

## Die ADVANCE-Studie zeigt: Die Fixkombination aus Perindopril/Indapamid rettet bei Patienten mit Diabetes mellitus Leben

Die ADVANCE-(Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation)-Studie<sup>1,2</sup> ist eine randomisierte, kontrollierte Studie, die an 215 Studienzentren in 20 Ländern durchgeführt wurde. Sie ist die größte jemals zum Diabetes mellitus vorgenommene Studie. Die Ergebnisse des Blutdruck-Reduktions-Arms der ADVANCE-Studie wurden auf dem ESC-Kongress 2007 vorgestellt und parallel dazu im *Lancet* veröffentlicht.

Die ADVANCE-Studie ist eine Meilenstein-Studie, die Antwort auf einige der bislang unbeantworteten wichtigen Fragestellungen zur Blutdruckkontrolle und Blutzuckerregulation bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus geben sollte.

Hinter dem Blutdruck-(BD)-Reduktions-Arm der ADVANCE-Studie stand der Gedanke, dass die zusätzliche Gabe einer Fixkombination aus Perindopril/Indapamid zur aktuellen Behandlung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus unabhängig von den BD-Ausgangswerten einen positiven Einfluss auf den Verlauf haben und sowohl makro- als auch mikrovaskuläre Komplikationen verringern könnte. Die ADVANCE-Studie schloss 11.140 Patienten mit Typ-2-Diabetes ein. Die Patienten wurden im Anschluss an eine 6-wöchige Vorlaufphase auf Placebo oder die Fixkombination aus Perindopril und Indapamid randomisiert. Nach 3 Monaten wurde die Dosis verdoppelt. Primärer Endpunkt war die Kombination aus größeren makro- und mikrovaskulären Ereignissen, definiert als Tod durch kardiovaskuläre Erkrankung, nicht-tödlicher Schlaganfall oder nicht-tödlicher MI oder neue oder fortschreitende Nierenerkrankung oder diabetische Augenerkrankung.

Es ist zu betonen, dass die ADVANCE-Studie sowohl hypertensive als auch nicht-hypertensive Patienten einschloss. Der mittlere BD bei der Randomisierung betrug 145/81 mmHg und liegt damit deutlich unter den in früheren Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus durch eine BD-senkenden Behandlung erzielten Werten.<sup>3</sup> In der Vorlaufphase nahm der BD auf 137/78 mmHg ab. Bei Studienbeginn erhielten 75 % der Patienten beider Behandlungsarme eine BD-senkende Behandlung mit einem oder mehreren Arzneimitteln, 35 % erhielten lipidsenkende Arzneimittel und 49 % Acetylsalicylsäure oder andere Thrombozytenhemmer. Entsprechend wurde die Behandlung mit der Kombination aus Perindopril/Indapamid oder Placebo einer Hintergrund-Therapie hinzugefügt, die auch BD-senkende Substanzen umfassen konnte.

Die Hintergrund-Therapie wurde über den Beobachtungszeitraum angepasst und am Ende der Studie nahmen 61 % der Patienten lipidsenkende Arzneimittel und 62 % Acetylsalicylsäure oder andere Thrombozytenhemmer ein. In der Perindopril/Indapamid-Gruppe erhielten 74 % und in der Placebogruppe 83 % der Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums eine BD-senkende Hintergrund-Therapie.

In der ADVANCE-Studie hatte der BD nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 4,3 Jahren unter Perindopril/In-

dapamid im Vergleich zu Placebo um 5,6/2,2 mmHg abgenommen.

Die Mortalität aller Ursachen wurde in der Perindopril/Indapamid-Gruppe signifikant um 14 % verringert, was hauptsächlich auf eine Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle zurückzuführen war (-18 %). Der kombinierte primäre Endpunkt wurde durch die aktive Behandlung signifikant um 9 % reduziert. Die Behandlung mit Perindopril/Indapamid erzielte darüber hinaus eine signifikante Abnahme der Gesamtzahl an Koronareignissen um 14 %, der Zahl bedeutender renaler Ereignisse um 21 % und der Zahl neu auftretender Fälle von Mikroalbuminurie um 21 %

**Tabelle: Die wichtigsten Ergebnisse der ADVANCE-Studie**

Endpunkt	Perindopril/ Indapamid	Placebo	HR (95 % KI)	p-Wert
Größere makrovaskuläre oder mikrovaskuläre Ereignisse	15,5 %	16,8 %	0,91 (0,3-1,0)	0,04
Mortalität aller Ursachen	7,3 %	8,5 %	0,86 (0,75-0,98)	0,03
Kardiovaskuläre Todesfälle	3,8 %	4,6 %	0,82 (0,68-0,98)	0,03
Koronareignisse gesamt	8,4 %	9,6 %	0,86 (0,76-0,98)	0,02
Renale Ereignisse gesamt	22,3 %	26,9 %	0,79 (0,73-0,85)	0,0001
Neue Mikroalbuminurie	19,6 %	23,6 %	0,79 (0,73-0,86)	0,0001

Damit bewirkte die zusätzliche Gabe von Perindopril/Indapamid zu anderen Arzneimitteln eine Abnahme der Mortalität aller Ursachen sowie der kardiovaskulären Mortalität. Dieser Effekt trat zusätzlich zur einer BD-senkenden und lipidsenkenden Hintergrundtherapie und bei optimaler Blutzuckerkontrolle auf (mittlerer HbA<sub>1c</sub> 6,9 %).

Die Behandlung mit Perindopril/Indapamid wurde gut vertragen. Am Ende des Beobachtungszeitraums zeigten 73 % der Patienten der Gruppe mit der aktiven Behandlung und 74 % der Patienten der Placebogruppe eine Adhärenz mit der randomisierten Therapie. Hauptgründe für ein permanentes Absetzen waren eine Entscheidung des Probanden oder die Unfähigkeit, die Studienbesuche einzuhalten (9,4 % vs. 11,4 %), Husten (3,3 vs. 1,3 %) und Hypotonie oder Benommenheit (1,2 vs. 0,4 %).

Die ADVANCE-Studie hat die Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination aus Perindopril/Indapamid im Rahmen der Prävention makro- und mikrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus nachgewiesen. Wie bereits im *Lancet* festgestellt, gibt es jetzt Argumente dafür, eine derartige Behandlung routinemäßig bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in Erwägung zu ziehen.<sup>1</sup>

**Prof. Jiri Widimský, Prag/Tschechien  
Gastautor**

**Literatur:** 1. Patel A and ADVANCE Collaborating Group (2007) *Lancet* 370: 829-840 2. ADVANCE trial (2007) Presented also at the Hot-line session at the European Congress of Cardiology in Vienna, September 2 3. Adler A, Stratton I, Neil A, et al. (2000) *BMJ* 321: 412-419

Erhältliche Literaturstellen finden Sie in ca. 1 Woche im Internet unter [www.hochdruckliga.de](http://www.hochdruckliga.de) als Link auf diesem Artikel.  
Rückfragen zu diesem Thema richten Sie bitte an die Fax-Nr. 089/57095-126.

Hochdruckliga



Herz-  
Kreislauf-  
Telefon



Ein  
wissenschaftlicher  
Service

