

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Die SPRINT-Studie (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) – Müssen wir jetzt die Guidelines umschreiben?

Weber T, Horn S, Slany J

Watschinger B, Wenzel RR

Zweiker R

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2016; 20

(1), 16-20

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Die SPRINT-Studie (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) – Müssen wir jetzt die Guidelines umschreiben?

Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH)

T. Weber¹, S. Horn², J. Slany³, B. Watschinger⁴, R. R. Wenzel⁵, R. Zweiker⁶

Kurzfassung: Die rezent veröffentlichte, randomisierte SPRINT-Studie untersuchte 2 verschiedene systolische Blutdruckzielwerte bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko: unter 120 mmHg (intensivierte Therapie) und unter 140 mmHg (Standardtherapie). In der intensivierten Gruppe wurde ein mittlerer systolischer Blutdruck von 121 mmHg erreicht, in der Standardtherapie ein mittlerer systolischer Blutdruck von 136 mmHg. Nach einem Follow-up von 3,26 Jahren wurde die Studie vorzeitig beendet, weil sich in der intensivierten Gruppe ein signifikanter, klinisch bedeutsamer Vorteil fand: Der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, andere akute Koronarsyndrome, Schlaganfall, Herzinsuffizienz) trat um (relative) 25 % weniger häufig auf (NNT 61). Die Gesamtsterblichkeit wurde um (relative) 27 % verringert (NNT 90). In der intensivierten Gruppe traten Hypotensionen, Synkopen, Elektrolytstörungen und akute Verschlechterungen der Nierenfunktion häufiger auf. Bemerkenswert ist die Art der Praxis-Blutdruckmessung, die automatisiert nach 5 Minuten in Ruhe und ohne Anwesenheit eines Arztes durchgeführt wurde. Weiters war ein Orthostatetest ob-

ligat. Nicht eingeschlossen in die Studie waren u.a. Typ-2-Diabetiker, Patienten jünger als 50 Jahre, Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall und solche mit Herzinsuffizienz. Die ÖGH empfiehlt auf Basis früherer Studien und der SPRINT-Studie Blutdruckwerte von unter 130 mmHg systolisch (Blutdruckziel 120 mmHg) bei Patienten, die dem Profil der SPRINT-Studie entsprechen und das niedrigere Blutdruckniveau vertragen.

Schlüsselwörter: SPRINT-Studie, Blutdruckzielwerte, kardiovaskuläre Ereignisse, Praxis-Blutdruckmessung

Abstract: In the recently published SPRINT trial, patients were randomly assigned to a systolic blood pressure goal of less than 120 mmHg (intensive therapy) or less than 140 mmHg (standard therapy). The trial was prematurely terminated at 3.26 years owing to a significantly lower rate of the primary composite outcome (myocardial infarction, other acute coronary syndromes, stroke, heart failure, or death from cardiovascular causes) in the intensive-treatment group (relative risk

reduction 25%, NNT 61). All-cause mortality was also significantly lower in the intensive treatment group (relative risk reduction 27%, NNT 90). Serious adverse events of hypotension, syncope, electrolyte abnormalities, and acute kidney injury or failure, occurred more frequently in the intensive treatment group. Of note, office blood pressure was measured automatically after 5 minutes of rest, without a physician being present. In addition, testing for orthostatic blood pressure fall was mandatory. Patient groups not included in the trial were diabetics, patients younger than 50 years of age, patients with a prior stroke, and those with heart failure. Based on previous evidence and on the findings from SPRINT, the Austrian Society of Hypertension recommends a systolic blood pressure of below 130 mmHg (blood pressure target 120 mmHg) in SPRINT-like patients, who can tolerate lower blood pressure levels. **J Hypertonie 2016; 20 (1): 16–20.**

Keywords: SPRINT trial, blood pressure goals, cardiovascular events, office blood pressure monitoring

■ 1. Die SPRINT-Studie (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)

Im November 2015 wurden die Ergebnisse der SPRINT-Studie bei der Jahrestagung der American Heart Association vorgestellt und simultan im *New England Journal of Medicine* publiziert [1]. Bei der Studie wurden insgesamt 9361 Personen ab dem 50. Lebensjahr mit einem systolischen Blutdruck > 130 mmHg und erhöhtem kardiovaskulären Risiko (genaue Einschlusskriterien siehe unten) zu einem systolischen Zielblutdruck von < 140 mmHg (Standardtherapie) oder < 120 mmHg (intensive Therapie) randomisiert. Ausgeschlossen waren u.a. Diabetiker, Patienten mit einem früheren Schlaganfall und Patienten, bei denen der systolische Blutdruck nach 1 Minute Stehen < 110 mmHg betrug.

Aus der ¹II. Internen Abteilung mit Kardiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen, ²Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinuniversität Graz, ³Facharzt für Innere Medizin Wien, ⁴Klinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinuniversität Wien, ⁵Abteilung für Innere Medizin, Tauerkliniken, Standort Zell am See, ⁶Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinuniversität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. Thomas Weber, II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Intensivstation, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42, E-mail: thomas.weber@klinikum-wegr.at

Primärer Endpunkt war eine Kombination aus Myokardinfarkt, anderen akuten Koronarsyndromen, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Mortalität. Die Basis der Therapieentscheidungen war der Office-Blutdruck, gemessen unter standardisierten Bedingungen mit einem automatischen Messgerät ohne Beisein eines Arztes [2]: 5 Minuten ruhiges Sitzen vor der Messung, Rücken angelehnt, ohne zu sprechen, Mittelwert aus mindestens 3 Messungen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 67,9 Jahre, der Blutdruck 140/78 mmHg. Bei 61 % der Teilnehmer war das erhöhte kardiovaskuläre Risiko durch einen Framingham-Risikoscore von > 15 % (prognostizierte kardiovaskuläre Ereignisrate in 10 Jahren) definiert, bei 20 % durch bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen, bei 28 % durch chronische Niereninsuffizienz und bei 28 % durch ein Alter von mehr als 74 Jahren.

Nach einem Jahr betrug der Blutdruck in der intensivierten Gruppe 121/69 mmHg, in der Standardgruppe 136/76 mmHg. Die Studie, die ursprünglich für 5 Jahre geplant war, wurde nach 3,26 Jahren wegen einer signifikant niedrigeren Ereignisrate in der intensiv therapierten Gruppe vorzeitig abgebrochen. Im Vergleich zur Standardtherapie kam es in der intensiv therapierten Gruppe zu einer signifikanten relativen Reduktion des primären Endpunkts um 25 %, von Herzinsuffizienz um 38 %, von kardiovaskulären Todesfällen um 43 % und der

Gesamtsterblichkeit um 27 %. Zusätzlich nicht-signifikant reduziert wurden Myokardinfarkte (um 17 %) und Schlaganfälle (um 11 %). Die „Number Needed to Treat“ (NNT) zur Verhinderung eines primären Endpunkts betrug 61 und zur Verhinderung eines Todesfalls 90. Der Vorteil der intensivierten Blutdrucksenkung war in allen Subgruppen evident (Männer/Frauen; < 75 / > 75 Jahre; vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung; vorbestehende Niereninsuffizienz).

Die Gesamtzahl an schweren Nebenwirkungen war in beiden Gruppen gleich. In der intensiv behandelten Gruppe traten mehr Fälle von Orthostase, Synkopen, Elektrolytentgleisung und akuter Verschlechterung der Nierenfunktion (Abfall der GFR um mindestens 30 %) auf. Synkopen mit Verletzungsfolge traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Orthostatische Hypotensionen bei der Klinikvisite (Blutdruckabfall > 20/10 mmHg 1 Minute nach dem Aufstehen aus dem Sitzen), die regelmäßig überprüft wurden, traten unter der Standardtherapie häufiger auf. In der Subgruppe der Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung kam es in beiden Gruppen gleich selten zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion.

■ 2. Bewertung der Studienergebnisse

Ist die Studie selbst von hoher Qualität und glaubhaft?

Die Studie wurde von der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde akkurat durchgeführt, ihre Ergebnisse wurden in zahlreichen Stellungnahmen und Editorials nicht bezweifelt. Trotz des vorzeitigen Abbruchs ist die statistische Aussagekraft mit mehr als 560 erreichten Endpunkten völlig ausreichend, wobei die signifikant beeinflussten Endpunkte ja unter anderem die Gesamtsterblichkeit umfassen und somit fraglos von großer klinischer Relevanz sind.

Passen die Ergebnisse zur Epidemiologie und zu früheren Studien?

Die Ergebnisse kommen nicht völlig überraschend, sondern fügen sich gut in die bestehende Evidenz ein: Epidemiologische Daten haben ja schon lange gezeigt, daß das Risiko für tödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall ab einem systolischen Blutdruck von 115 mmHg ansteigt [3]. Eine neuere Studie an 1,25 Millionen Primary Care Patienten in UK [4] untersuchte das Risiko für verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen (u.a. stabile und instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, plötzlicher Herztod, ischämischer Schlaganfall, intrazerebrale Blutung). Dieses Risiko war bei Patienten vom 30. bis zum 79. Lebensjahr in den Gruppen mit dem niedrigsten systolischen Blutdruck (90–114 mmHg) und dem niedrigsten diastolischen Blutdruck (60–74 mmHg) am geringsten, der optimale Blutdruck liegt somit (zumindest bei Personen ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung) bei 90–114 / 60–74 mmHg. Auch bei Patienten ab dem 80. Lebensjahr war das Risiko für stabile und instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Schlaganfall in der Gruppe mit dem niedrigsten systolischen Blutdruck (90–114 mmHg) am geringsten.

Wenn man die medikamentöse Blutdrucksenkung heranzieht, zeigte eine rezente Metaanalyse [5], daß Blutdrucksenkung

mit einem erzielten systolischen Blutdruck von < 130 mmHg im Vergleich von > 130 mmHg zu einer signifikanten Reduktion von Schlaganfällen und Gesamtsterblichkeit führt. In der Metaanalyse von Law und Kollegen [6] wurde die Wirkung von blutdrucksenkenden Medikamenten (z. B. ACE-Hemmern) untersucht, auch wenn die Intention nicht primär eine Blutdrucksenkung war. Es zeigte sich eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 21 % bei einer Blutdrucksenkung von 10/5 mmHg, die weitgehend unabhängig vom Ausgangsblutdruck war. Auch bei einem systolischen Ausgangsblutdruck von 130–139 mmHg wurden koronare Ereignisse und Schlaganfälle durch antihypertensive Behandlung signifikant reduziert.

In der HOPE-Studie [7, 8] wurden Hochrisikopatienten (etwa 80 % hatten eine dokumentierte KHK) bei einem Ausgangsblutdruck von 139/79 mmHg über 5 Jahre mit Ramipril versus Placebo behandelt. Dies resultierte in einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtsterblichkeit. Ähnlich positive Ergebnisse zeigten sich in weiteren Studien, die ebenso wie HOPE den Effekt von ACE-Hemmern (und/oder Kalziumantagonisten) versus Placebo untersuchten, ohne spezielle Blutdruckziele zu verfolgen: EUROPA (Ausgangsblutdruck 137/82 mmHg) [9] und CAMELOT (Ausgangsblutdruck 129/78 mmHg). Andere Studien mit ähnlichem Design und ähnlichem Ausgangsblutdruck (PEACE [10], TRANSCEND [11], NAVIGATOR [12]) zeigten geringere, statistisch nicht signifikante Reduktionen kardiovaskulärer Endpunkte, aber im Wesentlichen ähnliche Trends.

Wie ist das Ausmaß des Effekts klinisch zu bewerten?

Zur Bewertung der klinischen Bedeutung einer statistisch hochsignifikanten Studie muss neben dem „magischen“ p-Wert < 0,05 immer auch der absolute Benefit beachtet werden. Dieser wird häufig als „Number Needed To Treat“ (NNT) angegeben. In der kardiovaskulären Medizin typische NNT-Werte sind:

- 132 für die Verhinderung eines Todesfalls durch die Behandlung mit NOAKs im Vergleich zu Warfarin über etwa 2 Jahre [13],
- 56 für die Verhinderung eines Todesfalls durch die Behandlung von Hochrisikopatienten mit Ramipril versus Placebo über 5 Jahre in der HOPE-Studie [7],
- 82 für die Verhinderung eines Todesfalls durch die antihypertensive Behandlung von hypertensiven Patienten über 80 Jahre mit Indapamid/Perindopril über 1 Jahr in der HYVET-Studie [14],
- 29 für die Verhinderung eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder Todesfalls bei Behandlung von Patienten mit LDL-Cholesterin < 130 mg/dl und hsCRP > 2 mg/dl mit Rosuvastatin versus Placebo (JUPITER-Studie, Primärprävention) über 5 Jahre [15],
- 346 für die Verhinderung eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder kardiovaskulären Todesfalls bei Behandlung von Männern in der Primärprävention mit Aspirin versus Placebo über 5 Jahre [16],
- 66,7 für die Verhinderung eines kardiovaskulären Ereignisses bei Behandlung mit Aspirin versus Placebo für 1 Jahr in der Sekundärprävention [17],

- 93 für die Verhinderung eines tödlichen und nichttödlichen Myokardinfarkts durch Atorvastatin versus Placebo über 3,3 Jahre in der Primärprävention (ASCOT LLA) [18] und
- 59 zur Verhinderung eines kardiovaskulären Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall) bei einem erzielten systolischen Blutdruck von < 130 mmHg versus > 130 mmHg über 5 Jahre [5].

Die NNT von 90 zur Verhinderung eines Todesfalls bei Senkung des systolischen Blutdrucks < 120 mmHg versus < 140 mmHg über 3,26 Jahre (SPRINT-Studie) ist von der Größe des Effekts gut mit den oben erwähnten Interventionen vergleichbar.

Welche Patienten waren in SPRINT eingeschlossen?

Für die Mehrzahl der Patienten, nämlich mehr als 61 %, war ein Framingham-Risiko-Score > 15 % (Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses in 10 Jahren) der Einschlussgrund. Die kardiovaskuläre Ereignisrate lag in der Standardgruppe < 140 mmHg bei 2,19 % / Jahr. Dies entspricht – wenn man die Tabelle zur Risikoeinschätzung der ESH/ESC-Guidelines heranzieht – einem moderaten bis hohen Risiko [19, 20], wie es z. B. Personen mit hoch-normalem Blutdruck und subklinischen Endorganschäden (oder chronischer Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus) oder Personen mit Grad-1-Hypertonie und 3 Risikofaktoren aufweisen. Beispiel: Eine Berechnung des Framingham-Risk-Scores unter <http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov> ergibt für einen 65-jährigen Mann (Nichtraucher, keine antihypertensiven Medikamente) mit einem Gesamtcholesterin von 250 mg/dl, einem HDL-Cholesterin von 40 mg/dl und einem systolischen Blutdruck von 139 mmHg einen Score von 18 %, was ausreichend für eine Teilnahme an der SPRINT-Studie gewesen wäre. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer der SPRINT-Studie hatte somit ein erhöhtes, aber kein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.

20 % der Teilnehmer hatten allerdings kardiovaskuläre Erkrankungen, meist klinisch manifest, seltener im Sinne von subklinischen Endorganschäden, wie erhöhter Koronarkalk (Agatston-Score > 400), Knöchel-Arm-Index < 0,9, oder Linksherzhypertrophie. Der Vorteil der intensiven Blutdrucksenkung war bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen numerisch größer (relative Risikoreduktion 29 % versus 17 %), wenngleich statistisch kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand.

Mehr als 28 % der Teilnehmer wiesen eine chronische Niereninsuffizienz (eGFR 59–20 ml/min/1,73 m²) auf. Der Vorteil der intensiven Blutdrucksenkung war bei Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz numerisch größer (relative Risikoreduktion 30 % versus 18 %), wenngleich statistisch kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand.

Mehr als 28 % der Teilnehmer waren 75 Jahre oder älter. Der Vorteil der intensiven Blutdrucksenkung war bei Patienten, die 75 Jahre oder älter waren, numerisch größer (relative Risikoreduktion 33 % versus 20 %) als bei den jüngeren Patienten, wenngleich statistisch kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand.

Welche Antihypertensiva wurden in SPRINT verwendet?

Beim Einschluss in die Studie wurden im Mittel 1,8 Antihypertensiva eingenommen, in der Folge im intensivierten Arm 2,8 Antihypertensiva. Weniger als 10 % der Teilnehmer nahmen beim Einschluss keine Blutdruckmedikamente. In der Studie wurden keine spezifischen Antihypertensiva getestet, es wurde aber empfohlen, Thiazid-Diuretika (bevorzugt Chlorthalidon), ACE-Hemmer / ARBs und Kalziumantagonisten zu verwenden, alle bevorzugt in 1 × täglicher Dosierung. Schleifendiuretika konnten bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz verwendet werden, Betablocker bei koronarer Herzerkrankung.

In der intensivierten Gruppe nahmen letztlich 37 % ACE-Hemmer, 39,7 % ARBs, 54,9 % Thiazide, 8,7 % Aldosteron-Antagonisten, 57,1 % Kalziumantagonisten (52,8 % Dihydropyridine), 41,1 % Betablocker, 10,3 % Alphablocker, 7,3 % direkte Vasodilatoren und 2,3 % zentral wirksame Substanzen ein.

Welche Patienten waren in SPRINT nicht eingeschlossen?

Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die jünger als 50 Jahre waren. Weiters ausgeschlossen waren Patienten mit schwer kontrollierbarer Hypertonie: systolischer Blutdruck > 180 mmHg bei Einnahme von 0–1 Antihypertensiva, > 170 mmHg bei Einnahme von 2 Antihypertensiva, > 160 mmHg bei Einnahme von 3 Antihypertensiva, > 150 mmHg bei Einnahme von 4 Antihypertensiva.

Ein Ausschlussgrund war ein systolischer Blutdruck im Stehen von < 110 mmHg.

Patienten mit deutlich erhöhter Proteinurie (> 1 g/Tag oder > 1 g/g Kreatinin) bzw. Albuminurie (> 600 mg/Tag oder > 600 mg/g Kreatinin) bzw. ab 2 + Eiweissausscheidung im Harn-Teststreifen konnten ebenfalls nicht eingeschlossen werden, ebenso solche mit Glomerulonephritis und (geplanter) immunsuppressiver Therapie oder Patienten mit weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml/min/1,73 m²) oder Organtransplantierte.

Ein wichtiger Ausschlussgrund war das Vorliegen von Diabetes mellitus sowie ein früherer Schlaganfall. Für beide Situationen wurden parallel zu SPRINT große Studien durchgeführt (ACCORD [21] bei Diabetes, SPS3-Studie bei rezentem Schlaganfall [22]).

Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder einer Auswurfraction < 35 % waren auch ausgeschlossen.

Wie war das Blutdruckmanagement bei SPRINT?

Die Blutdruckmessung erfolgte in der Ordination / Ambulanz, allerdings mit einer speziellen Methodik („automated office blood pressure measurement“ [23]): Nach 5 Minuten Sitzen in einem ruhigen Raum mit angelehntem Rücken, wobei keine Konversation erlaubt war [24], erfolgte eine dreimalige automatische Messung mit einem oszillographisch messenden Gerät (der Mittelwert der Messungen wurde verwendet), während der Patient ganz alleine im Raum war (persönl. Kommunikation Dr. Wright, Erstautor der SPRINT-Studie) [2]. Diese

Standardisierung, die u.a. den „white-coat“-Effekt minimiert, ist sicherlich ein wichtiger Grund für das positive Ergebnis der Studie, da die „normale“ Praxisblutdruckmessung notoriously ungenau ist [25].

Die Werte der automatischen Office-Messung wie in der SPRINT-Studie liegen wesentlich näher am Tages-Mittelwert der 24-Stunden-Messung [26], die ja in Österreich den Gold-Standard darstellt [27]. Kürzlich wurden Blutdruckzielwerte für diese automatische Office-Blutdruckmessung veröffentlicht, die sich am Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte orientieren [28]. Der Grenzwert des systolischen Blutdrucks liegt in dieser Studie bei 135 mmHg und somit um 5 mmHg unter dem „konventionellen“ Office-Blutdruck. Die automatische Office-Blutdruckmessung wird in den ESH/ESC-Guidelines [20] positiv diskutiert („might be considered“) und in den kanadischen Guidelines [29] empfohlen.

Weiters erfolgte eine Messung nach einminütigem Stehen, um eine Orthostase-Problematik zu erkennen. Dies war bei 2 % der Voruntersuchten ein Ausschlussgrund für die Studie.

Bis die Blutdruckzielwerte erreicht waren, wurden monatliche Visiten durchgeführt, bei denen die Medikation entsprechend adaptiert bzw. intensiviert wurde.

Mit welchen Nebenwirkungen wurden die kardiovaskulären Vorteile der stärkeren Blutdrucksenkung in der SPRINT-Studie erkauf?

Die Gesamtzahl an „Serious adverse events“ war in beiden Studienarmen gleich. Erwartungsgemäß kam es in der intensiver therapierten Gruppe häufiger zu Hypotensionen (3,4 % vs 2,0 %) und Synkopen (3,5 % vs 2,4 %; Number Needed to Harm = 90,9). Stürze, die an einer Notaufnahme untersucht werden mussten oder zu einer Spitalsaufnahme führten, traten in beiden Gruppen gleich häufig auf (je 7,1 %). Orthostatische Hypotension (Blutdruckabfall nach 1 Minute Stehen > 20/10 mmHg), die während der Visiten routinemäßig untersucht wurde, trat in der Standardtherapie-Gruppe häufiger auf (18,3 % vs 16,6 %), sie war jedoch in beiden Gruppen gleich selten (1,3 vs 1,5 %) vom Symptom Schwindel begleitet.

Erwartungsgemäß fanden sich in der intensiver therapierten Gruppe auch häufiger Elektrolytstörungen, meist Hyponatriämien < 130 mmol/l und Hypokaliämien < 3,0 mmol/l, beides im niedrig einstelligen Prozentbereich.

Im Gesamtkollektiv kam es in der intensiver therapierten Gruppe häufiger zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion (4,4 % vs 2,6 %). Dies fand sich interessanterweise nur bei Patienten ohne vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung: ein Abfall der GFR um mehr als 30 % auf Werte < 60 ml/min/m² wurde bei 3,8 % vs 1,1 % der Teilnehmer festgestellt. Bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung war eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion in beiden Gruppen gleich häufig und insgesamt selten (1,1 %).

■ 3. Empfehlungen

Die SPRINT-Studie kann man durchaus als „Landmark-Trial“ bezeichnen. Viele der eingeschlossenen Patienten haben zwei-

Tabelle 1: Für welche Patienten ist eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 130 mmHg zu empfehlen?

- 50 Jahre oder älter
- erhöhtes kardiovaskuläres Risiko („mäßig bis hoch“)*
- bestehende kardiovaskuläre Erkrankung
- asymptomatischer Endorganschaden[#]
- chronische Niereninsuffizienz (GFR 59–20 ml/min/1,73 m²)
- systolischer Blutdruck nicht über 180 mmHg oder schwer kontrollierbar[§]
- kein Diabetes mellitus
- keine weit fortgeschrittene Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml/min/1,73 m²)
- keine ausgeprägte Proteinurie[§]
- kein früherer Schlaganfall
- keine Orthostasereaktion im Stehtest (Abfall syst. Blutdruck < 110 mmHg nach 1 Minute)
- keine Herzinsuffizienz oder Auswurfraction < 35 %

Legende:

* entsprechend den ESH/ESC-Guidelines [20] und den ÖGH-Guidelines [27]

[#] Koronarkalk (Agatston Score > 400), Linksherzhypertrophie, Knöchel-Arm-Index < 0,9

[§] systolischer Blutdruck > 170 mmHg bei Einnahme von 2 Antihypertensiva, > 160 mmHg bei Einnahme von 3 Antihypertensiva, > 150 mmHg bei Einnahme von 4 Antihypertensiva

[§] Proteinurie (> 1 g/Tag oder > 1 g/g Kreatinin) oder Albuminurie (> 600 mg/Tag oder > 600 mg/g Kreatinin) oder Eiweißausscheidung 2+ im Harn-Teststreifen (Beachte: bei Patienten mit Proteinurie wird in den ESC/ESH-Empfehlungen ein Zielwert von < 130 mmHg angegeben)

fellos vom niedrigeren Blutdruckziel profitiert, und das bei einer vertretbaren Nebenwirkungsrate. Das systolische Blutdruckziel < 120 mmHg wurde aber (knapp) nicht erreicht, so dass uns – auch im Hinblick auf die besondere Form der Blutdruckmessung in der Studie – die Formulierung „unter 130 mmHg“ für die Praxis sinnvoll erscheint.

Wir empfehlen für Patienten, die dem Kollektiv der SPRINT-Studie entsprechen (Tabelle 1), Blutdruckwerte von unter 130 mmHg bzw. ein systolisches Blutdruckziel von 120 mmHg, wenn dieses Blutdruckniveau vertragen wird.

Ebenso empfehlen wir, die klassische Arztmessung in der Ordination zur Beurteilung der Blutdruckhöhe durch die automatisierte, mehrfache Blutdruckmessung in einem ruhigen Ordinationsraum zu ersetzen. Die allgemeine Empfehlung der ÖGH, den Blutdruck vornehmlich durch 24-Stunden-Messung und Blutdruckselbstmessung zu beurteilen, wird dadurch nicht verändert.

Literatur:

1. SPRINT Study Group SR. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–16.
2. Schiffrin EL, Calhoun DA, Flack JM. SPRINT Proves that Lower Is Better for Nondiabetic High-Risk Patients, but at a Price. *Am J Hypertens* 2016; 29: 2–4.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
4. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardi-

ovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383: 1899–911.

5. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomised trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2296–304.

6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.

7. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
8. Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension* 2001; 38: E28–32.
9. Fox KM, Investigators EUtOrocewPiscAd. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
10. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004; 351: 2058–68.
11. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACEiswcDI, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
12. Group NS, McMurray JJ, Holman RR, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477–90.
13. Liew A, O'Donnell M, Douketis J. Comparing mortality in patients with atrial fibrillation who are receiving a direct-acting oral anticoagulant or warfarin: a meta-analysis of randomized trials. *J Thrombos Haemostas* 2014; 12: 1419–24.
14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
15. Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, et al. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcom* 2009; 2: 616–23.
16. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306–13.
17. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
18. McAlister FA. The „number needed to treat“ turns 20—and continues to be used and misused. *Can Med Ass J* 2008; 179: 549–53.
19. Zambon A, Arfe A, Corrao G, Zanchetti A. Relationships of different types of event to cardiovascular death in trials of antihypertensive treatment: an aid to definition of total cardiovascular disease risk in hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 495–508.
20. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
21. Group AS, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85.
22. Group SPSS, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507–15.
23. Myers MG. A proposed algorithm for diagnosing hypertension using automated office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2010; 28: 703–8.
24. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, et al. SPRINT Trial Results: Latest News in Hypertension Management. *Hypertension* 2015; e-pub ahead of print.
25. Sebo P, Pechere-Bertschi A, Herrmann FR, Haller DM, Bovier P. Blood pressure measurements are unreliable to diagnose hypertension in primary care. *J Hypertens* 2014; 32: 509–17.
26. Myers MG, Godwin M, Dawes M, et al. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. *BMJ* 2011; 342: d286.
27. Watschinger B, Auer J, Drexel H, et al. Klassifikation, Diagnostik, und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). *J Hypertonie* 2013; 17: 99–108.
28. Myers MG, Kaczorowski J, Paterson JM, Dolovich L, Tu K. Thresholds for diagnosing hypertension based on automated office blood pressure measurements and cardiovascular risk. *Hypertension* 2015; 66: 489–95.
29. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2015; 31: 549–68.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)