

# Combinatietherapie van aliskiren en amlodipine als initiële behandeling voor hypertensie

**Duiding:** P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

**Referentie:** Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, et al. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377:312-20.

## Klinische vraag

Doet een initiële behandeling van hypertensie met de combinatie van aliskiren plus amlodipine de bloeddruk meer dalen dan elk product afzonderlijk en blijft deze winst behouden wanneer patiënten onder monotherapie later de combinatie aliskiren/amlodipine krijgen?

## Achtergrond

De herziene aanbeveling 'hypertensie' voorziet voor de behandeling van ongecompliceerde hypertensie dat men snel laag gedoseerde antihypertensieve geneesmiddelen combineert wanneer een initiële monodosis (thiazide) niet volstaat<sup>1</sup>. De klassieke 'stepped care' wordt meer en meer verlaten, omdat een verdubbeling van de initiële lage dosis van één middel niet gelijkstaat met een verdubbeling van de werkzaamheid maar wel met een belangrijke toename van de ongewenste effecten. Deze studie evalueert het bloeddrukverlagende effect van opgetitreerde doses van een nieuwe combinatie.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- rekrutering in 146 eerste- en tweede lijnscentra uit tien landen, van november 2008 tot juli 2009
- inclusiecriteria: minstens achttien jaar, systolische bloeddruk in zittende houding tussen 150 en 180 mmHg en diastolische bloeddruk minder dan 110 mmHg; patiënten reeds in behandeling voor hypertensie (60%) moesten na twee tot vier weken medicatiestop voldoen aan deze criteria
- geen expliciete vermelding van exclusiecriteria
- uiteindelijke randomisatie van 1 254 patiënten met essentiële hypertensie, gemiddeld 58 jaar (SD 11) oud, 51% mannen, 77% blanken, 14% rokers, 12% diabetici, met een gemiddelde BMI van ongeveer 30 kg/m<sup>2</sup>, een gemiddelde systolische BD van 161 mmHg en een gemiddelde diastolische BD van 92 mmHg.

### Onderzoekopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, parallelgroepen studie
- vooraf: placebo **inloophase** van twee tot vier weken met stopzetting van alle antihypertensieve medicatie (n=1 611)
- verloop van de studie in drie fasen:
  - ~ eerste fase (week 0 tot 16): starten met combinatietherapie 150 mg aliskiren + 5 mg amlodipine (n=620) of alleen 150 mg aliskiren (n=318) of alleen 5 mg amlodipine (n=316); vanaf week 8: optitratie van amlodipine naar 10 mg en van aliskiren naar 300 mg
  - ~ tweede fase (week 16 tot 24): alle deelnemers krijgen de combinatietherapie 300 mg aliskiren + 10 mg amlodipine
  - ~ derde fase (week 24 tot 32): toevoeging van placebo of 12,5 mg hydrochloorthiazide indien systolische BD >140 mmHg en/of diastolische BD >90 mmHg
- totale studieduur: 32 weken.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil in gemiddelde systolische bloeddrukdaling vanaf week 0 tot week 24 tussen de initiële combinatietherapiegroep en de gemiddelde daling in elk van de monotherapiegroepen; daling van de systolische bloeddruk in de verschillende studie-armen op week 24, moment waarop alle patiënten dezelfde behandeling krijgen, met superioriteits-test voor de initiële combinatietherapie.

- secundaire uitkomstmaten: diastolische bloeddrukdaling op week 16 en 24; systolische + diastolische bloeddrukdaling op week 32, het effect van de basiskenmerken op alle bekomen bloeddrukdalingen, percentage patiënten dat de streefloodruk (BD <140/90 mmHg), een systolische bloeddruk <140 mmHg of een daling van meer dan 20 mmHg bereikt, percentage uitval en patiënten met ongewenste effecten per groep
- **intention to treat analyse.**

### Resultaten

- studie-uitval: 18% in de initiële amlodipinegroep, 14% in de aliskirengroep, 14% in de combinatietherapiegroep wegens ongewenste effecten (enkeloedeem, hypotensie, orthostatische hypotensie)
- gecorrigeerde gemiddelde geaccumuleerde systolische bloeddrukdaling vanaf week 0 tot week 24: 25,3 mmHg (SD 0,44) in de combinatietherapiegroep en 18,9 mmHg (SD 0,43) in de monotherapiegroepen samen; dit betekent een significant verschil van -6,5 mmHg (95% BI van -7,7 tot -5,3; p<0,0001)
- gecorrigeerd verschil in systolische bloeddrukdaling op week 24 tussen de initiële combinatietherapiegroep en beide monotherapiegroepen samen: -1,4 mmHg (95% BI -0,05 tot 2,9; p=0,059).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij een bloeddruk van meer dan 150 mmHg een initiële bloeddrukverlagende combinatiebehandeling zoals met aliskiren plus amlodipine aanbevolen kan worden.

**Financiering van de studie:** Novartis Pharma AC

**Belangenconflicten van de auteurs:** twee van de auteurs zijn tewerkgesteld bij Novartis, de andere drie auteurs ontvingen meerdere compensaties van Novartis.

### Methodologische beschouwingen

De criteria om te voldoen aan het design van een goede parallelgroepen RCT zijn hier voldaan (randomisatie, concealment of allocation, dubbel dummy blinding). We kunnen ons wel vragen stellen over de selectie van deze zeer specifieke groep van hypertensiepatiënten: ernstige hypertensie (gemiddelde systolische BD 161 mmHg) bij vrij jonge (gemiddelde leeftijd 58 jaar) en eerder niet-obese patiënten. Gegevens over hun (cardiovasculaire) voorgeschiedenis ontbreken, maar misschien was dat een exclusiecriteria. Exclusiecriteria worden trouwens niet expliciet vermeld in het studieprotocol. Maar meer nog dan dat stoort de afwezigheid van een overzichtelijke weergave van de statistische berekeningen. Er is een discrepantie tussen de primaire uitkomstmaat beschreven in de methodologiesectie en deze in de resultatensectie. In het eerste deel evalueert men een gemiddelde cumulatieve bloeddruk daling na 24 weken behandeling, met cumulatie van de resultaten van de monotherapie-armen. Dat is een vrij ongewone uitkomstmaat. In het tweede deel vergelijkt men het verschil in bloeddruk daling op 24 weken (combinatietherapie vs cumulatie monotherapie-armen). Alleen voor deze laatste uitkomst voerden de auteurs een powerberekening uit. Ze spreken over een superioriteitstoetsing, maar daarvoor is niet aan alle voorwaarden<sup>2</sup> voldaan. We vinden bijvoorbeeld geen enkele poging terug om een superioriteitsmarge (welke BD-daling over welke periode zou klinisch relevant geweest zijn?) te bepalen. De auteurs spreken wel van een verschil van 2,5 mmHg, maar hoe klinisch relevant is dat verschil? Uit de tekst is ook niet op te maken voor welke variabelen de onderzoekers hun resultaten gecorrigeerd hebben.

### Resultaten in perspectief

De meta-analyse van Law et al. illustreerde dat in geval van ongecompliceerde hypertensie een behandeling met een combinatie van antihypertensieve middelen een additief en geen synergisches bloeddrukverlagend effect heeft: de bloeddrukverlagende werking van de combinatie is de som van de twee afzonderlijke te verwachten bloeddrukdalingen<sup>3</sup>. De latere meta-analyse van Wald et al. in 2009 bevestigde dit en berekende eveneens dat de combinatie van twee middelen een vijfvoudige bloeddrukreductie veroorzaakt in vergelijking met het verdubbelen van de dosis van één middel<sup>4</sup>. Ook de huidige studie toont aan dat de dosisverdubbelingen van de monotherapieën een bescheiden supplementaire bloeddrukdaling (statistische berekeningen niet gebeurd) geven, terwijl het bloeddrukverschil op week 24 en 32 (wanneer iedereen de combinatietherapie krijgt) tussen de verschillende groepen niet meer statistisch significant verschillend was. Het verschil in diastolische bloeddruk was op week 24 wel significant lager in de combinatiegroep (-0,90 mmHg; 95% BI van -1,8 tot -0,02;  $p=0,044$ ), maar het betreft hier een secundaire uitkomstmaat. De selectie van een specifieke populatie (zie hoger) is waarschijnlijk ook de reden waarom men geen enkel klinisch eindpunt gedurende de acht maanden van de studieduur kon noteren! Omdat het hier een fractie van de populatie hypertensiepatiënten in de huisartsenpraktijk betreft, zullen de resultaten niet veralgemeend kunnen worden. Een belangrijke vraag die we ons kunnen stellen is of het cumulatieve verschil in initiële bloeddrukdaling in de combinatietherapiegroep zich ook zal vertalen naar minder cardiovasculaire eindpunten op langere termijn. De VALUE-studie kon geen verschil aantonen in cardiale uitkomsten tussen de arm met valsartan en de arm met amlodipine bij optitratie van de doses en toevoeging van andere maar in gelijke doses antihypertensiva<sup>5</sup>. Met amlodipine 10 mg werd een

snellere en significant grotere bloeddrukdaling bekomen dan met valsartan 160 mg, wat resulteerde in een significant verschil voor het primaire eindpunt, het aantal CVA's en de totale mortaliteit voor de eerste drie maanden van de studie. Na drie maanden verdwenen de verschillen (behalve voor acuut myocardinfarct)<sup>6</sup>. In de VALUE-studie includeerde men echter een oudere patiëntenpopulatie met verhoogd cardiovasculair risico en dus met een veel grotere kans op cardiovasculaire gebeurtenissen. Of de snellere en grotere bloeddrukdaling met de combinatie aliskiren + amlodipine ook zal resulteren in een betere klinische uitkomst is dus twijfelachtig, gezien het hier gaat om een relatief gezonde populatie van hypertensiepatiënten van middelbare leeftijd.

Opvallend is ook dat gedurende de 16 weken van monotherapie, aliskiren significant minder bloeddrukdaling gaf dan amlodipine. Maar dit wordt in deze studie niet verder toegelicht en het lijkt erop dat de eerder ingewikkelde en onconventionele analysetechniek deze teleurstellende resultaten van aliskiren in monodosis moet verdoezelen. Nochtans is de inferioriteit van aliskiren al eerder aangetoond. In een studie bij 545 hypertensiepatiënten die onvoldoende geregeld waren met amlodipine 5 mg en waarbij 150 mg aliskiren werd toegevoegd, bleek deze combinatie inferieur te zijn aan de verdubbeling van de dosis amlodipine<sup>7</sup>.

In de combinatietherapie-arm was er een studie-uitval van 0,8% door hypotensie of orthostatische hypotensie. Dat is een beter resultaat dan de 1% studie-uitval (om dezelfde reden) in de ACCOMPLISH-studie, die bij ouderen (68 jaar) met geïsoleerde systolische hypertensie (145/80 mmHg) en verhoogd cardiovasculair risico een voordeel aantoonde van een combinatiebehandeling met een ACE-inhibitor (benazepril) en amlodipine ten opzichte van benazepril en thiazide<sup>8</sup>. Zou de relatief lage uitval in de ACCELERATE-studie niet eerder het gevolg zijn van het feit dat het hier gaat om personen met ernstige hypertensie die wel een krachtige combinatietherapie nodig hebben, maar deze therapie ook kunnen verdragen omdat ze relatief gezond zijn? Of dit ook het geval zou zijn bij patiënten met milde of lichte hypertensie blijft de vraag.

### Besluit Minerva

De combinatietherapie van het nieuwere aliskiren met amlodipine geeft, zoals men logisch kan verwachten, een snellere initiële bloeddrukverlaging dan beide producten afzonderlijk bij mensen met een ernstige hypertensie zonder co-morbiditeit. Of deze vroegtijdige winst in bloeddrukdaling ook zal resulteren in minder klinische eindpunten kan met deze studie niet aangetoond worden.

### Voor de praktijk

Deze studie verandert niets aan de herziene Aanbeveling Hypertensie: bij lichte tot milde hypertensie zal de huisarts na niet-medicamenteuze maatregelen starten met een lage dosis van bij voorkeur een thiazidediureticum. Bij onvoldoende resultaat wordt er in een vroeg stadium overgeschakeld naar een laag gedoseerd combinatiepreparaat. Bij ernstige hypertensie kan sneller besloten worden tot medicamenteuze therapie, eventueel meteen met een combinatiepreparaat volgens het risicoprofiel en de co-morbiditeit van de patiënt<sup>1</sup>. Deze studie verandert niets aan de huidige aanbeveling en stelt bovendien de werkzaamheid van aliskiren in monotherapie in vraag.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)