

## Folia Pharmacotherapeutica oktober 2019

Goed om te weten

**CREDENCE-studie: renaal voordeel van canagliflozine bij patiënten met diabetische nefropathie in het stadium van macro-albuminurie**

In ons Folia-artikel van mei 2019 concludeerden we dat een renaal voordeel niet formeel bewezen is, noch voor de GLP1-analogen, noch voor de gliflozinen. Na de publicatie van de CREDENCE-studie lijkt het renaal voordeel van de gliflozinen duidelijker te worden, hoewel we op dit ogenblik alleen bewijs hebben voor canagliflozine bij patiënten met diabetische nefropathie in het stadium van macro-albuminurie.

Diabetische nefropathie is een progressieve nieraandoening: micro-albuminurie met behoud van de glomerulaire filtratiesnelheid in de vroege stadia, evoluerend naar macro-albuminurie en verminderde glomerulaire filtratiesnelheid in de meer gevorderde stadia. Het treft 20 tot 40% van de patiënten met diabetes (type 1 of 2) en is soms reeds aanwezig op het ogenblik van de diagnose van type 2-diabetes<sup>1</sup>. De enige geneesmiddelen die tot nog toe goedgekeurd zijn voor hun renoprotectieve effect bij type 2-diabetes zijn de remmers van het renine-angiotensine-systeem. Ze worden aanbevolen van bij het stadium van micro-albuminurie<sup>1,2</sup>.

Een renaal voordeel van de gliflozinen werd gesuggereerd in de cardiovasculaire veiligheidsstudies (EMPA-REG, CANVAS en DECLARE-TIMI), uitgevoerd bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. De CREDENCE-studie is de eerste klinische studie die de renale werkzaamheid van een gliflozine (canagliflozine) als primair eindpunt evalueert<sup>3</sup>. De studie includeerde enkel diabetespatiënten met een verminderde glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR tussen 30 en 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en macro-albuminurie (albumine/creatinine verhouding van > 300 tot 5.000 mg/g), die allen een ACE-inhibitor of een sartan namen. De mediane follow-up bedroeg 2,6 jaar, de studie werd vroegtijdig stopgezet. De reden voor de vroegtijdige beëindiging was, zoals voorzien in het protocol, een significant voordeel van canagliflozine in de geplande tussentijdse analyse. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit 'terminale nefropathie, aanhoudende verdubbeling (minimaal 1 maand) van het serumcreatinine, en renale of cardiovasculaire mortaliteit'. Canagliflozine toonde een relatieve daling van het primair eindpunt met 30% ten opzichte van placebo (HR = 0,70; 95%-BI 0,59 tot 0,82; p = 0,00001). Opgemerkt kan worden dat het primaire eindpunt niet uitsluitend renale eindpunten omvat, aangezien ook cardiovasculaire mortaliteit was opgenomen. Slechts één van de 7 secundaire eindpunten (ter herinnering, een secundair eindpunt is enkel hypothetisch en kan geen formeel bewijs van voordeel aantonen) was een uitsluitend renaal eindpunt (samengesteld eindpunt bestaande uit 'terminale nefropathie, aanhoudende verdubbeling van het serumcreatinine en renale mortaliteit'). Canagliflozine toonde een relatieve daling van dit samengesteld secundair eindpunt met 34% ten opzichte van placebo (HR = 0,66; 95%-BI 0,53 tot 0,81; p < 0,001).

Volgens de auteur van een editoriaal in de *New England Journal of Medicine* kan het belang van de resultaten (NNT) niet genoeg benadrukt worden. De onderzoekers berekenden een NNT van 22 voor het primair eindpunt, wat betekent dat 22 patiënten gedurende 2,5 jaar met canagliflozine behandeld moesten worden om, van volgende events, één bijkomend geval te voorkómen: ofwel terminale nefropathie, ofwel aanhoudende verdubbeling van het serumcreatinine, ofwel overlijden door renale oorzaak ofwel cardiovasculaire dood<sup>4</sup>. De NNT voor het uitsluitend renale (secundaire) eindpunt bedraagt 28.

Deze resultaten zijn natuurlijk bemoedigend, maar we mogen niet vergeten dat in deze studie alleen patiënten met diabetische nefropathie in het stadium van macro-albuminurie waren geïncludeerd. Verdere studies, met andere categorieën diabetespatiënten, zijn noodzakelijk om de renale voordelen van deze therapeutische klasse te verduidelijken. In ons Folia-artikel van mei 2019 concludeerden we dat het renaal voordeel niet formeel bewezen was, noch voor de GLP1-analogen, noch voor de gliflozinen. Na de publicatie van die CREDENCE-studie lijkt het renaal voordeel van de gliflozinen duidelijker te worden, hoewel we op dit ogenblik alleen bewijs hebben voor canagliflozine bij patiënten met diabetische nefropathie in het stadium van macro-albuminurie.

## Specifieke bronnen

- 1 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2019 Jan; 42 (Supplement 1): S1-S2.  
<https://doi.org/10.2337/dc19-Sint01>
- 2 Koeck, P. Bastiaens, H. Benhalima et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Diabetes mellitus type 2. 2015  
via <https://domusmedica.be/richtlijnen/diabetes-mellitus-type-2>
- 3 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019;  
380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- 4 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

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.