

AZ ADVANCE-ON VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI A KLINIKUS SZEMÉVEL

A 2-es típusú cukorbetegség antihipertenzív és antidiabetikus kezelésének hatékonyságát tanulmányozó ADVANCE-vizsgálat eredményét 2007-ben a vérnyomáscsökkentő ág, illetve 2008-ban a vércukorcsoökkentő ág kapcsán ismerhettük meg. A randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat azonban obszervációs adatgyűjtés formájában átlagosan 5 éven keresztül folytatódott abból a célból, hogy megfigyeljék a vizsgálatban alkalmazott terápia késői hatását. A kiterjesztett ADVANCE-ON vizsgálat eredménye a 2014. szeptember 19-én a bécsi EASD kongresszus launch szimpóziumával egy időben jelent meg a NEJM.ORG-ON. Ennek kapcsán kértük meg Kempler Péter professzor urat, hogy ossza meg véleményét a vizsgálat kapcsán.



Professzor úr! Melyek az első benyomásai az ADVANCE-ON vizsgálat eredményeit látva?

Valójában az első benyomásom – azt gondolom – ellentétes az általános véleménnyel. Bizonyára sokan vélik majd úgy, hogy a vizsgálat eredményei kedvezőtlenek, mivel nem volt egyértelmű előny kimutatható a makrovaszkuláris végpont-

okra vonatkozóan a glükóz ágon. Azonban a magam részéről úgy vélem, hogy másik irányból kell a kérdést megközelítenünk. Manapság számos DPP4-gátlóval végzett tanulmány van folyamatban. A cél az, hogy igazolják a kardiovaszkuláris biztonságosságukat. Ezen, az FDA által előírt vizsgálatok mindegyike nagyon drága, a költségük 500 millió dollár körüli. Nem mondom azt, hogy ez elpocsékoltság, de napjainkban a diabetológiában ezt a hatalmas pénzösszeget jobban is fel lehetne használni. Mik az eredményei ezeknek a vizsgálatoknak? Van egy neutrális eredményünk az EXAMINE-vizsgálatban. Egy igen nagy kockázatú betegcsoportban tehát az alogliptin biztonsága igazoltnak tekinthető. Van egy másik eredmény is, a SAVOR-vizsgálaté, ahol van bizonyos káros hatás, saxagliptin adása mellett gyakoribb volt a szívelégtelenségi miatti hospitalizáció. Úgy vélem, az ADVANCE-ON vizsgálatra úgy is tekinthetünk, mint egy hasonló, hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatra, ahol noninferioritást értek el a kardiovaszkuláris biztonságosságra vonatkozóan. Ha a vizsgálat egészét ebből a nézőpontból nézzük, akkor azt gondolom, hogy ez kifejezetten fontos üzenet.

Minek alapján mondhatjuk, hogy az ADVANCE és az ADVANCE-ON az UKPDS-vizsgálat kiterjesztése a hatékonyságra és a biztonságosságra vonatkozóan?

Természetesen van néhány jelentős különbség a UKPDS és az ADVANCE-vizsgálat között. A UKPDS-vizsgálat

betegei újonnan diagnosztizált cukorbetegség voltak. A UKPDS-vizsgálat körülbelül 20 évvel korábban indult, mint az ADVANCE-vizsgálat. A két vizsgálat standard kártyájának célja ennek megfelelően nagyon különböző volt. Az ADVANCE-vizsgálat HbA_{1c} 6% körüli célértéke a UKPDS-vizsgálatéhoz képest sokkal ambiciózusabb volt. Jelentős különbség van a vizsgálatok hosszában is. A UKPDS-vizsgálatnál eredetileg 15-20 év volt a megfigyelési időszak, ami az ADVANCE-vizsgálat esetében természetesen sokkal rövidebb volt, bár lehet, hogy még folytatódni fog. Tehát úgy gondolom, hogy számottevő különbségek vannak, viszont a biztonságosságát illetően az eredmények teljes mértékben azonosak. Az intenzív ágon folytatott terápia mind a UKPDS, mind az ADVANCE-vizsgálatban teljesen biztonságosnak bizonyult. Azóta készült olyan elemzés, ahol a UKPDS-vizsgálatban az intenzív kezelési ágon az inzulinnal, illetve a szulfanilureával kezelt betegek alcsoportjainak eredményeit külön-külön vizsgálták. Dokumentálható módon mindkettő hatékony, valamint biztonságos volt. Természetesen ilyen jellegű megkülönböztetés az ADVANCE-vizsgálat esetében nem volt szükséges.

Mire számíthatunk a betegek életminőségére vonatkozóan az egyedülálló haszon láttán, ami a gliclazid alapú terápia során a végstádiumú vesebetegség csökkenésében megmutatkozott? Milyen hatása lesz ennek a költségekre nézve, illetve a betegek klinikai gondozását illetően?

Ezek az adatok rendkívül fontosak, ugyanis még mindig alulértékeljük a nefropátia jelentőségét. Amikor 35 évvel ezelőtt elkezdtem dolgozni, akkor a diabetológusok érdeklődésének előterében az 1-es típusú diabetes állt, és a szövődmények közül főként a mikrovaszkuláris szövődeményekkel foglalkoztunk, ezen belül is a retinopátiával és a nefropátiával. Azonban a 2-es típusú cukorbetegség esetében, ami ma a legnagyobb kihívást jelenti a diabetológiában, lehet, hogy napjainkban túlzottan a kardiovaszkuláris kockázatra, a makrovaszkuláris rizikóra



fókuszáltunk és néha elfelejtkeztünk a mikrovaszkuláris szövődményekről. A mikrovaszkuláris komplikációk közül mindegyik nagyon fontos, de még ma is kevésbé ismert, hogy a vesebetegség kialakulásának hozzávetőlegesen 17-szeres a kockázata a nem diabéteszesekhez képest. Sajnos a hemodialízis kezelés ellenére is nagyon rossz a betegség prognózisa. Egy végstádiumú vesebetegséggel rendelkező cukorbeteg esetében a prognózis a rosszindulatú betegségek kimenetelével egyezik meg. Ezek a betegek néhány éven belül meghalnak, elsősorban valamilyen kardiovaszkuláris esemény következtében. E betegeknek a szív-érrendszere kifejezetten rossz állapotban van. A szövődményként krónikus vesebetegséggel rendelkező cukorbeteg esetében nagyobb a valószínűsége annak, hogy meghalnak a hemodialízis kezelés bevezetését megelőzően, mint hogy megérjék azt, amikor már hemodialízis kezelésre szorulnak. Ezeket az adatokat hangsúlyozni kell, mert sokkal fontosabbak, mint azt általában gondoljuk.

Mit gondol, az ADVANCE-ON vizsgálat további támogatásul szolgál-e a metabolikus memória koncepcióhoz?

Alapvetően igen. A vérnyomáscsökkentő ág esetében a metabolikus memória koncepció megfigyelhető volt a fő vizsgálatban, ami csökkent formában, de szignifikáns mértékben megmaradt az ADVANCE-ON vizsgálat végére is. A vércukorcsökkentő ágon a makrovaszkuláris szövődmények terén nem láttunk hasonló hatást. A fő vizsgálat végén az eredmény e tekintetben többnyire semlegesnek volt mondható, és még inkább semleges az ADVANCE-ON vizsgálat eredményei szerint. Akár „örökség” hatásnak hívjuk, akár metabolikus memóriának, vagy csak egyszerűen azt mondjuk, hogy ugyanazok az eredmények figyelhetők meg egy hosszabb obszervációs időszak után is, ez csak megfogalmazás kérdése.

Mennyire meglepő az, hogy a holland guidelinee speciálisan a gliclazidot, és nem a szulfanilureákat, mint gyógyszercsoportot ajánlja a kezelés második lépcsőjében preferált lehetőségként, illetve hogy a WHO kiválasztotta a gliclazid hatóanyagot, hogy felkerüljön az Esszenciális Gyógyszerek Listájára?

Egyáltalán nem meglepő, és magam is teljes mértékben egyetértek vele. Érthető törekvés, hogy a kezelést illetően is kategóriákat hozzunk létre. Ugyanakkor valójában a biguanidok közül egyedül a metformin szerepel az ajánlásokban, az alfa-glükoszidáz-gátlók esetében pedig az

akarbóz. Napjainkban a tiazolidindion csoportban egyedül maradt a pioglitazon. Az új gyógyszercsoportok tagjai sorában a DPP4-gátlók esetében a rendelkezésre álló adatok alapján nincs meghatározó különbség a csoporton belül.

A szulfanilureák között azonban jelentős különbségek vannak. A különbség nem a glikaemiás hatékonyságukkal van összefüggésben, sokkal inkább a biztonságosságukkal. Lehetőségem volt részt venni nemzeti koordinátorként a GUIDE-vizsgálatban, és nagyon jól emlékszem a vizsgálat legfontosabb eredményére: az összehasonlított két készítmény, a glimepirid – ami egyébként szintén modern szulfanilureaként van számon tartva – és a gliclazid MR glikaemiás hatékonyság szempontjából azonos hatású volt. A biztonságosság fő szempontját jelentő hypoglikaemia kockázat azonban több mint kétszer nagyobb volt a glimepiriddel kezelt betegek körében, összehasonlítva a gliclazid MR-kezelést kapó betegekkel. Úgy tűnik, hogy nincs olyan kezelési indikáció, amelyben a gliclazidtól eltérő szulfanilureát kellene adni. Tehát egyetértek azzal, hogy a „szulfanilurea” kifejezést módosított kioldódású gliclazid készítmény kifejezésre változtatták a holland guideline-ban.

5 éves intenzív gliclazid alapú kezelést követően nem emelkedett azon esetek száma, ahol inzulin adása vált szükségessé, ami arra enged következtetni, hogy nem romlott a glikaemiás kontroll. Nem helyezi ez a „hasnyálmirigy-elégtelenség” kérdést más nézőpontba?

Ha jól értem, akkor az ún. „hasnyálmirigy-elégtelenség” kifejezés ebben az értelemben nem megfelelő. Gyakran használjuk az eredetileg német „késői szulfanilurea elégtelenség” kifejezést a glikaemiás hatékonyság késői romlásának leírására. Ez azonban nemcsak a szulfanilureákra vonatkozik. Hosszabb diabéteszes időtartamot követően ez igen sok beteg esetében érvényes. Amikor diagnosztizáljuk a diabéteszt, akkor a béta-sejt állomány mintegy fele már elpusztult, így az ezen az úton ható gyógyszerek hatása is természetesen limitált. Ám a szulfanilureáknak hosszabb a hatásossága, amint ezt az ADVANCE-vizsgálatban is láttuk. Továbbá, a „hasnyálmirigy-elégtelenség” kifejezésnél maradva, ez valamennyi orális antidiabetikum esetében igaz. A betegek inzulin szükségletének mértéke elég pontosan megállapítható és követhető, fontos adat. Ha ez nem emelkedik és a glikaemiás kontroll nem romlik, akkor ez egy nagyon erős érv a Diaprel MR hosszú távú glikaemiás hatékonysága mellett.

BE

ADVANCE-ON

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PRETERAX AND DIAMICRON MR CONTROLLED EVALUATION POST-TRIAL OBSERVATIONAL STUDY

