

Peter M Nilsson, docent, universitetslektor, avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
(Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se)

Värdet av VALUE – hypertoni-studie som jämfört valsartan med amlodipin

Nya data till stöd för tidig, optimerad blodtryckskontroll för högriskpatienter

II I den nyligen publicerade stora hypertoni-studien VALUE (Valsartan anti-hypertensive long-term use evaluation) har man inkluderat 15 245 hypertoni-patienter över 50 år (42 procent kvinnor, 89 procent kaukasier) med hög kardiovaskulär risk (46 procent med koronarsjukdom, 33 procent med diabetes, 24 procent rökare) från 31 länder. Dessa undersöktes för behandlingseffekter efter randomisering till valsartan, en angiotensin 2-receptorblockerare, eller till amlodipin, en kalciumantagonist av dihydropyridintyp [1, 2]. Valet av jämförelsesubstans för valsartan medförde att man i Sverige inte kunde godkänna ett deltagande av studiecentrum i denna internationella studie på grund av att man efterlyste en jämförelse med diuretika eller betablockerare. Numera är dock amlodipin en väl undersökt substans som i ALLHAT-studien fick liknande resultat på primär effektvariabel som klortalidon, ett diuretikum, och lisinopril, en ACE-hämmare [3].

Inklusionskriteriet i VALUE var ett blodtryck $>160-210/95-105$ mmHg eller tidigare känd hypertoni-behandling, vilket ofta förekom i flerdos.

Den grundläggande hypotesen för VALUE var att en angiotensin 2-receptorblockerare (valsartan) skulle kunna medföra fler positiva kliniska effekter än jämförelsesubstansen (amlodipin) vid lika blodtryckskontroll. Av detta skäl var det en viktig målsättning att kunna uppnå en likartad blodtryckskontroll mellan behandlingsarmarna, vilket tidigare lyckats i vissa studier, som LIFE [4] och ANBP2 [5], men inte i andra, som CAPPP [6] och ALLHAT [3].

Resultat i studien

Hur gick det då i VALUE? Efter en medelbehandlingstid på 4,2 år fann man en sämre blodtryckskontroll (4,0/2,1 mmHg efter en månad, 1,5/1,3 mmHg efter ett år) hos patienter som randomiserats till valsartan (N = 7 649), medeldos 152 mg, än hos dem randomiserade till amlodipin (N = 7 696), medeldos 8,5 mg, trots tilläggsbehandling hos 40–50 procent av patienterna i form av framför allt hydroklortiazid i stigande doser (12,5–25 mg). Det fanns ingen skillnad i den primära effektvariabeln (fatala och icke-fatala kardiella händelser) mellan behandlingsarmarna, valsartan vs amlodipin, hazardkvot 1,04, 95 procents konfidensintervall (KI) 0,94–1,15 (Tabell I). Däremot blev antalet patienter med nypupptäckt typ 2-diabetes signifikant lägre i valsartanarmen (absolut riskreduktion 3,3 procent, NNT, »number needed to treat«, 31) med hazardkvot 0,77 (95 procents KI 0,69–0,86), något som kan ha stor betydelse på sikt för risken att drabbas av makro- och mikrovaskulära komplikationer. Den sämre blodtrycks-

Sammanfattat



Högriskpatienter med hypertoni behöver tidigt i förloppet en optimerad blodtryckskontroll som del av allmän riskfaktorbehandling. Kombinationsbehandling behövs hos flertalet av dessa.

I VALUE-studien jämfördes valsartan med amlodipin i en randomiserad design. Ingen skillnad förelåg avseende fatala och icke-fatala kardiella händelser (primär effektvariabel) trots en sämre blodtryckskontroll hos patienter med valsartanbaserad terapi.

Andelen patienter med nydiagnostiserad diabetes blev 23 procent mindre i valsartangruppen än i amlodipingruppen ($P < 0,001$), men andelen med hjärtinfarkt ($P = 0,02$) och stroke ($P = 0,08$) var högre.

kontrollen i valsartanarmen kan sannolikt ha bidragit till en ökning av hjärtinfarkter, hazardkvot 1,19 (95 procents KI 1,02–1,38), framför allt icke-fatala, samt en icke-signifikant ökning av stroke, hazardkvot 1,15 (95 procents KI 0,98–1,35), hos patienter med denna behandling. Det fanns en antydd lägre risk för hjärtsvikt hos valsartanpatienterna än hos de som behandlats med amlodipin, hazardkvot 0,89 (0,77–1,03).

Några designproblem att beakta förekom i VALUE. Man hade ingen »wash-out, run-in«-period, precis som i ALLHAT [3], och detta kan leda till en del möjliga överföringseffekter från tidigare behandling eftersom endast 8 procent av patienterna i VALUE var helt utan tidigare antihypertensiv behandling. Uppenbarligen har man inte heller, trots kraftfulla uppmaningar från studiens organisatörer, kunnat uppnå samma grad av blodtryckskontroll hos alla patienter. Detta kan bland annat ha influerats av den startdos av valsartan som kom till användning (80 mg), och resultaten kunde teoretiskt ha blivit annorlunda om en högre dos kommit till användning redan från början. I hypertoni-studier där behandlingseffekter på den viktiga intermediära variabeln blodtryck inte blir lika kan alltid farmakoekvivalens ifrågasättas.

I en så kallad post hoc-analys av VALUE gjordes en par-

Tabell I. Huvudresultaten i VALUE-studien för primära och sekundära effektvärdar [1].

	Valsartan		Amlodipin		Hazardskvot (95% KI)	P-värde
	N (%)	Per 1 000 patientår	N (%)	Per 1 000 patientår		
Primärt effektmått	810 (10,6)	25,5	789 (10,4)	24,7	1,04 (0,94–1,15)	0,49
Kardiell mortalitet	304 (4,0)	9,2	304 (4,0)	9,2	1,01 (0,86–1,18)	0,90
Kardiell morbiditet	586 (7,7)	18,4	578 (7,6)	18,1	1,02 (0,91–1,15)	0,71
Hjärtinfarkt	369 (4,8)	11,4	313 (4,1)	9,6	1,19 (1,02–1,38)	0,02
Hjärtsvikt ¹	354 (4,6)	11,0	400 (5,3)	12,4	0,89 (0,77–1,03)	0,12
Stroke ¹	322 (4,2)	10,0	281 (3,7)	8,7	1,15 (0,98–1,35)	0,08
Total död	841 (11,0)	25,6	818 (10,8)	24,8	1,04 (0,94–1,14)	0,45
Ny diabetes ²	690 (13,1)	32,1	845 (16,4)	41,1	0,77 (0,69–0,86)	<0,0001

¹Fatala och icke-fatala händelser.

²Beräknat på patienter fria från diabetes vid baslinjen.

vis jämförelse av patienter som uppnått samma blodtryck under behandling med antingen valsartan eller amlodipin [2]. Resultatet pekar på mindre uttalade skillnader mellan behandlingsarmarna, men kan av vissa kritiseras för att inte ta fasta på det kliniska huvudresultatet i hela studien.

Kliniska slutsatser av VALUE

Sammanfattningsvis har VALUE-studien givit oss värdefulla nya data till stöd för att en ordentlig och tidig blodtrycks-kontroll behövs för riskpatienter, utvalda enligt moderna kriterier om absolut kardiovaskulär risk [7, 8], vilket även poängterades i en ledare ägnad VALUE i Lancet av LH Lindholm [9]. Detta kräver som regel kombinationsbehandling, vilket allmänt sett blir särskilt påtagligt för patienter med diabetes, där strikta blodtrycksmål gäller [8]. I denna kombinationsbehandling kan det vara en fördel att inkludera ett läkemedel som blockerar renin-angiotensin-systemet om man dessutom vill försöka att förebygga utveckling av diabetes hos riskpatienter med till exempel det metabola syndromet. Stöd för detta finns inte bara i VALUE [1] utan även i CAPP [6], HOPE [10] och LIFE [4].

Vi har ännu inga data från jämförande hypertonistudier för att kunna avgöra om en ACE-hämmare eller en angiotensin-2-receptorblockerare sammantaget är bästa läkemedelsval. Då får faktorer som pris, biverkningsprofil och klinisk anamnes (diabetes, hjärtsvikt, njursvikt) vägas in i totalbedömningen. Det finns all anledning att återkomma i dessa tera-pifrågor efter publicering av SBU-rapporten om hypertonism som är att vänta i slutet av året.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical effects in the VALUE trial. *Lancet* 2004;363:2049-51.
- 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). The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. *JAMA* 2002;288:2981-97.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al.

Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

- Wing LMH, Reid CM, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril prevention project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- Lindholm LH. Valsartan treatment of hypertension – does VALUE add value? [Editorial] *Lancet* 2004;363:2010-11.
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbutter BH, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882-5.



= artikeln är referentgranskad