

Autor(id):

Küsimus: Raviskeemis SGLT2 inhibiitorit võrreldes teist SGLT2 inhibiitorit või mitte midagi kõigil südame-veresoonkonna haiguse riskiga või olemasoleva südame-veresoonkonna haigusega 2. tüüpi diabeeti põdevatel inimestel

Kontekst:

Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raviskeemis SGLT2 inhibiitorit	teist SGLT2 inhibiitorit või mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Suremus (kõik põhjused) kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE (järelkontroll: keskmine 2.6 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike <sup>e</sup>	puudub	168/2202 (7.6%)	201/2199 (9.1%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.83 (0.68 kuni 1.02)	15 vähem / 1,000 (28 vähem kuni 2 rohkem) <sup>f</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	---	---	------------------	------------

Suremus (KV põhjused) kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike <sup>e</sup>	puudub	110/2202 (5.0%)	140/2199 (6.4%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.78 (0.61 kuni 1.00)	14 vähem / 1,000 (24 vähem kuni 0 vähem) <sup>g</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	---	--	------------------	------------

Suremus (neeru poolsed põhjused) kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE (järelkontroll: keskmine 2.6 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	väike	suur <sup>e,h</sup>	puudub	2/2202 (0.1%)	5/2199 (0.2%)	mittehinnatav	0 vähem / 1,000 (0 vähem kuni 0 vähem) <sup>i,j</sup>	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	---------------------	--------	---------------	---------------	---------------	--	---------------	------------

Suremus (KV põhjused) või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE (järelkontroll: keskmine 2.6 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike <sup>e</sup>	puudub	179/2202 (8.1%)	253/2199 (11.5%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.69 (0.57 kuni 0.83)	34 vähem / 1,000 (48 vähem kuni 19 vähem) <sup>k</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	--------------------	--------	-----------------	------------------	---	---	------------------	------------

MACE (suremus, KV põhjused või MI või insult) kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE (järelkontroll: keskmine 2.6 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike <sup>e</sup>	puudub	217/2202 (9.9%)	269/2199 (12.2%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.80 (0.67 kuni 0.95)	23 vähem / 1,000 (39 vähem kuni 6 vähem) <sup>l</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	--------------------	--------	-----------------	------------------	---	--	------------------	------------

Suremus (KV põhjused) või MI või insult või hospitaliseerimine südamepuudulikkuse- või ebastabiilse stenokardia tõttu kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE (järelkontroll: keskmine 2.6 aastat)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raviskeemis SGLT2 inhibiitorit	teist SGLT2 inhibiitorit või mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike <sup>e</sup>	puudub	273/2202 (12.4%)	361/2199 (16.4%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.74 (0.63 kuni 0.86)	40 vähem / 1,000 (57 vähem kuni 21 vähem) <sup>m</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRITILINE

Lõppstaadiumi neerupuudulikkus või suuremus (KV põhjused või neeruga seotud põhjused) kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE (järelkontroll: keskmine 2.6 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike <sup>e</sup>	puudub	214/2202 (9.7%)	287/2199 (13.1%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.73 (0.61 kuni 0.87)	33 vähem / 1,000 (49 vähem kuni 16 vähem) <sup>n</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRITILINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	--------------------	--------	-----------------	------------------	--	--	------------------	-----------

Dialüüs, neerusiirdamine või suuremus (neeruga seotud) kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE (järelkontroll: keskmine 2.6 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	väike	suur <sup>h</sup>	puudub	78/2202 (3.5%)	105/2199 (4.8%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.72 (0.54 kuni 0.97)	13 vähem / 1,000 (22 vähem kuni 1 vähem) <sup>o</sup>	⊕⊕○○ MADAL	KRITILINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	----------------	-----------------	--	---	---------------	-----------

Südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimine kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE (järelkontroll: keskmine 2.6 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike <sup>e</sup>	puudub	89/2202 (4.0%)	141/2199 (6.4%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.61 (0.48 kuni 0.80)	25 vähem / 1,000 (33 vähem kuni 12 vähem) <sup>p</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRITILINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	--------------------	--------	----------------	-----------------	--	--	------------------	-----------

Lõppstaadiumi neeruhaigus, seerumi kreatiniini taseme kahekordistumine, suuremus (neeruga seotud) kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE (järelkontroll: keskmine 2.6 aastat)


1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike <sup>e</sup>	puudub	153/2202 (6.9%)	224/2199 (10.2%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.66 (0.53 kuni 0.81)	33 vähem / 1,000 (47 vähem kuni 19 vähem) <sup>q</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMINE	OLULINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	--------------------	--------	-----------------	------------------	--	--	------------------	---------

Seerumi kreatiniini taseme kahekordistumine kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE (järelkontroll: keskmine 2.6 aastat)


1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	suur <sup>r</sup>	väike <sup>e</sup>	puudub	118/2202 (5.4%)	188/2199 (8.5%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.60 (0.48 kuni 0.76)	33 vähem / 1,000 (44 vähem kuni 20 vähem) <sup>s</sup>	⊕⊕○○ MADAL	OLULINE
------------------	---	-------------------	-------	-------------------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	--	--	---------------	---------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raviskeemis SGLT2 inhibiitorit	teist SGLT2 inhibiitorit või mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		


**Lõppstaadiumi neeruhaigus kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE (järelkontroll: keskmine 2.6 aastat)**

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike <sup>e</sup>	puudub	116/2202 (5.3%)	165/2199 (7.5%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.68 (0.54 kuni 0.86)	23 vähem / 1,000 (34 vähem kuni 10 vähem) <sup>t</sup>	 KESKMINE	OLULINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	--	--	--	---------

**GFR <15 ml/min/1.73 m kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE (järelkontroll: keskmine 2.6 aastat)**

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	suur <sup>u</sup>	väike <sup>e</sup>	puudub	78/2202 (3.5%)	125/2199 (5.7%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.60 (0.45 kuni 0.80)	22 vähem / 1,000 (31 vähem kuni 11 vähem) <sup>v</sup>	 MADAL	OLULINE
------------------	---	-------------------	-------	-------------------	--------------------	--------	----------------	-----------------	--	--	---	---------

**Dialüüsi alustamine või neerusiirdamine kanaglifloosin vs. platseebo CREDESCENCE (järelkontroll: keskmine 2.6 aastat)**

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	väike	suur <sup>h</sup>	puudub	76/2202 (3.5%)	100/2199 (4.5%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.74 (0.55 kuni 1.00)	12 vähem / 1,000 (20 vähem kuni 0 vähem) <sup>w</sup>	 MADAL	
------------------	---	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	----------------	-----------------	--	---	---	--

CI: usaldusintervall; HR: ohumäär

## Selgitused

- CREDESCENCE oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topelt pime, platseebo kontrollitud uuring, mille eesmärgiks oli analüüsida kas kanaglifloosin vähendab neerupuudulikkuse ja kardiovaskulaarsete sündmuste riski
- CREDESCENCE kaasas 2. tüüpi diabeeti põdevad patsiendid, kellel oli krooniline neeruhaigus: eGFR  $\geq 30$  kuni  $< 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ja albuminuuria (albumiini kreatiini suhe uriinis  $> 300$  kuni  $\leq 5000$  mg/g [33.9–565.6 mg/mmol]).
- Potentsiaalselt sobivad patsiendid läbisid kaks kuni kümme nädalat kestvat platseebo põhise, pimendatud (ingl single blind) kaasamisperioodi (ingl run-in period). Pärast kaasamisperioodi randomiseeriti sissearvamiskriteeriumitele vastavad patsiendid 1:1 suhtega kanaglifloosin 100mg ja platseebo, vastavalt GFR kateegooriatele: ( $\geq 30$  to  $< 45$ ,  $\geq 45$  kuni  $< 60$  ja  $\geq 60$  kuni  $< 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- Uuringu ajal tuvastati teises uuringus (CANVAS) seos kanaglifloosini ja suurenenud alajäseme amputatsioonide vahel. Vastuseks sellele leiule muudeti käesoleva uuringu protokoll. Alates 2016. aasta maist paluti uurijatel igal uuringuviisil läbi viia jalgade läbivaatus ja ajutiselt peatada ravi patsientidel kelle oli mõni aktiivne seisund mis võis viia amputatsioonini.
- CREDESCENCE uuring lõpetati varem (planeeritud vahehindamise etapis), vastavalt uuringuprotokollis paika pandud efektiivsusest põhjustatud varase lõpetamise kriteeriumitele, sest esmase tulemusnäitaja risk oli sekkumisrühmas 30% väiksem. Sekretariaadi liikme hinnangul ei suurendanud see tõenduse ebatäpsust.
- Kanaglifloosin 29,0 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 35,0 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.
- Kanaglifloosin 19,0 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 24,4 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.
- väike sündmuste arv
- NA

- j. Kanaglifosiin 0,3 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 0,9 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.
- k. Kanaglifosiin 31,5 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 45,4 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.
- l. Kanaglifosiin 38,7 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 48,7 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.
- m. Kanaglifosiin 49,4 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 66,9 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.
- n. Kanaglifosiin 37,6 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 51,2 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.
- o. Kanaglifosiin 13,6 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 18,6 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.
- p. Kanaglifosiin 15,7 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 25,3 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.
- q. Kanaglifosiin 27,0 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 40,4 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.
- r. kaudne neerufunktsiooni marker
- s. Kanaglifosiin 20,7 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 33,8 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.
- t. Kanaglifosiin 20,4 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 29,4 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.
- u. GFR neerufunktsiooni marker
- v. Kanaglifosiin 13,6 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 22,6 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.
- w. Kanaglifosiin 13,3 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, platseebo 17,7 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta.

## Viited

1. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, Bull S, Cannon CP, Charytan DM, de Zeeuw D, Edwards R, Greene T, Heerspink HJL, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Xie J, Zhang H, Zinman B, Desai M, Perkovic V, investigators, CREDENCE, study. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol*; 2017.
2. Perkovic, Vlado, Jardine, Meg J., Neal, Bruce, Bompoint, Severine, Heerspink, Hiddo J. L., Charytan, David M., Edwards, Robert, Agarwal, Rajiv, Bakris, George, Bull, Scott, Cannon, Christopher P., Capuano, George, Chu, Pei-Ling, de Zeeuw, Dick, Greene, Tom, Levin, Adeera, Pollock, Carol, Wheeler, David C., Yavin, Yshai, Zhang, Hong, Zinman, Bernard, Meininger, Gary, Brenner, Barry M., Mahaffey, Kenneth W., Investigators, CREDENCE, Trial. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*; 06 13, 2019.