

# Aliskiren plus Amlodipin zur initialen Kombinationstherapie

Randomisierte Parallelgruppenstudie mit direktem Reninhemmer und/oder Kalziumantagonisten bei essenzieller Hypertonie

Die ACCELERATE-Studie hat untersucht, ob die Kombination zweier antihypertensiver Wirkprinzipien von Anfang an den Monotherapien bei der BD-Senkung überlegen ist.

.....  
**LANCET**  
.....

Die Leitlinien zur Behandlung der Hypertonie favorisieren zurzeit den Beginn einer antihypertensiven Behandlung mit einer Monotherapie, jedenfalls sofern keine Endorganschäden oder gewichtigen Komorbiditäten vorliegen. Allerdings gibt es auch Behandlungsstudien (u.a. VALUE und ASCOT), die eine raschere anfängliche BD-Senkung und eine bessere langfristige BD-Kontrolle nach initialer Kombinationstherapie beobachteten. Die vorliegende Untersuchung wollte die These prüfen, dass eine initiale Kombinationsbehandlung eine frühere, stärkere und anhaltendere BD-Senkung erzielt als ein sequenzielles Behandlungsschema, bei dem die pharmakologischen Komponenten erst später kombiniert werden. Dieser Hypothese

..... **Merksätze** .....

- ❖ In dieser doppelblinden, randomisierten Überlegenheitsstudie bei Patienten mit essenzieller Hypertonie erzielte die initiale Kombinationstherapie mit dem direkten Reninhemmer Aliskiren und dem Kalziumantagonisten Amlodipin eine bessere systolische BD-Senkung als die entsprechenden Monotherapien.
- ❖ Der Beginn einer antihypertensiven Behandlung mit dieser Kombination kann empfohlen werden.

lagen die mechanistischen Überlegungen zugrunde, dass kompensatorische hämodynamische oder neuroendokrine Reaktionen auf die einzelnen Wirkstoffe deren Effektivität reduzieren und zu Nebenwirkungen mit Therapieabbrüchen führen könnten.

**Methodik**

An 146 Zentren in verschiedenen Ländern, darunter auch der Schweiz, wurden erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter essenzieller Hypertonie und systolischem BD zwischen 150 und 180 mmHg sowie diastolischem BD unter 110 mmHg rekrutiert und in drei Gruppen randomisiert:

- ❖ 150 mg Aliskiren (Rasilez®) plus Placebo (n = 318)
- ❖ 5 mg Amlodipin (Norvasc® oder Generika) plus Placebo (n = 316)
- ❖ 150 mg Aliskiren plus 5 mg Amlodipin (n = 617)

Nach der Anfangsphase sah das Protokoll in Woche 8 jeweils eine Verdopplung der Wirkstoffdosis vor. Ab Woche 16 erhielten dann alle Patienten die Kombination aus 300 mg Aliskiren und 10 mg Amlodipin. Ab Woche 24 konnte noch Hydrochlorothiazid hinzugefügt werden, wenn der systolische BD immer noch über 140 mmHg oder der diastolische BD über 90 mmHg war. Studienende war nach 32 Wochen.

**Ergebnisse**

Patienten mit initialer Kombinationstherapie hatten eine um 6,5 mmHg (95%-Konfidenzintervall [KI] 5,3–7,7 mmHg) stärkere systolische BD-Senkung als die Patienten in den Monotherapiegruppen ( $p < 0,0001$ ). Nach 24 Wochen betrug die BD-Differenz bei allen Patienten unter der Kombinationstherapie 1,4 mmHg (95%-KI -0,05–2,9 mmHg;  $p = 0,059$ ). Nebenwirkungen (periphere Ödeme,

Hypotonie, Orthostase) führten zum Therapieabbruch bei 14 Prozent der initialen Aliskiren-plus-Amlodipin-Gruppe, bei 14 Prozent in der Aliskiren- und bei 18 Prozent in der Amlodipin-Gruppe.

**Diskussion**

Die Resultate zeigen, dass die initiale Aliskiren-plus-Amlodipin-Kombinationstherapie während der ersten 24 Wochen eine substanzial bessere mittlere BD-Reduktion erzielte als die Monotherapien mit den einzelnen Wirkstoffen, und dass dies nicht mit mehr Nebenwirkungen oder Therapieabbrüchen erkauft werden musste. Als auch alle Patienten der Monotherapiegruppen auf die Kombination umgestellt wurden, sank auch ihr BD, erreichte aber numerisch nicht denjenigen der initialen Kombinationsgruppe. Am deutlichsten ist der Unterschied zu den initial nur mit dem Kalziumantagonisten behandelten Patienten, welche die höchsten Abbruch- und die tiefsten Ansprechraten aufwiesen.

Schon einige frühere Studien hatten initiale Kombinations- und Monotherapien verglichen. Leitlinien empfehlen bis anhin sowohl Mono- als auch Kombinationstherapien und sind teilweise von der Angst vor frühen therapieinduzierten Hypotonien geprägt. Die vorliegende ACCELERATE-Studie relativiert dies nun recht deutlich, denn die initiale Kombinationstherapie mit zwei komplementären Wirkprinzipien hatte im Vergleich zu den Monotherapien tiefere Nebenwirkungsraten.

Auch wenn diese Studie nur BD-Werte, also Surrogatmarker für kardiovaskuläre Outcomes, bereithält, glauben die Autoren, dass zur initialen Routine-BD-Senkung eine Kombination wie diejenige aus Aliskiren und Amlodipin empfohlen werden kann. ❖

**Halid Bas**

Morris J. Brown et al.: Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet* 2011; 377: 312–320. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62003-X.

Interessenlage: Die Studie wurde von Novartis Pharma AG finanziert.