

Diabetológiai témájú közlemények adattára (Diabetológiai vonatkozású nagy klinikai vizsgálatok eredményei)

DIABETO-TÉKA

CREDENCE

Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy

A referátum alapjául szolgáló közlemény

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744

A vizsgálat háttere

A canagliflozinnal folytatott CANVAS Program eredményeit 2017-ben publikálták. A CANVAS Program a canagliflozin kardiovaszkuláris biztonságosságát, potenciális előnyét, renális hatásait és a kezelés biztonságosságát megítélendő vizsgálat volt. A vizsgálat igazolta a canagliflozin (vs. placebo) kardiovaszkuláris előnyét a 3 pontos MACE alakulása terén 2-es típusú diabetesben szenvedők körében. A renális végpontokban megmutatkozó előny azonban csak feltáró (hipotézis-generáló) jellegűnek volt minősíthető a statisztikai analízis módszeréből adódóan. Más SGLT-2-gátlókkal végzett vizsgálatokban is elemezték a renális funkciók változását, de ezekben az esetekben is némi bizonytalanság adódott a végstádiumú veseelégtelenséget elérő betegek kis számából adódóan.

Vizsgálati cél

A CREDENCE vizsgálatot (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) kifejezetten a canagliflozin renális hatásának megítélése érdekében tervezték

2-es típusú cukorbetegségben és idült vesebetegségben szenvedők körében.

A vizsgált betegcsoport

A vizsgálatba 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket (életkor ≥ 30 év) lehetett bevonni, beválasztási kritérium a HbA_{1c} 6,5–12,0% közötti értéke és az idült vesebetegség jelenléte (eGFR: 30–90 ml/min/1,73 m² és kóros albuminuria [vizelet albumin/kreatinin hányados: 300–5000 mg/g]) volt. Beválasztási feltétel volt még a betegek előzetes (legalább 4 hétre terjedő) ACE-gátló vagy ARB-kezelése is. ACE-gátló és ARB együttes adása nem volt megengedett, hasonlóképpen kizáró ok volt a direkt renin-gátló vagy a mineralokortikoid-receptor-antagonista adása is. A nem diabeteses eredetű idült vesebetegség vagy az anamnézisben szereplő dialízis/vesetranszplantáció szintén kizáró okként szerepelt.

Az aktív, illetve az összehasonlító ágon a betegek (n=2202 és n=2199) kiindulási helyzetben rögzített fontosabb klinikai és laboratóriumi adatai érdemben nem tértek el egymástól (életkor: 63 év, HbA_{1c} : 8,3%, eGFR: 56,2 ml/min/1,73m², vizelet albumin/kreatinin hányados: 927 mg/g).

A vizsgálat módja

A véletlen besorolás elvét követő, kettős vak, placebo-kontrollos multicentrikus vizsgálatot 34 ország 690 vizsgálóhelyén folytatták. Az aktív ágon (n=2202) a betegek napi 100 mg canagliflozint kaptak, az összehasonlító ágon (n=2199) placebo szerepelt, megtartott korábbi antidiabetikus kezelés mellett. A vizsgálati szert a betegek a tanulmány zárásáig, a dialízis megkezdéséig, vesetranszplantációig, diabetetikus ketoacidosis kialakulásáig vagy terhesség bekövetkeztéig kapták.

A vizsgálatot eseményvezéreltnek tervezték. A tanulmányt idő előtt zárták a független értékelőbizottság véleménye nyomán, miután az aktív ágon megfigyelt jó eredményekből adódóan a további folytatás nem volt indokolt. A zárásig összesen

4401 beteget randomizáltak, a követési idő medián 2,62 évnek adódott.

A statisztikai analízis előre lefektetett hierarchikus sorrend szerint történt. A p értékét a sorrendben először jelentkező végpont nem szignifikáns különbsége után már nem határozták meg. Hasonlóképpen nem határozták meg a p értékét, ha az esemény alacsony számban (<10 beteg) fordult elő valamely csoportban (a táblázatban ezeken a helyeken nem alkalmazható szerepel).

Eredmények

Az aktív (vs. placebo) ágon az elsődleges összevont végpont (dialízis, transzplantáció, GFR-érték <15 ml/min/1,73 m², szérumkreatinin kettőződése,

1. táblázat. A CREDENCE vizsgálat fontosabb elsődleges és másodlagos végpontjainak alakulása

	Canagliflozin n/n total	Placebo n/n total	Canagliflozin esemény/1000 betegév	Placebo esemény/1000 betegév	Esélyhányados (95% CI)	p-érték
Elsődleges végpont	245/2202	340/2199	43,2	61,2	0,70 (0,59–0,82)	0,00001
Szérumkreatinin kettőződése	118/2202	188/2199	20,7	33,8	0,60 (0,48–0,76)	<0,001
Végstádiumú veseelégtelenség	116/2202	165/2199	20,4	29,4	0,68 (0,54–0,86)	0,002
• eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	78/2202	125/2199	13,6	22,2	0,60 (0,45–0,80)	nem alkalmazható
• dialízis/vesetranszplantáció	76/2202	100/2199	13,3	17,7	0,74 (0,55–1,00)	nem alkalmazható
Renális halál	2/2202	5/2199	0,3	0,9	nem alkalmazható	nem alkalmazható
CV halál	110/2202	140/2199	19,0	24,4	0,78 (0,61–1,00)	0,05
Másodlagos végpont						
CV halál vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció	179/2202	253/2199	31,5	45,4	0,69 (0,57–0,83)	<0,001
CV halál, myocardialis infarctus, stroke	217/2202	269/2199	38,7	48,7	0,80 (0,67–0,95)	0,01
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció	89/2202	141/2199	15,7	25,3	0,61 (0,47–0,80)	<0,001
Végstádiumú veseelégtelenség, szérumkreatinin kettőződése, renális halál	153/2202	224/2199	27,0	40,4	0,66 (0,53–0,81)	<0,001
Összhalálozás	168/2202	201/2199	29,0	35,0	0,83 (0,68–1,02)	nem alkalmazható

renális vagy kardiovaszkuláris halál) relatív kockázata 30%-kal csökkent (esélyhányados: 0,70; 95%-os CI: 0,59–0,82, $p=0,00001$). Canagliflozin (vs. placebo) mellett számos további kimeneteli esemény (renális összetett végpont, 3 pontos MACE, szívelégtelenség miatti hospitalizáció) statisztikailag értékelhető módon csökkent. Az összehalálozás alakulása terén a két csoport között nem mutatkozott statisztikailag értékelhető különbség (1. táblázat).

Az eGFR éves változásának (csökkenésének) mértéke kisebb volt a canagliflozin vs. placebo ágon ($-3,19 \pm 0,12$ vs. $-4,71 \pm 0,15$ ml/min/1,73 m²/év; átlag $\pm$ SE).

Az előre elhatározott alcsoportanalízis (eGFR értéke alapján 30–<45, 45–<60 és 60–90 ml/min/1,73 m², illetve vizelet albumin/kreatinin hányados ≤ 1000 és >1000 mg) eredménye szerint minden egyes alcsoportban lényegében azonos mértékű változás volt igazolható, mind az elsődleges összevont végpont, mint a másodlagos összevont renális végpont alakulását tekintve (interakció p értéke $>0,05$).

Amputáció vagy csonttörések vonatkozásában a két csoport érdemben nem különbözött egymástól. Diabeteses ketoacidosis viszonylag ritkán fordult elő, de ez a canagliflozin ágon gyakoribb volt, mint a placebo ágon (11 vs. 1 eset).

A referáló megjegyzése

Az SGLT-2-gátló canagliflozin kardiovaszkuláris és renális hatékonyságát két nagy vizsgálatban tesztelték. A CANVAS vizsgálat elsősorban a kardiovaszkuláris kimenetelre, a CREDENCE pedig a renális végpontok alakulására fókuszált. A CANVAS vizsgálatban nagy kardiovaszkuláris kockázatú T2DM-betegek szerepeltek (szekunder kardiovaszkuláris prevenció csoport: 65%), a tanulmány a canagliflozin (vs. placebo) előnyét igazolta a 3 pontos MACE, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a renális szövődmények alakulása terén. A CREDENCE vizsgálatban idült vesebetegségben szenvedő T2DM-betegek szerepeltek (szekunder kardiovaszkuláris prevenció csoport: 50%). A CREDENCE megerősítette a CANVAS eredményeit a kardiovaszkuláris protekció terén, de a tanulmány legfontosabb adatának a renális

szövődmények jelentős csökkenése tekinthető, idült veseszövődményben szenvedő (az eGFR beválasztási alsó határértéke 30 ml/min/1,73 m² volt) T2DM-betegek körében. A CREDENCE vizsgálatban nem észlelték az alsó végtagi amputációk gyakoribb előfordulását (szemben a CANVAS eredményeivel). A két vizsgálatot összességében véve értékelve megállapítható, hogy a canagliflozin kardiovaszkuláris és renális előnnyel rendelkezik (vs. placebo) T2DM-ben szenvedő, kardiovaszkuláris és renális fokozott kockázattal rendelkező betegek körében.

A CREDENCE eredményei között különösen figyelemreméltó az, hogy a markáns renális protekciót olyan T2DM-betegek körében lehetett elérni canagliflozin adásával, akiknél a megfelelő RAS-gátlás a beválasztás alapfeltételei között szerepelt. Az elmúlt mintegy 20 évben T2DM-ben és renális funkciózavarban szenvedő (hypertoniás, albuminuriás) betegeink körében a belgyógyászati jellegű ténykedés döntő tényezője a megfelelő RAS-gátlás biztosítása volt. Közel két évtizednek kellett eltelnie ahhoz, hogy egy merőben új hatásmechanizmusú készítmény hozzáadásával további előnyt biztosíthassunk betegeink számára.

A canagliflozin hazánkban nem használatos, számos országban azonban piacvezető SGLT-2-gátló készítménynek számít. A CREDENCE (és a CANVAS Program) adatainak ismerete fontos lehet a hazai gyakorló diabetológusok számára is, mert rámutatnak arra, hogy az SGLT-2-gátló készítményeknek általános csoporthatásai vannak. Idetartozik elsősorban a szívelégtelenség miatti hospitalizáció csökkentése és a renális protekció, továbbá a kardiovaszkuláris atherosclerotikus megbetegedések visszaszorítása (dominálan a szekunder prevenció csoportban). Mindezek miatt az adatok a kardiológusok és a nefrológusok érdeklődésére is számot tarthatnak.

Nagy kérdés, hogy ha az SGLT-2-gátlók fő hatása csoporthatásként értelmezhető, hogyan alakul ez a kérdés a potenciális mellékhatásokat tekintve. Az irodalom eléggé általánosan úgy tartja, hogy a mellékhatások terén a genitális mycoticus infekciók számának megszorodása és ketoacidosis kialakulása lényegében csoporthatásnak tekinthető. A CANVAS eredményei nyomán került a figyelem középpontjába az alsó végtagi amputáció kérdése. Ezen a téren még az adatgyűjtés stádiumában

vagyunk, a CREDENCE eredményei ebben a vonatkozásban megnyugtatók (szemben a CANVAS adataival).

Az SGLT-2-gátlók 2015-ben okoztak először a szakma számára igazi meglepetést, ekkor ismertük meg az empagliflozinnal kapcsolatban az EMPA-REG OUTCOME eredményeit. A dapagliflozinnal folytatott DECLARE vizsgálat eredményei 2018 végén bővítették ismereteinket. A két nagy vizsgálatból nem várhattunk adatokat a patomechanizmusra vonatkozóan, ez a körülmény tág teret engedett a különböző elképzeléseknek, hipotéziseknek. Ezen a téren még ma sem látunk tisztán, zajlanak olyan kisebb vizsgálatok, amelyekről a patomechanizmus pontosabb megértését reméljük.

A CREDENCE vizsgálatban mérsékelt-középsúlyos vesebetegségben szenvedő T2DM-betegek szerepeltek, az eGFR beválasztási tartománya 30–90 ml/min/1,73 m² volt. Fontos a CREDENCE azon adata, amely az alcsoport-analízisekből adódott: minden egyes renális alcsoportban lényegében azonos mértékű kedvező változás volt igazolható, mind az elsődleges összevont végpont, mint a másodlagos összevont renális végpont alakulását tekintve. Feltételezhető, hogy a közeljövőben az SGLT-2-gátló kezelés megkezdésének (eGFR

>60 ml/min/1,73 m²) és elhagyásának (eGFR tartósan <45 ml/min/1,73 m²) alkalmazási előírásban rögzített kritériuma változni fog. Nyilvánvaló azonban, hogy a jelenleg érvényes alkalmazási előírást kell követnünk addig, amíg a hatóság be nem fogad egy megújított változatot.

Az SGLT-2-gátlókkal kapcsolatos új eredmények (nem utolsósorban a CREDENCE adatai) nyomán a szakmai irányelvek megújultak. Napjaink jellegzetessége, hogy az SGLT-2-gátlók nemcsak a diabetológiai, hanem a kardiológiai és nefrológiai indíttatású szakmai útmutatókban is egyre markánsabb helyet foglalnak el, miután alkalmazásuk során a szívelégtelenség, a renális protekció és (dominálón kardiovaszkuláris szekunder prevencióban) a kardiovaszkuláris atherosclerotikus megbetegedések előnyös alakulása remélhető T2DM-ben szenvedő betegek körében. A legújabb klinikai tanulmányok azonban már kicsit túlmutatnak az SGLT-2-gátlók diabetológiai jellegű alkalmazásán, miután kiderült, hogy előnyük diabetesben nem szenvedők körében közel azonos volt azzal, amit T2DM-ben szenvedők körében lehetett megfigyelni. Nem lenne ezért nagy meglepetés, ha az SGLT-2-gátlók használatának mai indikációs területe a közeljövőben megváltozna.

Jermendy György dr.

Csatlakozó irodalom

1. Jermendy Gy, Wittmann I: SGLT-2-gátlók a diabetológiai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2019.
2. Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T: Kardiovaszkuláris kockázat és új, innovatív antidiabetikumok. Szemléletváltozás a 2-es típusú diabetes kezelésében. Metabolizmus 2018; 16: 17-21.
3. Jermendy Gy: SGLT-2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok – az eredmények áttekintése 2018 végén. Metabolizmus 2019; 17: 8-17.
4. Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T, Wittmann I, Kemper P: SGLT-2-gátlók a 2-es típusú diabetes mellitus terápiájában – update 2019 végén. Metabolizmus 2019; 17: 279-286.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al.: CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
6. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, et al.: CREDENCE study investigators: The canagliflozin and renal endpoints in diabetes with established nephropathy clinical evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. Am J Nephrol 2017; 46: 462-472. DOI: 10.1159/000484633
7. Ingelfinger JR, Rosen CJ: Clinical CREDENCE – SGLT2 inhibitors, diabetes, and chronic kidney disease. N Engl J Med 2019; 380: 2371-2373. DOI: 10.1056/NEJMe1904740
8. Dekkers CCJ, Gansevoort RT: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: extending the indication to non-diabetic kidney disease? Nephrol Dial Transplant 2020; 35(Suppl 1): i33-i42. DOI: 10.1093/ndt/gfz264
9. Neuen BL, Jardine MJ, Perkovic V: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: which patient with chronic kidney disease should be treated in the future? Nephrol Dial Transplant 2020; 35(Suppl 1): i48-i55. DOI: 10.1093/ndt/gfz252
10. Neuen BL, Cherney DZ, Jardine MJ, Perkovic V: Sodium-glucose cotransporter inhibitors in type 2 diabetes: thinking beyond glucose lowering. CMAJ 2019; 191(41): E1128-E1135. DOI: 10.1503/cmaj.190047
11. Kashihara N, Kidokoro K, Kanda E: Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and underlying mechanisms. Curr Opin Nephrol Hypertens 2020; 29: 112-118.