

Unter 140 mmHg in sechs Monaten Rasche Drucksenkung schützt Risikoherzen

PARIS – Um das kardiovaskuläre Risiko des Hypertonikers nachhaltig zu senken, ist eine schnelle und starke Blutdrucksenkung erforderlich. Der Angiotensin-II-Antagonist Valsartan kann darüber hinaus einen zusätzlichen Beitrag zur Risikominderung leisten, weil er offenbar in der Lage ist, der Entwicklung eines Diabetes mellitus einen Riegel vorzuschieben.¹

Dies sind die zentralen Schlussfolgerungen aus den Resultaten der VALUE-Studie, die beim 14. Europäischen Hypertonie-Kongress erstmals präsentiert wurden. In der kontrollierten randomisierten Doppelblindstudie, an der sich weltweit 934 klinische Zentren beteiligten, sind mehr als 15 000 hochdruckkranke Patienten mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren bis zu sechs Jahre lang behandelt worden.

Als Konkurrenten traten an: der Angiotensin-II-Antagonist Valsartan (z.B. Diovan®) gegen den Kalziumantagonisten Amlodipin. Geprüft werden sollte, ob bei gleicher Blutdrucksenkung das kardiovaskuläre Risiko unterschiedlich

stark beeinflusst wird. Der Zielblutdruck betrug unter 140/90 mmHg; um ihn zu erreichen, konnten die Ärzte Valsartan auf bis 160 mg/d, Amlodipin auf bis zu 10 mg/d hochtitrieren, im Bedarfsfall Hydrochlorothiazid (bis 25 mg/d) und als letzten Schritt weitere Blutdrucksenker dazu kombinieren.

Zum besseren Verständnis der Resultate muss man wissen, dass es bei der Blutdrucksenkung ungeplante Diskrepanzen zwischen den beiden Therapiegruppen gab, die in den ersten Monaten besonders ausgeprägt waren. Nach einem Monat lag der systolische Druck in der Amlodipin-Gruppe 4 mmHg niedriger als in der Sartan-Gruppe, nach sechs

Monaten betrug der Unterschied 2,1 mmHg.

Dennoch fand man beim primären Endpunkt – der Kombination verschiedener Komplikationen einschließlich Int, Herzinsuffizienz, Schlagan- Revaskularisierung und Herztod – mit einer Inzidenz von 10,6

respektive 10,4 % kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, berichtete Studienleiter Professor Dr. Stevo Julius von der University of Michigan in Ann Arbor bei einer Pressekonferenz des Unternehmens Novartis (Abbildung 1).

Auch die Gesamtsterblichkeit fiel in beiden Gruppen mit 11 % gleich aus, ebenso die Infarkt mortalität mit 0,86 und 0,84 %. Es zeigte sich ausserdem, dass Patienten dann besonders von der Therapie profitierten, wenn der systolische Druck binnen sechs Monaten unter 140 mmHg gesenkt werden konnte, unabhängig davon, welches Therapieregime sie erhielten.

Ein besonders bemerkenswertes Ergebnis ist, dass mit Valsartan offenbar Neuerkrankungen an Diabetes mellitus verhindert werden können (Abbildung 2). Die Inzidenz lag 23 % niedriger als unter Amlodipin (13,1 versus 16,4 %), das als Kalziumantagonist ja als stoffwechselneutral einzustufen ist, wie Prof. Julius betonte. Es scheint also, dass die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems auf der Ebene des AT1-Rezeptors tatsächlich

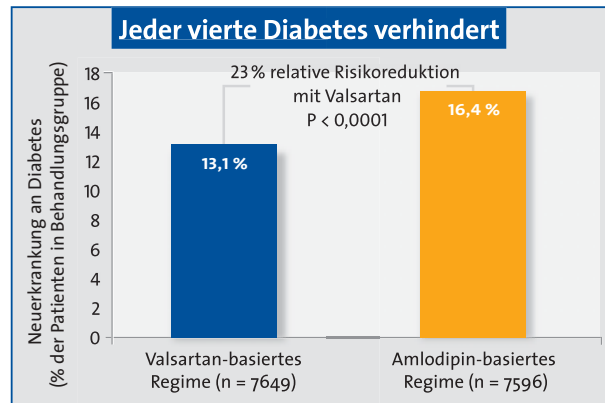


Abbildung 2: Unter der Behandlung mit Valsartan sank die Diabetes-Inzidenz um fast ein Viertel. nach Prof. Julius¹

Stoffwechsel-protective Wirkung hat. Unterschiede fand man ferner zu Gunsten von Valsartan bei den Krankenhauseinweisungen wegen dekompensierter Herzinsuffizienz (4,6 % versus 5,3 %), zu Gunsten von Amlodipin beim nicht-tödlichen Infarkt (4,8 % versus 4,1 %) sowie bei den Schlaganfällen (4,2 % versus 3,7 %). Hier zeigt sich möglicherweise, dass zur Schlaganfallprävention die Drucksenkung Vorrang hat, während die Herzinsuffizienz-protective Wirkung von Valsartan auf anderen Mechanismen beruht, die

über die Blutdruckkontrolle hinausgehen und sich langsamer entfalten, meint Prof. Julius: Dieser Effekt zeigte sich stärker gegen Ende der Studie. Um den Blutdruckunterschieden zum Trotz einen sauberen Vergleich zwischen den beiden Therapiegruppen zu ermöglichen, griffen die Untersucher zu einem statistischen Kniff, der so genannten seriellen Mediananalyse: Sie bildeten 5000 Patientenpaare mit je einem Mitglied aus der Valsartan- und aus der Amlodipin-Gruppe, die nach sechs Monaten identische systolische Drücke aufwie-

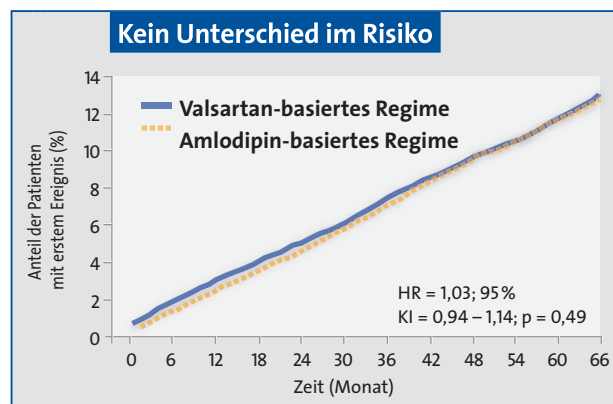


Abbildung 1: Beim kombinierten kardialen Endpunkt fanden die Untersucher keine Differenz zwischen Valsartan und Amlodipin. nach Prof. Julius¹

AT₁-Blockade senkt Diabetesrisiko Ein Sartan für dicke Hypertoniker

Interview mit dem deutschen VALUE-Studienleiter, Professor Dr. Roland E. Schmieder, Universität Erlangen-Nürnberg

Welche der Ergebnisse von VALUE sind aus Ihrer Sicht für die Praxis die entscheidenden?

Prof. Schmieder: Es gibt zwei Kernbotschaften. Erstens hat VALUE gezeigt – und frühere Ergebnisse damit bestätigt –, dass die strikte und konsequente Blutdrucksenkung ein wichtiger therapeutischer Weg ist, um das Risiko bei hochdruckkranken Patienten zu reduzieren. Zweitens hat sich beim Vergleich des Kalziumantagonisten Amlodipin mit dem Angiotensin-Rezeptorblocker Valsartan im primären Endpunkt kein Unterschied zwischen den beiden Prinzipien gezeigt, obwohl die Valsartan-behandelten Patienten über den gesamten Studienzeitraum betrachtet systolisch um 2 mmHg schlechter eingestellt waren.

Könnte das daran liegen, dass Valsartan in der Studie eher niedrig dosiert war?

Prof. Schmieder: Die primäre Hypothese war die einer Überlegenheit von Valsartan bezüglich der kardialen Endpunkte. Das ist nicht gezeigt worden, und als Grund wird man an erster Stelle die unterschiedliche Blutdrucksenkung nennen müssen. Man hat ja hier mit 80 mg Valsartan begonnen, hat dann die Dosis adjustiert auf 160 mg, dann ein Diureti-

kum dazu gegeben. Ich denke, hier kann man durchaus mutiger vorgehen.

Die frühe Drucksenkung spielt offenbar eine grosse Rolle. Wie schnell muss man sein?

Prof. Schmieder: Sicher sollte man den Blutdruck nach sechs Monaten effektiv kontrolliert haben; das hat die Studie gezeigt.

Zur niedrigeren Diabetes-Inzidenz unter Valsartan: Kann ein solcher Befund im Einzelfall bei der Wahl des Antihypertensivums helfen?

Prof. Schmieder: Ich glaube schon. Die Zahl der Diabetiker in Deutschland steigt. Und eines sollte man als Arzt auf seine Fahnen schreiben: Nihil Nocere d.h. man soll nicht eine Erkrankung hervorrufen oder deren Auftreten beschleunigen. Es gibt viele Studien, die gezeigt haben, dass wir metabolisch ungünstige Substanzgruppen haben – Diuretika und Betablocker –, dass Kalziumantagonisten stoffwechselneutral sind und dass es Substanzen gibt, die die Insulinresistenz verbessern, nämlich die ACE-Hemmer und die Angiotensin-Rezeptorblocker.

Es ist das Verdienst der VALUE-Studie, im Vergleich zwischen ein-

VALUE im Überblick

Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation Trial
Design: prospektive, aktiv-kontrollierte randomisierte Doppelblindstudie, international, multizentrisch
Teilnehmer: 15 245 Hypertoniker mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko auf Grund von Begleiterkrankungen wie Diabetes (32 %), Schlaganfallanamnese (20 %) oder KHK (46 %)
Follow-up: 4,2 Jahre
Studienmedikation: Valsartan 80 bis 160 mg/d oder 5 bis 10 mg/d Amlodipin, ggf. plus 12,5 bis 25 mg Hydrochlorothiazid; bei Nichterreichern des Blutdruckziels (unter 140/90 mmHg) freie Kombination weiterer Antihypertensiva
Primärer Endpunkt: kardiale Morbidität und Mortalität
Sekundäre Endpunkte: Herzinfarkt; Schlaganfall; Herzinsuffizienz
Weitere präspezifizierte Analysen: Gesamtmortalität; Neuerkrankungen an Diabetes mellitus

(und auch im Risikoprofil gut übereinstimmten). Die nachfolgende Analyse ergab, dass die Unterschiede zu Gunsten von Amlodipin verschwunden waren. Allein bei der Herzinsuffizienz hatte das Sartan die Nase signifikant vorn.²

nem Kalziumantagonisten und einem Angiotensin-Rezeptorblocker eindeutige Daten geliefert zu haben, nämlich ein Minus in der Diabetes-Inzidenz von 23 % mit Valsartan. Das ist für die Praxis wichtig – nicht auf kurze Zeit, für drei oder vier Jahre, wohl aber wenn man in Zeiträumen von zehn Jahren und mehr denkt.

Wie sieht ein Patient aus, bei dem das Diabetesrisiko für Sie ein Grund wäre, ein Sartan zu verordnen?

Prof. Schmieder: So einen Patienten identifiziere ich zunächst vom Aspekt her. Bei einem Patienten mit abdomineller Adipositas ist für mich der Verdacht da, dass bei ihm ein Diabetes entstehen könnte. Dann betrachte ich die Stoffwechselfparameter – Nüchternblutzucker, Blutfette, ist das HDL erniedrigt, die Triglyzeride erhöht? Ausserdem frage ich: Ist in der Familie schon ein Typ-2-Diabetes bekannt? Verwandte ersten Grades haben ein etwa 15fach erhöhtes Risiko.

Gekürzte Fachinformation siehe Präparateindexseite.

Idee und Konzeption:
Inter Medical Kommunikationsgesellschaft mbH
Urs Graf-Strasse 8, CH 4052 Basel
Chefin vom Dienst: Alice Schmelz
Bericht: Manuela Arand
Mit freundlicher Unterstützung von Novartis Pharma Schweiz AG
Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit freundlicher Genehmigung des Verlages.
2279 MT-CH 42/2004

Von Val-HeFT zu VALUE

Mit VALUE schliesst sich der Kreis der grossen Studien mit dem Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan. Den Auftakt bildete vor drei Jahren die 5000-Patienten-Studie Val-HeFT*, in der gezeigt werden konnte, dass Valsartan bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz sowohl NYHA-Klasse, Symptome und Lebensqualität verbessert als auch Krankenhauseinweisungen auf Grund der Herzerkrankung verhindern kann.³ Die zweite grosse im letzten Jahr veröffentlichte Untersuchung VALIANT**, schloss 14 500 Patienten ein, die unmittelbar nach einem akuten Myokardinfarkt behandelt wurden. Das Sartan erwies sich dabei als mindestens so wirksam wie der ACE-Hemmer Captopril, wenn es darum geht, kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern.⁴ Mit VALUE*** hat der Angiotensin-II-Antagonist seine Wirksamkeit nun auch bei Patienten unter Beweis gestellt, die noch weit vorne im kardiovaskulären Risikokontinuum stehen, noch vor Herzinfarkt und Herzinsuffizienz.

*Valsartan Heart Failure Trial
** VALsartan In Acute myocardial infarction
*** Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation

¹Julius S et al.: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004; 363: 2022-31
²Weber MA et al.: Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. Lancet. 2004; 363:2049-51
³Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1667-75
⁴Pfeffer M.A. et al.: Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003, 349: 1893-906