



AUS DEM NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Blutdruckzielwerte für die Hypertoniebehandlung

SPRINT versus Cochrane und die Rolle der Blutdruckmessung

VON PROF. DR. INGRID MÜHLHAUSER IM AUFTRAG DES NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E. V.
(WWW.EBM-NETZWERK.DE)

D

Die Pressemeldung zum Abschlussbericht der SPRINT-Studie lässt keine Zweifel. Demnach hätte ein „aggressives Blutdruckmanagement“ mit systolischen Zielwerten von unter 120 mmHg „dramatische Effekte“. Im Vergleich zu systolischen Zielwerten von unter 140 mmHg würde nicht nur das Risiko für Herzerkrankungen, Schlaganfälle und die kardiovaskuläre Mortalität gesenkt, sondern auch die Lebenserwartung verlängert (1).

Wegen Überlegenheit der Intervention mit den tieferen Blutdruckzielwerten war die SPRINT-Studie nach 3,3 Jahren vorzeitig abgebrochen worden. Ursprünglich sollte sie 6 Jahre laufen. Die Hauptergebnisse von SPRINT wurden bereits 2015 im renommierten *New England Journal of Medicine* (NEJM) publiziert. Das NEJM veröffentlicht nun einen abschließenden Bericht

mit ergänzenden Analysen (2). Die ursprünglichen Kernaussagen von SPRINT ändern sich damit kaum. Tabelle 1 präsentiert einige wesentliche Ergebnisse aus der aktuellen Publikation. Entgegen der Pressemeldung (1) sind die Effekte auf Schlaganfälle allerdings nicht signifikant.

Die SPRINT-Studie wird seit ihrer Erstveröffentlichung intensiv diskutiert. Und die Diskussion dürfte nicht zu Ende sein, zumal ein Cochrane Review, der die SPRINT-Studie einschließt, zu anderen Schlussfolgerungen kommt (3). Tabelle 2 zeigt eine deutsche Übersetzung der Zusammenfassung der Ergebnisse des Cochrane Reviews. Nach Cochrane gibt es zwischen Standardzielwerten und niedrigeren Zielwerten keine Unterschiede in der Gesamtsterblichkeit, der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtheit der schweren adversen Ereignisse (sie schließen die kardiovaskulären Endpunkte mit ein). Die Gesamtheit der schweren adversen Ereignisse war auch in der SPRINT-Studie nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (Tabelle 1). Zumindest teilweise ist dies der Zunahme an schweren adversen Ereignissen geschuldet, die als typische unerwünschte Nebenwirkungen einer intensiven Blutdrucksenkung gelten (Tabelle 2 auf Seite 25). In SPRINT sind Hypotonien, Elektrolytstörungen und akute Nierenschädigungen/akutes Nierenversagen unter intensiver Blutdrucksenkung signifikant häufiger als unter Standardzielwerten (Tabelle 1). →

**TABELLE 1:
SPRINT-STUDIE**

Endauswertung für Studienphase (vorzeitiger Abbruch nach median 3,33 Jahren)
(übersetzt und leicht modifiziert nach Tabellen 1 und 3 aus Referenz 2)

	Ziel SBP <120 mmHg N=4678	Ziel SBP <140 mmHg N=4683	Hazard Ratio (95% CI)
Primärer kombinierter Endpunkt*	264 (5,6%)	354 (7,6%)	0.73 (0.63–0.86)
Sekundäre Endpunkte			
Myokardinfarkt	102 (2,2%)	140 (3,0%)	0.72 (0.56–0.93)
Akutes Koronarsyndrom	41 (0,9%)	42 (0,9%)	1.02 (0.66–1.57)
Schlaganfall	69 (1,5%)	78 (1,7%)	0.89 (0.64–1.23)
Herzversagen	68 (1,5%)	106 (2,3%)	0.63 (0.46–0.86)
Kardiovaskulärer Tod	41 (0,9%)	71 (1,5%)	0.58 (0.39–0.84)
Tod (alle Todesursachen)	163 (3,5%)	215 (4,6%)	0.75 (0.61–0.92)
Primärer Endpunkt oder Tod	370 (7,9%)	474 (10,1%)	0.77 (0.67–0.88)
Schwere adverse Ereignisse**			
Gesamt Ereignisse	1799 (38,5%)	1742 (37,2%)	1,04 (0,97–1,11)
Hypotonie	99 (2,1%)	58 (1,2%)	1,71 (1,24–2,38)
Synkope	97 (2,1%)	73 (1,6%)	1,33 (0,98–1,81)
Elektrolytstörung	138 (2,9%)	104 (2,2%)	1,33 (1,03–1,72)
Akute Nierenschädigung oder akutes Nierenversagen	193 (4,1%)	115 (2,5%)	1,69 (1,34–2,13)
Studienteilnehmer ohne chronische Niereninsuffizienz	N=3332	N=3345	
≥30% Reduktion der eGFR	148 (4,4%)	41 (1,2%)	3,67 (2,62–5,26)
Inzidente Albuminurie	142 (4,3%)	184 (5,5%)	0,77 (0,62–0,96)

* Erstmaliges Auftreten von Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom ohne Infarkt, Schlaganfall, akute dekompensierte Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod.

** Ein schweres adverses Ereignis war definiert als Ereignis, das zum Tod führte oder lebensbedrohlich war, das zu einer signifikanten oder bleibenden Beeinträchtigung führte oder zu einem Krankenhausaufenthalt oder diesen verlängerte oder ein bedeutsames medizinisches Ereignis, das die Untersucher als ein substanzziel-

les Risiko oder Schaden für den Studienteilnehmer bewertet haben, einschließlich der durch die Intervention zu vermeidenden Endpunkte.

SBP: systolischer Blutdruck; **Hazard Ratio:** relatives Risiko unter Berücksichtigung unterschiedlicher Beobachtungszeiten; wenn das 95% CI die 1,00 einschließt, ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant.



→ Auch wenn die Pressemeldung zu SPRINT von dramatischen Effekten spricht, sind die absoluten Unterschiede zwischen den Gruppen eher gering, egal ob statistisch eindeutig oder grenzwertig signifikant. Der größte positive Effekt in der SPRINT-Studie betrifft den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt mit einer Differenz von 2% über die Studiendauer von 3,3 Jahren (Tabelle 1). Der Cochrane Review findet den deutlichsten Effekt für die schweren adversen Nebenwirkungen mit einer Zunahme um absolut 3% über den Zeitraum von 3,7 Jahren (Tabelle 2).

DIE BLUTDRUCKMESSUNG ALS ACHILLESFERSE

Die SPRINT-Studie ist vor allem wegen der Methode der Blutdruckmessung kritisiert worden. Der Blutdruck wurde nach einer fünfminütigen Ruhephase drei Mal mit einem automatischen Gerät gemessen. Zudem sollte dies ohne Anwesenheit eines Arztes erfolgen, um den sogenannten Weißkitteleffekt zu vermeiden (2). Auf diese Weise werden deutlich niedrigere Messwerte erzielt als unter üblichen Praxisbedingungen. Unterschiedliche Blutdruckmessverfahren gelten als Hauptursache für die diskrepanten Ergebnisse der SPRINT-Studie. Das *arznei-telegramm* hat die Kontroverse um die Blutdruckmessung in SPRINT aufgearbeitet (4). Die Schlussfolgerung scheint gerechtfertigt, dass in der SPRINT-Studie die Kontrollgruppe wegen nicht vergleichbarer, ungewöhnlich niedrig gemessener Blutdruckwerte letztlich unzureichend behandelt wurde. SPRINT würde demnach lediglich den bereits etablierten Nutzen der Senkung des systolischen Blutdrucks auf Zielwerte von unter 140 mmHg (nach konventionellen Blutdruckmessverfahren) bestätigen.

EBM UND DIE PERSPEKTIVE DER PATIENTEN

An die Patienten richtet die Studienleiterin von SPRINT, Professorin Cora E. Lewis, folgende Empfehlung:

“The take-home message from SPRINT is to talk to your doctor about your blood pressure to determine a good goal for you based on your overall cardiovascular disease risk. Then work with your doctor to achieve that goal.” (1)

Diese Forderung deckt sich mit den Anliegen der Evidenzbasierten Medizin (EbM). Bei präventiven Maßnahmen soll das individuelle kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt und die Patienten in die Entscheidungen im Sinne des informed shared decision making (ISDM) einbezogen werden. Voraussetzung wären korrekt durchgeführte Blutdruckmessungen in den Arztpraxen, die Schulung der Patienten in der Selbstmessung mit Anleitung zum Selbstmanagement (5) sowie die Umsetzung des Konzepts des ISDM (6,7).

Aktuell erfolgt in den Arztpraxen die Blutdruckmessung häufig nicht nach den Kriterien für eine standardisierte Messung. Auch ein strukturiertes Training der Patienten wird selten angeboten. Der Neglect einer korrekten Blutdruckmessung manifestiert sich ganz besonders in der medialen Darstellung. Sowohl auf Abbildungen in Printmedien als auch in Fernsehbeiträgen finden sich Beispiele einer krassen Missachtung der Vorgaben für eine verlässliche Blutdruckmessung. Im Extremfall platziert der Arzt die Blutdruckmanschette und sogar das Stethoskop über die Oberarmbekleidung des Patienten (beispielsweise: ARD-Fernsehsendung *PlusMinus* vom 25. September 2019; Thema Focus-Listen).

Die Umsetzung von ISDM bedarf eines zumindest basalen Verständnisses von Risikoinformationen (6,7). Langfristige Adhärenz zu den gemeinsam zwischen Arzt und Patient vereinbarten Behandlungszielen und Therapieverfahren erfordert zudem Aufklärung der Patienten zum persönlichen kardiovaskulären Risiko sowie den Vor- und Nachteilen der blutdrucksenkenden medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen. Strukturierte →

TABELLE 2:
COCHRANE REVIEW (REF. 3)

Niedrigere Zielwerte für den Blutdruck (BP) im Vergleich zu Standard BP-Zielwerten ($\leq 140/\leq 90$ mmHg) bei Erwachsenen mit Hypertonie im ambulanten Bereich.
Zusammenfassung der Ergebnisse aus 11 RCTs (übersetzt und leicht modifiziert).

Ergebnisse	Relativer Effekt (95% CI)	Erwarteter absoluter Effekt* (95% CI)			Qualität der Evidenz (GRADE)	Was geschieht
		Studien- gruppe Standard BP Ziel- werte	Studien- gruppe niedri- gere BP Zielwerte	Differenz		
Gesamtmortalität Beobachtungszeit- raum: Mittel 3,7 Jahre N=38.688 (11 RCTs)	RR 0,95 (0,86 bis 1,05)	4,2%	4,0% (3,6 bis 4,4)	0,2% weniger (0,6 weniger bis 0,2 mehr)	++++ HOCH	Niedrigere BP Zielwerte reduzieren nicht die Mortalität.
Gesamtzahl der schwerwiegenden adversen Ereignisse N=18.165 (6 RCTs)	RR 1,04 (0,99 bis 1,08)	29,1%	30,3% (28,8 bis 31,4)	1,2% mehr (0,3 weniger bis 2,3 mehr)	+++ MODERAT (1)	Niedrigere BP Zielwerte reduzieren nicht die Gesamtzahl der schwerwiegenden adversen Ereignisse.
Myokardinfarkt N=38.198 (8 RCTs)	RR 0,84 (0,73 bis 0,96)	2,5%	2,1% (1,9 bis 2,4)	0,4% weniger (0,7 weniger bis 0,1 weniger)	++- NIEDRIG (1,2)	Niedrigere BP Zielwerte könnten Herzinfarkte etwas reduzieren.
Schlaganfall N=37.087 (7 RCTs)	RR 0,88 (0,77 bis 1,01)	2,5%	2,2% (1,9 bis 2,5)	0,3% weniger (0,6 weniger bis 0 weniger)	+++ NIEDRIG (1,2,4)	Es ist unsicher, ob niedrigere BP Zielwerte Schlaganfälle etwas reduzieren (überwiegend durch systolischen Zielwert).
Herzinsuffizienz N=15.859 (5 RCTs)	RR 0,75 (0,60 bis 0,92)	2,5%	1,9% (1,5 bis 2,3)	0,6% weniger	+++ NIEDRIG (1,2,3)	Niedrigere BP Zielwerte könnten Herzinsuffizienz etwas reduzieren.
Andere schwerwiegen- de adverse Ereignisse Beobachtungszeit- raum: Mittel 3,7 Jahre N=18.938 (6 RCTs)	RR 1,44 (1,32 bis 1,59)	6,8%	9,8% (9,0 bis 10,9)	3,0% mehr (2,2 mehr bis 4,1 mehr)	+++ NIEDRIG (1,3)	Niedrigere BP Zielwerte könnten andere schwerwiegende adverse Ereignisse erhöhen (ARI 3,0%).

*Das Risiko in der Interventionsgruppe (und sein 95% Konfidenzintervall) basiert auf dem angenommenen Risiko in der Vergleichsgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und des 95% CI).

BP: Blutdruck; N=Anzahl Studienteilnehmer; ARI: absolute Risikoerhöhung;
CI: Konfidenzintervall; RCT: randomisiert kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko;
GRADE: Working Group grades of evidence.

1 Informationen fehlen für mehrere Studien

2 Studien konnten nicht verblindet werden

3 Breites Konfidenzintervall

4 Effekte für systolische und diastolische Zielwerte waren heterogen.



→ Hypertonie-Behandlungs- und Schulungsprogramme wurden entwickelt und zur Implementierung in die Primärversorgung evaluiert (z.B. in Ref. 5). Auch Modelle zur Umsetzung von ISDM in der Hausarztpraxis liegen vor (6,7).

Eine Nationale S3-Versorgungsleitlinie zu Hypertonie soll 2022 fertiggestellt werden (8). Es bleibt abzu-

warten, wie sich die Leitliniengruppe zu den Methoden der Blutdruckmessung und den Zielwerten für die Hypertoniebehandlung positionieren wird. Aus Betroffenenperspektive ist vor allem zu hoffen, dass das Training in der Blutdruckselbstmessung und dem Selbstmanagement sowie das ISDM evidenzbasiert in der Leitlinie verankert werden. ■



**UNIV.-PROF. DR. MED.
INGRID MÜHLHAUSER**
Universität Hamburg
MIN Fakultät
Gesundheitswissenschaften
E-Mail: Ingrid_Muehlhauser@uni-hamburg.de
Tel: 040 42838 3988

Literatur

- 1) The University of Alabama at Birmingham. UAB News. Study confirms: Controlling blood pressure is critically important in preventing heart disease and stroke. Pressemeldung vom 19. Mai 2021. Zugriff am 9. August 2021.
- 2) SPRINT Research Group, Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2021; 384: 1921-1930.
- 3) Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 17;12(12):CD004349.
- 4) Arznei-telegramm. Im Blickpunkt. SPRINT-Studie zur intensiveren Blutdruckeinstellung ... weiterhin wichtige Fragen offen, erste Leitlinien angepasst. a-t 2017; 48: 111-113.
- 5) Uhlig K, Patel K, Ip S, Kitsios GD, Balk EM. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 185-194.
- 6) Buhse S, Kuniss N, Liethmann K, Müller UA, Lehmann T, Mühlhauser I. Informed shared decision-making programme for patients with type 2 diabetes in primary care: cluster randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018 Dec 14;8(12):e024004.
- 7) Krones T, Keller H, Sönnichsen A, et al. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2008; 6: 218-227.
- 8) Nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie. AWMF. Zugriff am 12. August 2021.

