

AMB 2009, 43, 12

### **Verhinderung kardiovaskulärer Komplikationen bei Hypertonikern: Benazepril plus Amlodipin wirksamer als Benazepril plus Hydrochlorothiazid? Die ACCOMPLISH-Studie**

In den letzten Jahren drängen immer mehr Festkombinationen von Kalziumantagonisten plus ACE-Hemmern (siehe in der Roten Liste 2008) und mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (Exforge<sup>®</sup>, Sevikar<sup>®</sup>, Vocado<sup>®</sup>) auf den Markt. Keine dieser Kombinationen hat sich bisher in Langzeitstudien hinsichtlich Verhinderung kardiovaskulärer Komplikationen und Todesfälle den bisher am häufigsten verwendeten Kombinationen von ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker plus Thiazid-Diuretikum als überlegen erwiesen (1).

Im N. Engl. J. Med. erschien jetzt eine von der Firma Novartis finanzierte Studie, in der der ACE-Hemmer Benazepril plus Amlodipin (B+A) mit Benazepril plus Hydrochlorothiazid (B+H) hinsichtlich Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse bei insgesamt 11 506 Hypertonikern in den USA und in vier skandinavischen Ländern in einer randomisierten, doppelblinden Studie verglichen wurde (2). Alle Patienten hatten entweder schon ein kardiovaskuläres Ereignis (Schlaganfall oder Myokardinfarkt) gehabt und/oder waren Diabetiker. Das mittlere Alter bei Einschluss (ab 2003) war 68 Jahre, 60% waren Männer. Ca. 3% waren zuvor noch nicht antihypertensiv behandelt, ca. 22% hatten eins, ca. 36% hatten zwei und ca. 38% hatten bereits drei oder mehr Antihypertensiva eingenommen. Die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Therapie bei Einschluss in die Studie waren im Mittel in beiden Gruppen um 145/80 mm Hg. Ohne eine so genannte Washout-Periode wurden die Patienten im fliegenden Wechsel auf die Studienmedikation umgestellt, d.h. zuerst 20 mg/d B plus 5 mg/d A bzw. 20 mg/d B plus 12,5 mg/d H, später Erhöhung auf 40 mg/d B und fakultativ auf 10 mg/d A oder 25 mg/d H. Als potenzielle Zusatzmedikation bei unzureichendem blutdrucksenkenden Effekt der Höchstdosen von B, A bzw. H waren folgende Gruppen von Antihypertensiva erlaubt: Betarezeptoren-Blocker, Alfarezeptoren-Blocker, Clonidin, Spironolacton und Schleifendiuretika (letzteres für „Volume management“).

Die Studie wurde nach 36 Monaten mittlerer Laufzeit vorzeitig abgebrochen, nachdem aufgrund des zuvor festgelegten Studienprotokolls bestimmte signifikante

Unterschiede in der Komplikationsrate zwischen den Behandlungsgruppen durch das Safety monitoring board festgestellt worden waren. Der Blutdruck war in den Gruppen auf im Mittel 131,6/73,3 mm Hg (B+A) bzw. 132,5/74,4 mm Hg (B+H) gesenkt. Der Unterschied von 0,9/1,1 mm Hg war aufgrund der großen Patientenzahl hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). 75,4% der Patienten unter B+A und 72,4% unter B+H erreichten einen Blutdruck  $< 140/90$  mm Hg. Der primäre, zusammengesetzte Studienendpunkt (kardiovaskulär verursachter Tod plus nicht tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall, Angina pectoris, koronare Revaskularisierung, Reanimation wegen Herzstillstand) trat unter B+A 552 mal ein (bei 9,6% der Patienten), unter B+H 679 mal (bei 11,8%). Die relative Risikominderung unter B+A gegenüber B+H betrug 19,6% ( $p < 0,001$ ), die absolute Risikominderung 2,2%. Die Ereigniskurven nach Kaplan-Meier begannen sich bereits sechs Monate nach Studienbeginn zu trennen. Von den erwähnten Komponenten des primären Endpunktes lagen die „Hazard ratios“ mit Werten von 0,75-0,86 bis auf die Komponente Reanimation (Hazard ratio 1,75) unter B+A günstiger als unter B+H. Nur Myokardinfarkte und koronare Revaskularisierungen unterschieden sich einzeln gewertet signifikant. Bei allen anderen Einzelkomponenten des primären Endpunkts sowie auch bei der Gesamttletalität gab es in den beiden Behandlungsgruppen keine Unterschiede.

Die Autoren berichten, dass 32,3% der Patienten in beiden Gruppen zusätzliche Antihypertensiva benötigten. Da Kalziumantagonisten oft zur Flüssigkeitsretention führen, haben wir beim Erstautor angefragt, wie oft zusätzlich Schleifendiuretika verordnet werden mussten. Die Antwort lautete, dass das N. Engl. J. Med. genauere Mitteilungen über die Komedikation nicht erlaube, jedoch hätten in der Gruppe B+A am Ende 7%, in der Gruppe B+H 5% Schleifendiuretika erhalten.

Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass für manche Gruppen von Hypertonikern (hier ältere mit hohem kardiovaskulären Risiko) Kombinationen eines ACE-Hemmers mit einem Kalziumantagonisten wirksamer sein könnten als Kombinationen mit einem Thiazid-Diuretikum. Sie betonen aber die in vielen anderen Studien bewiesene, sehr gute antihypertensive und protektive Wirksamkeit von Diuretika. Die bessere Protektion von B+A in dieser Studie könne auf die günstigen Effekte beider Medikamente auf die Endothel-vermittelte Vasodilatation zurückzuführen sein. A.V. Chobanian (1) kommentiert die Ergebnisse in einem

Editorial sehr ausführlich und zitiert ähnliche vergleichende Studien und ihre Ergebnisse. Er hält es für möglich, dass die gewählte Thiazid-Dosis zu niedrig war. Die in der Arbeit mitgeteilten Blutdruckwerte wurden in Arztpraxen gemessen. Da offenbar auch automatische 24-Stunden-Messungen des Blutdrucks durchgeführt, aber noch nicht mitgeteilt wurden, wartet er auf deren Ergebnis. Ohne weitere, unabhängige ähnliche Vergleichsstudien kann eine Überlegenheit der Kombination von ACE-Hemmern mit Kalziumantagonisten gegenüber der klassischen Kombination mit Thiazid-Diuretika nicht konstatiert werden. Wir verweisen auf frühere Mitteilungen im AMB zur Bedeutung von Diuretika in der Kombinationstherapie der Hypertonie (3-7). Zusätzlich zur finanziellen Förderung der besprochenen Studie durch Novartis erklären der Erstautor und fast alle Ko-Autoren vielfache besoldete Dienstleistungen für Novartis und andere Pharmafirmen.

**Fazit:** In der ACCOMPLISH-Studie wurde der protektive Effekt der Kombination Benazepril plus Amlodipin (B+A) mit der von Benazepril plus Hydrochlorothiazid (B+H) hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen bei stark gefährdeten bzw. vorerkrankten älteren Hypertonikern verglichen. B+A war zwar nach 3,6 Jahren B+H hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts signifikant überlegen, jedoch war auch die Blutdrucksenkung durch B+A etwas stärker. Die kardiovaskuläre und die Gesamtletalität unterschieden sich nicht. Es bestehen Unklarheiten hinsichtlich zusätzlich verabreichter Antihypertensiva. Die Ergebnisse der Studie erlauben unseres Erachtens nicht den Schluss, dass die Kombination ACE-Hemmer plus Kalziumantagonist der Kombination ACE-Hemmer plus Thiazid generell vorzuziehen ist.

#### **Literatur**

1. Chobanian, A.V.: N. Engl. J. Med. 2008, **359**, 2485.
2. Jamerson, K., et al. (ACCOMPLISH = **A**voiding **C**ardiovascular events through **COM**bination therapy in **P**atients **L**iving with **S**ystolic **H**ypertension): N. Engl. J. Med. 2008, **359**, 2417.
3. AMB 2006, **40**, 28b.
4. AMB 2007, **41**, 21.
5. AMB 2007, **41**, 27.
6. AMB 2007, **41**, 75.
7. AMB 2008, **42**, 52.