DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 47, S. 50; Ausgabe 07 / 2013

Blutdrucksenkung bei Patienten mit akuter intrazerebraler Blutung und Hypertonie

Wie rasch und wie intensiv soll der Blutdruck bei hypertensiven Patienten mit intrazerebraler Blutung gesenkt werden? Hypertonie begünstigt die Blutung, Hypotonie erschwert die Durchblutung bei erhöhtem Hirndruck. Daher wird über die optimalen Blutdruckwerte in der akuten Phase immer wieder diskutiert. In der S1 AWMF-Leitlinie „Intrazerebrale Blutung“ (1) heißt es unter Hinweis auf eine 2008 erschienene Pilotstudie (2), bei Patienten mit vorbestehender arterieller Hypertonie soll ab einem systolischen Blutdruck von ≥ 180 mmHg und einem diastolischen Blutdruck von ≥ 105 mmHg mit einer Senkung des Blutdrucks auf 170/100 mmHg begonnen werden. Bei Patienten ohne vorbestehende Hypertonie soll ab 160/95 mmHg der Blutdruck auf Werte 150/90 mmHg gesenkt werden. Nach dieser Studie soll es ungefährlich sein, auch niedrigere Werte anzustreben. Zur Bestätigung sollten die endgültigen Befunde noch abgewartet werden. Diese wurden jetzt im N. Engl. J. Med. veröffentlicht (3).

INTERACT2 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, hinsichtlich der Behandlung offene, hinsichtlich Auswertung des primären Endpunkts verblindete Studie, die von Ärzten der Universität Sidney organisiert und von den australischen Gesundheitsbehörden unterstützt wurde. Zwischen 2008 und 2012 wurden 2839 Patienten mit intrazerebraler Blutung unter folgenden Bedingungen eingeschlossen:

- Therapiebeginn 6 Stunden nach Symptombeginn,
- Systolische Blutdruckwerte zwischen 150 mmHg und 220 mmHg,
- keine Kontraindikationen für Blutdrucksenkung.

Sie wurden 90 Tage lang nachbeobachtet. Beteiligt waren 144 Krankenhäuser in 121 Ländern, z.B. Australien, China, Frankreich, Chile, USA. In ein Computerprogramm wurde das Risiko der Erkrankten eingegeben: Symptomatik, Alter, Komorbidität, Zeit bis zum Beginn der Therapie. Danach wurden sie randomisiert zwei Gruppen zugewiesen und zwar so, dass diese Gruppen in wesentlichen Charakteristika gleich waren. In Gruppe 1 wurde ein systolischer Blutdruck in der ersten Stunde von 140 mmHg angestrebt, in Gruppe 2 ohne Zeitvorgabe ein Wert von 180 mmHg. Primärer Endpunkt war *Tod* oder *schwere Behinderung* nach 90 Tagen (Rankin-Score = RS: 3-6). Die unterschiedlichen Grade der Behinderung wurden, wie heute bei Schlaganfallstudien üblich, nach der Rankin-Skala eingeschätzt:

- asymptomatisch = RS 0;
- Symptome, aber ohne Behinderung = RS 1;
- geringe Behinderung = RS 2;

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

- in einigen Situationen hilfsbedürftig = RS 3;
- im täglichen Leben stets hilfsbedürftig = RS 4;
- bettlägerig = RS 5;
- Tod = RS 6.

Die Häufigkeit schwerer Behinderungen nach intensiver und nach herkömmlicher Blutdrucksenkung wurde verglichen. Sekundärer Endpunkt war der *individuelle Schweregrad der Behinderung* nach 90 Tagen. Daraus wurde mit logistischer Regression der Unterschied des Therapieeffekts in Gruppe 1 und 2 errechnet.

Ergebnisse (s. Tab. 1): Die beiden Gruppen waren bezüglich Symptomatik, Alter, Ausgangsblutdruck und Anteil chinesischer Patienten praktisch identisch. Die chinesischen Patienten sind wegen der dort oft abweichenden Therapierichtlinien gesondert ausgewiesen. Bei orientierender Subgruppenanalyse hatte dies allerdings auf deren Therapieergebnisse keinen Einfluss. Der Blutdruck wurde in der intensiv behandelten Gruppe 1 deutlich rascher und intensiver gesenkt als in Gruppe 2 und blieb auch im Verlauf der 90 Tage Nachbeobachtung niedriger. Schwere Behinderungen und Todesfälle (primärer Endpunkt) waren in der Gruppe der intensiv blutdrucksenkend behandelten Patienten nicht signifikant seltener als in der entsprechend den Leitlinien behandelten Gruppe. Der Effekt einer intensiven Blutdrucksenkung scheint also hinsichtlich schwerer Behinderungen nicht relevant zu sein.

Es hat sich gezeigt, dass in Studien zur Behandlung von Patienten mit Schlaganfall praktisch nie signifikant unterschiedliche Ergebnisse erzielt werden, wenn – etwas grob – nur zwei Grade der Behinderung untersucht werden, schwer und leicht. Wertet man jedoch die unterschiedlichen Schweregrade der Behinderung aller Patienten vor und nach Therapie einzeln aus, kann ein Wirkungsprofil dargestellt werden, und es können sich graduelle Unterschiede ergeben. Das sieht aus wie ein statistischer Trick, ist aber doch plausibel: Es ist ein wichtiger Unterschied, wenn z.B. nach intensiver Therapie mehr Patienten nicht mehr „gering behindert“, sondern „asymptomatisch“ sind. Dieser Befund würde bei der oben geschilderten Auswertungsmethode beim primären Endpunkt untergehen, wird aber bei Auswertung der Einzelwerte (sekundärer Endpunkt) erfasst. Bei der vergleichenden Auswertung der Einzelbefunde in allen Schweregraden war die intensive Blutdrucksenkung der herkömmlichen signifikant überlegen.

Auf den ersten Blick hat der große Aufwand von INTERACT2 keinen wesentlichen Beitrag zur Therapie geliefert. Sterblichkeit und Häufigkeit bedeutsamer Behinderungen sind bei intensiver Blutdrucksenkung nicht signifikant seltener als bei der üblichen Therapie. Aber dies ist nicht die ganze Wahrheit. INTERACT2 demonstriert am Beispiel der intrazerebralen Blutung, dass Therapiestudien mit globaler Organisation, Durchführung und Auswertung möglich und sinnvoll sind und dass man mit angepasster differenzierender Auswertung auch zu neuen Erkenntnissen kommen kann.

Fazit: Die INTERACT2-Studie zeigt, dass durch intensive Blutdrucksenkung bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen und Hypertonie keine zusätzlichen Risiken entstehen. Allerdings waren die Blutdruckdifferenzen de facto geringer als angestrebt. Bei vielen Patienten wird das neurologische Endergebnis eher verbessert. Dies wird aber erst deutlich und signifikant, wenn bei der statistischen Analyse differenziert wird nach dem Behinderungsgrad der einzelnen Patienten und nicht nur

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

summarisch nach Häufigkeit schwerer Behinderungen und Tod. Intensive Blutdrucksenkung ist daher, wenn keine Kontraindikation vorliegt, z.B. Hirndruck mit drohender Einklemmung, bei vielen Patienten eine gut begründete Therapieoption. So sieht es auch J.A. Frontera vom Cerebrovascular Center der Cleveland Clinic in Cleveland, USA, in ihrem Editorial (4).

Literatur

1. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-002l_S1_Intrazerebrale_Blutung.pdf Link zur Quelle
2. Anderson,C.S., et al. (INTERACT = **INTE**nsive blood pressure **R**eduction in **A**cute**C**erebral haemorrhage **T**rial): Lancet Neurol 2008, **7**, 391. Link zur Quelle
3. Anderson,C.S., et al. (INTERACT2 = **INTE**nsive blood pressure **R**eduction in **A**cute**C**erebral haemorrhage **T**rial2): N. Engl. J. Med. 2013,**368**, 2355. Link zur Quelle
4. Frontera,J.A.: N. Engl. J. Med. 2013, **368,** 2426. Link zur Quelle

Tabelle 1
Ergebnisse der INTERACT2-Studie bei Patienten mit akuter intrazerebraler Blutung und Hypertonie. Unterschiedlich schnelle und intensive Senkung des Blutdrucks (nach 3)

Blutdruck/ Behinderungs-grad n. 90 Tagen	RR-Senkung intensiv (n = 1399)	RR-Senkung nach Leitlinien (n = 1430)
Alter (Jahre)	63,0 ± 13,1	64,1 ± 12,6
Chinesische Pat.[1]	947 (67,7%)	973 (68,0%)
RR initial syst.[2]	179 ± 17 mmHg	179 ± 17 mmHg
RR initial diast.[2]	101 ± 15 mmHg	101 ± 15 mmHg
RR nach 1h syst.[3]	150 mmHg	164 mmHg
RR nach 6h syst.[3]	139 mmHg	153 mmHg
RR im Verlauf[4] syst.	138 mmHg	146 mmHg
Primärer Endpunkt[5]	719/1382 (52,0%)	785/1412 (55,6%)
	Odds ratio: 0,87 (0,75-1,01); p = 0,06	
Asymptomatisch	112/1382 (8,1%)	107/1412 (7,6%)
Symptome ohne Behinderung	292/1382 (21,1%)	254/1412 (18,0%)
Geringe Behinderung	259/1382 (18,7%)	266/1412 (18,8%)
Gelegentlich hilfsbedürftig	220/1382 (15,9%)	234/1412 (16,6%)
Stets hilfsbedürftig	250/1382 (18,1%)	268/1412 (19,0%)
Bettlägerig	83/1382 (6,0%)	113/1412 (8,0%)
Gestorben	166/1394 (11,9%)	170/1421 (12,0%)
Sekundärer Endpunkt[6]	Odds ratio: 0,87 (0,77-1,00); p = 0,04	

[1] = in Peking und Shanghai eingeschlossen; [2] = RR bei Aufnahme; [3] = RR nach Beginn der Therapie; [4] = mittlerer RR während der Nachbeobachtung; [5] = nach 90 Tagen bettlägerige oder gestorbene Patienten; [6] = Vergleich der Gruppen nach Behinderungsgrad mit Einbeziehung aller Einzelwerte und logistischer Regression

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.