp}$  patients. In 60% (847/1,413) the treating physician reported 130/80 mmHg as the target BP. Some reported isolated lower systolic (4%) or diastolic (5%) target BP. The remaining 36% ( $n = 504$ ) reported a higher target BP, and 51% (256/504) of these patients did not reach this higher treatment target. The two main reasons given by treating physician reporting a higher individual BP target were side-effects from anti-hypertensive medication (27%) and postural hypertension (20%).

For 82% of the patients with a reported BP target (1,162/1,413) the treating physicians stated a lower individual target than the patients’ actual reading. One third of the  $Surv_{resp}$  patients (485/1,500) were under active antihypertensive dose titration (Table 2). In the  $Surv_{resp}$  patients not undergoing dose titration, the main reason for not intensifying the treatment was that the reported BP was not representative of the patient’s average BP during preceding year (28%, 427/1,500) and 24% (361/1,500) reported other causes; for 136 patients the physicians considered the patients BP as adequate (78 of these patients had a BP  $<135/85$  mmHg), 28 had comorbidities limiting treatment and 22 patients had “white coat” hypertension (Table 2). Postural hypotension (10%, 154/1,500), other side-effects of antihypertensive drugs (7%, 105/1,500) and non-adherence (4%, 62/1,500) were also reported as reasons for the decision not to up-titrate antihypertensive therapy.



On average, patients' in the  $Surv_{resp}$  group used 2.1 antihypertensive agents (Table 1): 75% (1,121/1,500) were on 1-3 antihypertensive drugs, 36% (538/1,500) used  $\geq 3$  agents and 9% (134/1,500) were not using any antihypertensive medication (Table 1).

Direct automatic measurement of BP was most frequently method of BP monitoring (51%, 773/1,500), while manual measurement was conducted by 31% (460/1,500). Automatic, non-attended measurement was performed by 10% (150/1,500) and ambulatory 24-hour BP was the main method reported by 3% (42/1,500).

The majority in the  $Surv_{resp}$  group were on triple immunosuppression with calcineurin inhibitors (CNI; tacrolimus or cyclosporine) (93%), mycophenolate (83%), and prednisolone (98%) (Table 1). Three agent immunosuppression including CNI was reported for 74% (1,196/1,620) of the "on-target" group and 70% (201/287) of the  $Surv_{nonresp}$  group. There were no statistically significant differences in immunosuppressive medication between the "on-target" and the "above-target" group. However, the usage of statins was somewhat higher in the "above-target" group; 74% (1,103/1,500) vs. 70% (1,132/1,620) ( $P = 0.015$ ).

Any CV complication, specified as myocardial infarction, stroke, coronary surgery, percutaneous coronary intervention or other heart surgery during the preceding year is part of the annual data reported to the NRR. In 2018 there were a total of 291 reported CV events; 11% (167/1,500) in the "above-target" group vs. 8% (124/1,620) in the "on-target" group ( $P = 0.077$ ) (Table 1).

## DISCUSSION

Our national registry survey on KTx recipients' shows that 52% did not reach BP target (set by the registry at  $\leq 130/80$  mmHg) in 2018. If one includes individualized BP targets reported in the survey the overall target achievement was 55% and excluding those under dose titration resulted in 63% achieving their target BP. Given that hypertension is an established risk factor for CV events and graft survival, it was surprising that only one-third of the "above-target" group were under active antihypertensive dose titration and 9% were actually not on any antihypertensive drugs.

The lack of randomised controlled trials of “optimal BP target” in KTx recipients was recognized by KDIGO when they set a BP target of  $\leq 130/\leq 80$  mmHg<sup>17</sup> and recommended lower target in patients with proteinuria. Data from publications focusing on post-transplant hypertension and registry data indicate that a minority of KTx recipients achieve the KDIGO BP target<sup>8,18,19</sup>. There are several other international hypertension guidelines advocating a more relaxed BP target for non-proteinuric patients with chronic kidney disease of  $< 140$  mmHg<sup>20,21</sup>. However, even with this target, 36% of our hypertensive KTx recipients had a systolic BP  $> 140$  mmHg raising the question why nephrologists involved in renal transplant management appear to settle for a higher-than-recommended BP for many patients? It is possible that treating physicians accept reaching either the systolic or the diastolic BP target level (if the other is fairly close) and, in support of this notion only 40% of patients who did not reach the BP goal failed to reach both systolic and diastolic goal.

The current study reveals that the recipients in the “above-target” group were significantly older ( $59 \pm 14$  vs  $57 \pm 15$  years,  $P < 0.05$ ), more likely to be male, with a higher BMI and serum-creatinine when compared to the “on-target” group. These are all traditional risk factors for the development of hypertension and confirm previous reports in transplant patients<sup>8,10,11</sup>. In 56% of cases the reporting physicians confirmed use of the NRR target BP  $\leq 130/\leq 80$  mmHg. In 36% of responses, the treating physician set a higher individual target BP than 130/80 mmHg, despite which 51% of their KTx recipients failed to reach the higher treatment target. Overall, 82% (1,162/1,413) of the  $Surv_{resp}$  group had a reported BP the treating physician considered “not acceptable”. Despite this, only one third of patients were under active antihypertensive dose up-titration and the mean number of antihypertensive drugs was only 2.1. Furthermore 9% of the “above-target” recipients did not receive any antihypertensive drug therapy. These data suggest that more KTx recipients may reach their BP target simply by increasing the prescription of antihypertensive medication.

In the  $Surv_{resp}$  group 30% (538/1,500) used  $\geq 3$  antihypertensive agents and are therefore classified as treatment resistant<sup>22,23</sup>. In this group the median age was 62 years (ranging from 20-85 years), 70% were male, the BMI was 28 (16-53) kg/m<sup>2</sup> and serum-creatinine level  $152 \pm 80$   $\mu$ mol/L. With regard to BP in the patients with resistant hypertension, 55% had a systolic BP  $\geq 140$  mmHg and 17% had a diastolic BP  $\geq 90$  mmHg. In this subgroup improved BP is, if possible, strongly recommended<sup>13,24</sup>. The reasons for not increasing antihypertensive therapy in the present study include in 24% (127/538) the statement that the measured blood pressure

was not representative for the patients' average BP, postural hypotension limiting dose escalation in 13% (72/538), limiting side effects in 10% (56/538) and poor adherence in 9% (20/538). Overall, these patients account for 16% of the survey population and provides an acceptable reason for setting the target for achieving BP target level of 80% of the total population, a strategy common in most published guidelines.

It is generally recognized that optimal BP control is more important than the use of a specific choice of antihypertensive drug-class<sup>8</sup>. In the registry we have information on the usage of ACEi or ARBs, drugs that have established nephron-protective and anti-proteinuric effects in non-transplant populations. In a KTx recipient, specifically in the early post-operative phase, the introduction of blockers of the renin-angiotensin system is often associated with a reduction in GFR which may be misinterpreted as a rejection episode, which may limit the use. However, in the maintenance phase following transplantation ACEi/ARBs are excellent anti-hypertensive drugs with few patient-reported side-effects. Overall, in our adult KTx study population the mean number of antihypertensive drugs was  $1.9 \pm 1.3$  with only 12% not requiring antihypertensive therapy. As expected, the  $Surv_{resp}$  were in need of significantly more antihypertensive drugs than the "on-target" group. Moreover, there was a higher prevalence of ACEi/ARB usage in the "above-target" group compared to the "on-target" group ( $P = 0.001$ ). Data were available on the presence, or absence of proteinuria (defined as  $ACR < 30$  and/or  $PCR > 50$ ) in 92% of the patient with 16% reporting the presence of proteinuria. There were significantly more patients with proteinuria in the "above-target" (21%) vs. "on-target" group (13%). The highest prevalence of treatment with an ACEi or an ARB was in the "above-target" group (23%) consistent with an active selection of these drug classes in patients with proteinuria. Unfortunately, the survey has no data on other antihypertensive drug classes.

In an attempt to optimise any drug treatment, identifying patients with adherence problems is important. In KTx recipients a degree of non-adherence towards immunosuppressive medication is reported to be in the range of 30-35% and similar findings are likely for antihypertensive medication<sup>25</sup>. Several factors can contribute to non-adherence; hypertension is asymptomatic and medication has side effects, low health literacy, polypharmacy, forgetfulness and poor physician-patient relationship (including the failure to consider non-adherence)<sup>26</sup>. Low adherence was however only reported for 4% in the  $Surv_{resp}$  group, which we believe reflects underreporting by the treating physicians. Adherence rates have a

tendency to fall when the number of drugs increase and higher adherence to antihypertensive medication has been associated with improved BP control <sup>27</sup>. Regular feedback, patient education, frequent clinic visits and medication reminder packaging has been shown to improve adherence <sup>26,28</sup>. By performing the survey, we increased the physicians' awareness on BP target and it will be of interest to see whether BP control is improved in future surveys. Our cross-sectional survey revealed that the "above-target" group, especially the treatment-resistant sub-group, had a significantly higher BMI than the "on-target" group. A recently published German study (KTx360°) evaluated pre-and post KTx body mass index (BMI) in 433 recipients <sup>29</sup>. In the present study 23% versus 19% had a BMI >30 kg/m<sup>2</sup> in the "above-target" and "on-target" groups, respectively ( $P = 0.014$ ). Non-pharmacological interventions such as diet, exercise and weight-reduction (if warranted) should always be part of post-transplant hypertension treatment. From a clinical perspective helping the overweight patient with a tailored intervention for weight loss may be even more effective than adding additional antihypertensive drugs.

In the survey, automatic witnessed BP measurement was registered for 51% while 31% was subjected to manual BP measurements. In only 10% of the patients the physician took the time to use automatic non-attended BP measurements. A recently published study by Mallamaci and D'Arrigo *et al* utilizing 24-hour ambulatory BP monitoring, found that "white coat hypertension" occurred in 12% and masked hypertension in 26% of their KTx patients <sup>30</sup>. However, only 3% of treating physicians had utilized this method of BP monitoring, this despite the fact that 28% of physicians reported that "measured BP is not representative for the patient's average blood pressure". This highlights the need for standardization of BP monitoring, specifically to compare registry outcomes.

The survey only detected a tendency towards more CV incidence in the hypertensive patients during the last year ( $P = 0.077$ ). If we merge CV incidents for the last 3 years, the rates are significantly lower in the "on-target" group (data not shown), supporting the case for intensified BP treatment.

Our study has several limitations. Blood pressure measurements were not standardized and reported only on one occasion. It is also a weakness that blood pressure data were reported by the treating physician and not blinded. There are no data on smoking, diet (e.g. sodium intake) or exercise habits. We only have limited information on the number of antihypertensive drugs

and usage of ACEi/ARB and there is limited information regarding the presence or treatment of hypertension prior to transplantation (collected since 2016). Information regarding the history of hypertension in deceased donors is also lacking, although there are data from living donors. Our transplant-population is predominant Caucasian and data may not be representative for patients of other ethnicities. There was also a very large difference between centers in actual BP target achievements ranging from 21% to 81% (data not shown). Currently the registry data cannot explain why the success of one center over another, but this shows the potential to improve target achievement. The major strength of our study is the annual capture of data from 98% of the total national population, with the added strength that all patients were transplanted at one center with uniform immunosuppressive protocols and CNI target trough levels during follow-up.

## CONCLUSION

In conclusion, our data suggest that in KTx recipients current BP control is sub-optimal, with potential for improved target achievement potentially in the range of 75-80%. Individualized blood pressure targets based on patient's comorbidities, age and other variables might be beneficial in some recipients, as may addressing the reasons for failure to up-titrate therapy and the standardization of BP monitoring.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to RN Kjersti Lønning, PhD at the Department of Transplantation Medicine, Oslo University Hospital, for valuable contribution during data collection. We also acknowledge the many nephrologists at the 26 different hospitals throughout Norway who each year submit annual data to the NRR. Without them this analysis could not have been performed.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

All the authors declare no conflict of interests.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

M.K. and Å.A. were involved in conceptualization. Å.A., M.K., O.M.O. were involved in data curation, statistical analysis, writing, review and editing. R.A.V., A.K., W-G.B., V.B.E. and E.B.O. were involved in review and editing. All authors have read and approved the final manuscript.

## FUNDING

None

## REFERENCES

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(23):1725-1730.
2. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clinical Kidney Journal*. 2018;11(1):108-122.
3. Lønning K, Heldal K, Bernklev T, et al. Improved Health-Related Quality of Life in Older Kidney Recipients 1 Year After Transplantation. *Transplantation Direct*. 2018;4(4).
4. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(4):945-951.
5. Bottomley MJ, Harden PN. Update on the long-term complications of renal transplantation. *British Medical Bulletin*. 2013;106(1):117-134.
6. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1997;12(8):1672-1679.
7. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transplant International*. 2015;28(1):10-21.
8. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1248-1260.
9. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2011;24(6):523-533.
10. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(suppl\_3):iii62-iii66.
11. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;43(6):1071-1081.
12. Ojo AO. Cardiovascular Complications After Renal Transplantation and Their Prevention. *Transplantation*. 2006;82(5).
13. Opelz G, Döhler B, Collaborative Transplant S. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant*. 2005;5(11):2725-2731.

14. Carpenter MA, John A, Weir MR, et al. BP, Cardiovascular Disease, and Death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(7):1554.
15. Aziz F, Clark D, Garg N, Mandelbrot D, Djamali A. Hypertension guidelines: How do they apply to kidney transplant recipients. *Transplantation Reviews*. 2018;32(4):225-233.
16. Midtvedt K, Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(7):1166-1169.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease*. . *Kidney inter., Suppl.*2012.
18. Åsberg A, Skrunes R, Vikse BE, et al. *Norsk Nyreregister årsrapport for 2018 med plan for forbedringstiltak*. 2019/10/01/ 2018.
19. Dobrowolski LC, Bemelman FJ, van Donselaar-van der Pant KA, Hoitsma AJ, ten Berge IJ, Krediet CT. Treatment efficacy of hypertension in kidney transplant recipients in the Netherlands. *Neth J Med*. 2014;72(5):258-263.
20. Ruzicka M, Quinn RR, McFarlane P, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(6):869-887.
21. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-3104.
22. Calhoun David A, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Circulation*. 2008;117(25):e510-e526.
23. Brook RT, RR. Treatment of resistant hypertension. In: Bakris GW, WB, ed. *UpToDate*.2020.
24. Opelz G, Wujciak T, Ritz E, for the Collaborative Transplant S. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney International*. 1998;53(1):217-222.
25. Gustavsen MT, Midtvedt K, Lønning K, et al. Evaluation of tools for annual capture of adherence to immunosuppressive medications after renal transplantation – a single-centre open prospective trial. *Transplant International*. 2019;32(6):614-625.



26. Ho PM, Bryson Chris L, Rumsfeld John S. Medication Adherence. *Circulation*. 2009;119(23):3028-3035.
27. Bramley TJ, Nightengale BS, Frech-Tamas F, Gerbino PP. Relationship of Blood Pressure Control to Adherence With Antihypertensive Monotherapy in 13 Managed Care Organizations. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2006;12(3):239-245.
28. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a Pharmacy Care Program on Medication Adherence and Persistence, Blood Pressure, and Low-Density Lipoprotein CholesterolA Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2006;296(21):2563-2571.
29. Nöhre M, Schieffer E, Hanke A, et al. Obesity After Kidney Transplantation-Results of a KTx360°Substudy. *Front Psychiatry*. 2020;11:399-399.
30. Mallamaci F, Tripepi R, D'Arrigo G, et al. Long-term blood pressure monitoring by office and 24-h ambulatory blood pressure in renal transplant patients: a longitudinal study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;34(9):1558-1564.

## TABLES

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of kidney transplant study population by the end of 2018. Data is presented as mean  $\pm$ SD and number (%).

Variable	All (n=3,407)	On-target (n=1,620)	Above-target (n=1,787)		P-value Surv <sub>resp</sub> vs. Surv <sub>nonresp</sub>	P-value On-target vs. Surv <sub>resp</sub>
			Surv <sub>resp</sub>	Surv <sub>nonresp</sub>		
			(n=1,500)	(n=287)		
Age (years)	58 $\pm$ 14	57 $\pm$ 15	59 $\pm$ 14	59 $\pm$ 14	0.70	0.008
Male gender	2,185 (64)	1,009 (62)	988 (66)	188 (66)	0.91	0.03
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 $\pm$ 5	26 $\pm$ 5	27 $\pm$ 5	27 $\pm$ 5	0.99	0.001
Years after Tx	10.4 $\pm$ 8.1	10.8 $\pm$ 8.5	9.9 $\pm$ 8.0	10.4 $\pm$ 8.1	0.36	0.002
Immunosuppression						
Tacrolimus	2,117 (62)	998 (62)	948 (63)	171 (60)	0.25	0.54
Cyclosporine A	1,029 (30)	490 (30)	449 (30)	90 (31)	0.63	0.96
Mycophenolate	2,769 (81)	1,311 (81)	1,238 (83)	220 (77)	0.03	0.62
Prednisolone	3,342 (98)	1,594 (98)	1,467 (98)	281 (98)	0.91	0.22
Other*	457 (13)	222 (14)	183 (12)	52 (18)	0.15	0.21
Antihypertensives	1.9 $\pm$ 1.3	1.8 $\pm$ 1.3	2.1 $\pm$ 1.2	2.0 $\pm$ 1.3	0.30	<0.001
0	417 (12)	256 (16)	134 (9)	27 (9)	0.80	<0.001
1	891 (26)	454 (28)	359 (24)	78 (27)	0.26	0.02
2	896 (26)	395 (24)	418 (28)	83 (30)	0.72	0.02
3	674 (20)	275 (17)	344 (23)	55 (19)	0.14	<0.001
$\geq$ 4	369 (11)	139 (9)	194 (13)	36 (12)	0.86	<0.001
Missing	160 (5)	101 (6)	51 (3)	8 (3)		
ACEi/ARB	1,450 (43)	640 (40)	694 (46)	116 (40)	0.08	0.001
P-creat ( $\mu$ mol/L)	130 $\pm$ 63	126 $\pm$ 58	135 $\pm$ 68	131 $\pm$ 66	0.38	<0.001
Proteinuria <sup>§</sup>	537 (17)	195 (13)	289 (21)	53 (20)	0.85	<0.001
Missing	282 (8)	144 (9)	112 (7)	26 (9)		
Complications**	291 (9)	124 (8)	162 (11)	5 (2)	<0.001	0.08

*Abbreviations:* Surv<sub>resp</sub>; survey responders for above-target group, Surv<sub>nonresp</sub>; survey non-responders for above-target group, Tx; transplantation, ACEi; Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB; Angiotensin receptor blocker, P-creat; plasma creatinine

\*Other immunosuppression: azathioprine, everolimus, mTOR, belatacept

\*\* Complications= myocardial infarction, stroke, coronary surgery/PCI, other heart surgery

§Proteinuria defined as albumin to creatinine ratio (ACR) >30 mg/g and/or protein to creatinine ratio (PCR) > 50 mg/g.

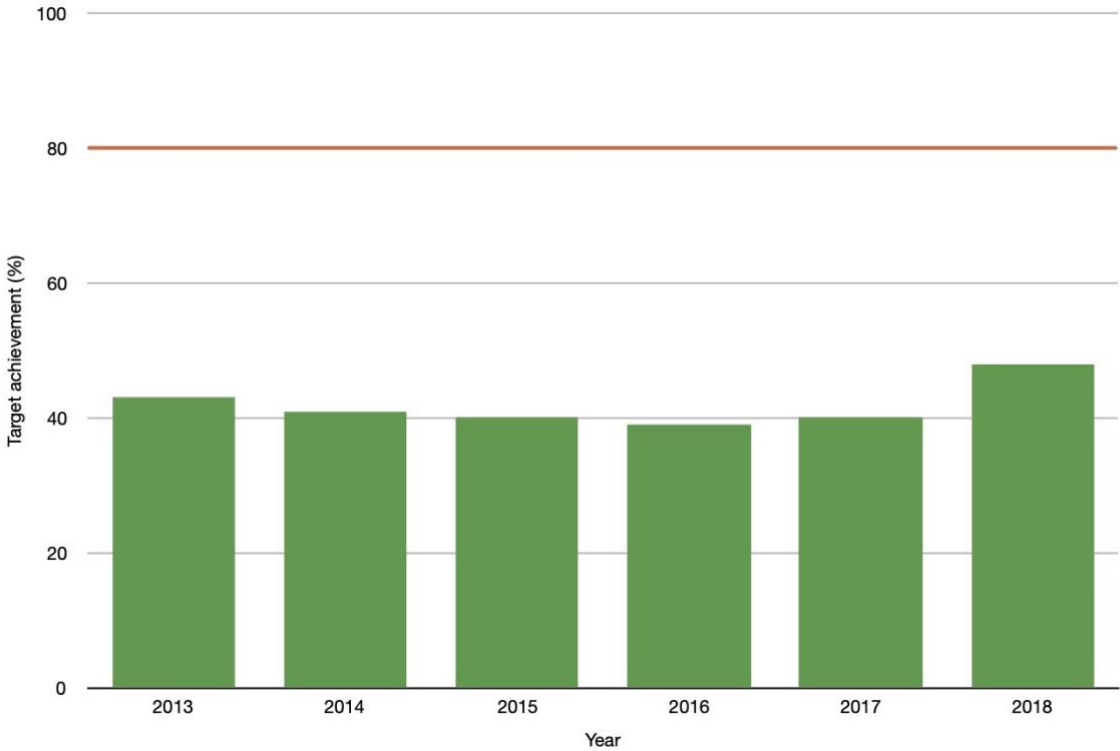
**Table 2.** Survey results on measured blood pressure, method of measurement, antihypertensive dose titration and cause of no antihypertensive dose titration in the above-target group with survey response (Surv<sub>resp</sub>). Data is presented as range, mean  $\pm$ SD and number (%).

<b>Survey variable</b>	<b>Surv<sub>resp</sub> (n=1,500)</b>
<i>Measured blood pressure:</i>	
Systolic blood pressure (mmHg)	109-220 mmHg (139.8 $\pm$ 13.0)
Diastolic blood pressure (mmHg)	49-118 mmHg (82.2 $\pm$ 9.2)
Elevated systolic and diastolic blood pressure*	603 (40)
Isolated elevated systolic blood pressure*	565 (38)
Isolated elevated diastolic blood pressure*	329 (22)
<i>Method of blood pressure measurement:</i>	
Manual	460 (31)
Automatic attended	773 (51)
Automatic non-attended	150 (10)
24-hour ambulatory	42 (3)
Missing	75 (5)
<i>Antihypertensive dose titration:</i>	
Yes	485 (32)
No	981 (65)
Missing	34 (2)
<i>Cause for no antihypertensive dose titration:</i>	
Registered blood pressure not representative	427 (28)
Adherence	62 (4)
Side effects	105 (7)
Postural hypotension	154 (10)
Other	361 (24)

*Abbreviations:* Surv<sub>resp</sub>; Survey responders for hypertensive patients (n=1,500) \*According to guidelines  $\leq$ 130/80 mmHg.

FIGURES

Figure 1. Kidney transplant recipients in the Norwegian Renal Registry with blood pressure  $\leq 130/80$  mmHg by reporting year.



**Figure 2.** The survey issued by the Norwegian Renal Registry which should be answered for patients with a measured systolic blood pressure >130 mmHg and/or a diastolic blood pressure >80 mmHg.

**What is, in your clinical assessment, the patient's target blood pressure?**

...../..... mmHg

**Is medication under increasement?**

Yes

No

**If registered blood pressure is above your clinical assessment of target blood pressure, what are the reason(s) for no further increase in medication? (choose one or more of the following options)**

registered blood pressure is not representative for the patients average blood pressure level

trouble with adherence/compliance

sideeffects of antyhypertensives

postural hypotension

other cause:.....

**Method of measurement**

Manually

Automatic       attended       nonattended

24h

**Comment:** .....

**Figure 3.** Flow-chart over the submission of annual data from adult (>18 years) kidney transplant recipients to the Norwegian Renal Registry and survey response in 2018.

