

Kurzfassung

Hintergrund

Eine arterielle Hypertonie ist bei Personen mit wie auch ohne Diabetes mellitus ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Ferner wurde in Beobachtungsstudien auch bei Menschen ohne arterielle Hypertonie mit steigenden Blutdruckwerten eine Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben. Offen blieb hier jedoch, ob dieser Zusammenhang im physiologischen Bereich einem stetigen Anstieg entspricht oder vielmehr eine j-förmige bzw. u-förmige Assoziation darstellt. In einigen internationalen Leitlinien für eine blutdrucksenkende Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes werden Blutdruckzielwerte empfohlen, die noch unter den allgemeinen Standardblutdruckzielwerten, also unter 140/90 mmHg, liegen. Diese Empfehlungen beruhen weitgehend auf der Annahme, dass dadurch eine Risikoreduktion für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in einem Ausmaß erreicht werden kann, wie dies Ergebnisse aus Beobachtungsstudien nahelegen scheinen. Ob bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder Typ 1 durch eine solche Behandlungsstrategie tatsächlich das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, aber auch andere Folgekomplikationen des Diabetes, reduziert werden kann, kann nur durch randomisierte kontrollierte Interventionsstudien nachgewiesen werden.

Ziel der Untersuchung

Das Ziel des vorliegenden Rapid Reports war die Nutzenbewertung einer langfristigen Blutdrucksenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Diabetes mellitus Typ 2 auf Blutdruckzielwerte (systolisch und/oder diastolisch), die niedriger sind als die Standardzielwerte für Personen ohne Diabetes mellitus, im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung auf Standardzielwerte (< 140 und/oder < 90 mmHg) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage relevanter randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) vorgenommen. Dazu erfolgte eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Darüber hinaus wurde eine Suche nach aktuellen relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane-Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und der Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) durchgeführt. Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 18.03.2011.

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen an erwachsenen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 oder Typ 1. In der Interventionsgruppe musste eine langfristige Blutdrucksenkung auf Blutdruckzielwerte, die

für mindestens einen Wert niedriger waren als die Standardzielwerte für Personen ohne Diabetes mellitus (< 140/90 mmHg), untersucht werden. Als Vergleichsbehandlung galt die Verwendung von mindestens einem Standardblutdruckzielwert (< 140 und / oder < 90 mmHg), aber auch niedrigerer Werte, sofern sie über denen der Prüfintervention lagen. Folgende berichtsrelevante Endpunkte, unterschieden in patientenrelevante Endpunkte und Surrogatendpunkte, waren prädefiniert: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, Erblindung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und alle unerwünschten Ereignisse wurden als patientenrelevante Endpunkte festgelegt. Zusätzlich wurden die Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus sowie die Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins als Surrogatendpunkte betrachtet.

Die Darstellung der Studien und deren Ergebnisse erfolgte getrennt für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Diabetes mellitus Typ 1. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden vergleichend beschrieben und ggf. mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Der Einfluss potenzieller Effektmodifikatoren (z. B. „Blutdruck zu Studienbeginn“) wurde untersucht, sofern dies sinnvoll und möglich war.

Ergebnisse

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Es fanden sich 4 inhaltlich relevante RCTs mit insgesamt 7313 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (ABCD [950 Patienten], ABCD-2V [129 Patienten], ACCORD [4733 Patienten] und HOT [1501 Patienten]). Die RCTs ABCD, ABCD-2V und ACCORD wurden in Nordamerika durchgeführt, die HOT-Studie zusätzlich auch in Südamerika, Europa und Asien. Die mittlere Studiendauer betrug zwischen 1,9 und 5,3 Jahren. Das mittlere Alter der Patienten lag zwischen 56 und 63 Jahren. Der Frauenanteil in den Vergleichsgruppen variierte von 32 % bis 48 %. Angaben zur Ethnie fanden sich in 3 Studien (ABCD, ABCD-2V und ACCORD), wobei die Mehrheit der Patienten jeweils kaukasischer Abstammung war. Ausschließlich Patienten mit Hypertonie wurden in der HOT-Studie untersucht, während die ABCD-2V-Studie nur Personen mit normalem Blutdruck einschloss. Die Teilnehmer der übrigen beiden RCTs waren sowohl normo- als auch hypertensiv, wobei in der ACCORD-Studie nur eine gemeinsame Auswertung erfolgte. In der ABCD-Studie hingegen wurden die hypertensive Kohorte (Substudie ABCD-HT) und die normotensive Kohorte (Substudie ABCD-NT) getrennt analysiert und in jeweils eigenen Publikationen berichtet. Daher werden diese beiden Kohorten im Report auch getrennt dargestellt. Die mittlere Diabetesdauer bei Studienbeginn lag bei etwa 7 bis 10 Jahren, keine Angaben hierzu fanden sich in der HOT-Studie. In den Studien ABCD und ACCORD hatten bereits 25 % bis 50 % der Teilnehmer ein kardiovaskuläres Ereignis vor Studienbeginn, in den anderen beiden RCTs (ABCD-2V und HOT) lag dieser Anteil mit 5 % bzw. 15 % deutlich darunter.

Alle eingeschlossenen RCTs hatten ein offenes Studiendesign mit zeitlich parallelem Gruppenvergleich. Für die meisten RCTs war zudem unklar, ob zumindest eine verblindete Endpunkterhebung erfolgte.

In allen RCTs wurden für die Interventionsgruppen jeweils Blutdruckzielwerte angestrebt, die niedriger waren als die entsprechenden Werte in den jeweiligen Kontrollgruppen. Diese betragen in den Kontrollgruppen, entsprechend den Einschlusskriterien des vorliegenden Rapid Reports, zumindest SBD < 140 mmHg bzw. DBD < 90 mmHg.

In 3 Studien wurde für die Interventionsgruppe nur ein diastolisches Blutdruckziel vorgegeben, das in der ABCD-2V-Studie und in der hypertensiven Kohorte der ABCD-Studie (Substudie ABCD-HT) als < 75 mmHg definiert war und in der normotensiven Kohorte der ABCD-Studie (Substudie ABCD-NT) in einer Senkung des DBD um 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert bestand (der mittlere Ausgangswert lag bei 84 mmHg). Die HOT-Studie hatte 2 Interventionsgruppen mit den diastolischen Blutdruckzielen < 85 mmHg bzw. < 80 mmHg, wobei für die primären Analysen des vorliegenden Reports die Ergebnisse der Interventionsgruppe mit dem Zielwert < 80 mmHg herangezogen wurden. Die Ergebnisse der anderen Interventionsgruppe wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt. Die vierte Studie (ACCORD) strebte nur ein systolisches Blutdruckziel an, wobei dieses in der Interventionsgruppe < 120 mmHg betrug.

2 Studien gaben für die Kontrollgruppen ausschließlich diastolische Blutdruckzielwerte vor (ABCD-Studie: DBD 80-89 mmHg für beide Substudien; HOT-Studie DBD < 90 mmHg). Die ACCORD-Studie formulierte einen systolischen Blutdruckzielwert (SBD < 140 mmHg). Nur die Studie ABCD-2V formulierte für die Kontrollgruppe sowohl einen diastolischen als auch systolischen Blutdruckzielwert (DBD < 90 mmHg, SBD < 140 mmHg).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde auf Studienebene für die beiden Studien ABCD-2V und ACCORD als niedrig bewertet. Die Ergebnisse der Studien ABCD und HOT wurden insgesamt als potenziell hochverzerrt erachtet. Wesentliche Gründe dafür waren bei der ABCD-Studie diskrepante Angaben in den Publikationen und ein intransparenter Patientenfluss. Bei der HOT-Studie waren dies für die berichtsrelevante Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 fehlende Angaben zu den Basischarakteristika und zum Patientenfluss bzw. eine möglicherweise ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial entsprach bei allen Endpunkten dem Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit folgenden Ausnahmen: Da zum Endpunkt alle unerwünschten Ereignisse üblicherweise nur Häufungen oder Auffälligkeiten berichtet werden, wurden in der ACCORD-Studie diese Ergebnisse ebenfalls als potenziell hochverzerrt eingestuft. Die Ergebnisse zum Endpunkt Vorstufen der Erblindung im Sinne einer Veränderung des Augenhintergrunds wurden für die ABCD-2V-Studie und die ACCORD-Studie als potenziell hochverzerrt erachtet. Ebenso wurde das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt moderater Visusverlust in der ACCORD-Studie als hoch eingeschätzt.

Zur Bewertung des Effektes einer Behandlungsstrategie unter Verwendung niedrigerer Blutdruckzielwerte generell wurden nach Möglichkeit die Ergebnisse aller Studien gemeinsam betrachtet. Bei vorliegender Heterogenität wurde der Einfluss potenzieller Effektmodifikatoren betrachtet. Regelmäßig wurde hierbei der Effektmodifikator Blutdruckzielwertvorgabe systolisch oder Blutdruckzielwertvorgabe diastolisch untersucht, da dieser als einziger für alle Endpunkte überprüfbar war.

Alle Studien berichteten über die Gesamtmortalität. Eine Meta-Analyse zeigte für diesen Endpunkt eine hohe Heterogenität ($I^2 = 54\%$), sodass kein gemeinsamer Punktschätzer angegeben wurde. Keine der Einzelstudien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt. In jener Studie mit einem systolischen Blutdruckziel (ACCORD) war der Anteil der verstorbenen Personen zwischen den Vergleichsgruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Eine Analyse der RCTs mit diastolischem Blutdruckziel ergab hingegen bei fehlender (statistischer) Heterogenität einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Intervention (gemeinsamer Effekt²: 0,65; 95 %-KI [0,45; 0,94]).

Angaben zur Häufigkeit des Auftretens eines tödlichen bzw. nicht tödlichen Herzinfarktes fanden sich in der ACCORD-Studie, der HOT-Studie und für die Substudie ABCD-NT. Die metaanalytische Zusammenfassung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der ABCD-2V-Studie fanden sich keine Angaben zu diesem Endpunkt. In der Substudie ABCD-HT wurde berichtet, dass bei den tödlichen Herzinfarkten kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag.

Daten zur Häufigkeit des Auftretens eines tödlichen bzw. nicht tödlichen Schlaganfalls waren für die Studien ACCORD und HOT sowie für die Substudie ABCD-NT vorhanden. In der ABCD-2V-Studie fanden sich keine Angaben zu diesem Endpunkt, während in der Substudie ABCD-HT lediglich berichtet wurde, dass bei den tödlichen Schlaganfällen kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Intervention bei fehlender (statistischer) Heterogenität (gemeinsamer Effekt³: 0,58; 95 %-KI [0,41; 0,81]).

Wie häufig eine tödliche bzw. nicht tödliche Herzinsuffizienz auftrat, wurde lediglich in 2 Studien (Substudie ABCD-NT und ACCORD) berichtet. Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden RCTs zeigte für diesen Endpunkt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch in der Substudie ABCD-HT wurde berichtet, dass bei der tödlichen Herzinsuffizienz kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag.

² Ergebnis einer Meta-Analyse, in die Relatives Risiko (RR) und Hazard Ratio (HR) eingingen.

³ Ergebnis einer Meta-Analyse, in die Relatives Risiko (RR) und Hazard Ratio (HR) eingingen.

Zum Endpunkt Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache lagen für die Substudie ABCD-NT sowie aus der ACCORD-Studie und der HOT-Studie Ergebnisse vor. Die gemeinsame Betrachtung aller Daten ergab eine hohe statistische Heterogenität ($I^2 = 72\%$), sodass kein gemeinsamer Punktschätzer angegeben wurde. Zur Klärung der Heterogenität erfolgte eine Untersuchung des Effektmodifikators „Blutdruckzielwertvorgabe“, wobei sich auch bei den Ergebnissen aus den RCTs mit DBD-Zielwerten eine hohe statistische Heterogenität ($I^2 = 83\%$) ergab. Die einzige Studie mit systolischer Zielwertvorgabe, ACCORD, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen. Während die Substudie ABCD-NT ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte, kam es in der HOT-Studie zu einem statistisch signifikanten Vorteil für die Interventionsgruppe.

In 3 Studien (ABCD-2V, HOT und ACCORD) wurden Ergebnisse zu einem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt berichtet. Die Meta-Analyse zu den vorliegenden Ergebnissen zeigte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied.

Ergebnisse zur terminalen Niereninsuffizienz lagen nur aus der ACCORD-Studie vor, wobei die Häufigkeit des Auftretens aufgrund einer Blutdruckreduktion systolisch unter 120 mmHg statistisch nicht signifikant unterschiedlich war.

Keine Angaben fanden sich in den eingeschlossenen RCTs zu den Endpunkten Amputation, Erblindung und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Informationen zum Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen lagen nur für die ACCORD-Studie vor und sind daher nur für eine systolische Blutdruckzielwertvorgabe vorhanden. Dabei traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der antihypertensiven Medikation statistisch signifikant häufiger bei Patienten der Interventionsgruppe auf (IG vs. KG: 3,3 % vs. 1,3 %; $p < 0,001$).

Angaben zum Surrogatendpunkt Vorstufen der Erblindung im Sinne von Veränderungen des Augenhintergrundes fanden sich mit Ausnahme der HOT-Studie in allen RCTs. In der ACCORD-Studie lagen die Ergebnisse jedoch nur für einen Teil der Teilnehmer aus einer Substudie (ACCORD-EYE) vor. Eine Meta-Analyse aller Studienergebnisse ergab eine hohe Heterogenität ($I^2 = 41\%$). Betrachtete man die Ergebnisse der Studien mit systolischem bzw. diastolischem Blutdruckziel getrennt, so variierten die Ergebnisse: In der ACCORD-Studie mit dem SBD-Zielwert gab es keinen Unterschied, während eine Meta-Analyse der RCTs mit einem DBD-Zielwert bei homogenen Effekten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Intervention lieferte (RR: 0,80; 95 %-KI [0,67; 0,95]).

In der Substudie ACCORD-EYE lagen darüber hinaus auch Ergebnisse zur Veränderung des Visus vor. Dabei konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe festgestellt werden (HR: 1,17; 95 %-KI [0,96; 1,42]; $p = 0,12$).

Relevante Angaben zu den Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne einer Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins lagen aus den

Studien ABCD, ABCD-2V und ACCORD vor. Die Meta-Analyse aller Studienergebnisse zur Änderung der GFR ergab eine hohe Heterogenität ($I^2 = 71,4\%$). Bei getrennter Betrachtung der Ergebnisse aus Studien mit systolischem bzw. diastolischem Blutdruckziel variierten die Ergebnisse: Die ACCORD-Studie fand dabei einen statistisch signifikant nachteiligen Effekt ($p < 0,001$). Die Meta-Analyse der Studien mit einem DBD-Zielwert zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bei niedriger Heterogenität.

Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne einer Änderung des Serumkreatinins zeigte einen statistisch signifikanten Nachteil der Intervention bei fehlender (statistischer) Heterogenität (gemeinsamer Effekt: 0,10; 95 %-KI [0,07; 0,13]).

Neben den Betrachtungen der unterschiedlichen Blutdruckzielwertvorgaben (diastolisch / systolisch) waren Analysen einer möglichen Effektmodifikation nur bezüglich des Faktors Blutdruck zu Studienbeginn und dies nur für den Endpunkt Gesamtmortalität, bei dessen studienübergreifender Analyse sich Heterogenität gezeigt hatte, möglich. Dabei ergaben sich keine Anzeichen für eine Effektmodifikation. Weitere Analysen für alle anderen Endpunkte waren aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Zu den ebenfalls vorab geplanten Faktoren Alter und Geschlecht waren Analysen zu möglichen Effektmodifikationen nicht sinnvoll möglich, da sich die Studien hinsichtlich dieser Faktoren nicht wesentlich unterschieden. Auch zur Höhe der Zielwertvorgaben erfolgten keine entsprechenden Analysen, da zum einen ein SBD-Zielwert nur in einer einzigen Studie vorgegeben wurde und sich zum anderen die vorgegebenen DBD-Zielwerte in den übrigen Studien nur wenig unterschieden. Ergänzend wurden dagegen Sensitivitätsanalysen unter Einbeziehung der Ergebnisse der zweiten Interventionsgruppe der HOT-Studie (DBD-Ziel < 85 mmHg) allein oder als Kombination beider Interventionsgruppen für die Endpunkte Gesamtmortalität, Herzinfarkte, Schlaganfälle, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache und für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt durchgeführt. Dabei kam es bei dem Endpunkt Gesamtmortalität bzw. dem Endpunkt Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache zu Abweichungen von den Ergebnissen der Hauptanalysen hinsichtlich der statistischen Signifikanz oder der statistischen Heterogenität. Die Ergebnisse der Hauptanalysen wurden dadurch jedoch nicht in Frage gestellt. Da für alle Ergebnisse der HOT-Studie jedoch ein hohes Verzerrungspotenzial besteht, sind die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher erscheinen Aussagen zu möglichen differenten Effekten von unterschiedlich hohen DBD-Zielwerten nicht möglich.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich insgesamt für eine Strategie einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität und Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden ergab. Für beide Endpunkte wiesen die Meta-Analysen eine hohe statistische Heterogenität auf. Die im Weiteren durchgeführten Analysen zum Effektmodifikator Blutdruckzielwertvorgabe systolisch / diastolisch lieferten für die Gesamtmortalität einen Hinweis auf

einen Nutzen einer Blutdrucksenkung auf diastolische Zielwerte von < 75 bis 80 mmHg. Dieses Ergebnis beruht jedoch weitgehend auf Studien mit hohem Verzerrungspotenzial. Ferner blieb unklar, inwieweit dies auch für normotensive Patienten gilt, da dieses Ergebnis überwiegend auf Studien mit Teilnehmern mit Hypertonie beruht. Kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden ergab sich aus diesen Analysen für die Gesamtmortalität bei vorgegebenem systolischem Blutdruckzielwert bzw. bei Betrachtung des Endpunkts Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache.

Hinsichtlich des Endpunkts Schlaganfall (tödlich und / oder nicht tödlich) lag insgesamt für die Strategie einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Beleg für einen Nutzen vor. Für die Endpunkte Herzinfarkt und Herzinsuffizienz, jeweils tödlich und nicht tödlich gemeinsam, sowie für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zeigte sich weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden.

Für die patientenrelevanten Endpunkte Amputation, Erblindung und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor, während sich zu den Endpunkten terminale Niereninsuffizienz und alle unerwünschte Ereignisse zumindest Angaben aus einer Studie mit einem vorgegebenen systolischem Blutdruckziel fanden. Aus diesen Ergebnissen ließ sich ein Hinweis auf einen Schaden eines systolischen Zielwertes < 120 mmHg hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen der antihypertensiven Medikation ableiten. Für die terminale Niereninsuffizienz ergab sich daraus weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden.

Für den Surrogatendpunkt Vorstufen der Erblindung ergab sich für die Strategie einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 insgesamt weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Effekt. Für die Vorstufen der Erblindung im Sinne von Veränderungen des Augenhintergrunds lagen studienübergreifend heterogene Ergebnisse vor; eine Analyse unter Berücksichtigung des Effektmodifikators „Blutdruckzielwertvorgabe systolisch / diastolisch“ ergab einen Hinweis auf einen vorteilhaften Effekt einer Blutdrucksenkung auf diastolische Zielwerte von < 75 bis 80 mmHg, nicht jedoch für einen vorgegebenen systolischen Blutdruckzielwert.

Für den Surrogatendpunkt Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne einer Änderung der glomerulären Filtrationsrate ergab sich für die Strategie einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 insgesamt weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Effekt. Auch hier lagen studienübergreifend heterogene Ergebnisse vor. Werden die Studien getrennt nach systolischem bzw. diastolischem Blutdruckzielwertvorgabe betrachtet, ergibt sich einerseits ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten einer Strategie mit systolischen Zielwerten < 120 mmHg, andererseits zeigt sich weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für diastolische Zielwerte von < 75 bis 80 mmHg. Für den Surrogatendpunkt Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne einer Änderung des Serumkreatinins ergab sich hingegen für die

Strategie einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 insgesamt ein Beleg für einen nachteiligen Effekt.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Es lagen nur Informationen aus einem RCT (Lewis et al.) aus den USA zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 vor. In diese 2-jährige Studie wurden 129 Patienten eingeschlossen, die bereits an einer vorangegangenen Studie (Study of ACE Inhibition in Diabetic Nephropathy) teilgenommen hatten und bei denen eine diabetische Nephropathie vorlag. Die Patienten waren im Durchschnitt 37 Jahre alt, zu ca. 53 % weiblich und fast ausschließlich Kaukasier. Es wurden sowohl normotensive als auch hypertensive Patienten eingeschlossen, wobei der mittlere Blutdruck zu Studienbeginn bei ca. 132/79 mmHg lag. Die mittlere Diabetesdauer bei Studienbeginn lag bei etwa 26 Jahren, keine Angaben fanden sich zur Anzahl der Teilnehmer, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hatten. Der RCT hatte ein offenes Studiendesign mit zeitlich parallelem Gruppenvergleich. Zudem war unklar, ob eine verblindete Endpunkterhebung erfolgte.

Die Zielwerte waren über den mittleren arteriellen Blutdruck definiert und lagen in der Interventionsgruppe bei ≤ 92 mmHg und in der Kontrollgruppe bei 100 bis 107 mmHg.

Das Verzerrungspotenzial wurde bereits auf Studienebene als hoch bewertet, somit waren sämtliche Ergebnisse potenziell hochverzerrt.

Berichtet wurden lediglich Ergebnisse zu den Endpunkten alle unerwünschten Ereignisse und Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz. Angaben zu allen anderen für den Bericht definierten patientenrelevanten Endpunkten waren nicht verfügbar.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für die Interventionsgruppe hinsichtlich eines orthostatischen Blutdruckabfalls, während Ödeme, eine Bronchitis oder Sinusitis in der Interventionsgruppe seltener auftraten. Angaben zur Signifikanz fehlten dabei. Eigene Berechnungen ergaben, dass nur der Unterschied in der Häufigkeit einer Sinusitis statistisch signifikant war (Ödeme: $p = 0,12$; Bronchitis: $p = 0,11$; Sinusitis: $p = 0,003$).

Hinsichtlich der mittleren jährlichen Reduktion der GFR sowie der Änderung des Serumkreatinins zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden einer Blutdrucksenkung in den unteren normnahen Bereich vorliegt.

Fazit

Für Aussagen über den Nutzen einer angestrebten Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung in den normotonen Bereich auf lediglich Standardzielwerte sind primär Studien von Interesse, die

sowohl für die Prüf- als auch für die Vergleichsintervention ein Blutdruckziel für den systolischen *und* diastolischen Wert formulieren. Solche Studien wurden für den vorliegenden Bericht nicht identifiziert, so dass die nachfolgend getroffenen Aussagen unter dem Vorbehalt stehen, dass die Standardzielwerte in der Kontrollgruppe ggf. nicht erreicht wurden.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 liegt bei gemeinsamer Betrachtung aller Studien für den patientenrelevanten Endpunkt Schlaganfall (tödlich und / oder nicht tödlich) ein Beleg für den Nutzen vor für eine Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten, die für einen Wert niedriger sind als die Standardzielwerte im Vergleich zu einer Blutdrucksenkung mit Anstreben eines Standardzielwertes.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität liegt ein Hinweis vor auf einen Nutzen einer Senkung des Blutdrucks auf diastolische Zielwerte < 75 bis 80 mmHg im Vergleich zu einer Blutdrucksenkung mit Anstreben eines Standardzielwertes. Dieser Hinweis ergibt sich nicht aus der Studie mit einer auf den systolischen Blutdruck ausgerichteten Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich.

Für eine Senkung des Blutdrucks auf systolische Zielwerte < 120 mmHg, im Vergleich zu einer Blutdrucksenkung mit Anstreben eines systolischen Standardzielwertes, liegt ein Hinweis auf einen Schaden hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Wirkungen im Zusammenhang mit der antihypertensiven Medikation vor.

Für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte (kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, terminale Niereninsuffizienz, Minor- und Majoramputationen, Erblindung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und alle unerwünschten Ereignisse) lässt sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden einer Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten, die für mindestens einen Wert niedriger sind als die Standardzielwerte, im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung auf Standardzielwerte, ableiten.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist für die hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte weder ein Nutzen bzw. Schaden einer Senkung des Blutdrucks in den unteren normotonen Bereich im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung auf Standardzielwerte belegt, noch lassen sich aus der einzig verfügbaren Studie Hinweise hierauf ableiten. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf die Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen.

Schlagwörter: Hypertonie; Blutdruckkontrolle; Diabetes mellitus, Typ 1; Diabetes mellitus, nicht insulinpflichtiger; systematische Übersicht; Nutzenbewertung

Key words: hypertension; blood pressure control; diabetes mellitus, type 1; diabetes mellitus, type 2; systematic review; benefit assessment