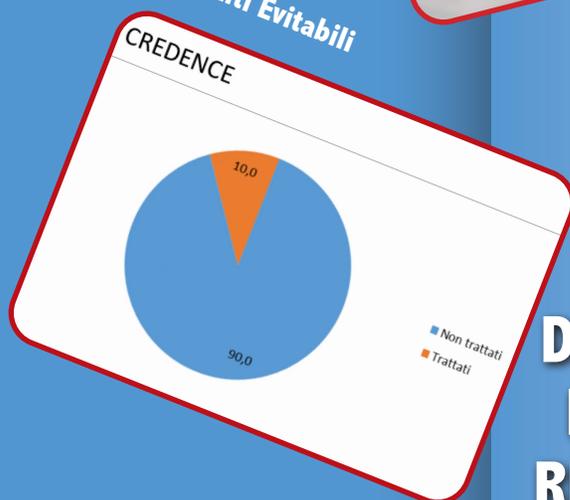




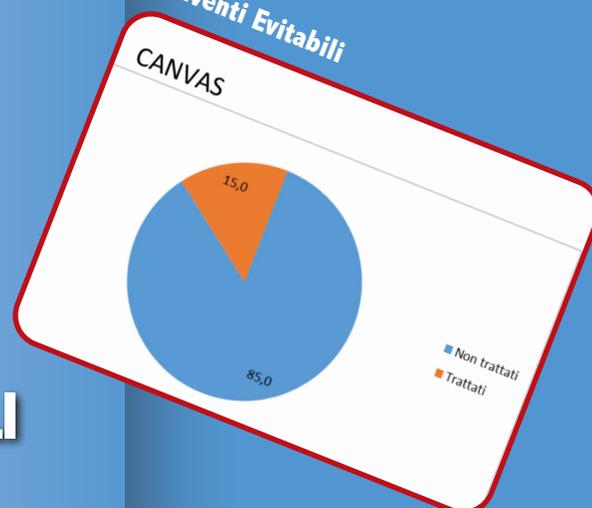
Annali AMD 2020



Eventi Evitabili



Eventi Evitabili



**BENEFICI
CARDIO-RENALI
DERIVANTI
DALL'APPLICAZIONE
DEI RISULTATI DEI
RECENTI TRIAL ALLA
REALTÀ DIABETOLOGICA
ITALIANA**

A cura di:

Valeria Manicardi (coordinatore), Elena Cimino, Andrea Da Porto, Salvatore De Cosmo, Paolo Di Bartolo, Domenico Mannino, Andrea Michelli, Cesare Miranda, Antonio Nicolucci, Pamela Piscitelli, Alberto Rocca, Maria Chiara Rossi, Franco Tuccinardi.

LE MONOGRAFIE DEGLI ANNALI AMD 2020

Le **Monografie**
degli **Annali**
AMD 2020

Benefici cardio-renali derivanti dall'applicazione
dei risultati dei recenti trial alla realtà
diabetologica italiana

Ha contribuito alla stampa della monografia



Monografia realizzata con il supporto tecnico-informatico di  **METEDA**

Numero speciale JAMD

Proprietà della Testata
AMD Associazione Medici Diabetologi
Viale Delle Milizie, 96 - 00192 Roma
Tel. 06.700.05.99 - Fax 06.700.04.99
E-mail: segreteria@aemmedi.it
<http://www.aemmedi.it>

2021 EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI 1908 srl - Editori dal 1908
Sorbona • Athena Medica • Grasso • Morelli • Liviana Medicina • Grafite
Via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli
Tel. +39-081-5453443 pbx - Fax +39-081-5464991
E-mail: info@idelsongnocchi.it

seguici su  [@IdelsonGnocchi](https://twitter.com/IdelsonGnocchi)

visita la nostra pagina  **Facebook**

 <https://www.facebook.com/edizioniidelsongnocchi>



<http://www.idelsongnocchi.it>

Comitato Editoriale

Comitato Editoriale: Valeria Manicardi (Coordinatore), Elena Cimino, Andrea Da Porto, Salvatore De Cosmo, Paolo Di Bartolo, Domenico Mannino, Andrea Michelli, Cesare Miranda, Antonio Nicolucci, Pamela Piscitelli, Alberto Rocca, Maria Chiara Rossi, Franco Tuccinardi.



AMD Associazione Medici Diabetologi

Consiglio Direttivo AMD: Paolo Di Bartolo (Presidente), Graziano Di Cianni (Vice presidente), Alberto Agliandolo, Maurizio Di Mauro, Riccardo Fornengo, Annalisa Giancaterini, Giacomo Guaita, Paola Ponzani, Ernesto Rossi, Giovanni Sartore, Franco Tuccinardi (Consiglieri), Maria Chantal Ponziani (Coordinatore della Consulta), Marco Gallo (Segretario), Lelio Morviducci (Tesoriere).

Fondazione AMD: Domenico Mannino (Presidente), Nadia Aricò, Amodio Botta, Riccardo Candido, Roberta Celleno, Domenico Cucinotta, Valeria Manicardi, Nicoletta Musacchio, Maria Antonietta Pellegrini.

Gruppo Annali AMD: Valeria Manicardi (Coordinatore), Valerio Adinolfi, Alberto Agliandolo, Massimiliano Cavallo, Gennaro Clemente, Elena Cimino, Andrea Da Porto, Fabrizio Diacono, Emanuela Lapice, Roberta Manti, Elisa Manicardi, Andrea Michelli, Cesare Miranda, Monica Modugno, Paola Orsini, Paola Pisanu, Pamela Piscitelli, Alberto Rocca, Natalino Simioni, Emanuele Spreafico.

Referenti CDN: Alberto Agliandolo, Graziano Di Cianni, Franco Tuccinardi

Consulenti: Danila Fava, Carlo Bruno Giorda, Antonio Nicolucci, Maria Chiara Rossi, Concetta Suraci, Giacomo Vespasiani.



Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology

Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara

Antonio Nicolucci (Direttore), Maria Chiara Rossi, Giuseppe Lucisano, Michele Sacco, Giorgia De Berardis, Rosalia Di Lallo, Alessandra Di Lelio, Giusi Graziano, Riccarda Memmo, Giuseppe Prosperini, Eliseo Serone.

Indice

Introduzione	9
Razionale	11
Obiettivi	11
Selezione dei centri	15
Selezione della popolazione	15
Descrizione delle variabili utilizzate	15
Classificazione delle complicanze	16
1. CANVAS	17
2. CREDENCE	18
Analisi statistica	18
Selezione del campione	21
Studio CANVAS	22
Soggetti eleggibili per lo studio CANVAS	22
Soggetti eleggibili per lo studio CANVAS trattati con SGLT2i	22
Caratteristiche dei pazienti eleggibili in base alla presenza di trattamento con SGLT2	23
Caratteristiche socio-demografiche e cliniche	23
Controllo glicemico e trattamento ipoglicemizzante	23
Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare	24
Presenza di complicanze	24
Terapie concomitanti	25
Eventi evitabili in base al tasso di eventi dello studio	26
Commenti allo studio CANVAS	27
Studio CREDENCE	30
Soggetti eleggibili per lo studio CREDENCE	30
Soggetti eleggibili per lo studio CREDENCE trattati con SGLT2i	30
Caratteristiche dei pazienti eleggibili in base alla presenza di trattamento con SGLT2	31
Caratteristiche socio-demografiche e cliniche	31
Controllo glicemico e trattamento ipoglicemizzante	31
Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare	32
Presenza di complicanze	32
Terapie concomitanti	33
Commenti allo studio CREDENCE	35
Eventi evitabili	36
Discussione e conclusioni	38
Appendice	39

Introduzione

Gli obiettivi da perseguire nella cura delle persone con diabete, in particolare con diabete di tipo 2, sono drammaticamente cambiati nel corso di questi ultimi anni.

Siamo passati dal modello “Treat to Target” fondato sul raggiungimento del controllo della glicemia e degli altri fattori di rischio cardiovascolare, indicati come gold standard, al “Treat to Benefit” che fa riferimento ad un modello di rappresentazione globale e complessivo del paziente, che tiene conto di molteplici parametri, non solo clinici, con l’obiettivo di ottenere vantaggi in termini di protezione cardiovascolare e renale e modificare infine la storia naturale della malattia.

Tutto ciò è stato reso anche possibile dalla disponibilità di farmaci, attualmente utilizzabili ancora marginalmente, e da strumenti che ci permettono una visione ed un approfondimento della situazione clinico-metabolica di ogni singolo paziente.

Tutti gli studi degli ultimi anni sono stati realizzati nell’intento di dimostrare la sicurezza e l’efficacia dei nuovi farmaci nei confronti dell’apparato cardiovascolare e del rene, e tra i nuovi farmaci testati, gli SGLT2i sono, assieme agli agonisti GLP1, quelli che hanno una inaspettata e straordinaria efficacia. In particolare gli SGLT2i si sono dimostrati in grado di garantire una riduzione degli eventi sia cardiovascolari, in particolare la morte per cause cardiovascolari e l’ospedalizzazione per scompenso cardiaco, che renali, con riduzione sia dell’albuminuria che del declino della funzione renale. Queste ormai solide evidenze ci obbligano a modificare le nostre modalità di approccio alla cura, ma dobbiamo purtroppo constatare come sia in realtà non semplice trasferire i risultati dei trials alla quotidiana pratica clinica. Abbiamo pensato, perciò di affrontare la questione, con questa ulteriore monografia che si aggiunge alla già ampia serie di Monografie AMD, esaminando l’applicabilità dei CVOTs Canvas e Credence nella Real Life per arrivare a una valutazione critica, ma ponderata, sull’uso corrente di questi farmaci tra i pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità di questi due grandi CVOTs.

Questa analisi si è ripromessa, inoltre, di valutare l’atteggiamento prescrittivo complessivo dei diabetologi italiani aderenti alla rete Annali AMD, permettendo la descrizione di un quadro che vuole essere stimolo di processi di miglioramento.

Un vivo ringraziamento al gruppo Annali e a tutti agli autori per questa nuova “fatica”. Ancora una volta grande è la chiarezza nella esposizione e grande sarà la utilità e la praticità delle informazioni che dalla lettura di questo volume saranno estraibili. Abbiamo l’ambizione di pensare che tali dati potranno tradursi in strumenti di crescita della appropriatezza prescrittiva, grazie alla quale l’accesso alla cura per i nostri pazienti potrà essere sempre di più garantito nel nostro paese. Buona lettura a tutti.

Domenico Mannino

Paolo Di Bartolo

Razionale

I risultati dei principali Trials Clinici di Outcome Cardiovascolare (CVOTs) sugli inibitori del co-trasportatore di sodio glucosio 2 (SGLT2i) sono estremamente incoraggianti: essi documentano infatti non solo una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori ma anche della mortalità cardiovascolare (EMPAREG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58). Analisi secondarie o esplorative di questi studi suggeriscono inoltre che gli SGLT2i possono avere un effetto positivo anche sugli outcome renali. Tuttavia, questi trial hanno incluso popolazioni con rischio di insufficienza renale relativamente basso, e solo pochi pazienti hanno sviluppato insufficienza renale terminale. In particolare, lo studio CANVAS, condotto su oltre 10.000 pazienti con pregresso evento cardiovascolare maggiore o con fattori di rischio multipli ha documentato una riduzione significativa dell'endpoint primario composito (morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale) del 14% con canagliflozin rispetto al placebo. I risultati suggeriscono anche un possibile beneficio sulla progressione dell'albuminuria (hazard ratio 0.73; 95% CI, 0.67 to 0.79) e su un endpoint composito costituito da una riduzione persistente del 40% del filtrato glomerulare, necessità di dialisi, trapianto renale o decesso per cause renali (hazard ratio 0.60; 95% CI, 0.47 to 0.77).

Recentemente, lo studio CREDENCE, condotto in soggetti con filtrato glomerulare (eGFR) fra 30 e 89 ml/min/1,73m² e con albuminuria, è stato precocemente interrotto per i manifesti benefici derivanti dall'uso di canagliflozin vs. placebo. Il rischio dell'endpoint composito primario, che includeva insufficienza renale terminale (dialisi, trapianto, o persistente eGFR <15 ml/min/1,73m²), raddoppio della creatinina sierica o morte per cause renali o cardiovascolari, è risultato infatti più basso del 30% con canagliflozin rispetto al placebo. Si è registrata inoltre una riduzione altrettanto rilevante degli endpoint specifici renali e di quelli cardiovascolari.

Data l'entità dei benefici osservati negli studi CANVAS e CREDENCE, esiste una concreta possibilità di ridurre l'incidenza di eventi renali maggiori e di eventi cardiovascolari nei pazienti con DM2 con diverso profilo di rischio cardiovascolare. Tuttavia, non è noto quale sia, nel contesto italiano, la proporzione di pazienti potenzialmente eleggibili per questi studi e quali siano i profili di utilizzo di questi farmaci nei soggetti potenzialmente eleggibili. L'iniziativa Annali AMD può fornire importanti informazioni a questo riguardo, grazie alla disponibilità di un grande database clinico ampiamente rappresentativo della pratica clinica specialistica nel nostro Paese.

Obiettivi

Questa analisi volta a valutare la trasferibilità dei risultati degli studi CANVAS e CREDENCE alla normale pratica clinica.

Partendo dai criteri di eleggibilità adottati nei due studi e dai risultati ottenuti in termini di benefici renali e cardiovascolari, l'analisi intende:

- Esaminare le percentuali di pazienti registrati nel database Annali AMD potenzialmente eleggibili per ciascuna sperimentazione;
- Valutare l'uso corrente degli SGLT2i tra i pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità per i due studi;
- Valutare le differenze nelle caratteristiche socio-demografiche e cliniche tra i soggetti eleggibili trattati e non trattati con SGLT2i;
- Stimare il potenziale impatto derivante dall'utilizzo di questi farmaci sugli esiti se utilizzati in modo sistematico nei pazienti con DM2 potenzialmente eleggibili per i due studi.

Materiali e metodi

Questa monografia degli Annali AMD si basa sui dati utilizzati negli Annali 2020, che include i pazienti attivi negli anni 2018 e 2019.

Il database utilizzato contiene i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 258 servizi di diabetologia diffusi sul territorio italiano.

Selezione dei centri

Per poter partecipare all'iniziativa, i centri dovevano essere dotati di sistemi informativi (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD. Quest'ultimo rappresenta lo strumento conoscitivo di base, poiché fornisce tutte le informazioni necessarie per la descrizione delle caratteristiche socio-demografiche e cliniche considerate.

Selezione della popolazione

Questa analisi riguarda i pazienti con diabete di tipo 2 (DM2) "attivi" nell'anno indice 2018 o 2019, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno 2018 o 2019 e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa.

Descrizione delle variabili utilizzate

I dati analizzati riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso), e parametri clinici (durata del diabete, valori medi di BMI, HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico, albuminuria, filtrato glomerulare).

Il valore di HbA1c non ha subito alcun processo matematico di normalizzazione, vista la comparabilità dei metodi analitici raggiunta dai diversi laboratori nazionali.

Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedwald. Il colesterolo LDL è stato calcolato solo se nella cartella erano presenti i valori di colesterolo totale, HDL e trigliceridi determinati nella stessa data e se i valori di trigliceridi non eccedevano i 400 mg/dl.

Il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula CKD-Epi.

L'ipertensione è stata valutata come presenza di trattamento antiipertensivo e/o valori pressori \geq 140/90 mmHg.

I farmaci ipoglicemizzanti, antiipertensivi, ipolipemizzanti ed antiaggreganti sono stati classificati attraverso i codici ATC, gli eventi cardiovascolari attraverso i codici ICD9-CM.

Per tutti questi indicatori il denominatore è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. In caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, sono state valutate le rilevazioni più prossime all'inizio della terapia con SGLT2i.

Classificazione delle complicanze

La tabella riporta la definizione utilizzata per la stratificazione della popolazione in base alla presenza di complicanze cardiovascolari.

Presenza di diagnosi di:	ICD-9CM
Cardiopatía ischemica	414 414.0 414.00 414.01 414.02 414.03 414.04 414.05 414.1 414.19 414.8 414.9 411 411.0 411.8 411.81 411.89
Scompenso cardiaco	402.01 402.11 402.91 404.01 404.11 404.91 428 428.0 428.1 428.9
Angina	411.1 413 413.0 413.1 413.9
Infarto	Da 410 a 410.92 412
Rivascolarizzazione coronarica	36.0 36.01 36.02 36.03 36.04 36.05 36.06 36.09
By-pass coronarico	36.1 36.10 36.11 36.12 36.13 36.14 36.15 36.16 36.17 36.19 36.2 36.3
Attacco ischemico transitorio	435 435.0 435.1 435.2 435.3 435.8 435.9 436
Ictus	430 431 432 432.0 432.1 432.9 433.01 433.11 433.21 433.31 433.81 433.91 434.01 434.91
Arteriopatía arti inferiori	440.2 440.20 440.21 440.22 440.23 440.24 440.29 440.3 440.30 440.34 440.32 443.81 250.7 250.70 250.71 250.72 250.73
Rivascolarizzazione periferica	38.18 38.08 39.50 39.90
By-pass periferico	39.25 39.26 39.29

Sintesi del disegno degli studi CANVAS e CREDESCENCE

1. CANVAS

Nello studio CANVAS (N Engl J Med 2017;377:644-57), 10142 pazienti con DM2 e malattia cardiovascolare arruolati in 667 centri sono stati randomizzati a canagliflozin o placebo tra il 2009 e il 2017.

I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 3,6 anni.

L'endpoint primario era il major adverse cardiovascular events (MACE) composito, che includeva il tempo al primo evento (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale), mentre la morte per tutte le cause, la progressione dell'albuminuria e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco erano tra gli endpoint secondari prespecificati.

I principali criteri di inclusione del trial, considerati per valutare la potenziale eleggibilità dei pazienti inclusi nel database Annali AMD erano:

- diagnosi di DM2
- HbA1c compresa tra 7-10,5%
- eGFR ≥ 30 ml / min * 1,73 m²
- età ≥ 30 anni e malattia CV accertata, ovvero almeno una delle seguenti condizioni:
 - ✓ infarto
 - ✓ angioplastica coronarica
 - ✓ bypass coronarico
 - ✓ angina
 - ✓ attacco ischemico transitorio
 - ✓ ictus
 - ✓ arteriopatia arti inferiori
 - ✓ angioplastica arti inferiori
 - ✓ bypass periferico
 - ✓ amputazione maggiore
 - ✓ amputazione minore

oppure

- diagnosi di DM2
- HbA1c 7-10,5%
- eGFR ≥ 30 ml / min * 1,73 m²
- età ≥ 50 anni e almeno due condizioni tra:
 - ✓ durata diabete ≥ 10 anni
 - ✓ pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg in terapia antiipertensiva
 - ✓ fumo
 - ✓ micro/macroalbuminuria
 - ✓ colesterolo HDL < 39 mg/dl

I risultati dello studio sono riportati in Appendice.

2. CREDENCE

Nello studio CREDENCE (N Engl J Med 2019; 380:2295-2306), 4401 pazienti con DM2 e nefropatia arruolati in 410 centri sono stati randomizzati a canagliflozin o placebo tra il 2014 e il 2018.

I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 2,6 anni.

L'endpoint primario era un composito di malattia renale allo stadio terminale (dialisi, trapianto, o eGFR <15 ml/min per 1.73 m²), raddoppio dei livelli di creatinina, o morte per cause renali o cardiovascolari.

Gli endpoint secondari prespecificati erano:

- ✓ composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco;
- ✓ composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus;
- ✓ ospedalizzazione per scompenso cardiaco;
- ✓ composito di malattia renale allo stadio terminale, raddoppio dei livelli di creatinina, o morte per cause renali;
- ✓ morte cardiovascolare;
- ✓ morte per tutte le cause;
- ✓ composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o angina instabile.

I principali criteri di inclusione del trial, considerati per valutare la potenziale eleggibilità dei pazienti inclusi nel database Annali AMD erano:

- diagnosi di diabete di tipo 2
- età ≥30 anni
- HbA1c compresa tra 6,5 - 12,0%
- eGFR (CKD-Epi) fra 30 e 89 ml/min/1,73 m²
- ACR >300 e ≤5000 mg/gr
- in trattamento con un ACE-inibitore o con un sartano (duplice blocco non consentito)

Analisi statistica

1. Analisi primaria

Il numero e la proporzione di pazienti eleggibili per lo studio CANVAS e CREDENCE sono stati identificati nella popolazione degli Annali AMD.

Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti potenzialmente eleggibili per i due trial, stratificati per trattamento con SGLT2i, sono state confrontate usando il Mann-Whitney U test o il test del chi quadrato.

Le riduzioni del rischio assoluto degli eventi contemplati negli outcome primari e secondari associate all'uso di canagliflozin sono state stimate sulla base dei tassi evidenziati nei trials CANVAS e CREDENCE.

I risultati dello studio sono riportati in Appendice.

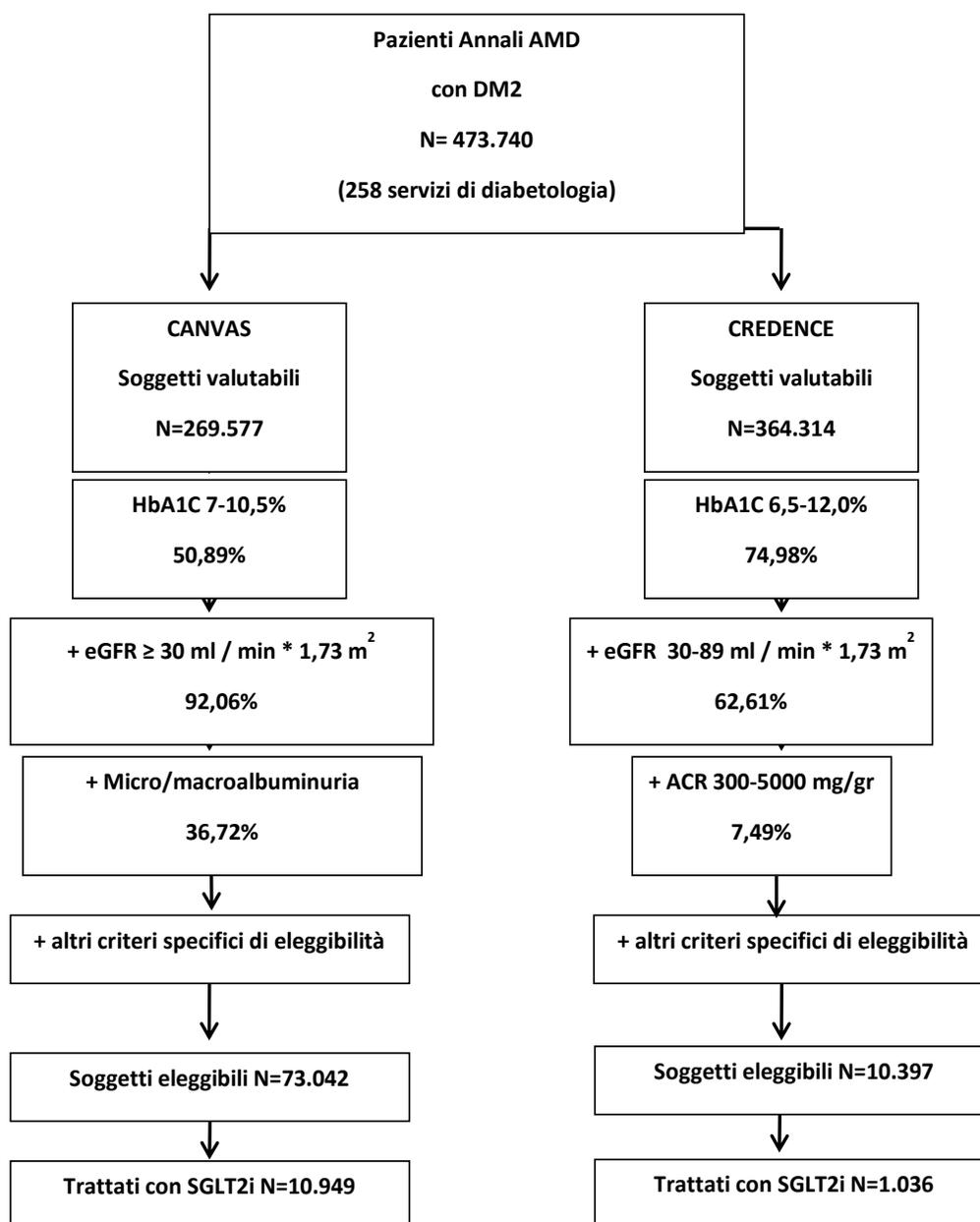
Risultati - Analisi primaria

Selezione del campione

Da un totale di 473.740 soggetti con DM2 registrati nel database Annali AMD, rispettivamente 269.577 (56,9%) e 364.314 (76,9%) possedevano tutte le informazioni necessarie per la valutazione della potenziale eleggibilità per gli studi CANVAS e CREDENCE.

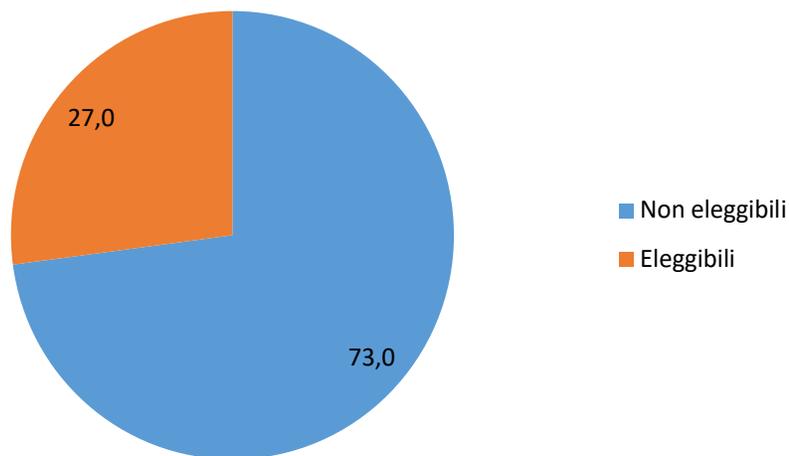
73.042 sono risultati eleggibili per lo studio CANVAS, e di questi 10.949 (14,9%) erano trattati con SGLT2i nell'anno 2018-2019.

Per quanto riguarda lo studio CREDENCE, 10.397 soggetti degli Annali AMD sono risultati potenzialmente eleggibili per lo studio, e di questi 1.036 (9,9%) risultavano trattati con SGLT1i nell'anno 2018-2019.



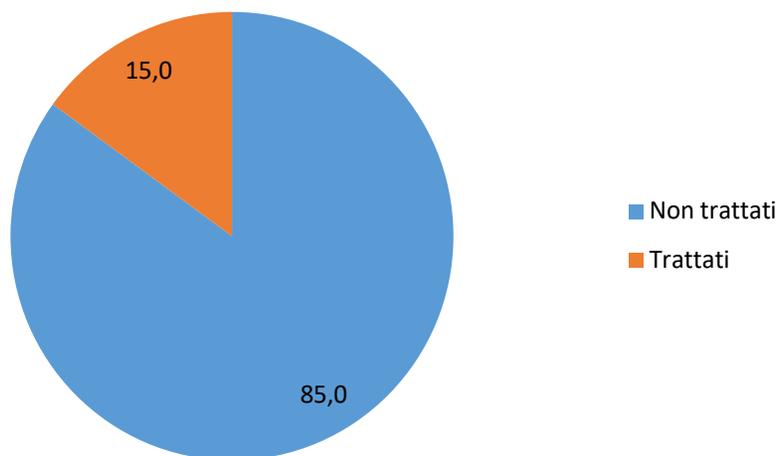
Studio CANVAS

Soggetti eleggibili per lo studio CANVAS



All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, il 27,0% soddisfa i criteri di eleggibilità dello studio CANVAS.

Soggetti eleggibili per lo studio CANVAS trattati con SGLT2i



All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio CANVAS, solo il 15,0% risulta trattato con SGLT2i.

Caratteristiche dei pazienti eleggibili in base alla presenza di trattamento con SGLT2i

Caratteristiche socio-demografiche e cliniche

		No SGLT2i	SGLT2i	p-value
N		62.093	10.949	
Sesso (%)	Donne	37,5	28,8	<0,0001
	Uomini	62,5	71,2	
Età (anni)		72,4±9,2	65,5±7,7	<0,0001

I soggetti eleggibili per lo studio CANVAS trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano una età media significativamente più bassa e sono più spesso di sesso maschile.

Controllo glicemico e trattamento ipoglicemizzante

	No SGLT2i	SGLT2i	p-value
HbA1c (%)	7,9±0,8	8,0±0,8	<0,0001
Metformina (%)	67,9	87,3	<0,0001
Sulfaniluree (%)	24,5	6,3	<0,0001
Glinidi (%)	3,9	0,7	<0,0001
Glitazonici (%)	5,5	1,5	<0,0001
Acarbose (%)	3,2	1,4	<0,0001
DPPIV-Inibitori (%)	28,8	0,4	<0,0001
GLP-1RA (%)	10,3	0,7	<0,0001
Insulina (%)	50,0	57,0	<0,0001
Insulina basale (%)	46,4	54,6	<0,0001
Insulina rapida (%)	30,7	34,9	<0,0001

I soggetti eleggibili per lo studio CANVAS trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano livelli medi di HbA1c più elevati ma non clinicamente rilevanti (8,0% vs. 7,9%) mentre presentano differenze rilevanti negli schemi di trattamento antiiperglicemizzante. In particolare, è molto più bassa la percentuale di soggetti in terapia con secretagoghi e più elevata la quota trattata con insulina.

Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare

		No SGLT2i	SGLT2i	p-value
Fumatori (%)		22,8	29,2	<0,0001
Body mass index (Kg/m²)		29,4±5,3	30,9±5,5	<0,0001
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	161,0±36,7	161,9±37,6	0,2277
	Colesterolo HDL	45,9±12,7	44,9±12,2	<0,0001
	Colesterolo LDL	86,4±30,4	85,6±31,0	0,0016
	Trigliceridi	144,6±84,3	160,6±99,9	<0,0001
Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	139,7±19,3	138,2±19,0	<0,0001
	Diastolica	76,8±9,7	77,7±9,8	<0,0001

I soggetti eleggibili per lo studio CANVAS trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano differenze clinicamente rilevanti in termini di profilo di rischio cardiovascolare. Sono, infatti, più spesso soggetti fumatori, con livelli di BMI e trigliceridi più elevati e con valori di colesterolo HDL più bassi. Le differenze in termini di pressione arteriosa risultano trascurabili.

Presenza di complicanze

		No SGLT2i	SGLT2i	p-value
Ipertensione (%)		89,5	89,6	0,772
Funzionalità renale	Micro/macroalbuminuria (%)	55,3	49,6	<0,0001
	Filtrato glomerulare (ml/min*1,73 m ²)	70,5±20,5	82,2±17,0	<0,0001
Cardiopatía ischemica (%)		17,6	21,1	<0,0001
Scompenso cardiaco (%)		3,3	3,0	0,0959
Angina (%)		3,0	3,6	0,0012
Infarto del miocardio (%)		14,0	19,1	<0,0001
Rivascolarizzazione coronarica (%)		12,7	18,2	<0,0001
By-pass coronarico (%)		6,3	6,8	0,0325
Attacco ischemico transitorio (%)		3,5	2,4	<0,0001
Ictus (%)		2,1	1,4	<0,0001
Arteriopatia arti inferiori (%)		19,5	15,1	<0,0001
Rivascolarizzazione periferica (%)		2,3	2,0	0,0512
By-pass periferico (%)		0,8	0,6	0,0957

I soggetti eleggibili per lo studio CANVAS trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano un profilo di funzionalità renale migliore, sia in termini di albuminuria che di filtrato glomerulare.

Inoltre si evidenzia tra i trattati rispetto ai non trattati una proporzione significativamente maggiore di soggetti con infarto del miocardio pregresso (19,1% vs. 14,0%) e di cardiopatía ischemica, ma una prevalenza minore di complicanze cerebrovascolari e vascolari periferiche.

Terapie concomitanti

	No SGLT2i	SGLT2i	p-value
Ipolipemizzanti (%):	71,7	78,8	<0,0001
Statine (%)	67,0	73,6	<0,0001
Fibrati (%)	3,7	5,8	<0,0001
Omega-3 (%)	8,3	12,1	<0,0001
Ezetimibe	9,4	13,6	<0,0001
Antiipertensivi (%):	82,5	83,0	0,2087
Diuretici (%)	42,1	33,3	<0,0001
Beta-bloccanti (%)	40,5	44,9	<0,0001
Calcio-antagonisti (%)	27,8	25,9	<0,0001
ACE-Inibitori (%)	37,4	41,1	<0,0001
Sartani (%)	42,1	33,3	<0,0001
ACE-Inibitori e/o sartani (%)	68,2	70,6	<0,0001
Antiaggreganti (%):	54,2	58,0	<0,0001
Aspirina (%)	47,0	52,5	<0,0001

I soggetti eleggibili per lo studio CANVAS trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, sono più frequentemente trattati con ipolipemizzanti, beta-bloccanti ed antiaggreganti e meno spesso con diuretici.

Eventi evitabili in base al tasso di eventi dello studio

	Tasso di eventi (x1000 pa)		N. pazienti eleggibili negli Annali AMD e non trattati	Numero di eventi evitati	
	Tasso nel braccio trattato	Tasso nel braccio di controllo		Per anno in tutti i pazienti Annali AMD	Per 100.000 pazienti eleggibili
CANVAS			62093		
Morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non-fatale, ictus non fatale	26,9	31,5		286	460
Morte per cause cardiovascolari	11,6	12,8		75	120
Infarto del miocardio nonfatale	9,7	11,6		118	190
Ictus non fatale	7,1	8,4		81	130
Infarto del miocardio fatale e non fatale	11,2	12,6		87	140
Ictus fatale e non fatale	7,9	9,6		106	170
Ospedalizzazione per tutte le cause	118,7	131,1		770	1240
Ospedalizzazione per scompenso	5,5	8,7		199	320
Morte per cause cardiovascolari o ospedalizzazione per scompenso	16,3	20,8		279	450
Morte per tutte le cause	17,3	19,5		137	220
Progressione dell'albuminuria	89,4	128,7		2440	3930
Riduzione del 40% dell'eGFR, dialisi, o morte per cause renali	5,5	9,0		217	350

La tabella mostra i risultati principali di questa analisi.

Se tutti i pazienti eleggibili per lo studio CANVAS fossero trattati con SGLT2i, applicando il tasso di eventi evidenziato nel trial al real-world, il beneficio cardio-renale imputabile ai farmaci in studio si tradurrebbe in un numero consistente di eventi evitati.

Applicando i tassi di evento dello studio CANVAS, con gli SGLT2i verrebbero evitate ogni anno, per ogni 100.000 persone eleggibili:

- 460 eventi tra morti per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale
- 120 morti per cause cardiovascolari
- 190 eventi per infarto del miocardio non fatale
- 130 eventi per ictus non fatale
- 140 eventi per infarto del miocardio fatale e non fatale
- 170 eventi per ictus fatale e non fatale

- 1240 ospedalizzazioni per tutte le cause
- 320 ospedalizzazioni per scompenso
- 450 eventi tra morte per cause cardiovascolari o ospedalizzazioni per scompenso
- 220 morti per tutte le cause
- 3930 progressioni dell'albuminuria
- 350 eventi tra riduzione del 40% dell'eGRF, dialisi o morte per cause renali.

Commenti allo studio CANVAS

Dei 473.740 soggetti con DM2 registrati nel Database Annali AMD 2020, **il 56,9% (269.577)** possedeva tutte le informazioni necessarie per valutarne l'eleggibilità per lo studio CANVAS. In questa popolazione, il 50,9% dei pazienti rientrava nei limiti di glicata previsti dallo studio; il 92,0% aveva un filtrato ≥ 30 ml/min*1,73 m² ed il 36,7% era micro o macroalbuminurico. Considerando anche gli altri specifici criteri di eleggibilità, solo il **27,0% dei pazienti** (73.042) soddisfaceva **tutti i criteri di eleggibilità per lo studio CANVAS**. Occorre però ricordare che nello studio Canvas è stata reclutata una popolazione **selezionata per la presenza di malattia cardiovascolare**.

Sebbene più di un quarto della popolazione potesse beneficiare del **trattamento con SGLT2i**, **solamente il 15,0%** circa di questi (**10.949**) era in terapia con farmaci di questa classe. Questo dato appare sicuramente migliorabile alla luce dei documentati benefici cardio-renali della classe SGLT2i. Tuttavia, rispetto a quanto descritto in precedenza da Nicolucci e collaboratori (1) relativamente ai dati degli Annali AMD 2018 (che fanno riferimento all'anno indice 2016), questo dato appare sicuramente migliorato. Infatti, sebbene una quota simile di pazienti (29,4%) soddisfacesse i criteri di eleggibilità per CANVAS, solamente il 6,6% di questi pazienti veniva all'epoca trattato con SGLT2i. Questo dato potrebbe in parte essere spiegato con il fatto che nel 2016 erano disponibili solo i dati di EMPA-REG OUTCOME, e le restanti evidenze, che hanno sostanzialmente modificato l'impostazione delle linee guida, dovevano ancora essere pubblicate. Il dato effettivamente non confortante - in termini assoluti - rilevato dalla presente analisi, va tuttavia interpretato come positivo, almeno per quanto riguarda il **trend di incremento (+ 8,4%** di soggetti eleggibili effettivamente trattati con **SGLT2i**) rispetto a quanto rilevato dai dati degli Annali 2018.

Le caratteristiche della popolazione mostrano, come nei grandi Trials clinici, che la maggior parte di pazienti trattati con SGLT2i sono di **sesso maschile (71,2%)**, dato in linea con gli studi di sicurezza cardiovascolare, dove gli uomini sono maggiormente rappresentati. **Tra le donne** si verifica una differenza statisticamente significativa riguardo l'utilizzo di SGLT2i: il 37,5% rientra nel braccio non SGLT2 vs **28,8% nel braccio SGLT2i**: questo interessante dato, può essere riconducibile ad un maggiore rischio di effetti collaterali sul tratto genito-urinario, per cui il farmaco risulta meno utilizzato nel genere femminile durante la normale pratica clinica. Per quanto riguarda l'età, i **pazienti nel braccio SGLT2i** sono statisticamente **più giovani** rispetto ai pazienti nel gruppo in terapia tradizionale, così come si era visto nella popolazione dello studio CANVAS (**65,5 anni vs 72,4 anni**), anche in questo caso forse per una certa prudenza nell'utilizzare SGLT2i nei soggetti più anziani, a causa della maggiore incidenza dei noti effetti collaterali (incremento delle infezioni genitali). La prudenza appare tuttavia eccessiva se consideriamo che solo il 4-6% dei pazienti trattati sviluppano un'infezione genitale, di cui meno dell'1% di grado severo, tanto da causare interruzione del trattamento.

Analizzando i dati relativi al **controllo glicemico**, notiamo come l'emoglobina glicata di partenza (7.9 vs 8% nei pazienti trattati) non rappresenti per la maggioranza dei diabetologi, un criterio di scelta particolarmente rilevante in questo contesto. Questa osservazione è coerente con il fatto che i benefici in termini di cardio protezione nello studio CANVAS (ad esempio ospedalizzazione per SCC) sembrano essere indipendenti dal livello di controllo glicemico di partenza.

Il **Canagliflozin** viene prescritto quasi sempre (87,3%) **in associazione a metformina** e molto frequentemente in associazione alla **terapia insulinica** (57%), sia basale sia intensiva. Questa scelta, in primo luogo, potrebbe essere conseguenza dei criteri di rimborsabilità AIFA, che limitano la prescrivibilità degli SGLT2i in associazione ad altri principi attivi. Tuttavia, fa riflettere la quota molto rilevante di pazienti trattati con l'associazione SGLT2-i/Insulina, dato che potrebbe dipendere dalla complessità della popolazione analizzata, così come dalla necessità di utilizzare l'insulina basale per ottenere un compenso glicemico adeguato oppure, la volontà del diabetologo di sfruttare l'effetto "insulin-sparing" degli SGLT2-inibitori in pazienti già in trattamento insulinico intensivo, associando canagliflozin invece di incrementare ulteriormente la posologia giornaliera.

La **valutazione del profilo di rischio cardiovascolare** e della **presenza di comorbidità** sembra avere un certo rilievo nella scelta di avviare o meno la terapia con Canagliflozin nei pazienti eleggibili. I soggetti eleggibili e trattati, come da criteri di inclusione nello studio CANVAS, presentano in effetti un profilo di rischio CV più severo: maggior prevalenza di abitudine al **fumo** ed **obesità**; peggiore controllo dell'**assetto lipidico** (basso HDL/trigliceridi più elevati); maggiore prevalenza di cardiopatia ischemica, pregresso **infarto del miocardio** e pregressa **rivascolarizzazione coronarica** endoluminale (non significativa invece la differenza per BPAC). L'atteggiamento più "prudente" nell'utilizzare il Canagliflozin nei soggetti con **arteriopatia** o **rivascolarizzazione periferica**, trova probabile giustificazione nella segnalazione da parte di FDA sul possibile incremento delle amputazioni agli arti inferiori (in prevalenza minori) nei soggetti trattati con Canagliflozin e compresi nello studio CANVAS (2).

Analogamente una certa "prudenza", anche se meno marcata, si è evidenziata nei pazienti con anamnesi positiva per pregresso **ictus ischemico o TIA**. Questo atteggiamento potrebbe essere conseguente agli iniziali timori della comunità scientifica (conseguenti ai risultati dell'EMPA-REG-OUTCOME) sul possibile incremento del rischio di sviluppare eventi cerebrovascolari a causa dell'emoconcentrazione indotta dal trattamento con SGLT2i. Vale la pena sottolineare che ad oggi tali timori si sono dimostrati sostanzialmente infondati dopo i risultati di diverse metanalisi (2-3) che hanno rassicurato la comunità scientifica.

La valutazione della **funzionalità renale** sembrerebbe essere un altro parametro tenuto in considerazione nella scelta di avviare o no la terapia con SGLT2i. I risultati sono tuttavia paradossali, in quanto i soggetti trattati con SGLT2i presentano mediamente **livelli di filtrato** più elevati (>80 ml/min) e ridotta presenza di **micro/macroalbuminuria** (49,6 vs 55,3%) rispetto ai non trattati. Queste osservazioni sono di difficile interpretazione, in particolar modo alla luce dei dati dello studio CREDENCE, che dimostrano il particolare beneficio dell'utilizzo di queste molecole nei soggetti con malattia renale cronica e proteinuria. La spiegazione più verosimile può essere banalmente ricondotta all'età media più giovane dei soggetti trattati (65,5 vs 72,4 anni), che può di per sé giustificare il migliore filtrato glomerulare in questo gruppo di pazienti.

La particolarità dei criteri di eleggibilità per lo studio CANVAS, che prevede di selezionare pazienti con **malattia cardiovascolare accertata**, "condiziona" l'analisi dei dati per quanto riguarda le terapie di associazione: i pazienti che assumono SGLT2i risultano trattati in modo significativa-

mente maggiore per dislipidemia, anti-aggregazione piastrinica, impiego di beta-bloccanti, ace inibitori e/o sartani. La ridotta quota di utilizzo di diuretici (33,3 vs 42,1% dei non trattati) potrebbe riflettere una diminuzione “prudenziale” della terapia diuretica in concomitanza con impiego di SGLT2i.

Valutando il possibile impatto sugli **eventi evitabili** in pazienti in trattamento con SGLT2i, possiamo notare come nel braccio trattato dello studio CANVAS vi sia una netta riduzione della mortalità per cause cardiovascolari (26,9 vs 31,5%), delle ospedalizzazioni (118,7 vs 131,1), della morte per tutte le cause (17,3 vs 19,5) e soprattutto un netto vantaggio in termini di funzione renale (progressione dell’albuminuria 89,4 vs 128,7) e dell’insufficienza renale terminale/morte per cause renali (5,5 vs 9,0).

I **pazienti degli Annali AMD** eleggibili e trattati con SGLT2i sono attualmente “solo” il 15% del totale. Se dovessimo calcolare, in un’ottica di “**ottimizzazione della real world**”, il possibile beneficio realizzabile con il trattamento di tutti i pazienti eleggibili (aggiungendo ai 10.949 trattati i restanti potenziali 62.093), potremmo ottenere per ogni anno 286 morti in meno per cause cardiovascolari; potremmo “risparmiare” 118 infarti miocardici non fatali, 106 ictus, 770 ospedalizzazioni, 137 morti per tutte le cause. Potremmo inoltre ridurre la progressione dell’albuminuria in 2440 pazienti e l’insufficienza renale terminale o la morte per cause renali in 217 diabetici.

Questi numeri rendono ragione di un possibile enorme risparmio (su decessi, riduzione dei costi sanitari diretti ed indiretti), se i diabetologi italiani riuscissero ad essere più “performanti” nell’applicazione delle attuali Linee guida per la terapia dei pazienti a rischio cardio-nefrovascolare.

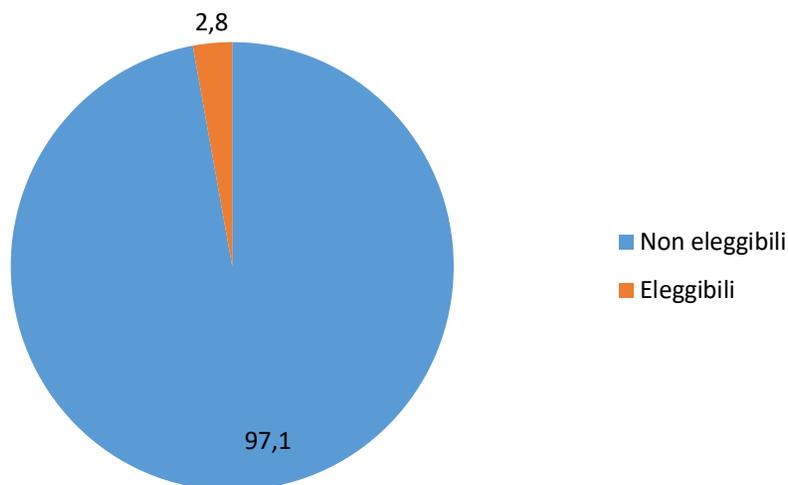
Note bibliografiche:

1. Nicolucci et Al. Adv Ther 2019 Oct;36(10):2895-2909.
2. David R Matthews et Al. Diabetologia 2019; 62 (6) 926-938
3. Man Guo et Al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2018 Vol 20-8 1977-1982

A cura di Elena Cimino, Andrea Da Porto, Andrea Michelli e Alberto Rocca

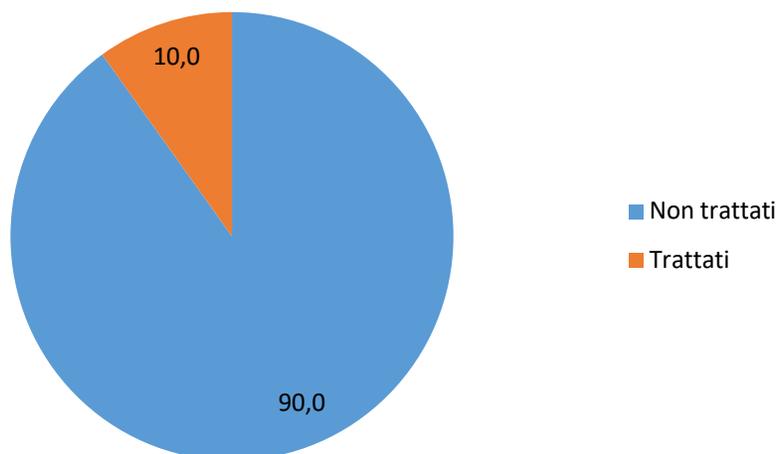
Studio CREDESCENCE

Soggetti eleggibili per lo studio CREDESCENCE



All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, e tutte le informazioni necessarie (76,9% del totale), il 2,8% soddisfa i criteri di eleggibilità dello studio CREDESCENCE.

Soggetti eleggibili per lo studio CREDESCENCE trattati con SGLT2i



All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio CREDESCENCE, solo il 10,0% risulta trattato con SGLT2i.

Caratteristiche dei pazienti eleggibili in base alla presenza di trattamento con SGLT2i:

Caratteristiche socio-demografiche e cliniche

		No SGLT2i	SGLT2i	p-value
N		9.361	1.036	
Sesso (%)	Donne	27,7	20,2	<0,0001
	Uomini	72,3	79,8	
Età (anni)		73,7±8,8	67,5±8,1	<0,0001

I soggetti eleggibili per lo studio CREDENCE trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano una età media significativamente più bassa ed una percentuale lievemente superiore di soggetti di sesso maschile.

Controllo glicemico e trattamento ipoglicemizzante

	No SGLT2i	SGLT2i	p-value
HbA1c (%)	7,8±1,0	8,0±1,1	<0,0001
Metformina (%)	59,4	85,2	<0,0001
Sulfaniluree (%)	19,0	3,4	<0,0001
Glinidi (%)	4,8	0,9	<0,0001
Glitazonici (%)	4,2	1,4	<0,0001
Acarbose (%)	3,3	1,2	0,0002
DPPIV-Inibitori (%)	26,8	0,1	<0,0001
GLP-1RA (%)	9,2	0,3	<0,0001
Insulina (%)	55,0	59,6	0,0053
Insulina basale (%)	50,6	57,3	<0,0001
Insulina rapida (%)	35,4	41,1	0,0003

I soggetti eleggibili per lo studio CREDENCE trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano differenze nei livelli medi di HbA1c statisticamente significativi, ma non clinicamente rilevanti (8,0% vs. 7,8%) e presentano differenze sostanziali negli schemi di trattamento ipoglicemizzante. In particolare, tra i trattati con SGLT2i è significativamente più elevata la percentuale di soggetti trattati con metformina e insulina, più bassa la quota trattata con secretagoghi e glitazonici.

Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare

		No SGLT2i	SGLT2i	p-value
Fumatori (%)		18,7	24,7	<0,0001
Body mass index (Kg/m²)		30,2±5,4	32,0±5,7	<0,0001
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	166,1±39,3	167,5±40,2	0,3012
	Colesterolo HDL	46,0±12,5	45,6±12,1	0,3314
	Colesterolo LDL	88,6±32,3	87,7±32,1	0,5039
	Trigliceridi	159,1±93,8	179,6±111,1	<0,0001
Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	143,3±19,6	141,9±20,0	0,0779
	Diastolica	77,4±9,9	78,4±10,0	0,0082

I soggetti eleggibili per lo studio CREDENCE trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano differenze clinicamente rilevanti in termini di profilo di rischio cardiovascolare, soprattutto per quanto riguarda il BMI (32,0 vs. 30,2 Kg/m²). Inoltre, i trattati sono più spesso fumatori e presentano livelli di trigliceridi meno soddisfacenti. Emergono invece differenze lievi in termini di pressione arteriosa diastolica, più elevata nei trattati con SGLT2i (78,4 vs. 77,4 mmHg).

Presenza di complicanze

		No SGLT2i	SGLT2i	p-value
Iperensione (%)		100,0	100,0	-
Funzionalità renale	Micro/macroalbuminuria (%)	100,0	100,0	-
	Filtrato glomerulare (ml/min*1,73 m ²)	57,9±16,7	68,5±13,5	<0,0001
Cardiopatía ischemica (%)		17,5	22,8	<0,0001
Scompenso cardiaco (%)		3,3	4,1	0,2099
Angina (%)		2,6	2,7	0,789
Infarto del miocardio (%)		12,0	16,5	<0,0001
Rivascolarizzazione coronarica (%)		3,3	3,0	0,5961
By-pass coronarico (%)		5,8	7,7	0,0123
Attacco ischemico transitorio (%)		2,7	1,9	0,1605
Ictus (%)		2,4	1,2	0,0114
Arteriopatia arti inferiori (%)		20,4	20,0	0,7544
Rivascolarizzazione periferica (%)		11,1	17,0	<0,0001
By-pass periferico (%)		1,0	1,0	0,8057

I soggetti eleggibili per lo studio CREDENCE trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano un profilo di funzionalità renale migliore in termini di filtrato glomerulare.

Inoltre si evidenzia tra i trattati rispetto ai non trattati una proporzione più elevata di soggetti con complicanze cardiovascolari e vascolari periferiche, mentre è lievemente più bassa la prevalenza di complicanze cerebrovascolari.

Terapie concomitanti

	No SGLT2i	SGLT2i	p-value
Ipolipemizzanti (%):	77,3	82,7	<0,0001
Statine (%)	72,5	77,2	0,0011
Fibrati (%)	4,0	6,7	<0,0001
Omega-3 (%)	11,2	13,3	0,039
Ezetimibe	11,8	14,9	0,0036
Antiipertensivi (%):	100,0	100,0	-
Diuretici (%)	53,7	46,1	<0,0001
Beta-bloccanti (%)	45,1	49,9	0,003
Calcio-antagonisti (%)	43,8	41,6	0,1782
ACE-Inibitori (%)	54,1	56,3	0,184
Sartani (%)	49,5	46,7	0,0876
ACE-Inibitori e/o sartani (%)	100,0	100,0	-
Antiaggreganti (%):	59,9	62,5	0,1023
Aspirina (%)	51,3	55,6	0,0083

I soggetti eleggibili per lo studio CREDENCE trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, assumono più spesso ipolipemizzanti, beta-bloccanti ed antiaggreganti e meno spesso diuretici.

Eventi evitabili in base al tasso di eventi dello studio

	Tasso di evento (x1000 pa)		N. pazienti eleggibili negli	Numero di eventi evitati	
	Tasso nel braccio rattato	Tasso nel braccio di controllo	Annali AMD e non trattati	Per anno in tutti i pazienti Annali AMD	Per 100.000 pazienti eleggibili
CREDESCENCE			9361		
Efficacy					
<i>Outcome primario composito</i>	43,2	61,2		168	1800
Raddoppio dei livelli di creatinina	20,7	33,8		123	1310
Malattia renale allo stadio terminale	20,4	29,4		84	900
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	13,6	22,2		81	860
Dialisi o trapianto renale	13,3	17,7		41	440
Morte per cause renali	0,3	0,9		6	60
Morte per cause cardiovascolari	19,0	24,4		51	540
<i>Outcome secondari</i>					
Morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco	31,5	45,4		130	1390
Morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus	38,7	48,7		94	1000
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco	15,7	25,3		90	960
Malattia renale allo stadio terminale, raddoppio dei livelli di creatinina, o morte per cause renali	27,0	40,4		125	1340
Morte per tutte le cause	29,0	35,0		56	600
Morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o angina instabile	49,4	66,9		164	1750
Malattia renale allo stadio terminale, morte per cause renali o morte per cause cardiovascolari	37,6	51,2		127	1360
Dialisi, trapianto renale o morte per cause renali	13,6	18,6		47	500

La tabella mostra i risultati principali di questa analisi.

Se tutti i pazienti eleggibili per lo studio CREDENCE fossero trattati con SGLT2i, applicando il tasso di eventi evidenziato nei trial al real-world, il beneficio cardio-renale imputabile al trattamento con Canagliflozin si tradurrebbe in un numero consistente di eventi evitati.

Applicando i tassi di evento dello studio CREDENCE, con gli SGLT2I verrebbero evitate ogni anno, per ogni 100.000 persone eleggibili:

- 1310 eventi per raddoppio dei livelli di creatinina
- 900 eventi per malattia renale allo stadio terminale
- 860 eventi per eGFR <15 ml/min/1,73 m²
- 440 dialisi o trapianti renali
- 60 morti per cause renali
- 540 morti per cause cardiovascolari
- 1390 morti cardiovascolari o ospedalizzazioni per scompenso cardiaco
- 1000 morti cardiovascolari, infarto del miocardio o ictus
- 960 ospedalizzazioni per scompenso cardiaco
- 1340 eventi per malattia renale allo stadio terminale, raddoppio dei livelli di creatinina, o morte per cause renali
- 600 morti per tutte le cause
- 1750 morti cardiovascolari, infarto del miocardio o ictus, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o angina instabile
- 1360 eventi per malattia renale allo stadio terminale, morte per cause renali o morte per cause cardiovascolari
- 500 dialisi, trapianti renali o morti per cause renali

Commenti allo studio CREDENCE

Da un totale di 473.740 soggetti con DM2 degli Annali AMD 2020, visti nell'anno indice 2018), 364.314 (76.9%) avevano tutte le informazioni necessarie per la valutazione della eleggibilità per lo studio CREDENCE. Di questi, il 75% avevano una HbA1c compresa tra 6,5-12% ed il 62,6% un eGFR tra 30 e 89 ml/min/1.73m²; il 7.49% era macroalbuminurico (ACR 300-5000 mg/gr). Considerando anche gli altri criteri di inclusione, solo **10.397 pazienti, dei 364.314 DM2** con tutte le informazioni disponibili erano eleggibili al CREDENCE (pari al 2,8% della popolazione Annali AMD con DM2 valutabili per lo studio Credence). Di questi pazienti **solo 1.036 (10%)** risultavano trattati con SGLT2i. Questa percentuale così bassa è giustificata solo in parte dalle limitazioni prescrittive regionali, oltre che dalla presenza di pazienti con un eGFR <60 ml/min/1.73m² (nel CREDENCE erano pari al 60%). Ricordiamo che lo studio CREDENCE ha arruolato pazienti con eGFR fino a 30 ml/min/1.73m².

La prima osservazione è che i criteri di eleggibilità dello studio CREDENCE individuando pazienti con macroalbuminuria, selezionano una popolazione abbastanza ristretta di pazienti con DM2. La percentuale di pazienti con DM2 e macroalbuminuria descritta in casistiche nazionali ed internazionali è intorno al 5-7% ed è simile a quella che ritroviamo nei nostri Annali (7,49%).

La popolazione degli ANNALI AMD eleggibile, differisce da quella arruolata nello studio CRE-DENCE per la minor prevalenza di scompenso cardiaco (4,1% vs 14,8%), di malattia cerebrovascolare (3,1%, Tia + Ictus vs 15,9%) e cardiopatia ischemica (22,8% vs 29,8%). Questa discrepanza potrebbe dipendere da una non completa registrazione degli eventi nella cartella informatizzata della diabetologia, ma anche dai criteri di eleggibilità del Credence che, selezionando pazienti con macroalbuminuria, inevitabilmente ha incluso pazienti con un più elevato tasso di complicanze cardio-vascolari.

Un'analisi interessante è il confronto, nel gruppo dei pazienti eleggibili, tra i pazienti non trattati con SGLT2i con quelli trattati che, ricordiamo, sono pari al 10% della popolazione eleggibile. Innanzitutto si nota che i pazienti trattati sono più giovani, e le donne sono meno rappresentate. Questo dato fa emergere un possibile timore nell'utilizzo di questa classe di farmaci nelle donne, per un rischio maggiore di infezioni genitali, e nei pazienti con età più avanzata per il rischio di comparsa di eventi avversi.

Da questo confronto emerge inoltre una modesta differenza di HbA1c, statisticamente significativa grazie a grandi numeri ma non clinicamente, più elevata nei pazienti che non assumono SGLT2i.

Dato rilevante – da tenere sotto controllo con attenzione - invece è che pazienti con danno renale manifesto (i.e. sono tutti macroalbuminurici) che non assumono SGLT2i, utilizzano per il 19% sulfoniluree ed il 4,8% glinidi, con rischio elevato di ipoglicemia. Tuttavia ricordiamo che nello studio CRE-DENCE ben il 28,8% dei pz assumeva sulfoniluree.

Inoltre, nel gruppo non trattato con SGLT2i si nota un maggior utilizzo di DPPIV-I e di GLP1-RA, i primi con basso impatto (seppur presente) sull'albuminuria, i secondi invece con indicazione all'utilizzo, seppure come seconda scelta, nei pazienti con danno renale (ADA-EASD algorithm, 2020).

I pazienti in trattamento con SGLT2i hanno valori di pressione sistolica più bassa, come atteso.

Nei pazienti degli ANNALI eleggibili e trattati con SGLT2I, sono più rappresentati soggetti con malattia coronarica, mentre non vi è differenza per quanto riguarda i pazienti con scompenso cardiaco. E' utile ricordare a questo proposito che lo scompenso cardiaco è un'indicazione specifica per l'utilizzo di questa classe di farmaci, soprattutto in pazienti con nefropatia.

Infine, per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci antipertensivi, mentre la presenza dei farmaci bloccanti il sistema renina angiotensina era presente nel **100% dei pazienti (come da criterio di eleggibilità)**, i pazienti in trattamento con SGLT2i assumevano meno diuretici, anche se in modo modesto, analogamente allo studio CRE-DENCE (46,1% vs 46,7%), in considerazione probabilmente dell'effetto diuretico proprio di questa classe di farmaci.

Eventi evitabili

Un'analisi di estrema importanza clinica e di grande interesse, a nostro parere è quella che ha valutato il **numero di eventi evitabili** in base al tasso di eventi dello studio, se tutti i pazienti eleggibili fossero stati trattati con SGLT2i. Da questa analisi emerge come ben 1800 pazienti eleggibili su 100.000 avrebbero evitato il raddoppio della creatininemia, che corrisponde ad una perdita di filtrato glomerulare pari al 57%. Ancor di più sarebbe stato il **risparmio di insufficienza renale terminale**, che necessita di dialisi o trapianto renale. In questo caso sarebbero 900 per 100.000 gli eventi risparmiati. Ma si otterrebbero anche meno casi di morte per causa renale o cardiovascolare grazie all'utilizzo degli SGLT2i.

Come già detto solo il 10% dei soggetti potenzialmente eleggibili per lo studio CREDENCE è stato trattato con un inibitore degli SGLT2 e volendo cercare le ragioni potremmo pensare alla limitazione del suo utilizzo nella nefropatia diabetica, fino alle evidenze maturate proprio con questo Studio, o al timore di effetti collaterali.

A proposito di utilizzo del Canagliflozin nella nefropatia diabetica, nell'analisi per sottogruppi i benefici erano presenti indipendentemente dai livelli di eGFR o albuminuria. Grazie a questi risultati **EMA ha recentemente autorizzato la possibilità di iniziare il trattamento con Canagliflozin 100 mg in pazienti con eGFR tra 60 e 45 ml/min/1,73 m²** ed inoltre i pazienti con DM2 con albuminuria ed eGFR ≥ 30 mL/ min/1,73 m² possono ora iniziare il trattamento con canagliflozin 100 mg e continuare fino alla dialisi o al trapianto renale.

In conclusione quindi lo studio CREDENCE, che è stato il primo trial randomizzato controllato che ha indagato - in una popolazione affetta da DM2 e nefropatia conclamata - un **endpoint primario renale** (gli *endpoint* cardiovascolari erano in questo caso secondari), dimostra **la grande utilità degli SGLT2i in questi pazienti** in termini di risparmio di eventi renali avanzati (**ESRD o morte per cause renali**), oltre che di eventi cardiovascolari (*endpoint* secondari) in un gruppo di pazienti che sappiamo essere ad altissimo rischio Cardio-Vascolare.

A cura di Salvatore De Cosmo, Cesare Miranda, Pamela Piscitelli, Franco Tuccinardi

Discussione e conclusioni

Entrambi gli studi con il Canagliflozin (**CANVAS e CREDENCE**), trasferiti nel real world dei pazienti seguiti nei servizi di diabetologia italiani, evidenziano un sottoutilizzo degli SGLT2i, rispetto alle indicazioni e alle possibilità ed opportunità. A fronte di un quarto di pazienti con DM2 eleggibili (73.042, 27%) per il CANVAS solo il 15% assume realmente un farmaco di questa classe, e a fronte di un 2,8 % di pazienti eleggibili al Credence, pari a poco più di 10397 pazienti, solo il 10 % è trattato con SGLT2i.

Queste popolazioni in trattamento con SGLT2i sono più giovani rispetto agli studi di confronto, sono rappresentate per 2/3 da uomini, ed hanno più complicanze cardiovascolari, soprattutto cardiache, meno cerebrovascolari.

Le ragioni del sottoutilizzo può essere solo in parte spiegato dai vincoli dei piani terapeutici e dalle restrizioni delle singole regioni: sembra esserci un timore dei diabetologi nel trattare le donne, ritenute più a rischio di infezioni genitali, e la popolazione anziana, come se si ritenessero meno utili nelle età più avanzate. La propensione prescrittiva inoltre è soprattutto concentrata sui pazienti in prevenzione secondaria, e molto meno nei pazienti ad alto rischio cardio-vascolare, ma che non hanno avuto eventi.

Lo *studio Credence* ha consolidato l'evidenza della protezione renale di questi farmaci, con riduzione importante di eventi hard, come la morte cardiovascolare e renale, e ad alto costo sanitario, come la dialisi, il renal end stage ed il peggioramento della funzione renale, oltre che la qualità di vita dei pazienti.

È evidente che la comunità diabetologica italiana, dovrà concentrarsi sul superamento della **inerzia terapeutica**, verosimilmente accentuatasi in questo periodo di pandemia da Covid_19, durante il quale i pazienti non si sono recati in ambulatorio diabetologico, ma sono stati contattati al telefono. Ed è evidente che – a distanza – è più complicato cambiare una terapia al paziente, anche se orale, e soprattutto iniziare farmaci nuovi, che richiedono il piano terapeutico. Anche questi aspetti organizzativi e logistici dovranno trovare soluzioni idonee, sicuramente implementando la informatizzazione, la distribuzione per conto dei farmaci nelle farmacie pubbliche, con la possibilità di invio informatizzato sia del PT che della ricetta dematerializzata.

A cura di Salvatore De Cosmo e Valeria Manicardi

Riferimenti bibliografici

- Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D., Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D., Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch., for the CANVAS Program Collaborative Group, **Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes**, N Engl J Med 2017;377:644-57.
- V. Perkovic, M.J. Jardine, B. Neal, S. Bompont, H.J.L. Heerspink, D.M. Charytan, R. Edwards, R. Agarwal, G. Bakris, S. Bull, C.P. Cannon, G. Capuano, P.-L. Chu, D. de Zeeuw, T. Greene, A. Levin, C. Pollock, D.C. Wheeler, Y. Yavin, H. Zhang, B. Zinman, G. Meininger, B.M. Brenner, and K.W. Mahaffey, for the CREDENCE Trial Investigators, **Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy**, N Engl J Med 2019; 380:2295-2306.

Appendice

CANVAS

(CANAGLIFLOZIN AND CARDIOVASCULAR AND RENAL EVENTS IN TYPE 2 DIABETES)

Background

Canagliflozin è un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio 2 che riduce la glicemia, la pressione arteriosa, il peso corporeo e l'albuminuria nelle persone con diabete. Lo studio CANVAS ha valutato gli effetti del trattamento con canagliflozin su esiti cardiovascolari, renali e di sicurezza.

Metodi

Il programma CANVAS ha integrato i dati di due studi che hanno coinvolto un totale di 10.142 partecipanti con diabete di tipo 2 e alto rischio cardiovascolare. I partecipanti a CANVAS sono stati assegnati in modo randomizzato in un rapporto 1: 1: 1 a ricevere canagliflozin a una dose di 300 mg, canagliflozin a una dose di 100 mg o placebo corrispondente, e i partecipanti a CANVAS-R sono stati assegnati in modo randomizzato con rapporto 1: 1 a ricevere canagliflozin, somministrato a una dose iniziale di 100 mg al giorno con un aumento facoltativo a 300 mg a partire dalla settimana 13 o placebo corrispondente. I partecipanti sono stati seguiti per una media di 188,2 settimane. L'endpoint primario era un composito di morte da cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale.

Risultati

L'età media dei partecipanti era di 63,3 anni, il 35,8% erano donne, la durata media del diabete era di 13,5 anni e il 65,6% aveva una storia di malattie cardiovascolari. Il rischio dell'endpoint primario è risultato del 14% inferiore con canagliflozin rispetto al placebo (si è verificato in 26,9 vs. 31,5 partecipanti per 1000 pazienti-anno; hazard ratio di 0,86; Intervallo di confidenza al 95% [IC] da 0,75 a 0,97; $P < 0,001$ per non inferiorità; $P = 0,02$ per superiorità). Sebbene sulla base della sequenza di test di ipotesi prespecificata gli esiti renali non siano considerati statisticamente significativi, i risultati hanno mostrato un possibile beneficio di canagliflozin rispetto alla progressione di albuminuria (riduzione del 27%; hazard ratio di 0,73; IC 95%, da 0,67 a 0,79) e all'endpoint composito comprendente una riduzione persistente del 40% del filtrato glomerulare, la necessità di terapia sostitutiva renale o la morte per cause renali (riduzione del 40%; hazard ratio di 0,60; IC 95% da 0,47 a 0,77). Le reazioni avverse erano coerenti con i rischi precedentemente riportati associati a canagliflozin, ad eccezione di un aumento del rischio di amputazione (6,3 contro 3,4 partecipanti per 1000 anni-paziente; hazard ratio di 1,97; IC 95% 1,41-2,75); le amputazioni erano principalmente a livello dell'alluce o del metatarso.

Conclusioni

In due studi condotti su pazienti con diabete di tipo 2 e con rischio elevato di malattie cardiovascolari, i pazienti trattati con canagliflozin avevano un rischio inferiore di eventi cardiovascolari rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo, ma un rischio maggiore di amputazione, principalmente a livello dell'alluce o del metatarso.

CREDESCENCE (CANAGLIFLOZIN AND RENAL OUTCOMES IN TYPE 2 DIABETES AND NEPHROPATHY)

Background

Il diabete mellito di tipo 2 è la principale causa di insufficienza renale in tutto il mondo, ma sono disponibili pochi trattamenti efficaci a lungo termine. Negli studi cardiovascolari sugli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2), i risultati esplorativi hanno suggerito che tali farmaci possono migliorare gli esiti renali nei pazienti con diabete di tipo 2.

Metodi

In questo studio randomizzato in doppio cieco, pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica albuminurica sono stati assegnati a ricevere canagliflozin, un inibitore SGLT2 orale, alla dose di 100 mg al giorno o placebo. Tutti i pazienti avevano un filtrato glomerulare (GFR) da 30 a <90 ml al minuto per 1,73 m² e albuminuria (rapporto tra albumina e creatinina da > 300 a 5000 mg/gr) e sono stati trattati con bloccante del sistema renina-angiotensina. L'endpoint primario era un composito di malattia renale allo stadio terminale (dialisi, trapianto o GFR stabilmente al di sotto di 15 ml al minuto per 1,73 m²), un raddoppio del livello di creatinina sierica o morte per cause renali o cardiovascolari.

Risultati

Lo studio è stato interrotto precocemente dopo un'analisi intermedia pianificata su raccomandazione del Data and Safety Monitoring Committee. A quel tempo, 4401 pazienti erano stati randomizzati, con un follow-up mediano di 2,62 anni. Il rischio relativo dell'outcome primario era del 30% inferiore nel gruppo canagliflozin rispetto al gruppo placebo, con tassi di eventi rispettivamente di 43,2 e 61,2 per 1000 anni-paziente (hazard ratio di 0,70; intervalli di confidenza [IC] al 95% da 0,59 a 0,82; P = 0,00001). Il rischio relativo dell'endpoint composito renale comprendente malattia renale allo stadio terminale, raddoppio del livello di creatinina o morte per cause renali era inferiore del 34% (hazard ratio di 0,66; IC 95%, da 0,53 a 0,81; P <0,001) e il rischio relativo di malattia renale allo stadio terminale era inferiore del 32% (hazard ratio 0,68; IC 95%, da 0,54 a 0,86; P = 0,002). Il gruppo canagliflozin aveva anche un minor rischio di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus (hazard ratio di 0,80; IC 95%, 0,67-0,95; P = 0,01) e di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (hazard ratio di 0,61; IC 95%, Da 0,47 a 0,80; P <0,001). Non c'erano differenze significative nei tassi di amputazione o frattura.

Conclusioni

In pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale, il rischio di insufficienza renale ed eventi cardiovascolari era inferiore nel gruppo canagliflozin rispetto al gruppo placebo a un follow-up mediano di 2,62 anni.

FINITO DI STAMPARE NEL MESE DI DICEMBRE MMXX
DA OFFICINE GRAFICHE FRANCESCO GIANNINI & FIGLI S.P.A. - NAPOLI



PER CONTO DELLE EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI 1908 S.R.L.



