

Neue Blutdruckzielwerte?

Hypertoniebehandlung nach SPRINT

Die Richtlinien für die Diagnostik und Behandlung des hohen Blutdruckes der Schweizerischen Hypertonie-Gesellschaft empfehlen derzeit für die meisten Patienten einen Zielblutdruck von $<140/90$ mmHg. Bei Diabetikern wird eine etwas strengere Kontrolle empfohlen (Zielblutdruck $<140/85$ mmHg), bei vor allem (hoch-)betagten Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie dagegen ein Zielblutdruck <150 mmHg systolisch. Nach wie vor ist aber die Frage, wie weit der Blutdruck im Sinne einer optimalen Risikoreduktion gesenkt werden soll, nicht abschliessend beantwortet.



Les lignes directrices pour le diagnostic et le traitement de l'hypertension artérielle de la Société Suisse d'Hypertension recommandent actuellement pour la plupart des patients une valeur cible pour la pression artérielle de $<140/90$ mmHg. Chez les patients diabétiques un contrôle un peu plus stricte est recommandé (pression artérielle cible $<140/85$ mmHg); cependant en particulier chez les patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée, une pression artérielle cible <150 mmHg est recommandée. Cependant, comme auparavant la question de savoir jusqu'où la pression artérielle doit être abaissée dans le sens d'une réduction optimale du risque, n'a pas de réponse concluante.

Diese Diskussion wurde durch die Publikation des durch das National Institute of Health, USA, finanzierten Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) im vergangenen Jahr erneut befeuert (2,3). Insbesondere die Schlussfolgerung der Autoren von SPRINT, dass ein Zielblutdruck von unter 120 mmHg verglichen mit einem von unter 140 mmHg bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, aber ohne Diabetes oder einer Anamnese von Schlaganfall zu weniger Todesfällen und zu weniger tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen führte, aber auch mit höheren Raten an unerwünschten Nebenwirkungen in der Gruppe mit intensivierter Therapie assoziiert war (3), löste eine breite und zum Teil sehr kontrovers geführte Diskussion darüber aus, ob die Blutdruckzielwerte revidiert werden müssen.

Die SPRINT-Studie (2, 3)

SPRINT schloss 9361 Patienten ein, welche die folgenden Kriterien erfüllen mussten:

- ▶ Alter ≥ 50 Jahre (ohne Obergrenze),
- ▶ systolischer Blutdruck von 130 - 180 mmHg, sowie
- ▶ mindestens ein weiterer Risikofaktor (bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, bekannte chronische Nierenerkrankung (eGFR < 60 ml/min), kardiovaskuläres 10-Jahres Risiko nach Framingham $\geq 15\%$, Alter ≥ 75 Jahre)



PD Dr. med. Thomas Dieterle
Liestal

Die Ausschlusskriterien umfassten u. a.

- ▶ Diabetes mellitus
- ▶ Stroke in der Anamnese
- ▶ Bestimmte Nierenerkrankungen (polyzystische Nierenerkrankung, immunsuppressiv behandelte Glomerulonephritis), schwer eingeschränkte Nierenfunktion, terminale Niereninsuffizienz
- ▶ Kardiovaskuläre Ereignisse oder Eingriffe während der letzten 3 Monate
- ▶ Symptomatische Herzinsuffizienz während der letzten 6 Monate, LVEF $< 35\%$
- ▶ Erkrankungen mit einer Lebenserwartung unter 3 Jahren, Krebserkrankungen während der letzten 2 Jahre
- ▶ Faktoren, welche die Adherence negativ beeinflussen können, z.B. Demenz oder die Unterbringung in einem Pflegeheim

Die Patienten wurden randomisiert jeweils einer Therapiegruppe mit systolischem Zielblutdruck <140 mmHg oder <120 mmHg zugeteilt. Der primäre Endpunkt war das erste Auftreten eines Herzinfarktes, akuten Koronarsyndroms, Schlaganfalls, einer Herzinsuffizienz oder Tod infolge einer kardiovaskulären Erkrankung. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtsterblichkeit, Abnahme der Nierenfunktion, Dialysepflichtigkeit, Auftreten von Demenz, Verschlechterung der kognitiven Funktion und das Auftreten einer ischämischen Kleingefässerkrankung des zentralen Nervensystems.

Patienten in der Gruppe mit Zielblutdruck <120 mmHg wurden nach einem standardisierten Verfahren behandelt, wobei mit wenigen Ausnahmen bereits initial Kombinationen von zwei oder drei verschiedenen Blutdrucksenkern (ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker, Calcium-Antagonist und Diuretikum) verordnet wurden, die dann mit weiteren Antihypertensiva ergänzt werden konnten.

Resultate der SPRINT-Studie (3)

Das mittlere Alter der Patienten bei Einschluss in die Studie betrug 67.9 Jahre, der mittlere systolische Blutdruck 139.7 mmHg. 90.6% der Patienten waren bei Studieneinschluss bereits antihypertensiv behandelt. SPRINT wurde im September 2015 nach

einem mittleren Follow-Up von 3.26 Jahren vorzeitig abgebrochen, da der primäre Endpunkt in der Gruppe mit Zielblutdruck <120 mmHg gegenüber der Gruppe mit Zielblutdruck <140 mmHg um 25% reduziert wurde (3). Auch die sekundären Endpunkte Herzinsuffizienz (-38%), kardiovaskulärer Tod (-43%), Gesamtsterblichkeit (-27%) traten in der Therapiegruppe mit Zielblutdruck <120 mmHg signifikant seltener auf. Der systolische Blutdruck in der Standardtherapiegruppe betrug zu diesem Zeitpunkt 134.6 mmHg und in der Gruppe mit intensivierter Therapie 121.5 mmHg.

Allerdings war die intensive Blutdrucksenkung auch mit mehr, zum Teil schwerwiegenden, Nebenwirkungen assoziiert. So traten in der intensiven Therapiegruppe Hypotonien, Synkopen und Elektrolytstörungen, akute Nierenschädigungen bzw. ein akutes Nierenversagen zwar insgesamt selten, aber doch signifikant häufiger auf als in der Standardtherapiegruppe.

Auch eine Subanalyse der über 75-jährigen Studienteilnehmer zeigte in der intensiviert behandelten Patientengruppe eine hochsignifikante Verringerung des primären Endpunktes um 34% sowie eine Verringerung der Todesfälle um 33%.

Insgesamt legen die Ergebnisse von SPRINT damit auf den ersten Blick nahe, dass – entgegen der Vorgaben der aktuellen Leitlinien – durch eine strikte Blutdruckeinstellung mit einem Zielwert von <120 mmHg systolisch bei den meisten Hypertonikern eine deutliche Verbesserung der Prognose erreicht werden kann. Damit stellt sich natürlich auch die Frage, ob die aktuell gültigen Blutdruckzielwerte noch zu rechtfertigen sind oder ob sie nach unten korrigiert werden müssen.

Konsequenzen aus SPRINT? Oder: Wie weit sollte der Blutdruck gesenkt werden?

Zur Beantwortung dieser Frage ist es wichtig, zunächst einen Blick auf die in SPRINT verwendete Methode der Blutdruckmessung zu werfen. Während in der Hauptpublikation der Blutdruck als Mittelwerte aus drei konsekutiven Praxismessungen mit einem validierten automatischen Blutdruckmessgerät in ruhiger Umgebung definiert wurde, stellte sich später heraus, dass die Messung des Blutdruckes in SPRINT ohne Anwesenheit eines Arztes oder einer Pflegeperson mit einem Blutdruckmessgerät, welches auf eine fünfminütige Wartezeit vor der ersten Messung programmiert war, durchgeführt worden war (4). Nun konnte in diversen Studien gezeigt werden, dass Blutdruckwerte, die mit einem solchen

Blutdruckzielwerte nach den Richtlinien der Schweizerischen Hypertonie-Gesellschaft (1)	
TAB. 1	
Patientengruppe	Blutdruckzielwert
Generell	<140/90 mmHg
Diabetiker und Nierenpatienten	<140/85 mmHg
Isolierte systolische Hypertonie*	<150 mmHg
* gilt auch für Betagte bei fehlender Orthostase	

Verfahren gemessen werden, um bis zu 20 mmHg unter denen liegen könne, welche mit der konventionellen und in den nationalen und internationalen Richtlinien empfohlenen Methode gemessen werden (5, 6). Damit sind die in SPRINT gemessenen Blutdruckwerte nicht direkt mit denen aus anderen Studien vergleichbar.

Darüber hinaus ist es wichtig, sich vor Augen zu halten, dass der Vergleich einer Standardtherapie mit einer intensivierten blutdrucksenkenden Therapie in ähnlichen Studien bei Hochrisikopatienten mit Diabetes (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD BP, 7) bzw. Schlaganfall in der Anamnese (SPS-3, 8), aber auch bei Patienten mit intermediärem Risiko (Heart Outcomes Prevention Evaluation, HOPE-3, 9) keine Unterschiede bzgl. Risikoreduktion gezeigt hatten. In ACCORD BP wurde beispielsweise im Vergleich eines Zielblutdruckes von <120 mmHg vs. <140 mmHg in der Standardtherapiegruppe ein Blutdruck von 133.5 mmHg und in der Gruppe mit intensivierter Therapie ein Blutdruck von 119.3 mmHg erreicht. Dies war jedoch nicht mit einer Reduktion des primären Endpunktes bestehend aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod assoziiert (7).

In SPS-3 wurden Patienten mit MRI-definierten symptomatischen lakunären Infarkten zu einer blutdrucksenkenden Therapie mit einem Zielwert von 130–149 mmHg bzw. <130 mmHg randomisiert. Erreicht wurden Blutdruckwerte von 138 mmHg bzw. 127 mmHg. Im primären Endpunkt Stroke zeigten sich allerdings keine signifikanten Unterschiede, lediglich die Inzidenz von intracerebralen Blutungen war in der Gruppe mit niedrigerem Zielblutdruck reduziert (8).

Auch in HOPE-3 konnte bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck <160 mmHg, Alter ≥ 55 Jahren für Männer und ≥ 65 Jah-

Take-Home Message

- ◆ Die Absenkung des systolischen Blutdrucks auf <120 mmHg (oszillometrisch gemessen) verringerte in der SPRINT Studie die Mortalität und die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse
- ◆ In SPRINT waren die folgenden Patienten ausgeschlossen: Patienten mit Diabetes, symptomatischer Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder Proteinurie (≥600 mg/Tag Albumin)
- ◆ Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) hatte die intensive Behandlung keinen Einfluss auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung
- ◆ Patienten ohne Niereninsuffizienz zu Therapiebeginn entwickelten aber unter der Blutdrucksenkung häufiger eine Niereninsuffizienz (3,8 vs. 1,1%)

Messages à retenir

- ◆ L'abaissement de la pression artérielle systolique à <120 mmHg (mesure oscillométrique) a diminué dans l'étude SPRINT, la mortalité et le nombre d'événements cardiovasculaires
- ◆ En SPRINT les patients suivants ont été exclus: les patients atteints de diabète, d'insuffisance cardiaque symptomatique, d'accident vasculaire cérébral ou d'une protéinurie (≥600 mg albumine/jour)
- ◆ Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) le traitement intensif n'avait aucune influence sur la progression de la maladie rénale
- ◆ Les patients sans insuffisance rénale au début du traitement ont souvent développé une insuffisance rénale par la réduction de la pression artérielle (3,8 vs. 1,1%).

ren für Frauen und einem kardiovaskulären Risikofaktor (bzw. Alter ≥ 60 Jahre bei Frauen und zwei kardiovaskulären Risikofaktoren) kein Vorteil einer Blutdrucksenkung gezeigt werden. Bei Ausgangsblutdruckwerten von 137.9 mmHg in der Placebo- und 138.2 mmHg in der Gruppe mit aktiver Behandlung wurden Blutdruckwerte von 133.9 mmHg bzw. 128.2 mmHg erreicht. Dies war jedoch weder mit einer signifikanten Reduktion des primären Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Stroke noch mit einer Reduktion der sekundären Endpunkte assoziiert (9).

Schlussfolgerung

Aus den angegebenen Gründen – Blutdruckmessungen in SPRINT, unterschiedliche Ergebnisse und Limitationen der verfügbaren Studien zur Blutdrucksenkung < 130 mmHg bzw. < 120 mmHg, geringe absolute Risikoreduktion bei gleichzeitig möglicher Zunahme von Nebenwirkungen – scheint es daher noch zu früh, um eine Änderung der aktuellen Blutdruckzielwerte zu rechtfertigen. Darüber hinaus sind trotz der in SPRINT beobachteten signifikanten Reduktion des primären Endpunktes, insbesondere der Mortalität, wichtige Fragen mit den bisher publizierten Daten noch nicht beantwortet (10), so z. B.:

- ▶ Sind die in SPRINT durchgeführten Blutdruckmessungen auf Praxisverhältnisse übertragbar?
- ▶ Profitieren alle Patientengruppen gleichermaßen von einer strikten Blutdruckeinstellung oder haben bestimmte Patientengruppen möglicherweise keinen Effekt oder erhöht sich das kardiovaskuläre Risiko sogar?
- ▶ Wie weit darf der diastolische Blutdruck gesenkt werden?
- ▶ Wie ist die Verträglichkeit und das Kosten-/Nutzen-Verhältnis einer strikten Blutdruckeinstellung zu bewerten?

Bevor diese wichtigen Fragen hinsichtlich Blutdrucksenkung auf tiefere Zielwerte nicht ausreichend beantwortet sind, sollte daher

weiterhin nach den aktuell gültigen nationalen und internationalen Richtlinien (Tabelle 1) verfahren werden.

PD Dr. med. Thomas Dieterle

Medizinische Universitätsklinik Kantonsspital Baselland
Rheinstrasse 26, 4410 Liestal
thomas.dieterle@ksbl.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. <http://www.swisshypertension.ch/guidelines.htm> (Letzter Zugriff: 31.10.2016)
2. Ambrosius WT et al., The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clin Trials* 2014; 11: 532-546.
3. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
4. Kjeldsen SE et al. Unattended blood pressure measurement in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. Implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension* 2016; 67: 808-812.
5. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010; 55: 195-200.
6. Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, Karnosová P, Hronová M, Mayer O Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press*. <http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2015.1134086>.
7. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585.
8. SPS3 Study Group. Blood pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomized trial. *Lancet* 2013; 382: 507-515.
9. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2016; 374: 2009-2020.
10. Burnier M et al. Die SPRINT-Studie. Neue Ziele für die Behandlung von Bluthochdruck? *Swiss Medical Forum* 2016; 16: 263-265.