

LO STUDIO CREDENCE: DOBBIAMO CAMBIARE L'APPROCCIO ALLA NEFROPATIA DIABETICA?

di Davide Brancato

Background

Nonostante i farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina (ACE inibitori e sartani) siano efficaci nella protezione renale delle persone con DMT2, tale patologia continua a rappresentare, nel mondo, la principale causa di insufficienza renale cronica (IRC).

D'altra parte, gli inibitori del cotrasportatore 2 sodio-glucosio (SGLT2-I) si sono mostrati, nei trial con outcome primari cardiovascolari, efficaci nel migliorare anche gli outcome renali.

Metodologia dello studio

Lo studio CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) (1) è uno studio randomizzato e controllato, in doppio cieco, effettuato allo scopo di valutare gli effetti del canaglifozin (un farmaco appartenente alla classe degli SGLT2-I) sugli outcome renali, su 4401 pazienti con DMT2 e malattia renale cronica macroalbuminurica (filtrato glomerulare, o GFR, compreso tra 30 e 90 ml/min/1.73 m² e rapporto albuminuria/creatininuria, o UACR, compreso tra 301 e 5000), e che già assumevano un ACE-inibitore o un sartano, randomizzati ad assumere canaglifozin 100 mg/die o placebo. L'outcome primario composito comprendeva insufficienza renale terminale (dialisi o trapianto renale o GFR < 15 ml/min/1.73 m²), raddoppio della creatinemia, mortalità da cause renali o cardiovascolari.

Risultati

Lo studio è stato sospeso anticipatamente rispetto alla durata prevista perché, durante un'analisi ad interim, l'outcome primario era stato già raggiunto. Infatti, dopo una mediana di osservazione pari a 2.62 anni, l'outcome primario composito era più basso nel gruppo canaglifozin rispetto al placebo del 30% (43.2 vs 61.2/1000 pz. anno, hazard ratio o HR, 0.70; 95% CI, 0.59 - 0.82; P=0.00001), con un number needed to treat o NNT pari a 22 (95% CI, 15 -38),

In misura sovrapponibile, il gruppo canaglifozin mostrava:



- riduzione dell'outcome secondario composito rappresentato da dialisi o trapianto renale o GFR < 15 ml/min/1.73 mt², raddoppio della creatininemia, mortalità da cause renali (HR, 0.66; 95% CI, 0.53 - 0.81; P<0.001) (NNT, 28; 95% CI, 19 - 54);
- riduzione dell'outcome secondario composito rappresentato da dialisi o trapianto renale o GFR < 15 ml/min/1.73 mt² (HR, 0.68; 95% CI, 0.54 - 0.86; P=0.002) (NNT, 43; 95% CI, 26 - 121.);
- riduzione dell'outcome secondario composito di eventi cardiovascolari fatali e non (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale) (HR, 0.80; 95% CI, 0.67 - 0.95; P=0.01) (NNT, 40; 95% CI, 23 - 165.);
- riduzione dell'outcome secondario di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR, 0.61; 95% CI, 0.47 - 0.80; P<0.001) (NNT, 46; 95% CI, 29 - 124).

Peraltro, i pazienti trattati con canaglifozin non presentavano un rischio più elevato di eventi avversi, quali fratture, amputazioni, chetoacidosi, insufficienza renale acuta.

Inoltre, la riduzione dell'outcome primario veniva ottenuta in misura rilevante nei sottogruppi con IRC stadio III al baseline, in cui l'HR è risultato pari a 0.75 (95% CI, 0.5 - 0.95) nei soggetti con IRC stadio IIIB e pari a 0.52 (0.38 - 0.72) nei soggetti con IRC stadio IIIA.

Analogamente, nei soggetti con albuminuria più elevata al baseline (UACR > 1000) si riscontrava una riduzione dell'outcome primario, con HR di 0.67 (0.55 - 0.81).

Relativamente agli outcome intermedi, si segnala che il gruppo canaglifozin mostra una rapida riduzione del GFR, di circa 5 ml/min/1.73/m² nelle prime 3 settimane dall'inizio del trattamento, seguita da una tendenza alla stabilizzazione della funzione renale, mentre la più graduale ma costante riduzione del GFR nel gruppo placebo è tale che già dopo 6 mesi dall'inizio dello studio, la funzione renale è migliore nel gruppo canaglifozin. L'UACR nel gruppo canaglifozin si riduce di circa 1/3 dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento, per poi mantenersi stabile, mentre non si riduce nel gruppo placebo.

Commenti

Lo studio CREDENCE offre una solida evidenza scientifica a supporto dell'efficacia del canaglifozin nel ridurre del 30% gli eventi renali e cardiovascolari in soggetti con DMT2 e malattia renale cronica macroalbuminurica, in un arco temporale di circa 2 anni e mezzo.

Recentemente, i trial di sicurezza cardiovascolare con SGLT-2I (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE - TIMI 58) hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante degli outcome renali (2-5), ma i risultati dello studio CREDENCE vanno ben oltre la conferma dei risultati di tali studi. Peraltro, la rilevanza di tali risultati è correlata a diversi fattori:

- Il CREDENCE è il primo trial in cui vengono misurati gli effetti degli SGLT-2I su un outcome primario renale, mentre nei precedenti trial di sicurezza gli outcome renali erano secondari;
- i pazienti studiati erano a rischio renale più elevato rispetto a quello dei trial precedenti;
- la terapia con canaglifozin era in add-on rispetto al migliore trattamento possibile della malattia renale cronica macroalbuminurica, cioè con ACE-inibitore o sartano;
- l'efficacia sugli outcome renali è risultata maggiore nei sottogruppi con malattia renale più avanzata (IRC stadio IIIA e IIIB) e con albuminuria più elevata (UACR > 1000).

Peraltro, i risultati favorevoli sugli outcome renali, in una popolazione in studio che era anche ad elevato rischio cardiovascolare e di scompenso cardiaco, sono stati accompagnati anche da risultati altrettanto favorevoli sugli outcome cardiovascolari e di scompenso cardiaco, in accordo con quanto riscontrato nei precedenti trial di sicurezza cardiovascolare.

Altro aspetto di rilievo è l'assenza di incremento di rischio di fratture e amputazioni che, invece, era stato osservato nel CANVAS.

Non è azzardato ipotizzare che i risultati del CANVAS potrebbero, nel breve-medio termine indurre un cambiamento sia nelle linee guida che nelle indicazioni e rimborsabilità del canaglifozin, in particolare sull'impiego di tale molecola in soggetti con DMT2 e IRC stadio IIIA e IIIB. Già da ora appare certamente etico considerare l'impiego del canaglifozin nelle persone con DMT2, già trattate con ACE-inibitore o sartano e malattia renale cronica macroalbuminurica, fino allo stadio IIIB.

Bibliografia

- (1) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- (2) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28.
- (3) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 644-57.
- (4) Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 691-704.
- (5) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380: 347-57.