

**KERESZTES KATALIN DR.**

Egyesített Szt. István és Szt. László Kórház, Rendelőintézet, I. sz. Belgyógyászati Osztály, Budapest

ADVANCE-ON: EGY VIZSGÁLAT EREDMÉNYEINEK MARGÓJÁRA

AZ ADVANCE-ON-VIZSGÁLAT (ADVANCE-POST TRIAL OBSERVATIONAL STUDY) A RANDOMIZÁLT, KONTROLLÁLT ADVANCE-VIZSGÁLATOT KÖVETŐ NYÍLT, MEGFIGYELÉSES JELLEGŰ ADATGYŰJTÉSSEL KÍVÁNTA TISZTÁZNI A VIZSGÁLATI IDŐSZAKBAN ALKALMAZOTT ANTIHIPERTENZÍV ÉS ANTIDIABETIKUS TERÁPIA KÉSŐI HATÁSÁT 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEKBEN. AZ ADVANCE- (ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PRETERAX AND DIAMICRON MODIFIED-RELEASE CONTROLLED EVALUATION) VIZSGÁLAT 20 ORSZÁG 215 CENTRUMÁBAN 11 140 BETEG BEVONÁSÁVAL ZAJLOTT. A 2×2 FAKTORIÁLIS ELRENDEZÉS LEHETŐVÉ TETTE, HOGY EGY TANULMÁNYON BELÜL KÜLÖN-KÜLÖN ELEMEZZÉK AZ ANTIHIPERTENZÍV ÉS AZ ANTIDIABETIKUS KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁT. A TELJES KÖVETÉSI IDŐ ÁTLAGOSAN 9,9 ÉV VOLT (AZ ADVANCE ÁTLAGOS KÖVETÉSI IDEJE 4,4 ÉV, MAJD A POST-TRIAL MEDIÁN KÖVETÉSI IDŐ 5,5 ÉV). A VIZSGÁLAT ÉRTÉKELÉSÉHEZ ELŐSZÖR ÉRDEMES RÖVIDEN ÁTTEKINTENI AZ ADVANCE ÉS AZ ADVANCE-ON EREDMÉNYEIT.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabétesz, intenzív glükózkontroll, vérnyomáscsökkentő kezelés, mikro-, és makrovaszkuláris szövődmények



MARGINAL NOTE FOR THE RESULTS OF THE ADVANCE-ON TRIAL. THE ADVANCE-OBSERVATIONAL STUDY (ADVANCE-ON) ASSESSED THE LONG-TERM EFFECTS OF THE ACTIVE BLOOD-PRESSURE LOWERING AND INTENSIVE GLUCOSE CONTROL INTERVENTIONS OF THE RANDOMIZED CONTROLLED ADVANCE TRIAL, IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. IN THE ADVANCE (ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PRETERAX AND DIAMICRON MODIFIED-RELEASE CONTROLLED EVALUATION) STUDY 11.140 PATIENTS WERE ENROLLED AT 215 CENTERS IN 20 COUNTRIES. THE STUDY HAD A 2-BY-2 FACTORIAL DESIGN, WHICH IS ALLOWED TO EVALUATE THE EFFICACY OF ANTIHYPERTENSIVE AND ANTIDIABETIC TREATMENT SEPARATELY. THE MEDIAN IN-TRIAL, POST-TRIAL, AND TOTAL FOLLOW-UP PERIODS WERE 4.4 YEARS, 5.5 YEARS AND 9.9 YEARS, RESPECTIVELY. BEFORE SOME COMMENTS, THE AUTHOR REVIEWS THE RESULTS OF ADVANCE AND ADVANCE-ON TRIAL BRIEFLY.

Keywords: type 2 diabetes, intensive glucose control, blood-pressure lowering therapy, micro-, and macrovascular complications

AZ ADVANCE ÉS AZ ADVANCE-ON EREDMÉNYEI

A hipertónia ágon a perindopril+indapamid fix kombinációval végzett aktív kezelés átlagosan 5,6/2,2 Hgmm-rel alacsonyabb vérnyomást eredményezett a placebohoz képest. Ezzel összefüggésben az aktív ágon az elsődleges végpont (mikro- és makrovaszkuláris esemény együttesen) relatív kockázata 9%-kal csökkent ($p=0,04$), amíg az összhalálozás 14%-os ($p=0,025$), a kardiovaszkuláris halálozás 18%-os

($p=0,027$) és az összevont renalis események 21%-os ($p<0,0001$) relatív kockázat-csökkenése igazolódott (1). Az anyagcsereágon a gliclazid MR (modified release) alapú intenzív kezelés hatását vizsgálták a standard (az aktuális irányelveknek megfelelő) kezeléshez képest. A vizsgálat alatt a HbA_{1c} különbsége 0,67% volt az intenzív ág javára. Az intenzív glükózszt-csökkenés hatására az elsődleges végpont (mikro- és makrovaszkuláris események együttesen) relatív kockázata 10%-kal ($p=0,013$) csökkent. Az aktív

kezelés a mikrovaszkuláris események terén 14%-os ($p=0,01$), a renalis szövődmények (új vagy romló nephropathia diabetica) esetében 21%-os ($p=0,006$) és a végstádiumú vesebetegség terén 65%-os ($p=0,02$) relatív kockázat-csökkenést eredményezett. A mortalitás tekintetében nem volt értékelhető különbség a két vizsgálati ág között (2).

Az ADVANCE-ON-vizsgálat során a randomizált periódusban megfigyelt 5,6/2,2 Hgmm vérnyomáskülönbség az utánkövetés 6. hónapjában eltűnt, és





a későbbiekben már nem volt érdemi különbség az aktív és a placeboág vérnyomása között. Az összhálózást és a kardiovaszkuláris halálózást tekintve a perindopril/indapamid ágon megfigyelt előny – csökkenő jelleggel – a tanulmány zárását követő időszakban is megmaradt: a megfigyeléses időszak végén az aktív ágon az összhálózás relatív kockázata 9%-kal ($p=0,03$) (1. táblázat); míg a kardiovaszkuláris halálózás kockázata 12%-kal csökkent ($p=0,04$) (1. ábra). A nagy kardiovaszkuláris események és a mikrovaszkuláris események terén nem volt értékelhető különbség a két csoport között.

Az ADVANCE-vizsgálat anyagcsereágán megfigyelt 0,67%-os HbA_{1c} -különbség az utánkövetés első vizitjénél lényegében eltűnt (különbség 0,08%), s a későbbiekben a két csoport között nem volt érdemi különbség a HbA_{1c} -értékeket tekintve. Az anyagcsereágán a megfigyeléses időszak az aktív kezelés kardiovaszkuláris biztonságosságát igazolta: az összhálózás és a kardiovaszkuláris eredetű halálózás terén nem volt különbség az intenzív és hagyományos kezelés között. A másodlagos végpontként szereplő végstádiumú veseelégtelenség a megfigyeléses időszakban előnyösebben alakult az aktív kezelési ágon: a standard kezeléshez képest 46%-kal csökkent a végstádiumú vesebetegség relatív kockázata ($p=0,007$) (2. ábra) (3).

A VIZSGÁLAT ÉRTÉKELÉSE A MINDENNAPI GYAKORLAT SZEMPONTJÁBÓL

A vizsgálat fő végpontjainak értékelése előtt a mindennapi gyakorlat szempontjából érdemes kiemelni a gliclaziddal folytatott kezelés hosszú távú hatékonyságát. Ötéves intenzív gliclazid alapú kezelést követően nem emelkedett az inzulinkezelésre szoruló betegek száma, ami arra enged következtetni, hogy nem romlott a glikémiás kontroll. Ennek magyarázatául szolgál a gliclazid humán szigetsejteken bizonyított bétasejtvédő hatása, ami a gliclazid antioxidáns sajátosságával összefüggő béta-sejt apoptózis gátlással magyarázható (4). Az anyagcsereágán a megfigyeléses időszak az aktív kezelés kardiovaszkuláris biztonságosságát igazolta: a bármely okból bekövetkező halál, illetve a nagy kardiovaszkuláris események

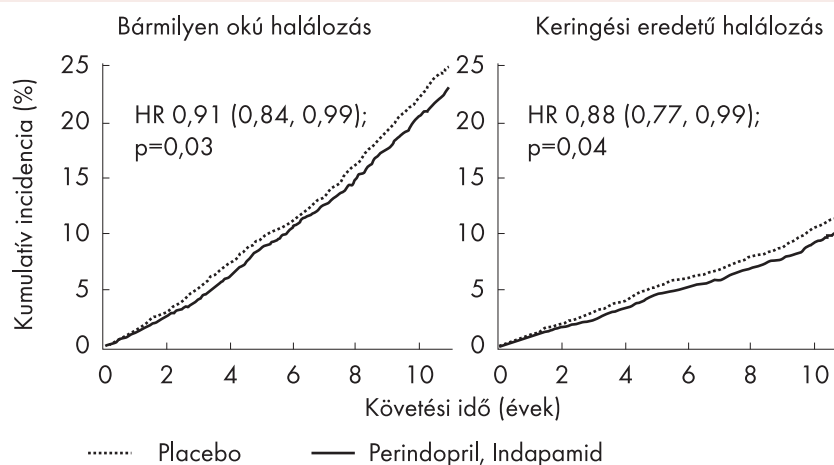
1. TÁBLÁZAT: AZ ÖSSZHÁLÓZÁS ALAKULÁSA A RANDOMIZÁLT VIZSGÁLAT ÉS A KÖVETÉS IDŐSZAKÁBAN A VÉRNYOMÁS-ÁGON (3) HR: ESÉLYHÁNYADOS

	A VIZSGÁLAT SORÁN (4,4 ÉV) N=11 140	A VIZSGÁLAT UTÁN (5,9 ÉV) N=10 261	ÖSSZESÍTVE (9,9 ÉV) N=11 140
BÁRMILYEN OKÚ HALÁLÓZÁS			
HR (95%CI)	0,86 (0,75–0,98)	0,94 (0,85–1,05)	0,91 (0,84–0,99)
P ÉRTÉK	0,03	0,28	

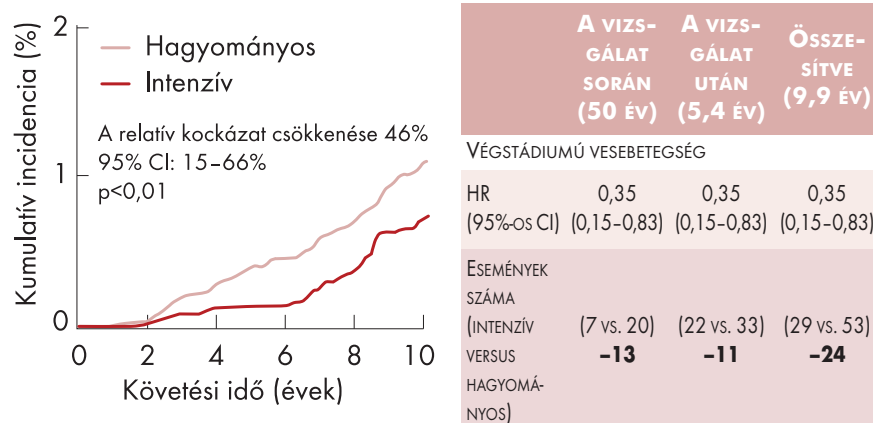
elsődleges összevont végpontját, valamint a kardiovaszkuláris eredetű halálózás másodlagos végpontját tekintve noninferioritás igazolódott. Ezeknek az eredményeknek az értékelésekor az ADVANCE-ON jellegzetességeit érdemes röviden összevetni az intenzív antihyperglykaemiás kezelés biztonságosságát korábban már igazoló UKPDS-vizsgálat jellemzőivel is. Az ADVANCE-ON betegeinek átlagéletkora magasabb, diabétesztartama jóval hosszabb volt, mint az UKPDS

betegieit, ami már önmagában is a kardiovaszkuláris kockázat jelentős növekedésével jár (5). Az ADVANCE-ON post-trial periódusa fele annyi ideig tartott, mint az UKPDS követése, ráadásul az UKPDS-ben a két vizsgálati ág közötti HbA_{1c} -különbség is nagyobb volt, mint az ADVANCE-vizsgálatban. Mindezen különbségek ellenére, az ADVANCE-ON az idősebb, hosszabb diabétesztartamú, nagy és igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegcsoportban is igazolta a gliclazid MR-rel

1. ÁBRA: AZ AKTÍV VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ KEZELÉS HATÁSA A HALÁLÓZÁSRA A TELJES KÖVETÉSI IDŐ (MEDIÁN: 9,9 ÉV) ALATT (3)



2. ÁBRA: AZ INTENZÍV VÉRCUKORCSÖKKENTŐ KEZELÉS HATÁSA A VÉGSTÁDIUMÚ VESEBETEGSÉG ALAKULÁSÁRA A RANDOMIZÁLT VIZSGÁLAT ÉS A KÖVETÉS IDŐSZAKÁBAN (3)



folytatott intenzív vércukorcsökkentő kezelés kardiovaszkuláris biztonságosságát. Ráadásul az ADVANCE idején a kardiovaszkuláris háttérterápia már sokkal inkább elfogadott volt, mint az UKPDS korában, ami a viszonylag rövid megfigyelési időszak alatt elfedhette a kardiovaszkuláris események bekövetkezését.

Az anyagcsereágon az intenzív versus standard kezeléssel a végstádiumú vesebetegség kialakulásának kockázata érdemben visszaszoríthatónak bizonyult a megfigyelési időszakban is, noha ekkor már nem volt érdemi HbA_{1c}-különbség a két csoport között. Ez az eredmény további bizonyítékul szolgál a metabolikus memória létezését illetően is, mivel az aktív vizsgálat intenzív glükózkontrollból származó előnyei nyúltak át a megfigyelési időszakra. Az eredménynek óriási jelentősége van, ha figyelembe vesszük, hogy a végstádiumú vesebetegség kialakulásának kockázata cukorbetegekben közel 17-szeres a nem diabéteszekhez képest. A gliclazid egyedülálló anti-oxidáns hatásának szerepe lehet a veseelégtelenség kockázatsökkentésében is, mivel az oxidatív stressz fontos

szerepet játszik a diabéteszes nefropátia létrejöttében (6). Különösen figyelemre méltó, hogy a kardiovaszkuláris kockázat cukorbetegség és krónikus veseelégtelenség egyidejű fennállásakor a legnagyobb: a veseelégtelen diabéteszek halálzási kockázata 2,5-szer nagyobb, mint a nem veseelégtelen cukorbetegé (7). Ezzel magyarázható, hogy a krónikus vesebeteg esetében nagyobb a valószínűsége annak, hogy meghal a vesepótló kezelés bevezetését megelőzően, mint hogy megérje a művesekezelést (8). Mindezen tényeket figyelembe véve feltételezhető, hogy az intenzív kezelési ágon a végstádiumú vesebetegség kockázatának jelentős csökkenése hosszabb követési idő alatt a kardiovaszkuláris események kockázatsökkentését is eredményezheti.

Az ADVANCE-ON-vizsgálatban a korai intenzív antihipertenzív kezelés kedvező utóhatása az összhalálozás és a kardiovaszkuláris eredetű halálozás terén is bizonyítást nyert. Tekintve, hogy az aktív vizsgálat során megfigyelt vérnyomáskülönbség a megfigyelési időszakban eltűnt, feltehetően a korai intenzív vérnyomáscsökkentés „carry-on” hatásáról van szó, ami

azt jelenti, hogy nem a post-trial periódusban kialakuló előny jelentkezett, hanem az in-trial periódusban megfigyelt különbség nyúlt át a post-trial időszakra. Ezek az eredmények alátámasztják, hogy a korábban már elfogadott metabolikus memóriát szélesebb körben, vaszkuláris memóriaként is értelmezni lehet (9).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az intenzív, korszerű vérnyomáscsökkentő kezelés (perindopril+indapamid fix kombináció) 2-es típusú cukorbetegekben az aktuális kedvező hatáson túl hosszú távon is csökkenti az összhalálozás és a kardiovaszkuláris halálozás kockázatát. Az intenzív, gliclazid MR alapú antihyperglykaemiás kezelés az aktuális előnyös hatáson túl hosszú távon valódi előnyt jelent a végstádiumú veseelégtelenség kockázatának csökkentése szempontjából. A célszervkárosodások – ezen belül a vesezsövödmények – megelőzése és a halálozás csökkentése érdekében 2-es típusú cukorbeteginknek kezdettől folyamatos, intenzív antihyperglykaemiás és antihipertenzív kezelést kell biztosítanunk.

IRODALOM

1. ADVANCE Collaborative Group: Effect of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
2. ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
3. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-
4. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, et al. Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 234–238.
5. Zoungas S, Woodward M, Li Q, et al, for the ADVANCE Collaborative group. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 2465–2474.
6. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as
7. a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1446–1454.
8. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489–495.
9. Radbill B, Murphy B, LeRoith D. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1373–1381.
10. Jermendy G. Vascular memory – can we broaden the concept of the metabolic memory? *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 44.

NEWS ON ADVANCE

ADVANCE-ON RESULTS

ADVANCE-ON

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE PREVENTION AND MANAGEMENT BY CONTROLLED EVALUATION POST TRIAL OBSERVATIONAL STUDY

NEW: the results of the ADVANCE-ON trial were just released at the ESC Congress in Barcelona (19th September 2014) and at the EASD Congress in Vienna (19th September 2014) and demonstrated significant benefits in survival, 10 years after the initiation of a perindopril+indapamide (Preterax) strategy, and substantial reductions in end stage renal disease, 10 years after initiation of a gliclazide MR (Diamcron MR)-based intensive glucose control strategy, in patients with type 2 diabetes.

These results are reported in a paper published online in the *New England Journal of Medicine* (ePUB ahead of print) on the 19th September 2014, and available at www.nejm.org.

ADVANCE RISK ENGINE

CALCULATE THE PREDICTED RISKS OF COMPLICATIONS IN YOUR DIABETIC PATIENTS



GO TO THE SITE

A vizsgálatl kapcsolatos további anyagok (háttér információk, közlemények, diasor stb.) megtalálhatók a www.advance-trial.com weboldalon