

VALUE – Studie

Die Blutdrucksenkung ist entscheidend

PARIS – Die ehrgeizige Hypothese der VALUE-Studie, dass bei gleicher Blutdrucksenkung der Angiotensin-II-Rezeptorblocker Valsartan dem Kalziumantagonisten Amlodipin bezüglich kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität überlegen sei, konnte nicht bestätigt werden. Allerdings können aus dieser grossen Studie einige interessante Aspekte herausgelesen werden. Da die modernen Studien sich nicht mehr mit einem Vergleich gegen Placebo begnügen, sondern den aktuell stärksten Gegenspieler auswählen, müssen die Resultate sorgfältig interpretiert werden. Professor Dr. Julius, stellte am Kongress der European Society of Hypertension die Studie vor.



Prof. Dr. Stevo Julius

Zwischen der Valsartan- und der Amlodipin-Gruppe liess sich beim primären Endpunkt (kardiale Mortalität und Morbidität) kein signifikanter Unterschied feststellen. Myokardinfarkte waren unter Amlodipin seltener, die Entwicklung einer Herzinsuffizienz jedoch war unter Valsartan (Diovan®) seltener.

Die Häufigkeit des Hirnschlags war in der Amlodipin-Gruppe tiefer. Seit langem wird postuliert, dass beim Hirnschlag vor allem die Höhe des Blutdrucks eine Rolle spielt, unabhängig von der antihypertensiven Medikation.

Blutdruckdifferenz zwischen Amlodipin und Valsartan

Schon bei der Formulierung der Hypothese wurde in Betracht gezogen, dass bereits ein kleiner Unterschied beim erreichten mittleren Blutdruckwert bei so vielen eingeschlossenen Patienten einen grossen

Unterschied bezüglich des primären klinischen Endpunktes ausmachen könnte. Tatsächlich lag der Blutdruck in der Amlodipin-Gruppe durchschnittlich um 2 mmHg tiefer, in den ersten sechs Monaten sogar um 4 bis 5 mmHg. Auch wurde die Blutdrucksenkung unter Amlodipin früher erreicht.

Zwei Ergebnisse waren in der Valsartan-Gruppe schliesslich besser. Das Auftreten der Herzinsuffizienz war tendenziell geringer. Nach ca. 30 Monaten Therapie bewegten sich die Kurven für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz auseinander, wobei die Differenz am Ende der Studie keine Signifikanz erreichte.

Weniger Diabetes unter Valsartan

In der Valsartan-Gruppe waren während der Studie deutlich weniger Patienten neu an Diabetes erkrankt. Der Unterschied war mit 13,1% in der Valsartan-Gruppe bzw. 16,4% in der Amlodipin-Gruppe signifikant. Das bedeutet eine 23%-ige relative Risikoreduktion. In der VALUE¹-Studie betrug der durchschnittliche Bodymassindex 28 in beiden Grup-

Charakteristika der VALUE-Studie

- 15 245 Patienten über 50 Jahre mit Hypertonie und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor wie Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit oder zerebrovaskulärem Ereignis in der Anamnese.
- Beginn mit Monotherapie Valsartan 80 mg oder Amlodipin 5 mg, bei ungenügender Blutdrucksenkung Verdoppelung der Dosis, dann Kombination mit 12,5 mg dann 25 mg Hydrochlorothiazid. Viele Patienten erhielten weitere Antihypertensiva, ein Statin oder Aspirin.
- durchschnittliche Beobachtungszeit: 4,2 Jahre
- primärer Endpunkt: kardiale Mortalität und Morbidität

pen. Diese Patienten stellen wohl eine Risikogruppe für die Entwicklung eines Diabetes dar.

Schwierige Interpretation

Dass nicht bei beiden Gruppen die gleichen Blutdruckwerte erreicht wurden, macht es zunächst schwierig, die blutdruckunabhängigen Effekte von Valsartan zu beurteilen.

Tatsächlich ist der Vorteil von Amlodipin vor allem in den ersten sechs Monaten der Studie am ausgeprägtesten. Mit fortschreitender

Therapiedauer gingen die Blutdruckunterschiede zurück und gleichzeitig verringerten sich die Vorteile von Amlodipin.

Neue statistische Methoden werden nun angewandt, um VALUE, aber auch andere Hypertensionstudien, neu – blutdruckunabhängig – zu beurteilen.

Als Vorteile für Valsartan (Diovan®) sind in der VALUE-Studie vor allem die Verminderung der Herzinsuffizienz und des neu aufgetretenen Diabetes zu vermerken.

Neubewertung ohne Blutdruckdifferenz

Neue statistische Tools

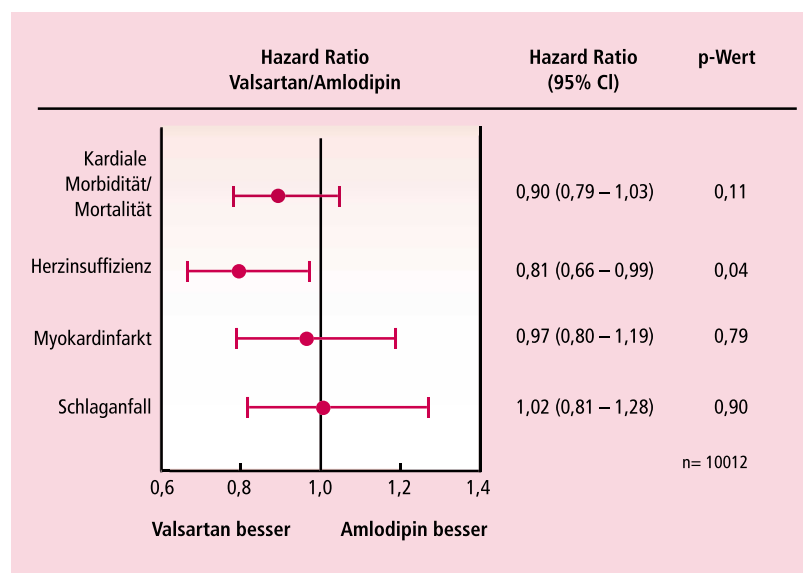
PARIS – „Serial median matching“ – unter diesem Schlagwort wird die VALUE-Studie, möglicherweise auch andere Hypertensionstudien, neu überprüft. Wird nämlich nicht in beiden Gruppen der gleiche Blutdruck erreicht, wird der Effekt des zu untersuchenden Medikaments über- oder unterschätzt. Dr. Michael Weber, State University of New York, Brooklyn, stellte am Kongress der European Society of Hypertension die neuen statistischen Verfahren vor.

Blutdruckunabhängige Effekte von Antihypertensiva können im direkten Vergleich nur entdeckt werden, wenn tatsächlich bei beiden Studiengruppen der gleiche Blutdruck erreicht wird. Da dieses Ziel in der VALUE¹-Studie nicht erreicht wurde, waren neue statisti-

sche Verfahren notwendig, um trotzdem blutdruckunabhängige Unterschiede zu erkennen.

Aus beiden Gruppen werden Patienten paarweise zusammenge-

führt („gematched“). Mit einem Computerprogramm wird jeweils der „medianste“ Patient, bezüglich des systolischen Blutdrucks aus der Valsartan-Gruppe ausgewählt und



Beim akuten Herzinfarkt und der chronischen Herzinsuffizienz ist das RAA-System unterschiedlich stark aktiviert. Demnach könnte sich die Blockade des RAA-Systems auch unterschiedlich auswirken.

demjenigen Patienten in der Amlodipin-Gruppe zugeordnet, der bezüglich Blutdruck (höchstens 2 mm Differenz), Alter, Geschlecht und Risikofaktoren am ähnlichsten ist. Dieser Vorgang wird weitergeführt, bis alle möglichen Paare gebildet sind. Dies ergab insgesamt rund 5000 Paare. Nicht berücksichtigt wurden bei diesem Prozess Patienten mit extremen Blutdruckwerten – nach oben wie auch nach unten.

Dieses Verfahren erscheint sehr viel versprechend. Mit dem „serial median matching“ können die unterschiedlichen Blutdruckwerte zwischen den Studiengruppen ausgeglichen werden. Dadurch treten die spezifischen Wirkungen der getesteten Medikamente deutlicher zu Tage.

Neubeurteilung von VALUE nach dem Matching

Werden die Blutdruckunterschiede durch das Matching eliminiert, werden Trends signifikant, oder vermeintliche Unterschiede verschwinden.

Nach dem Matching war der zusammengesetzte Endpunkt für

kardiale Ereignisse für Valsartan (Diovan®) günstiger (10%), während die Häufigkeit des Hirnschlags sich ausgeglichen hat. Die Vorteile für die Entwicklung der Herzinsuffizienz erreichten nun für die Valsartan-Gruppe Signifikanz (20% Risikoreduktion).

Neue Tools für alte Studien

Die Experten möchten diese neuen statistischen Tools nicht nur für die VALUE-Studie verwenden. Vielmehr sollen auch alte Studien wie beispielsweise die ALLHAT²-Studie, die ebenfalls Blutdruckunterschiede zwischen den Gruppen aufgewiesen hat, neu beurteilt werden.

¹ Julius S et al.: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. The Lancet 2004;363:2022–2031.

² Wright J T et al.: Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288:2981–2997