

Antihypertensive Kombinationstherapie – neue Optionen?



Prim. Univ.-Doz. Dr. Johann Auer

Aktuelle Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften haben aufgrund rezenter klinischer Studien den Zielblutdruck für spezielle Patientenkollektive weiter spezifiziert. Für Patienten mit Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulären Risiko wurden relativ klare Blutdruckgrenzen eingeführt. Gleiches gilt für Patienten mit Niereninsuffizienz, bei denen eine konsequente Blutdrucksenkung (insbesondere bei Patienten mit Proteinurie) zu einer bedeutsamen Reduktion des kardiovaskulären Risikos führt.

Die aktuellen Richtlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie sehen vor, dass die antihypertensive Therapie sowohl mit einer Monosubstanz als auch mit einer Kombinationstherapie begonnen werden kann. Bei Patienten mit deutlich erhöhten Blutdruckwerten und/oder deutlich erhöhtem Gesamttrisi-

ko wird einer initialen antihypertensiven Kombinationstherapie der Vorzug gegeben.

Letztendlich müssen für das Erreichen von Zielblutdruckwerten sehr häufig mehrere Medikamente kombiniert verabreicht werden. Bis zu 80% der Hypertoniepatienten benötigen mehrere Medikamente, um die individuellen Blutdruckzielwerte zu erreichen (Dahlof B. et al. Lancet 2005; 366:895-906). Grundsätzlich können alle Substanzen kombiniert werden, vorausgesetzt man wählt dafür Medikamente aus den verschiedenen Wirkstoffklassen. Mehr oder weniger sinnvolle Kombinationstherapien werden von den Richtlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften explizit formuliert.

Die Wahl des Antihypertensivums oder der entsprechenden Kombination

sollte jedoch individuell erfolgen und zusätzliche Erkrankungen oder Zustände berücksichtigen (z.B. Übergewicht, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, Linksherzinsuffizienz, Nierenerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, höheres Alter, Schwangerschaft).

Durch eine möglichst einfache Kombinationstherapie – so die aktuellen Guidelines – kann die Compliance der Patienten verbessert werden, wobei langwirksamen Medikamenten der Vorzug zu geben ist.

ACCOMPLISH-Studie

Fragestellung

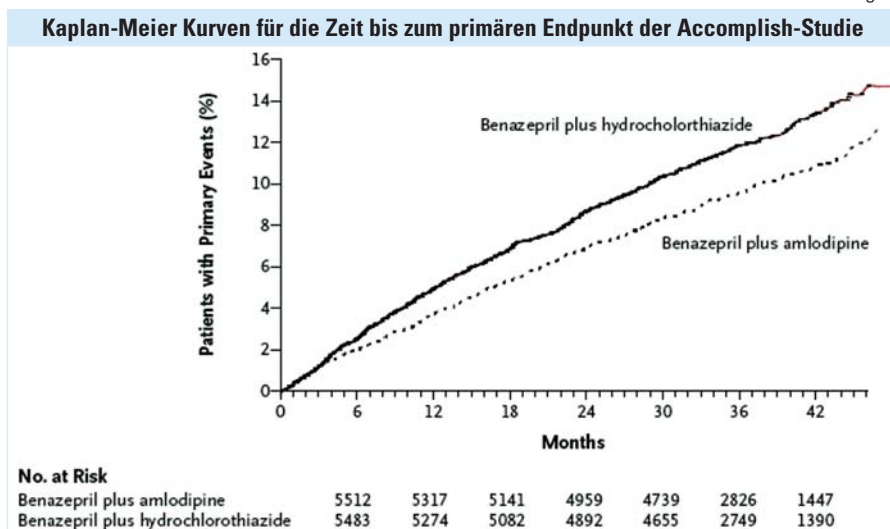
Welche Kombinationstherapie ist bei Hypertonikern mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko in Bezug auf nichttödliche und tödliche kardiovaskuläre Endpunkte günstig?

Patienten und Methodik

Die Hypothese der ACCOMPLISH-Studie (Avoiding Cardiovascular Events in COMbination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) lautete: Eine Kombinationstherapie von Benazepril mit Amlodipin reduziert die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität um 15% stärker als eine Kombination von Benazepril mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid.

Dies ist die erste Endpunktstudie, in der die initiale Therapie mit zwei antihypertensiv wirksamen Fix-Kombinationen verglichen wird.

Abbildung 1



Bei der ACCOMPLISH-Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, ereignisgesteuerte („event-driven“), multinationale, multizentrische Studie, an der über 11.506 Patienten in rund 550 Studienzentren in den USA und Skandinavien teilnahmen.

Der primäre Endpunkt war kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, definiert als kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina, koronare Revascularisierung und plötzlicher Herztod mit Reanimation¹. Die Zielpopulation bestand aus Männern und Frauen über 55 Jahren, mit systolischem Blutdruck ≥ 160 mmHg oder antihypertensiver Therapie, Nachweis von Herz-Kreislauf- oder Nierenerkrankungen oder sonstiger Endorganschädigung.

Insgesamt wurden 11.506 Hypertoniker mit hohem kardiovaskulären Risiko aufgenommen; 60% waren Diabetiker, 46% der Patienten hatten bereits bei Studienbeginn ein akutes Koronarsyndrom, eine Bypass-Operation oder eine Angioplastie in der Anamnese. Bei 13% war ein Schlaganfall vorausgegangen.

38% der Patienten waren vor der Randomisierung mit drei oder mehr Antihypertensiva behandelt und nur bei 37% lag der Blutdruck vor Studienbeginn unter 140/90 mmHg. Daraus kann abgeleitet werden, dass die meisten Studienpa-

tienten wahrscheinlich an einer schweren arteriellen Hypertonie litten.

Die beiden Behandlungsarme bestanden entweder aus ACE-Hemmer und Diuretikum (Benazepril 20–40 mg und Hydrochlorothiazid (HCT) 12,5–25 mg) oder ACE-Hemmer und Kalziumantagonist (Benazepril 20–40 mg und Amlodipin, [AMLO; 5–10 mg]). Die Blutdruckzielwerte waren $< 140/90$, bzw. $< 130/80$ mmHg für Diabetiker oder Nierenkranke. Bei Bedarf konnten weitere Antihypertensiva einer anderen Substanzklasse gegeben werden. Nach einer Dosistitration über drei Monate war die Studie auf eine Beobachtungszeit von fünf Jahren angelegt.

Alter (68,3 vs. 68,4 Jahre) und Geschlechtsverteilung (Männer 61,1 vs. 60,1%) waren in beiden Studienarmen (HCT/ACE-H vs. Amlodipin/ACE-H) vergleichbar.

Ergebnisse

Die systolischen Blutdruckwerte wurden durch beide Kombinationen in gleicher Weise gesenkt (131,6/73,3 mmHg in der Amlodipin/ACE-H-Gruppe versus 132,5/74,4 mmHg in der HCT/ACE-H-Gruppe; Abb.1). In der Amlodipin-Gruppe erreichten 75,4% der Patienten ihr Blutdruckziel und in der HCT-Gruppe waren 72,4% gut eingestellt. Der präspezifizierte Grenzwert für einen Unterschied im primären Endpunkt wurde bei Vorliegen

von 60% der erwarteten Endpunkte überschritten. Die Studie wurde deshalb zu diesem Zeitpunkt abgebrochen.

Trotz vergleichbarer Blutdrucksenkung in beiden Studienarmen erzielte die fixe Kombination Benazepril und Amlodipin eine Verminderung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität um 19,6% im Vergleich zur ACE-Hemmer/Diuretikum-Kombination $p < 0,001$, Abb. 2). Die kardiovaskuläre Mortalität allein lag um 19% und die Rate nichttödlicher Herzinfarkte ebenfalls um 19% niedriger mit der Kombination ACE-Hemmer/Kalziumantagonist. Der harte Endpunkt kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt lag um 20% niedriger unter ACE-Hemmer/Kalziumantagonist ($p < 0,01$; Abb. 3).

Beide Kombinationen wurden gut vertragen. Die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, war niedrig und lag bei 17,6% (ACE-Hemmer/Kalziumantagonist) und 18,4% (ACE-Hemmer/Diuretikum-Kombination), wobei bei nur 0,5 % (HCT-Kombination) bzw. 0,4 % (Amlodipin-Kombination) eine Hypotonie als schweres unerwünschtes Ereignis auftrat.

Kommentar – potentielle Auswirkungen der ACCOMPLISH-Studie auf die Praxis

ACCOMPLISH ist die erste Studie, die kardiovaskuläre Endpunkte in einer Population von älteren Hypertonikern (mittleres Alter 68 Jahre) mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko untersucht, bei der nach ihrer individuellen Vortherapie bereits zu Beginn der Studie alle Patienten mit einer Kombinationsbehandlung behandelt wurden (im Gegensatz zu einer stufenweisen Titration – Monotherapie/Dosissteigerung/Kombinationstherapie). Die Patienten erhielten eine Kombination aus Benazepril und Amlodipinbesilat bzw. aus Benazepril und HCT. Während der ersten zwei Monate der Studie wurde die Dosis des Prüfpräparats erhöht: Benazepril wurde bis 40 mg auftitriert und dann wurde bei Patienten, die den Zielblutdruck nicht erreicht hatten, HCT bis auf 25 mg bzw. Amlodipin bis auf 10 mg auftitriert.

Es kann festgehalten werden, dass in der ACCOMPLISH-Studie zwei zeitgemäße Behandlungsschemata miteinander verglichen wurden.

Abbildung 2

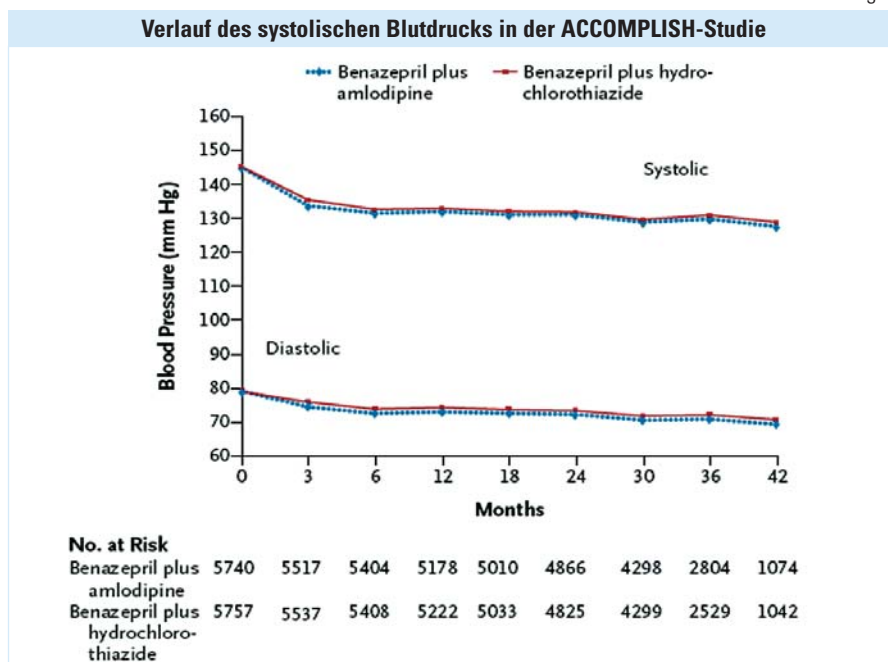
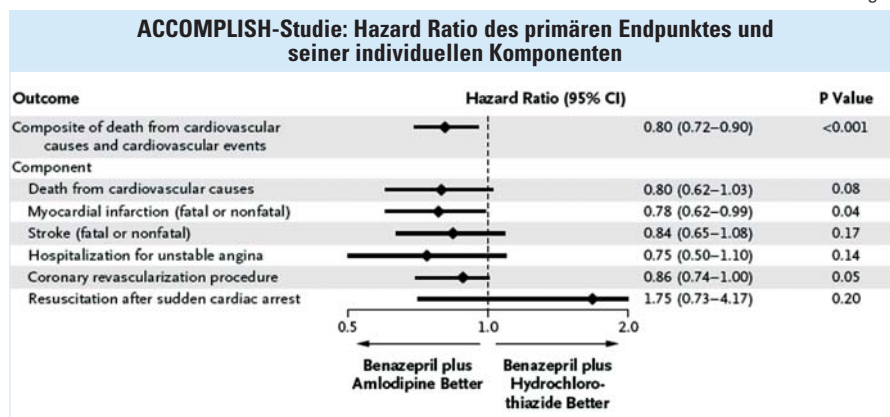


Abbildung 3

Bemerkenswert ist, dass erstmals in einer großen Outcome-Studie zur Hypertoniebehandlung ein so niedriger mittlerer systolischer Blutdruckwert erreicht werden konnte. Das unterstreicht die hohe Effektivität der verwendeten Kombinationen und kommt der Forderung der Richtlinien nach strenger Blutdruckeinstellung für kardiovaskuläre Risikopatienten sehr entgegen. In diesem Zusammenhang muss festgehalten werden, dass die Amlodipin-Kombination in der ACCOMPLISH-Studie zu einer stärkeren Blutdrucksenkung geführt hat (0,9 mmHg systolisch und 1,1 mmHg diastolisch). Es muss vermutet werden, dass diese Blutdruckdifferenz in der punktuellen Ordinationsmessung die tatsächlichen Unterschiede im 24-Stunden-Verlauf aufgrund der kurzen Wirksamkeit von Hydrochlorothiazid und der relativ niedrigen Dosis (im Durchschnitt 19 mg in ACCOMPLISH) deut-



lich unterschätzt. Daten zur 24-Stunden-Blutdruckkontrolle aus der ACCOMPLISH-Studie werden zukünftig diesbezüglich weitere Klarheit bringen (wurden bislang aber noch nicht publiziert).

Aus den Daten der CAFE-Studie (Substudie der ASCOT-Studie – Vergleich einer Atenolol-basierten [+ Thiazid] mit einer Amlodipin-basierten Therapie [+ Perindopril]) kann abgeleitet

werden, dass der Kombination aus Amlodipin und RAS-Hemmer günstige Effekte auf die Pulswellengeschwindigkeit und den zentralen Blutdruck (Blutdruck in den herznahen Gefäßen) zuzuschreiben sind.

In der ACCOMPLISH-Studie konnte eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse in der mit der Amlodipin-Kombination behandelten Patienten dokumentiert werden. Die kann zum Teil auf eine stärkere Blutdrucksenkung in der Amlodipin/ACE-Hemmer-Gruppe zurückzuführen sein (siehe auch nächster Absatz – unterschiedliche Effektivität und Wirkdauer verschiedener Diuretika). Allerdings kommen Zusatzeffekte wie Stoffwechseleigenschaften, direkte vasoprotektive Effekte und Einflüsse auf Pulswellengeschwindigkeit und den zentralen Blutdruck (RAS-Hemmer, Amlodipin) der verwendeten Substanzen als potentielle Erklärung für dieses Studienergebnis in Betracht.

Die Ergebnisse der ACCOMPLISH-Studie bestätigten die von vielen Fachgesellschaften bereits weit verbreitete Haltung, dass Diuretika keine Vormachtstellung, weder in der initialen Monotherapie noch in der Kombinationstherapie der arteriellen Hypertonie, einnehmen sollten. Diese aktuellen Daten der ACCOMPLISH-Studie stehen damit im Gegensatz zu den aktuellen US-amerikanischen Empfehlungen (JNC VII, 2003), die in erster Linie die Ergebnisse der ALLHAT-Studie als Grundlage für ihre diesbezüglich sehr dogmatische Haltung (zugunsten der Diuretika als „First-line“-Therapie – insofern keine zwingende Indikation für eine andere Substanz besteht) – verwendet hat. Es muss einschränkend allerdings festgehalten werden, dass man die in ACCOMPLISH und in ALLHAT verwendeten Diuretika nicht direkt vergleichen kann, da Chlorthalidon (ALLHAT) etwa doppelt so stark und viel länger wirkt, als HCT (ACCOMPLISH). Die verwendeten Dosen der beiden unterschiedlichen Diuretika

lagen aber in den beiden Studien in einem vergleichbaren Bereich (zwischen 25 mg und 50 mg). Es sind daher unterschiedliche Blutdruckwerte im 24-Stunden-Verlauf zu erwarten.

Die ACCOMPLISH-Studie liefert die Grundlage dafür, dem verordnenden Arzt eine höhere Flexibilität in der Auswahl der initialen Pharmakotherapie einzuräumen.

Zahlreiche Daten weisen darauf hin, dass eine Verbesserung der Therapiecompliance dann erreicht werden kann, wenn eine Tablette anstelle von zwei getrennten Tabletten eingenommen werden muss (Arshad S et al. J Human Hypertens 2008;22:S1-S12.).

Die Ergebnisse weisen stark darauf hin, dass die frühzeitige (möglichst schon initiale) Verwendung eines Kombinationspräparats in der Behandlung der arteriellen Hypertonie bei älteren Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko und deutlich über die Norm erhöhten Blutdruckwerten eine neue bevorzugte Strategie sein könnte.

Für einen großen Anteil der Hypertoniker mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko ist für das Erreichen von Blutdruckzielwerten die Verwendung aller in der ACCOMPLISH-Studie getesteten Substanzen (RAS-Hemmer plus Kalzium-Antagonist plus niedrig-dosiertes Diuretikum) erforderlich. Für diese Patientengruppe ist Verbesserung der Compliance sogar eine Strategie mit einer Single-Pill-Kombination aus allen drei Substanzen zu diskutieren.

Abschließend soll darauf hingewiesen werden, dass aus meiner Sicht die wesentlichste Botschaft der ACCOMPLISH-Studie (ähnlich wie die der HYVET-Studie) ist, die beeindruckende Evidenz dafür zu erhärten, dass eine adäquate Blutdruckkontrolle (Absenken auf individuelle Zielwerte) den wichtigsten Aspekt der pharmakologischen Blutdrucktherapie im Hinblick auf

eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos darstellt. Es bleibt zu hoffen, dass diese Studie dazu beitragen wird, dass der Anteil an effektiv therapierten Hypertoniepatienten mit tatsächlich im Normbereich befindlichen Blutdruckwerten zunehmen wird.

Literatur beim Verfasser

*Prim. Univ.-Doz. Dr. Johann Auer
Europaklinikum Braunau/Simbach
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Paracelsus Medizinischen Universität
Salzburg
1. Interne Abteilung mit Kardiologie,
Internistische Intensivmedizin, Stoff-
wechselkrankheiten und Akutgeriatrie
Ringstraße 60, A-5280 Braunau
Tel.: +43/7722/804
johann.auer@khbr.at
johann.auer@khsim.de*