

ACCOMPLISH-Studie

Antihypertensive Kombinations-therapien im Vergleich

In der ACCOMPLISH-Studie verhindert die Kombination Benazepril+Amlodipin bei der initialen Hochdrucktherapie kardiovaskuläre Ereignisse deutlicher als Benazepril+HCT. Vergleiche mit etablierten Monotherapie-Strategien fehlen aber bisher. Mittel der Wahl für Inizialtherapie bleibt Chlorthalidon.

Im Dezember 2008 wurden die Ergebnisse der ACCOMPLISH Studie publiziert. Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte Langzeitstudie, die die Wirksamkeit zweier antihypertensiver Kombinationstherapien hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte in der initialen Behandlung des Hochdrucks miteinander vergleicht. Beide Studienarme enthielten den ACE-Hemmer Benazepril in einer initialen Dosis von 20 mg; Kombinationspartner war Amlodipin 5 mg einerseits und Hydrochlorothiazid (HCT) 12,5 mg andererseits. Ziel war das Erreichen eines Blutdruckwertes unter 140/90 mmHg bzw. 130/80 mmHg (Diabetiker oder Nieren-erkrankte). Dazu wurde zuerst die Dosis des ACE-Hemmers verdoppelt und dann die Dosis der jeweiligen Kombinationspartner Amlodipin bzw. HCT. Schließlich konnten weitere Antihypertensiva (β -Blocker, α -Blocker, Clonidin, Spironolacton) hinzugefügt werden. Am Ende der 6-monatigen Titrationsphase erhielten in beiden Gruppen zwei Drittel der Patienten die maximalen Dosierungen von Benazepril+Amlodipin (40/10 mg) bzw. Benazepril+HCT (40/25 mg) und nach einem Jahr etwa ein Drittel aller Studienteilnehmer ein zusätzliches Antihypertensivum.

Durchführung der Studie

Eingeschlossen wurden 11.506 Hochrisikopatienten, von denen die Hälfte Übergewichtig (BMI im Mittel 31 kg/m²) und zwei Drittel Diabetiker waren. Ein Drittel war

koronar vorbelastet. Im Schnitt waren die Patienten 68 Jahre alt, etwa 40 Prozent waren Frauen. 97 Prozent der Patienten waren antihypertensiv vorbehandelt, 39 Prozent mit drei oder mehr Antihypertensiva; dennoch war der Blutdruck mit Werten von im Mittel 145/80mmHg nur unzureichend eingestellt. Alle Ausgangswerte waren in den Studienarmen vergleichbar. Ausgeschlossen wurden Patienten mit akuten kardiovaskulären Ereignissen oder einer Herzinsuffizienz bzw. linksventrikulären Funktionseinschränkung. Entsprechend einer vordefinierten Stopp-Regel wurde die Studie nach einer medianen Beobachtungszeit von 36 Monaten vorzeitig abgebrochen, da sich eine signifikante Überlegenheit des Regime Benazepril+Amlodipin gegenüber Benazepril+HCT zeigte. Der Blutdruck wurde unter Benazepril+Amlodipin zwar nur gering, aber statistisch signifikant stärker gesenkt als unter Benazepril+HCT (um 0,9/1,1 mmHg am Ende der Titration). Vor allem waren aber Ereignisse im Sinne des primären Endpunkts – einer Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufnahme wegen Angina pectoris, Wiederbelebung nach Herzstillstand oder koronarer Revaskularisierung – unter Benazepril+Amlodipin seltener als unter Benazepril+HCT (9,6 vs. 11,8 Prozent; $p < 0,001$). Die absolute Risikoreduktion von 2,2 Prozent entspricht einer Number Needed to Treat von 46 bezogen auf drei Jahre. Auch ein sekundärer Kombinationsendpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall trat unter Benazepril+Amlodipin signifikant seltener auf als unter Benazepril+HCT (5,0 vs. 6,3). Er wurde in der Publikation explizit benannt, unklar ist aber, ob er vordefiniert war. Bei den Einzelkomponenten nahm die Rate an Herzinfarktraten unter Benazepril+Amlodipin signifikant ab; Todesfälle insgesamt, Schlaganfälle und Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz waren dagegen gleich häufig. Erwartungsgemäß traten unter Benazepril+Amlodipin deutlich häufiger periphere Ödeme auf als unter Benazepril+HCT (30 vs. 13 Prozent); dagegen war die Rate an Schwindel, Hypotonie und

Hypokaliämie unter Benazepril+HCT häufiger. Ergebnisse zur Nierenfunktion (Verdoppelung des Serumkreatinins oder terminale Niereninsuffizienz) wurden nicht mitgeteilt, obwohl sie angesichts einer kontroversen Datenlage wünschenswert gewesen wären und als Endpunkt vordefiniert waren.

Überraschende Ergebnisse

Vor dem Hintergrund der bisherigen Datenlage kommen die Ergebnisse der ACCOMPLISH-Studie überraschend. In der ALLHAT-Studie waren Amlodipin und der ACE-Hemmer Lisinopril in der Monotherapie dem Diuretikum Chlorthalidon bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv unterlegen. Die Ergebnisse der ACCOMPLISH-Studie könnten dafür sprechen, dass HCT und Chlorthalidon, insbesondere in der Dosis von jeweils 12,5 mg pro Tag, nicht gleichwertig sind. Nach wie vor ist die am besten geprüfte Strategie bei der Behandlung der Hypertonie, die Therapie mit einem Einzelwirkstoff zu beginnen und die Medikation stufenweise zu erweitern, wenn das Blutdruckziel nicht erreicht wird. Sie bleibt Strategie der Wahl; Mittel der ersten Wahl ist dann Chlorthalidon. Die Einführung weiterer Chlorthalidonpräparate, insbesondere in der 12,5-mg-Stärke sowie in Fixkombination mit anderen Antihypertensiva, scheint überfällig. Soll primär mit einer Kombination begonnen werden, stellt ein ACE-Hemmer plus Amlodipin offenbar aber eine gute Option dar. Die Daten sind nicht übertragbar auf die Kombination von Amlodipin mit dem Angiotensin-II-Blockern. Zudem fehlen bisher Vergleiche mit weiteren Zweierkombinationen, z. B. mit Chlorthalidon+Amlodipin. Dringend notwendig sind jetzt auch Strategie-Überprüfungen, die beim Hypertonus primäre Monotherapien mit primären Kombinationstherapien vergleichen.

Isabel Püntmann,

Dr. Hans Wille,

Institut für Pharmakologie,

Klinikum Bremen-Mitte