



Vertraagt canagliflozine de progressie van bestaand nierlijden bij patiënten met type 2-diabetes?

Referentie

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi, CHU de Charleroi ; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

In Minerva haalden we het effect van canagliflozine op de nierfunctie bij patiënten met type 2-diabetes reeds aan tijdens de bespreking van een cardiovasculaire veiligheidsstudie (1,2). We concludeerden dat deze medicatie waarschijnlijk niet schadelijk is voor de nierfunctie.

Het potentiële nierbeschermende effect van SGLT2-remmers intrigeert de diabetesgemeenschap: artikels hebben het over mogelijke onderliggende mechanismen (3); een meta-analyse concludeert dat er mogelijke voordelen tegen nieraandoeningen bestaan, onafhankelijk van cardiovasculaire atheromateuze aantasting of hartdecompensatie (4). Een gerandomiseerde studie met de specifieke vraag naar het effect van gliflozines (in casu canagliflozine) op type 2-diabetische nefropathie was daarom welkom.

Deze RCT (5) vergelijkt canagliflozine (100 mg/d) met een placebo, bij type 2-diabetespatiënten met gediagnosticeerde nierziekte (albuminurie tussen 300 en 5 000 mg/g creatinine, glomerulaire filtratiesnelheid tussen 30 en 90 ml/min/1,73 m² lichaamsoppervlak berekend volgens de CKD-EPI-formule) en behandeld met een renine-angiotensine-aldosteron-systeemremmer gedurende ten minste 4 weken. Het primaire eindpunt is samengesteld en bestaat uit: nierdialyse gedurende minstens 30 dagen, niertransplantatie, glomerulaire filtratiesnelheid <15 ml/min/1,73 m² lichaamsoppervlak gedurende minstens 30 dagen, verdubbeling van serumcreatinine gedurende minstens 30 dagen, overlijden door nier- of cardiovasculaire oorzaak. Men randomiseerde 4 401 patiënten, gerekruteerd uit een populatie van 12 900 patiënten. 96,8% van de patiënten had een voorgeschiedenis van hypertensie, 42,8% had diabetische retinopathie; de gemiddelde ziekteduur van diabetes was 15,8 jaar. 27,3% van de patiënten zette de behandeling stop. De studie werd vroegtijdig beëindigd (er was een tussentijdse analyse gepland en er waren vooraf gedefinieerde studiebeëindigingscriteria) na een mediane follow-up van 2,62 jaar.

Het primaire samengestelde eindpunt kwam statistisch significant minder vaak voor in de behandelde groep: 43,2/1 000 patiëntjaren versus 61,2/1 000 patiëntjaren in de placebogroep, resulterend in een hazard ratio (HR) van 0,70 met een 95% BI van 0,59 tot 0,82. Ook voor een samengesteld secundair renaal eindpunt (terminale nierziekte, creatinineverdubbeling of dood door nieraandoening) was de HR in het voordeel van de behandeling (0,66 met 95% BI van 0,53 tot 0,81).

De ongewenste effecten die werden waargenomen waren urineweginfecties en genitale mycosen bij beide geslachten en een kleine toename van amputaties (tijdens het onderzoek werden onderzoekers gewaarschuwd om de medicatie te staken in geval van klinische tekenen die mogelijk tot amputatie zouden kunnen leiden, na de resultaten van een eerder onderzoek (6) en een daaropvolgende waarschuwing van EMA).

Het gunstige resultaat dient genuanceerd te worden omdat de studie vroegtijdig werd beëindigd, wat het schijnbare effect kan vergroten (7), en omdat het primaire (samengestelde) eindpunt de cardiovasculaire mortaliteit omvatte, die bijna de helft van de waargenomen gebeurtenissen vertegenwoordigde. De relevantie hiervan is moeilijk te rijmen met de vooropgestelde onderzoeksvraag. Bovendien vonden de auteurs in een subgroepanalyse geen significante verschillen bij Noord-Amerikaanse of Europese patiënten en behelst nierlijden bij diabetespatiënten meer dan diabetische nefropathie (8). Door de duur van het onderzoek te beperken tot 2,62 jaar, verkleint ook de kans dat ongewenste effecten op langere termijn kunnen opgespoord worden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De EASD-ADA-consensus gaat ervan uit dat de nierbeschermende werking van canagliflozine vanzelfsprekend is (9). Prescrire raadde in 2018 het gebruik van canagliflozine af op basis van de waargenomen ongewenste effecten (10) en het BCFI beklemtoonde in 2019 dat er alleen in het stadium van macroalbuminurie een voordeel is aangetoond (11).

Besluit

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit bij type 2-diabetespatiënten met gediagnosticeerd nierlijden die minstens 4 weken behandeld zijn met een RAA-systeemremmer, suggereert dat canagliflozine een vertragend effect heeft op de evolutie van diabetische nefropathie. Deze gegevens ondersteunen de bevindingen van het BCFI.

Referenties

1. Richard T. Canagliflozine: welk effect op cardiovasculaire en renale gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes? Minerva bondig 15/09/2018.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *NEJM* 2017;377:644-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
3. Nespoux J, Vallon V. SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin Sci (Lond)* 2018;132:1329-39. DOI: 10.1042/CS20171298
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
5. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *NEJM* 2017;377:644-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
7. Briel M, Lane M, Montori VM. Stopping randomized trials early for benefit: a protocol of the study of trial policy of interim truncation-2 *Trials* 2009;10:49. DOI: 10.1186/1745-6215-10-49
8. Anders H-J, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney Disease *Nat Rev Nephrol* 2018;14:361-77. DOI: 10.1038/s41581-018-0001-y
9. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487-93. DOI: 10.2337/dci19-0066
10. Prescrire Rédaction. Diabète de type 2. Canagliflozine: bénéfique cardio-vasculaire minime et surcroît d'amputations et d'acido-cétoses. *Rev Prescrire* 2018;38:376-7.
11. CREDENCE-studie: renaal voordeel van canagliflozine bij patiënten met diabetische nefropathie in het stadium van macro-albuminurie. BCFI: Goed om te weten. 20 augustus 2019. Laatste update: november 2019.