

# Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial

Stevó Julius, Sverre E Kjeldsen, Michael Weber, Hans R Brunner, Steffan Ekman, Lennart Hansson, Tsushung Hua, John Laragh, Gordon T McInnes, Lada Mitchell, Francis Plat, Anthony Schork, Beverly Smith, Alberto Zanchetti, for the VALUE trial group\*

## Summary

**Background** The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial was designed to test the hypothesis that for the same blood-pressure control, valsartan would reduce cardiac morbidity and mortality more than amlodipine in hypertensive patients at high cardiovascular risk.

**Methods** 15 245 patients, aged 50 years or older with treated or untreated hypertension and high risk of cardiac events participated in a randomised, double-blind, parallel-group comparison of therapy based on valsartan or amlodipine. Duration of treatment was event-driven and the trial lasted until at least 1450 patients had reached a primary endpoint, defined as a composite of cardiac mortality and morbidity. Patients from 31 countries were followed up for a mean of 4.2 years.

**Findings** Blood pressure was reduced by both treatments, but the effects of the amlodipine-based regimen were more pronounced, especially in the early period (blood pressure 4.0/2.1 mm Hg lower in amlodipine than valsartan group after 1 month; 1.5/1.3 mm Hg after 1 year;  $p < 0.001$  between groups). The primary composite endpoint occurred in 810 patients in the valsartan group (10.6%, 25.5 per 1000 patient-years) and 789 in the amlodipine group (10.4%, 24.7 per 1000 patient-years; hazard ratio 1.04, 95% CI 0.94–1.15,  $p = 0.49$ ).

**Interpretation** The main outcome of cardiac disease did not differ between the treatment groups. Unequal reductions in blood pressure might account for differences between the groups in cause-specific outcomes. The findings emphasise the importance of prompt blood-pressure control in hypertensive patients at high cardiovascular risk.

*Lancet* 2004; **363**: 2022–31. Published online June 14, 2004 <http://image.thelancet.com/extras/04art4187web.pdf>  
See *Commentary* page 2010

\*Members listed at end of article

**University of Michigan, Ann Arbor, USA** (Prof S Julius MD, Prof S E Kjeldsen MD, Prof A Schork PhD); **Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway** (Prof S E Kjeldsen); **State University of New York, Brooklyn, NY, USA** (Prof M Weber MD); **University of Lausanne, Lausanne, Switzerland** (Prof H R Brunner MD); **University of Uppsala, Uppsala, Sweden** (Prof L Hansson MD, deceased); **Novartis Pharma, Basel, Switzerland** (S Ekman MSc Pharm, L Mitchell PhD, F Plat MD); **Novartis Pharma, East Hanover, NJ, USA** (T A Hua PhD, B Smith BSN); **Cornell Medical Center, New York, NY, USA** (Prof J Laragh MD); **University of Glasgow, Glasgow, UK** (Prof G T McInnes MD); **Istituto Auxologico Italiano, Ospedale Maggiore and University of Milan, Milan, Italy** (Prof A Zanchetti MD)

**Correspondence to:** Prof Stevo Julius, Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, 3918 TC, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, MI 48109–0356, USA (e-mail: sjulius@med.umich.edu)

## Introduction

Substantial benefits in prevention of major cardiovascular morbidity and mortality in high-risk populations have been reported with calcium antagonists<sup>1–3</sup> and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors.<sup>4</sup> However, large hypertension trials have failed to show significant differences between treatment regimens based on diuretics,  $\beta$  blockers, calcium antagonists, ACE inhibitors, or  $\alpha$  blockers.<sup>5–15</sup> The LIFE study<sup>16</sup> showed advantages for the angiotensin-receptor blocker losartan over the  $\beta$  blocker atenolol in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, primarily a 25% reduction in strokes. Subsequently, the second National Australian Blood Pressure study<sup>17</sup> reported fewer cardiovascular events in patients treated with ACE inhibitor compared with diuretics. Therefore, the issue of whether the mechanism of action of antihypertensive drugs might influence their clinical effect remains unresolved.

The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial offered a further opportunity to test this hypothesis by comparing the effects of two contemporary agents. VALUE<sup>18–20</sup> was designed to compare the effects of treatment regimens based on the angiotensin-receptor blocker valsartan or on the calcium antagonist amlodipine on cardiac morbidity and mortality in patients with essential hypertension and at high risk for cardiac disease. The study hypothesis was that for the same level of blood-pressure (BP) control, valsartan-based treatment would be superior to amlodipine-based treatment in reduction of cardiac morbidity and mortality. There is strong evidence that raised concentrations of angiotensin II are an independent risk factor for cardiac disease.<sup>21</sup> Valsartan was expected to reduce cardiac morbidity beyond its BP-lowering effect. Amlodipine was chosen as comparator because it effectively lowers BP but has not been proven to have specific cardioprotective properties.<sup>10,15</sup>

The trial used a specific predefined algorithm dependent on age, risk, and disease factor to recruit a population of patients with hypertension at high risk of cardiac disease. In this article we report the main outcome results.

## Methods

### Study design

VALUE was an investigator-designed, prospective, multinational, double-blind, randomised, active-controlled, parallel-group trial. The primary objective was, at the same level of achieved BP, to compare the long-term effects on the incidence of cardiac morbidity and mortality, of antihypertensive therapy started with once-daily valsartan or amlodipine, in hypertensive patients with high cardiovascular risk. The complete study design has been published.<sup>18</sup>

A computer-generated randomisation list was prepared centrally by the sponsor, using appropriate blocks and guaranteeing that in study centres patients were assigned

# THE LANCET

---

## Reprint

Ⓜ Untersuchungsergebnisse bei hypertensiven Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko unter einem auf Valsartan oder Amlodipin basierenden Behandlungsregime: die randomisierte VALUE-Studie

*Stevo Julius, Sverre E Kjeldsen, Michael Weber, Hans R Brunner, Steffan Ekman, Lennart Hansson, Tsushung Hua, John Laragh, Gordon T McInnes, Lada Mitchell, Francis Plat, Anthony Schork, Beverly Smith, Alberto Zanchetti, für die VALUE-Studiengruppe*

19. Juni 2004; Band 363: Seiten 2022–2031

➔ Peer reviewed and fast-tracked to publication in 4 weeks Ⓜ Previously published online

This reprint is distributed as a professional courtesy and is offered by *The Lancet* solely for educational purposes and does not constitute an endorsement of products or service by *The Lancet*.

Copyright 2006 ELSEVIER LIMITED, 32 Jamestown Road, London NW1 7BY UK.

The Lancet® is a registered trademark of Elsevier Properties S.A., used under license.

## Ⓜ Untersuchungsergebnisse bei hypertensiven Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko unter einem auf Valsartan oder Amlodipin basierenden Behandlungsregime: die randomisierte VALUE-Studie

Stevio Julius, Sverre E Kjeldsen, Michael Weber, Hans R Brunner, Steffan Ekman, Lennart Hansson, Tsushung Hua, John Laragh, Gordon T McInnes, Lada Mitchell, Francis Plat, Anthony Schork, Beverly Smith, Alberto Zanchetti, für die VALUE-Studiengruppe\*

### Zusammenfassung

**Hintergrund** Die VALUE-(Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation, Untersuchung zur Langzeit-Behandlung mit dem Antihypertensivum Valsartan)-Studie wurde durchgeführt um die Hypothese zu untersuchen, dass Valsartan, bei gleicher Blutdruckkontrolle, bei Patienten mit Hypertonie und hohem kardiovaskulärem Risiko die kardiale Morbidität und Mortalität stärker senkt als Amlodipin.

**Methoden** 15.245 Patienten im Alter von 50 Jahren oder älter, die an einer behandelten oder unbehandelten Hypertonie litten und die ein hohes Risiko für kardiale Ereignisse aufwiesen, nahmen an einem randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenvergleich zwischen 2 Therapien teil, die entweder auf Valsartan oder auf Amlodipin basierten. Die Behandlungsdauer war ereignisabhängig. Die Studie dauerte so lange, bis mindestens 1.450 Patienten den primären Endpunkt erreicht hatten, der als kombiniertes Ergebnis aus kardialer Morbidität und Mortalität definiert war. Hierzu wurden Patienten aus 31 Ländern im Mittel 4,2 Jahre lang beobachtet.

**Ergebnisse** Beide Therapien führten zu einer Blutdrucksenkung, allerdings waren die Effekte der Amlodipin-basierten Behandlung – insbesondere in der initialen Behandlungsphase – ausgeprägter (nach einem Monat war der Blutdruck in der Amlodipin-Gruppe um 4,0/2,1 mmHg niedriger als in der Valsartan-Gruppe, nach einem Jahr 1,5/1,3 mmHg;  $p < 0,001$  zwischen den beiden Behandlungsgruppen). Der primäre kombinierte Endpunkt trat in der Valsartan-Gruppe bei 810 Patienten auf (10,6%, 25,5 pro 1.000 Patientenjahre) und bei 789 Patienten in der Amlodipin-Gruppe (10,4%, 24,7 pro 1.000 Patientenjahre; Hazard Ratio 1,04, 95%-iges Konfidenzintervall 0,94–1,15,  $p = 0,49$ ).

**Interpretation** Es bestand kein Unterschied im Auftreten von Herzerkrankungen, dem wichtigsten Ergebnisparameter, zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Der unterschiedlich stark reduzierte Blutdruck könnte die Erklärung dafür sein, warum es bei den Ursache-spezifischen Ergebnisparametern zu Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen gekommen ist. Die Ergebnisse unterstreichen, wie bedeutsam die schnelle Blutdruckkontrolle bei hypertensiven Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist.

*Lancet* 2004; **363**: 2022–31. Online veröffentlicht am 14. Juni 2004

<http://image.thelancet.com/extras/04art4187web.pdf>

### Einführung

Für Kalziumantagonisten<sup>1–3</sup> und ACE-(angiotensin-converting enzyme)-Inhibitoren<sup>4</sup> wurde berichtet, dass sie in der Prävention der hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Populationen mit hohem Risiko beträchtliche Vorteile aufweisen. Große Studien zur Hypertonie konnten jedoch bisher keine signifikanten Unterschiede zwischen Therapien aufzeigen, die auf Diuretika, Betarezeptorenblockern, Kalziumantagonisten, ACE-Inhibitoren oder Alpharezeptorenblockern basieren.<sup>5–15</sup> Die LIFE-Studie<sup>16</sup> brachte Vorteile für den Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten Losartan gegenüber dem Betarezeptorenblocker Atenolol bei hypertensiven Patienten mit Linksherzhypertrophie, und zwar in erster Linie einen Rückgang der Häufigkeit von Schlaganfällen um 25%. Danach berichtete die zweite National Australian Blood Pressure-Studie<sup>17</sup> von einer geringeren Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten, die mit einem ACE-Inhibitor behandelt wurden gegenüber Patienten, die Diuretika erhielten. Daher bleibt die Frage, ob der Wirkungsmechanismus von Antihypertensiva deren klinischen Effekt beeinflussen könnte, ungelöst.

Die VALUE-(Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation, Untersuchung zur Langzeit-Behandlung mit dem Antihypertensivum Valsartan)-Studie eröffnete eine weitere Möglichkeit, diese Hypothese durch den Vergleich der Effekte von 2 modernen Wirkstoffen zu untersuchen. VALUE<sup>18–20</sup> wurde konzipiert, um die Auswirkungen zweier Therapieregimes auf die kardiale Morbidität und Mortalität bei Patienten mit essentieller Hypertonie und einem hohen Risiko für eine Herzerkrankung zu untersuchen. Die Therapien basierten hierbei entweder auf dem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten Valsartan oder auf dem Kalziumantagonisten Amlodipin. Die Hypothese war, dass, bei gleich ausgeprägter Blutdruckkontrolle, die Valsartan-basierte Therapie der Amlodipin-basierten Therapie hinsichtlich der Reduzierung der kardialen Morbidität

\*die Mitglieder sind am Ende des Artikels genannt

Universität Michigan, Ann Arbor, USA (Prof S Julius MD, Prof S E Kjeldsen MD, Prof A Schork PhD); Universitätsklinik Ullevaal, Oslo, Norwegen (Prof S E Kjeldsen); State University von New York, Brooklyn, NY, USA (Prof M Weber MD); Universität Lausanne, Lausanne, Schweiz (Prof H R Brunner MD); Universität Uppsala, Uppsala, Schweden (Prof L Hansson MD, verstorben); Novartis Pharma, Basel, Schweiz (S Ekman MSc Pharm, L Mitchell PhD, F Plat MD); Novartis Pharma, East Hanover, NJ, USA (T A Hua PhD, B Smith BSN); Cornell Medical Center, New York, NY, USA (Prof J Laragh MD); Universität Glasgow, Glasgow, Großbritannien (Prof G T McInnes MD); Istituto Auxologico Italiano, Ospedale Maggiore und Universität Mailand, Mailand, Italien (Prof A Zanchetti MD)

**Korrespondenzadresse:** Prof Stevio Julius, Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, 3918 TC, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, MI 48109–0356, USA (e-mail: sjulius@med.umich.edu)