

SPRINT – oder warum es manchmal klüger ist, Ruhe zu bewahren

SPRINT – Sometimes it Might Be Smarter to Keep Calm

Ralf Michael Jendyk, Peter Maisel

Zusammenfassung: Die Studie „A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control“, kurz SPRINT-Studie, hat seit ihrem Erscheinen 2015 große Aufmerksamkeit erregt und wichtige Empfehlungen hinsichtlich der Blutdruckgrenzwerte beeinflusst. Zahlreiche Details der Studiendurchführung wurden vor dem Hintergrund der Aussagekraft und der Verwendbarkeit der Studienergebnisse wiederholt hinterfragt und diskutiert. Zu den in diesem Zusammenhang bereits bekannten Diskussionspunkten kommt nach Ansicht der Autoren dieses Kommentars noch ein gravierender Unterschied in den angewandten Behandlungsalgorithmen der beiden Studienarme hinzu. Die Publikationen des SPRINT-Autorenteams nebst Anlagen wurden analysiert. Publikationen, die auf die Studie Bezug nahmen, wurden in einer pragmatischen Literatursuche identifiziert und die wichtigsten inhaltlichen Diskussionspunkte zusammengefasst. Aufgrund der zahlreichen Besonderheiten der Studie und der teilweise überraschenden und im Widerspruch zu anderen Studien stehenden Resultate sollte eine Überprüfung der Studienergebnisse vor einer Adaptation der Blutdruckgrenzwerte erfolgen.

Schlüsselwörter: Blutdruck; Grenzwerte; SPRINT

Summary: The study “A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control” (SPRINT) has received much attention since its publication in 2015. Numerous details of the study have been discussed and also challenged. In addition to an already recognized respective dispute, the authors of this commentary raise another issue dealing with differences in proceedings between the two cohorts of the study population. Publications related to the SPRINT-trial were screened pragmatically and essential information was summarized. Due to the issues discussed and the occasionally conflicting results of the SPRINT-trial, further research should be undertaken before adapting blood-pressure thresholds.

Keywords: blood-pressure; thresholds; SPRINT

Die Studie „A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control“, kurz SPRINT-Studie [1], hat seit ihrem Erscheinen 2015 die Diskussion um Blutdruckgrenzwerte bei der Diagnostik und damit einhergehende Konsequenzen einer arteriellen Hypertonie belebt. Die SPRINT-Studie hat ein breites Echo in der Fachpresse ausgelöst und wurde sowohl von Kritikern als auch von Befürwortern immer wieder diskutiert.

Die aktuellen Leitlinien der Amerikanischen Kardiologen-Vereinigung [2] sind ebenfalls unter dem Eindruck dieser (und weiterer) Studienergebnisse entstanden. Die damit verbundene Konsequenz der schlagartig ansteigen-

den Zahl von Hypertonie-Kranken ist bereits hinlänglich diskutiert.

In der SPRINT-Studie sollte eine Intensiv- (*intensive treatment group*, Zielblutdruck < 120 mmHg systolisch) mit einer Standardtherapiegruppe (*standard treatment group*, Zielblutdruck < 140 mmHg systolisch) im Hinblick auf die kardiovaskulären Ereignisse und die (Gesamt-)Mortalität verglichen werden (primäre Komposit-Endpunkte: Myokardinfarkt, andere akute Koronarsynndrome, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Tod).

Eingeschlossen in die Studie wurden Probanden, die 50 Jahre alt waren, einen systolischen Blutdruck 130–180 mmHg aufwiesen (130–180

mmHg mit 0–1 Antihypertensivum behandelt; 130–170 mmHg mit bis zu 2 Antihypertensiva behandelt; 130–160 mmHg mit bis zu 3 Antihypertensiva behandelt; 130–150 mmHg mit bis zu 4 Antihypertensiva behandelt) und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hatten (nach Framingham-Kriterien 15%-iges 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Lebensalter 75 Jahre).

Ausschlusskriterien waren zum Beispiel ein vorangegangener Schlaganfall, ein Diabetes mellitus, eine symptomatische Herzinsuffizienz in den letzten sechs Monaten, eine bekannte Non-Compliance, polyzystische Nierenerkrankungen, kardiovas-

kuläre Interventionen in den letzten drei Monaten, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 20 ml/min/1,73 m² oder Niereninsuffizienz im Endstadium. Auch Patienten, die nach einer Minute im Stehen einen systolischen Blutdruckwert von < 110 mmHg aufwiesen, waren ausgeschlossen.

Nach der Veröffentlichung der Studienergebnisse gab es u.a. Kritik an den Ein- und Ausschlusskriterien, der damit verbundenen Einschränkung der Übertragbarkeit und der (naturgemäß notwendigen) fehlenden Verblindung.

Zudem wurde das Risiko einer unzureichenden Begleittherapie diskutiert. Ratschläge zur Lebensstilmodifikation wurden losgelöst vom antihypertensiven Management erteilt. Hingewiesen wurde auch auf den im Verhältnis zum kardiovaskulären Risikoprofil relativ geringen Anteil von Patienten, die ASS oder Statine einnahmen [3].

Beanstandungen gab es auch hinsichtlich der eingesetzten Blutdruckmessmethode. In der Studie wurde in den Zentren eine automatisierte Blutdruckmessung eingesetzt (AOBP, *automated office blood pressure*), die nach fünfminütiger Ruhephase drei Messungen vornahm (programmiert). So wurde zum Beispiel bemängelt, dass das in der Studie angewandte Verfahren der Blutdruckmessung eher dem gängigen Verfahren der ambulanten Blutdruckmessung entspreche und damit, im Vergleich zur sogenannten Praxis- oder Klinikblutdruckmessung, die anzustrebenden Grenzwerte um mindestens ca. 5 mmHg niedriger anzusetzen seien (analog zu den zum betreffenden Zeitpunkt bereits gültigen Empfehlungen zum Beispiel der europäischen Leitlinie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie [4]).

In einer jüngst veröffentlichten Publikation des SPRINT-Teams zu diesem Thema wird deutlich, dass die Vorgehensweise bei den Blutdruckmessungen keinesfalls standardisiert ablief [5]. Es war schlicht im Studiendesign nicht explizit geregelt und die Vorgehensweise der einzelnen Zentren wurde im Nachhinein mittels Fragebogen erhoben. Demnach konnte es in einigen Zentren sein, dass die Probanden während der fünfminütigen Ruhephase und den anschließenden Mes-

sungen komplett alleine im Untersuchungsraum waren, während in einem anderen Messzentrum die Probanden zwar während der Ruhephase alleine im Raum waren, zur Messung aber dann Personal wieder anwesend war. Auch die anderen denkbaren Varianten inkl. unterschiedlicher Vorgehensweisen innerhalb eines Zentrums kamen demnach vor, jedoch ohne, dass dies eine nennenswerte Auswirkung auf die Messergebnisse gehabt hat, so die Ergebnisse der Studie. Die Autoren dieser Studie werten dies als Hinweis, dass die Beanstandungen hinsichtlich der Messmethode unbegründet seien.

Umso interessanter sind die Ergebnisse einer weiteren Subgruppenanalyse der Studie, die einen Teil der SPRINT-Probanden ($n = 897$) bis zu drei Wochen nach der Kontrollmessung im 27. Monat einer ambulanten (24-Stunden-)Blutdruckmessung zuführte [6]. Dass die Werte der Intensivtherapiegruppe hier niedriger lagen als die der Standardtherapiegruppe, verblüfft nicht. Äußerst bemerkenswert ist aber, dass entgegen allgemeiner Erwartungen die Tagesmittelwerte der ambulanten Messungen in beiden Gruppen (Intensiv- und Standardtherapiegruppe) höher lagen als die Werte, die in den Messzentren bei diesen Probanden in der Messung im 27. Monat erhoben wurden. Sowohl für die Tagesmittelwerte als auch für die 24-Stunden-Mittelwerte lagen die erhobenen systolischen Blutdrücke in der Standardtherapiegruppe übrigens mit 138,8 mmHg bzw. 134,0 mmHg jenseits der bereits damals gültigen Empfehlungen für die ambulant gemessenen Blutdruckgrenzen [7]. Wenn man nun nicht unbedingt davon ausgehen möchte, dass ein Großteil der in dieser Subgruppe betrachteten Probanden zufällig unter einer sogenannten maskierten Hypertonie litt, erscheint die eingesetzte Blutdruckmessung in den Kontrollzentren umso fragwürdiger. Auch der Erklärungsversuch der Autorengruppe dieser Substudie, diese Diskrepanz könnte auf das besonders sorgfältige, leitliniengestützte Messverfahren mit einer so erzielten Ausschaltung des Weißkitteffekts in den Messzentren der SPRINT-Studie zurückzuführen sein, kann nicht wirklich überzeugen. Es sei nur der Voll-

ständigkeit halber darauf hingewiesen, dass sich, wollte man dieser Argumentation wirklich folgen, die beiden Autorengruppen der genannten Substudien in diesem Punkt widersprächen.

Ein Editorial-Kommentar greift eine interessante Berechnung der möglichen realen Praxis- bzw. Klinikblutdruckwerte der SPRINT-Probanden anhand der ambulanten Subgruppenmessungen und ähnlicher Studien, die Zusammenhänge zwischen ambulant gemessenen Blutdruckwerten und Praxis- bzw. Klinikblutdruckmessungen verglichen, auf [8]. Je nachdem, welche Studie bzw. Berechnungsmethode zugrunde gelegt wurde, errechneten sie für die Standardtherapiegruppe zum Beispiel systolische (Praxis- oder Klinik-) Blutdruckwerte zwischen 147–152 mmHg. Ein Satz aus der genannten Publikation bringt dies sehr schön auf den Punkt: „(...), SPRINT seems to have shown the benefits of lowering a poorly controlled clinic SBP of 147 to 152 mm Hg and a poorly controlled 24-hours ambulatory SBP of 134 mm Hg (estimated), down to values of 127 to 132 mm Hg for conventional clinic SBP and of 123 mm Hg for 24-hour ambulatory SBP, thus confirming what shown [sic] by many previous trials of BP lowering“ [8]. Mit letzterem Hinweis beziehen sich die Autoren auf eine Untersuchung von Thomopoulos et al. [9].

Diese und weitere Einzelpunkte und Besonderheiten der Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer wurden bisher rege diskutiert. Die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL/ Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention hat eine Stellungnahme zu diesem Thema veröffentlicht [10, 11].

Bei den Ergebnissen der SPRINT-Studie, die eine Verringerung der Gesamtmortalität um 27 % und eine um 25 % geringere Zahl kardiovaskulärer Ereignisse zeigten, ist weiterhin auffällig, dass ein Großteil des positiven Outcomes bezogen auf die Mortalität in der Intensivtherapiegruppe durch eine verminderte Rate sich entwickelnder Herzinsuffizienzen begründet war. Es zeigte sich indes keine, nach bisherigen Erkenntnissen zu erwartende, nennenswerte Verminderung von Myokardinfarkten, Angina pectoris und

Schlaganfällen [12, 13]. Fakt ist, dass die Intensivtherapiegruppe häufiger Diuretika verabreicht bekam, wobei eine Diskussion der Evidenz für diese Substanzklasse in Bezug auf die Mortalitätssenkung bei Herzinsuffizienz hier nicht weiter verfolgt werden soll.

In diesem Zusammenhang ist ferner interessant, dass eine Untersuchung der Probanden [14] durch die SPRINT-Gruppe in Bezug auf ihre Zufriedenheit mit der medikamentösen Therapie und die Therapietreue keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ergab. Dabei nahmen die Probanden der Intensivtherapiegruppe im Schnitt 2,8 Medikamente zur Blutdruckkontrolle ein, die der Standardtherapiegruppe 1,8. Da die Intervention vorzeitig nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,26 Jahren abgebrochen wurde, könnten die Langzeitfolgen einer intensivierten Therapie und die Zufriedenheit damit anders aussehen.

Zusätzlich zu diesen bereits bekannten „Auffälligkeiten“ finden es die Autoren dieses Kommentars bemerkenswert, dass das im Abstract und Text der SPRINT-Studie angegebene Vorgehen zumindest missverständlich – wenn nicht gar irreführend – dargestellt ist. Kurz zusammengefasst beschreiben die Autoren der Studie, dass, wie eingangs bereits erwähnt, die Teilnehmer der Studie auf zwei Zielblutdruckgruppen randomisiert wurden (Intensivtherapiegruppe mit Zielblutdruck < 120 mmHg systolisch und Standardtherapiegruppe mit Zielblutdruck < 140 mmHg systolisch).

Im Anhang der Studie finden sich u. a. die Algorithmen, nach denen die Probanden bei den Zentrumsbesuchen, die laut Studienprotokoll für die Standardtherapiegruppe in den ersten drei Monaten monatlich, dann alle drei Monate geplant waren, behandelt wurden.

Eine Reduktion der Therapie wurde, wie dort ersichtlich, lediglich bei der Standardtherapiegruppe ab einer ersten Messung < 130 mmHg oder zwei konsekutiven Messungen < 135 mmHg gefordert. Zu Recht wies bereits M. A. Pfeffer in einem Leserbrief (frei abrufbar unter: www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1511939) auf diesen Umstand hin und gab zu bedenken, dass dieses Vorgehen nicht dem Standard-

Intensivtherapiegruppe	Standardtherapiegruppe
Steigerung der Therapie ...*	Steigerung der Therapie ...*
... wenn RR syst. > 120 mmHg beim aktuellen Besuch	... wenn RR syst. > 160 mmHg beim aktuellen Besuch oder
	... wenn RR syst. > 140 mmHg bei zwei konsekutiven Besuchen
*Für die dezidierten Konsequenzen und Voraussetzungen im Hinblick auf die Therapieänderung bzw. eine damit einhergehende Änderung der Kontrollfrequenz s. Appendix zur Studie (Figures 1 und 2, [1]).	

Tabelle 1 Unterschiedliches Vorgehen bezüglich Therapieänderungen in der Intensiv- gegenüber der Standardtherapiegruppe. Quelle: modifizierter und gekürzter Auszug aus dem Studienalgorithmus (Supplementary Appendix, Figures S1 und S2. Supplement zu [1])

vorgehen in der medikamentösen, antihypertensiven Therapie in der Praxis entspräche. Bei ihrer Antwort ließen die Autoren wissen, dass bei immerhin 87 % der Teilnehmer aus dieser Gruppe eine solche Reduktion der medikamentösen Therapie zumindest einmal notwendig wurde.

Besonderes Augenmerk ist aber auf das therapeutische Vorgehen bei hohen systolischen Blutdruckwerten zu legen. Generell wurden Dosierungsanpassungen auf der Basis des Mittelwerts aus drei Messungen bei jedem Praxisbesuch gebildet. Während bei der Intensivtherapiegruppe eine sofortige therapeutische Konsequenz bei systolischen Werten 120 mmHg gezogen wurde (entweder durch Intensivierung der bestehenden Therapie oder gar Hinzunahme einer weiteren Medikamentenklasse), wurde bei der Standardtherapiegruppe ein sofortiges Handeln nur bei systolischen Werten 160 mmHg bei der aktuellen Kontrolle oder von 140 mmHg systolisch in zwei aufeinanderfolgenden Praxisbesuchen ausgelöst (Tab. 1)!

Dieser Umstand wurde bisher in noch keiner der uns bekannten Publikationen zu diesem Thema adressiert. Nach unserer Auffassung ist die Darstellung im Text der Studie vor diesem Hintergrund missverständlich.

Unseres Erachtens ist eine Aussage zu Patienten, die einen Zielblutdruck von < 140 mmHg systolisch erreichen sollen, mit den so erhobenen Daten aus der Standardtherapiegruppe der SPRINT-Studie nicht möglich. Selbst wenn der gemittelte Blutdruckwert aller Probanden aus der Standardtherapiegruppe nach einem Jahr bei 136,2 mmHg lag, ist nicht auszuschließen, dass bei dem geschilderten Vorge-

hen eine beträchtliche Subgruppe Werte jenseits des Therapieziels erreicht haben dürfte. Zur Illustration ein Beispiel:

Es ist durchaus vorstellbar, dass bei einem Patienten bei der dritten Kontrolluntersuchung ein (gemittelter) Wert von 159 mmHg systolisch dokumentiert wird. Dies hat, sofern er beim zweiten Kontrollbesuch und beim vierten Kontrollbesuch einen Wert von 139 mmHg erreicht, keine Auswirkungen auf die Therapie (auch nicht, sollte beim fünften Besuch wieder ein Wert von 159 mmHg gemessen werden). Er gilt damit als Patient, der ausreichend therapeutisch kontrolliert ist (Standardtherapiegruppe).

Gerade Patienten, die zu Blutdruckschwankungen neigen, wären damit besonders gefährdet. Dass diese Patienten, auch ungeachtet der beschriebenen Messverfahrensschwierigkeiten, ein erhöhtes Risiko für das Erreichen der Endpunkte der Studie haben dürften, liegt auf der Hand. Das Vorgehen beim Überschreiten der Therapiezielgrenzen sollte in den beiden Gruppen eine direkte Behandlungskonsequenz haben. Dies ist aber, wie dargestellt, nicht der Fall gewesen.

Betrachtet man die Ergebnisse der SPRINT-Studie unter Berücksichtigung der hier dargestellten Sachverhalte, überrascht es die Autoren dieses Kommentars nicht, dass es zu Diskrepanzen zwischen den SPRINT-Ergebnissen und den Ergebnissen anderer Studien aus diesem Bereich kommen musste (z.B. ACCORD-Studie [15], auch wenn diese ein anderes Probandenklientel umfasste).

Unserer Meinung nach ist es vor dem Hintergrund des Dargestellten umso wichtiger, dass die Europäische

Kardiologen-Vereinigung (ESC), die Europäische Gesellschaft für Hypertonie (ESH) und die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL/Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention die SPRINT-Ergebnisse zurückhaltend interpretieren und die in den entsprechenden Leitlinien [4, 7] etablierten Blutdruckgrenzen derzeit ihre Gültig-

keit behalten. Eine allzu eifrige Übernahme i.S. einer Adaptation der Blutdruckgrenzwerte ohne vorherige Kontrolle der SPRINT-Studienergebnisse machte ansonsten womöglich auch in Europa Millionen Menschen auf einmal zu Patienten.

Da in Deutschland laut DHL-Stellungnahme bei 39–59 % der Hyper-

toniker die derzeit geltenden Blutdruckgrenzen nicht erreicht werden, sollte die vordringlichste Aufgabe der behandelnden Ärzte in der Erreichung des Blutdruckziels < 140/90 mmHg liegen [11].

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Dr. med. Ralf Michael Jendyk, MME (Uni Bern) ...



... ist Facharzt für Allgemeinmedizin, wissenschaftlicher Mitarbeiter und stellvertretender Leiter des Centrums für Allgemeinmedizin der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ralf Jendyk
Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Centrum für Allgemeinmedizin
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Niels-Stensen-Str. 14
48149 Münster
jendykra@uni-muenster.de

Literatur

1. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–16
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13–e115NN
3. Intensive Blutdrucksenkung bei älteren hypertensiven Risikopatienten ohne Diabetes – die SPRINT-Studie. *Arzneimittelbrief* 2015; 49: 89
4. 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). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219
5. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, et al. Blood pressure measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) novelty and significance. *Hypertension* 2018; 71: 848–57
6. Drawz PE, Pajewski NM, Bates JT, et al. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure novelty and significance: results from the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) ambulatory blood pressure study. *Hypertension* 2017; 69: 42–50
7. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. Grünwald: Börm Bruckmeier, 2014
8. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Zanchetti A. SPRINT blood pressure: sprinting back to Smirk's basal blood pressure? *Hypertension* 2017; 69: 15–19
9. 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 randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2296–304
10. www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-117070 (letzter Zugriff am 10.05.2018)
11. www.hochdruckliga.de/pressemeldung/items/amerikanische-experten-legen-zielblutdruckwerte-neu-fest.html (letzter Zugriff am 10.05.2018)
12. Mancia G. The SPRINT trial: Cons. www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/12/01/10/04/the-sprint-trial-cons (letzter Zugriff am 10.05.2018)
13. Burnier M, Pivin E, Megdiche F, Würzner G. Neue Ziele für die Behandlung von Bluthochdruck? *Swiss Med Forum* 2016; 16: 263–5
14. Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, et al. Effect of intensive blood-pressure treatment on patient-reported outcomes. *N Engl J Med* 2017; 377: 733–44
15. TAS-Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85