

# SGLT-2 remmers bij chronische nierschade



Haagse Zorg  
14 maart 2022

**Mirjam Timmerman, huisarts en kaderarts Diabetes Mellitus**

**Bert Storm, ziekenhuisapotheker HAGA**

**Marc Groeneveld, internist-nefroloog HMC**

Haags symposium



# Disclosure belangen sprekers

|  |      |
|--|------|
| Potentiële belangenverstrengeling                          | Geen |
| Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven | Geen |

Arts-en Zorg

hadoks  
academie  
scholing voor  
huisartsenzorg  
*Voer huisartsenzorg die altijd slimmer kan*

HagaZiekenhuis

H+  
MC

S H G  
GROEP

Haags symposium



# Programma

- Inleiding
- Interactieve casuïstiek
- Theoretische en praktische kwesties
- Take home messages

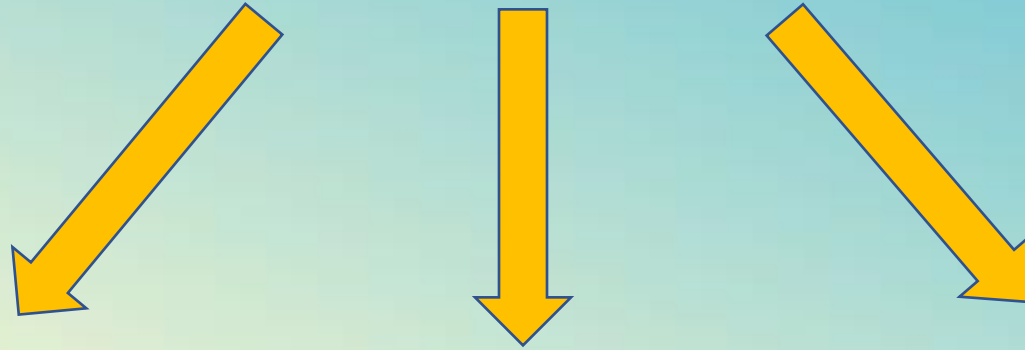
Haags symposium



# Inleiding

- Nieuwe onderzoeken laten zien dat bij bepaalde groepen patiënten met een zeer hoog risico een SGLT2-remmer een meerwaarde heeft met betrekking tot het voorkomen van (nieuwe) HVZ
- Het stappenplan in de NHG standaard Diabetes Mellitus is om deze reden herzien
- Bij deze patiënten is de keuze van de behandeling in eerste instantie bepaald door verlagen van het risico
- Verschillende stappenplannen per patiëntengroep

De nieuwe NHG standaard DM, bij welke patiënten moet het anders?



Ischemische hart-  
en  
vaatziekten

Hartfalen

Nierschade

Bij patiënten zonder dit verhoogde risico blijft het stappenplan van de NHG standaard DM zoals het was!

Haags symposium

**Tabel 2. NNT per 5 jaar (SGLT-2-remmers vs. placebo) per diabetes type 2 risicocategorie**

| Baseline risico* | NNT per eindpunt             |                              |                            |                      |           |                                    |
|------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------|-----------|------------------------------------|
|                  | Mortaliteit ongeacht oorzaak | Cardiovasculaire mortaliteit | Niet-fataal myocardinfarct | Niet-fatale beroerte | Nierfalen | Ziekenhuisopname vanwege hartfalen |
| Zeer laag        | 200                          | 500                          | 250                        | ..**                 | 1000      | 500                                |
| Laag             | 67                           | 143                          | 143                        | -1000***             | 334       | 112                                |
| Gemiddeld        | 40                           | 84                           | 77                         | -1000***             | 167       | 44                                 |
| Hoog             | 30                           | 63                           | 72                         | -1000***             | 40        | 35                                 |
| Zeer hoog        | 21                           | 42                           | 48                         | -500***              | 27        | 18                                 |

\* zeer laag = geen of minder dan 3 cardiovasculaire risicofactoren; laag = 3 of meer cardiovasculaire risicofactoren; gemiddeld = cardiovasculaire aandoening; hoog = chronische nierziekte (afgenomen glomerulaire filtratiesnelheid of macro-albuminurie); zeer hoog = cardiovasculaire aandoening en chronische nierziekte

\*\* geschatte absolute risicoreductie 0

\*\*\* verhoogd in plaats van een verlaagd risico: getal geeft eigenlijk het number needed to harm weer in plaats van het number needed to treat

## Haags symposium

# Casus mevrouw Goedmans 71 jaar

- Sinds 2014 DM
- Roken: nee
- Geen HVZ, geen DRP, SIMS 0
- Medicatie:
  - Nifedipine 2dd60mg
  - Perindopril/indapamide 8/2,5mg
  - Nebivolol 1dd5mg
  - Rosuvastatine 1dd20mg

# Mw Goedmans 71 jaar

- Recente controle
- Het gaat goed, doet aan fitness en yoga, geen klachten
- BMI 25,3
- RR 140/90
- Ngluc 8,7 HbA1C 56
- eGFR 39 Alb/creat ratio 16,5
- LDL 2,1



# Vraag 1

Hoe schat u haar cardiovasculair/ renaal risico in?

| Nierfunctie [eGFR in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] |                             |       | Albuminuriestadia [albumine-creatinineratio in mg/mmol] |                        |                          |
|---|-----------------------------|-------|---|------------------------|--------------------------|
| Stadium   | Beschrijving                |       | A1  | A2                     | A3                       |
|   |                             |       | Normaal<br>< 3  | Matig verhoogd<br>3-30 | Ernstig verhoogd<br>> 30 |
| G1  | Normaal of hoog             | ≥ 90  | Geen CNS <sup>1</sup>                                   | Mild verhoogd risico   | Matig verhoogd risico    |
| G2  | Mild afgenomen              | 60-89 | Geen CNS <sup>1</sup>                                   | Mild verhoogd risico   | Matig verhoogd risico    |
| G3a   | Mild tot matig afgenomen    | 45-59 | Mild verhoogd risico                                    | Matig verhoogd risico  | Sterk verhoogd risico    |
| G3b   | Matig tot ernstig afgenomen | 30-44 | Matig verhoogd risico                                   | Sterk verhoogd risico  | Sterk verhoogd risico    |
| G4  | Ernstig afgenomen           | 15-29 | Sterk verhoogd risico                                   | Sterk verhoogd risico  | Sterk verhoogd risico    |
| G5  | Nierfalen                   | < 15  | Sterk verhoogd risico                                   | Sterk verhoogd risico  | Sterk verhoogd risico    |

eGFR 39  
alb/kreat 16,5

Risicocategorieën: ■ Geen CNS<sup>1</sup> ■ Mild verhoogd risico ■ Matig verhoogd risico ■ Sterk verhoogd risico

Tabel 1 Stadiëring van chronische nierschade op basis van eGFR en albumine-creatinineratio en daaraan gekoppelde risicoschatting op cardiovasculaire schade, progressie van nierschade en mortaliteit.

# Hoog risico groep Chronische Nierschade

- eGFR 30-44 ml/min per 1,73m<sup>2</sup> zonder albuminurie
- eGFR 45-59 ml/min per 1,73m<sup>2</sup> met matig verhoogde albuminurie (ACR > 3 mg/mmol)
- eGFR meer dan of gelijk aan 60 ml/min per 1,73m<sup>2</sup> met ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol).

## Vraag 2

Wat zijn uw overwegingen ten aanzien van de diabetes regulatie?

# Stappenplan behandeling 'nieuwe diabetes patiënt'

Is er een zeer verhoogd risico?  
(HVZ, HFrEF, CNS)

Nee => beleid volgens laag risico stappenplan

Ja

HbA1C >53

Nee

Start met leefstijladviezen

Ja

Stap 1. SGLT2-remmer (indien CI : GLP1-ra) + leefstijladviezen

SGLT2-r en HbA1c nog > individuele streefwaarde?

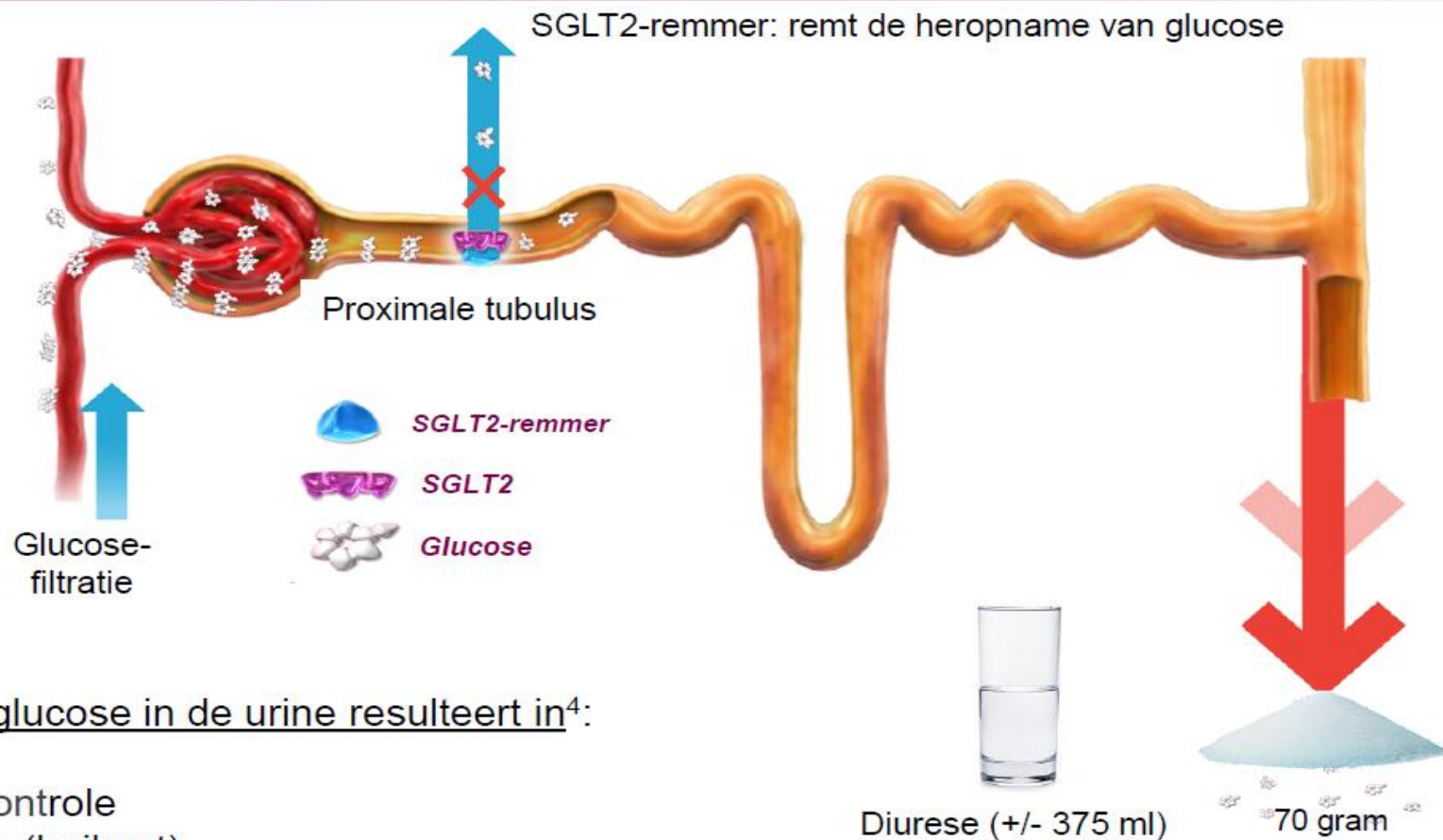
Stap 2. Toevoeging metformine

Stap 3. Toevoeging GLP1-ra

# Vraag 3

Wat doet een SGLT-2 remmer metabool en hoe beïnvloedt het de diabetes regulatie?

# Werkingsmechanisme SGLT2-remmers<sup>1-4</sup>

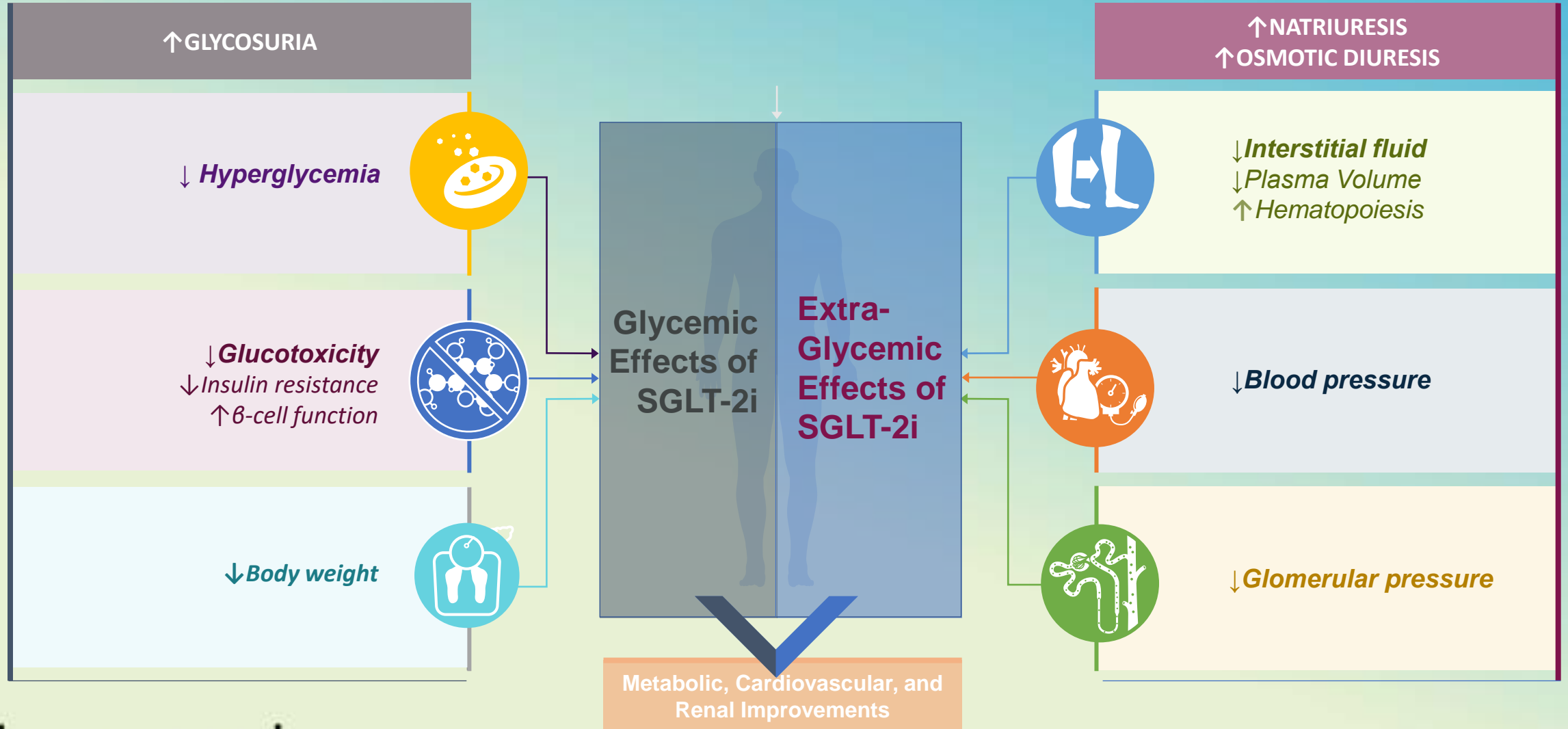


Uitscheiding van glucose in de urine resulteert in<sup>4</sup>:

1. Bloedglucosecontrole
2. Gewichtsverlies (buikvet)
3. Bloeddrukdaling

1. Wright EM. Am J Physiol Renal Physiol 2001;280:F10-18; 2. Lee YJ, et al. Kidney Int Suppl 2007;106:S27-35. 3. Hummel CS, et al. Am J Physiol Cell Physiol 2011;300:C14-21. 4. Inzucchi, et al. Diabetes Vasc Dis Res 2015;12(2):90-100

# Key Physiological Effects of SGLT-2 Inhibition





# Effecten op korte termijn SGLT-2 remmer

- Daling HbA1c (6-9 mmol/l)
- Daling gewicht (1-2kg)
- Lichte daling SBD stijging HDL
- Geen hypoglykemie

# Vraag 4

Welke ideeën heeft u over het behandelen van de albuminurie?

# Antwoord 4

- Patiënte heeft al 4 middelen voor hypertensie waaronder een RAAS-remmer met diureticum
- Tensie 140/90 rand verhoogd gezien a/c
- SGLT-2remmer gaat deze allebei verminderen dus effect daarvan afwachten

# Vraag 5

Hoe gaat u de patiënt behandelen en met welke dosis?

# Antwoord 5

| Generieke naam | Specialité | Dosering                 | Prijs per DDD | Min eGFR    |
|----------------|------------|--------------------------|---------------|-------------|
| Canagliflozine | Invokana   | 1dd 100mg →<br>1dd 300mg | € 1,89        | > 30 ml/min |
| Dapagliflozine | Forxiga    | 1dd 10mg                 | € 1,45        | > 25 ml/min |
| Empagliflozine | Jardiance  | 1dd 10mg →<br>1dd 25mg   | € 1,47        | > 45 ml/min |
| Ertugliflozine | Steglatro  | 1dd 5mg →<br>1dd 15mg    | € 1,67        | > 45 ml/min |

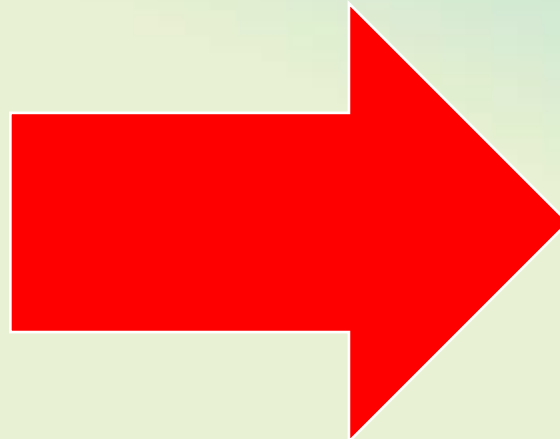
# Vraag 6

Welke contra-indicaties zijn er en wat vertelt u over de mogelijke complicaties?

# Bijwerkingen SGLT-2 remmer

- Schimmelinfecties (vrouw èn man)
- Urineweginfecties (zelden)
- Zeer zelden: gangreen van Fournier
- Amputaties; heel laag risico, geen causaal verband
- Diabetische ketoacidose: ernstig maar zeer zelden

- KH beperkt dieet
- Operatie
- Dehydratie
- Acute aandoening
- Alcohol misbruik



- Misselijk, braken
- Buikpijn
- Dorst
- Moeite met ademen
- Verward
- Moe, slaperig

# Contra-indicaties

- eGFR < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- Diabetes type 1
- Alcoholisme
- Ondervoeding
- Symptomatisch Perifeer Arterieel Vaatlijden
- Voetulcus
- Recidiverende genitale infecties
- Ketogeen dieet
- Intermitterend vasten





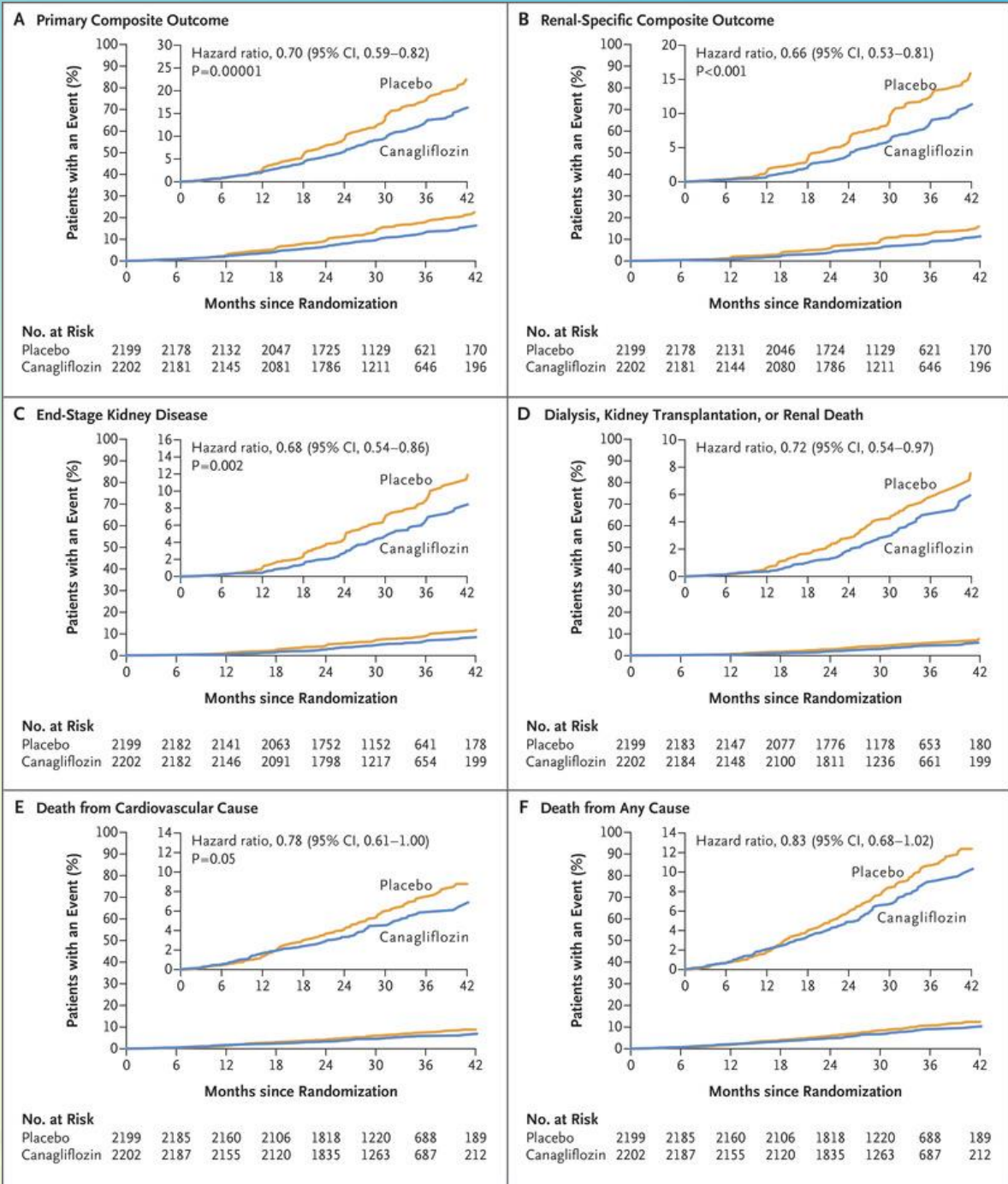
# DECLARE confirms the well-established safety profile of dapagliflozin in a broad CV risk population

| Adverse Events<br>(in T2D patients with CV risk) | DAPA 10mg<br>(N=8,574) | Placebo<br>(N=8,569) |
|--|------------------------|----------------------|
| Amputations, %                                   | 1.4%                   | 1.3%                 |
| DKA (adjudicated), %                             | 0.3%                   | 0.1%                 |
| Fractures, %                                     | 5.3%                   | 5.1%                 |
| Malignancies,%:                                  |                        |                      |
| • Overall malignancies                           | 5.6%                   | 5.7%                 |
| • Bladder cancer (adjudicated)                   | 0.3%                   | 0.5%                 |
| • Breast cancer (adjudicated)                    | 0.4%                   | 0.4%                 |
| Volume Depletion, %                              | 2.5%                   | 2.4%                 |
| Acute Kidney Injury, %                           | 1.5%                   | 2.0%                 |
| Genital Infections, %                            | 0.9%                   | 0.1%                 |
| UTI's, %   | 1.5%                   | 1.6%                 |
| Fournier's Gangrene <sup>a</sup> , (N)           | 1                      | 5                    |
| Major hypoglycemia, %                            | 0.7%                   | 1.0%                 |

# Effecten op langere termijn SGLT-2 remmer

- Minder mortaliteit
- Minder hart-en vaatmorbidity en sterfte
- Minder nierschade
- Minder opnames voor hartfalen

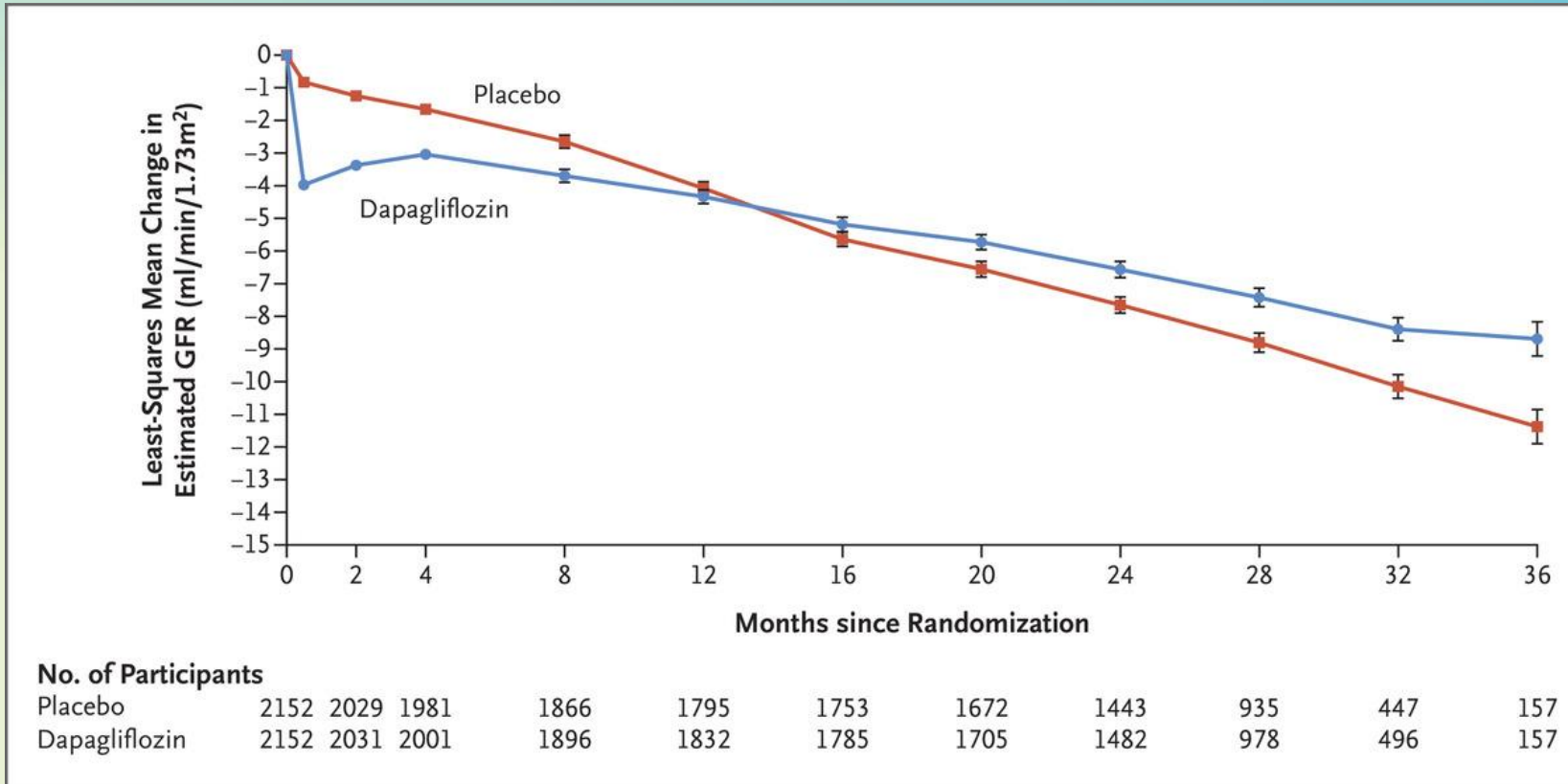
# Credence trial



# Vraag 7

Hoe gaat u de patiënt vervolgen?

# Change from Baseline in Estimated GFR.



# SGLT-2 remmers

- Controle hydratiestatus/ tensie
- Kreatinine sprong zoals bij ACE-remmers (na 3 weken)
- Waarschuwen en controleren op indicatie op keto-acidose en schimmelinfecties
- Evt verlagen of staken SU/ insuline

## Vraag 8

Wanneer kiest u voor een GLP-agonist en wanneer voor een SGLT-2 remmer bij een patiënt met diabetes en CNS???

# GLP-agonist

- Verminderen ook de proteïnurie met ca 30-40%
- Effect op renale eindpunten minder duidelijk (wel bij dulaglitide)
- Kunnen wel bij eGFR<30 gebruikt worden

## **Dus:**

- Bij eGFR >30 en zeker >45 en bij (forse) proteïnurie heeft SGLT-2 inhibitor de voorkeur
- Bij eGFR <30 of eGFR>30 en adipeus (BMI>30-35) zonder proteïnurie GLP-agonist






## Vraag 9

Hoe zit het met vergoeding bij het gebruik bij een DM patiënt?



# Vergoedingsoverzicht Forxiga® (dapagliflozine) november 2021<sup>1,2</sup>

**HFrEF:** GVS-vergoeding is onafhankelijk van co-medicatie en co-morbiditeit. **CNS:** GVS-vergoeding in combinatie met HFrEF of DM2 (afhankelijk van eGFR en ACR). **DM2:** GVS-vergoeding voor DM2 is afhankelijk van de co-medicatie en co-morbiditeit. In het overzicht hieronder is aangegeven wanneer een artsverklaring (AV) van ZVN nodig is. Een artsverklaring dient per patiënt éénmalig te worden ingevuld en is 3 jaar geldig.<sup>3</sup>

|   | CO-MORBIDITEIT                 | CO-MEDICATIE   | REGISTRATIE | VERGOEDING/AV |
|---|--------------------------------|--|-------------|---------------|
| <br><b>HFrEF</b> | -                              | Onafhankelijk van co-medicatie   | ✓           | ✓ AV          |
|   | DM2                            | Onafhankelijk van co-medicatie   | ✓           | ✓ AV          |
|   | CNS                            | Onafhankelijk van co-medicatie   | ✓           | ✓ AV          |
| <br><b>CNS</b>   | -                              | Onafhankelijk van co-medicatie   | ✓           |               |
|   | DM2                            | Metformine en/of SU  | ✓           | ✓             |
|   |                                | Monotherapie of andere glucoseverlagende medicatie<br>eGFR 30-44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> zonder albuminurie of eGFR 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> en ACR >3 mg/mmol of<br>eGFR ≥60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> en ACR >30 mg/mmol | ✓           | ✓ AV          |
|   |                                | Monotherapie of andere glucoseverlagende medicatie<br>Andere CNS-classificatie dan hierboven   | ✓           |               |
| HFrEF   | Onafhankelijk van co-medicatie | ✓  | ✓ AV        |               |
| <br><b>DM2</b>  | -                              | Metformine en/of SU  | ✓           | ✓             |
|   |                                | Monotherapie of andere glucoseverlagende medicatie   | ✓           |               |
|   | eCVD                           | Onafhankelijk van co-medicatie   | ✓           | ✓ AV          |
|   | HFrEF                          | Onafhankelijk van co-medicatie   | ✓           | ✓ AV          |
|   | CNS                            | Onafhankelijk van co-medicatie (zie voor aanvullende vergoedingvoorwaarden tabel CNS)  | ✓           | ✓ AV          |

AV = artsverklaring [www.zinformatie.nl/formulieren/documenten?folderid=338591791&title=Dapagliflozine](http://www.zinformatie.nl/formulieren/documenten?folderid=338591791&title=Dapagliflozine); DM2 = diabetes mellitus type 2; HFrEF = hartfalen (NYHA II-IV) met verminderde ejectiefraction (<40%); CNS = chronische nierschade; eCVD = eerder bewezen hart- en vaatziekten.

Dit document is opgesteld in november 2021 o.b.v. de toen beschikbare informatie en op verzoek van de arts, apotheker of voorschrijver/bevoegde verpleegkundige gedeeld. De meest actuele en complete informatie over vergoeding en indicatstelling, is te vinden op [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl) en/of in de SmPC van Forxiga.

Referenties: 1. SmPC Forxiga; 2. Farmacotherapeutisch Kompas; 3. <https://www.zinformatie.nl>

NL-8216 – 03/11/2023

Direct naar de  
artsverklaring van  
Zorgverzekeraars  
Nederland





Advies

krachten en kan een vroegtijdige mortaliteit en de kans op ziekenhuisopname door hartfalen verminderen. De behandeling van hartfalen met behouden ejectiefactie (HFpEF) is vooral symptomatisch; geef bij tekenen van overvulling een lisdiureticum en behandel eventuele cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire comorbiditeit.

Voor dit geneesmiddel is geen advies vastgesteld over de plaats in de medicamenteuze behandeling van [chronische nierschade](#).

Aan de vergoeding van dapagliflozine zijn voorwaarden verbonden, zie [Regeling zorgverzekering, bijlage 2](#).

Farmacotherapeutisch rapport 2018 SGLT2-remmers dapagliflozine Forxiga® DM2 niet gereguleerd met basaalbolus insuline (pdf)

Farmacotherapeutisch rapport 2021 dapagliflozine Forxiga® bij volwassenen met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefactie (pdf)

Farmacotherapeutisch rapport 2021 SGLT2-remmers dapagliflozine Forxiga® bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten (pdf)

Inhoudsopgave

- > Samenstelling
- > **Advies**
- > Indicaties
- > Dosering
- > Bijwerkingen
- > Interacties
- > Zwangerschap
- > Lactatie
- > Contra-indicaties
- > Waarschuwingen en voorzorgen
- > Overdosering
- > Eigenschappen
- > Groepsinformatie
- > Kosten
- > Zie ook

# Casus 2<sup>e</sup> lijn

Expat uit India, 47 jaar

- VG: 2019 Obstipatie; flankpijn; microscopische hematurie en proteïnurie (CNS G3aA3) wv antibiotica; cyste onderpool rechter nier van 11 mm; 2021 jicht
- A/ Loopt 10.000 stappen; geen jicht meer na stoppen bier
- Med: indapamide 1d2.5mg; irbesartan 1d300mg; colchicine z.n.
- LO/ 136/94, BMI 32, geen oedeem

Haags symposium

# Casus 2<sup>e</sup> lijn

- Lab kreat 146 eGFR 46 (dalend vanaf 54 in 2019) Glucose 6.6
- Urine: a/c van 30-45 naar 90
- Urine sediment: Hb 2+; 6 ery per veld

**Conclusie** CNS G3aA3 met nog onvoldoende gereguleerde tensie

**Diagnose/ beleid?**

# Casus 2<sup>e</sup> lijn

## Diagnose/ beleid?

- IgA/ hypertensie & overgewicht met sec FSGS

>Start dapaglifozine (alternatieven ander Ca-antagonist, spironolacton/ eplerone); evt toch nierbiopt

# Vervolg

## Na 3 weken

Moet wat vaker plassen; verder goede tolerantie; RR 130/80, neemt wel ook minder zout

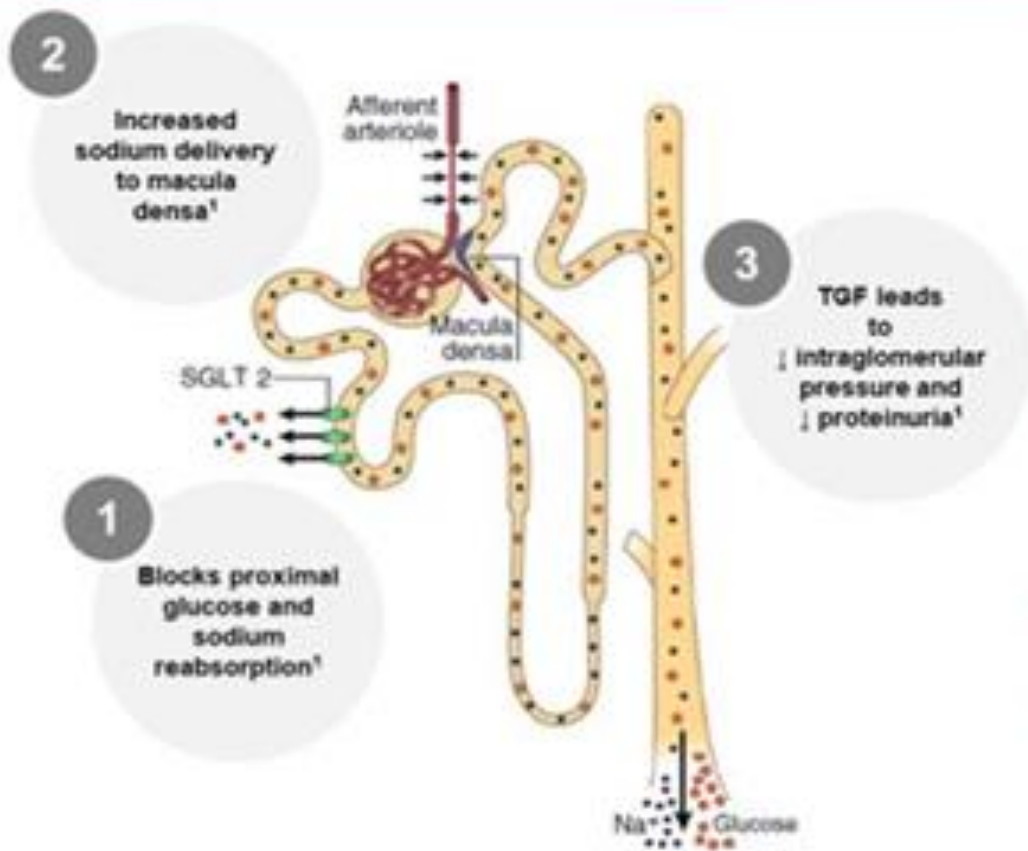
Kreat 146=>166

Alb/creat 90 naar 39

Haags symposium



## SGLT2 Inhibition has a Number of Potential Direct and Downstream Effects which may Result in Beneficial Effects on Kidney Function<sup>1</sup>



As CKD progresses elevated intraglomerular pressure is a common feature and driver of several CKD etiologies<sup>2,3</sup>

### Tubuloglomerular feedback restoration with SGLT2i:

- Inhibits proximal glucose reabsorption<sup>1</sup>
- Blocks proximal sodium reabsorption<sup>1</sup>
- Leads to increased distal delivery of sodium to the macula densa<sup>1</sup>
- TGF restoration resulting in decreased glomerular hyperfiltration and hydrostatic pressure<sup>1,4,5</sup>

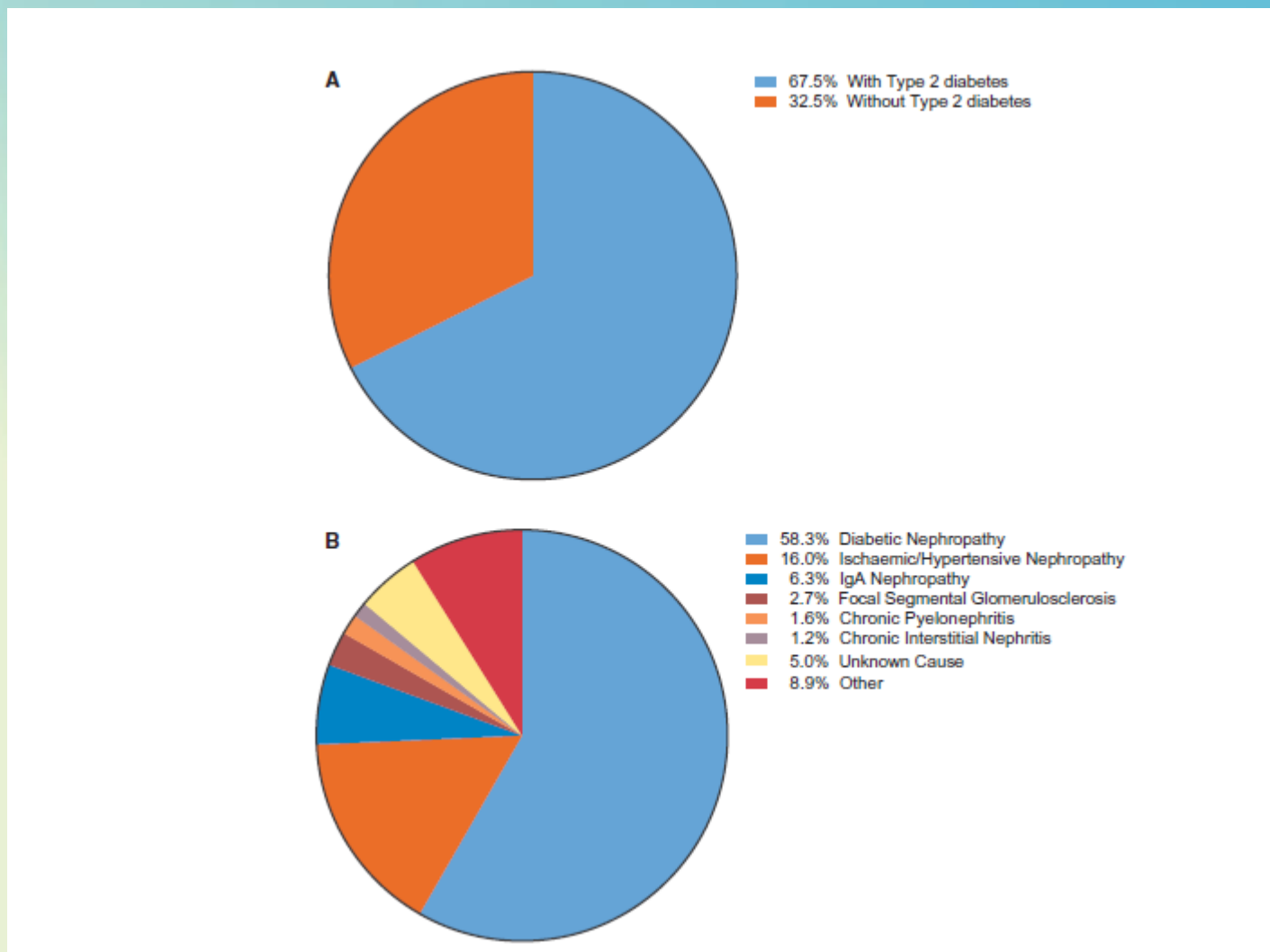
### Additional downstream effects:<sup>1</sup>

- Decreased urinary albumin excretion may reduce pro-inflammatory pathway activation and direct tubular toxicity
- Improved cardiac function and increased hematocrit concentration may result in increased oxygen delivery to the kidney and improvements in renal hypoxia

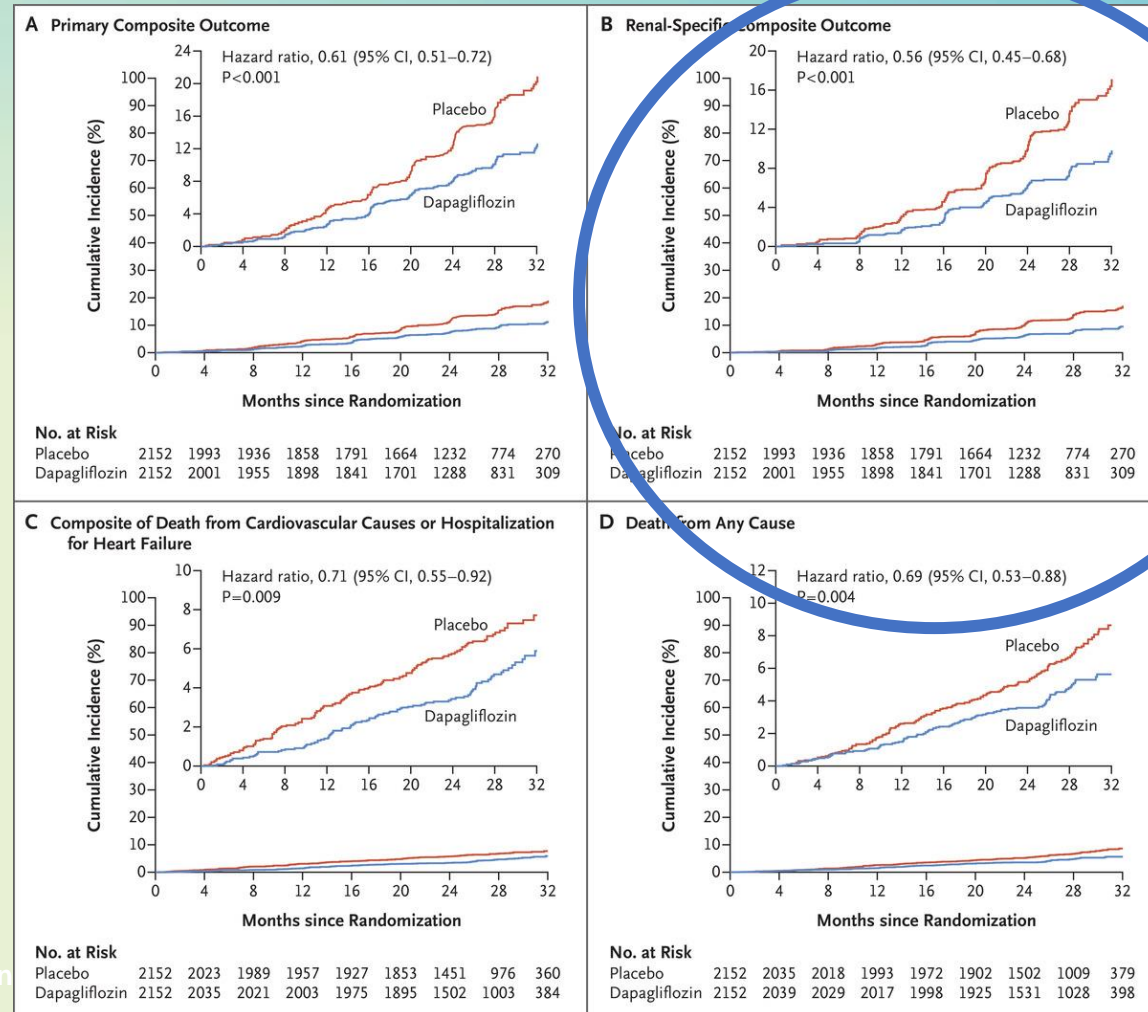
Na = sodium, SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2, TGF = tubuloglomerular feedback.

1. Heerspink HJL et al. *Kidney Int.* 2018;94:26-39; 2. Hatal I et al. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:293-300; 3. Palitani P. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1708-1714; 4. Scheffold JC et al. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12:610-623; 5. Zeiniker TA et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1845-1855.

# DAPA-CKD4 patiënten categorieën



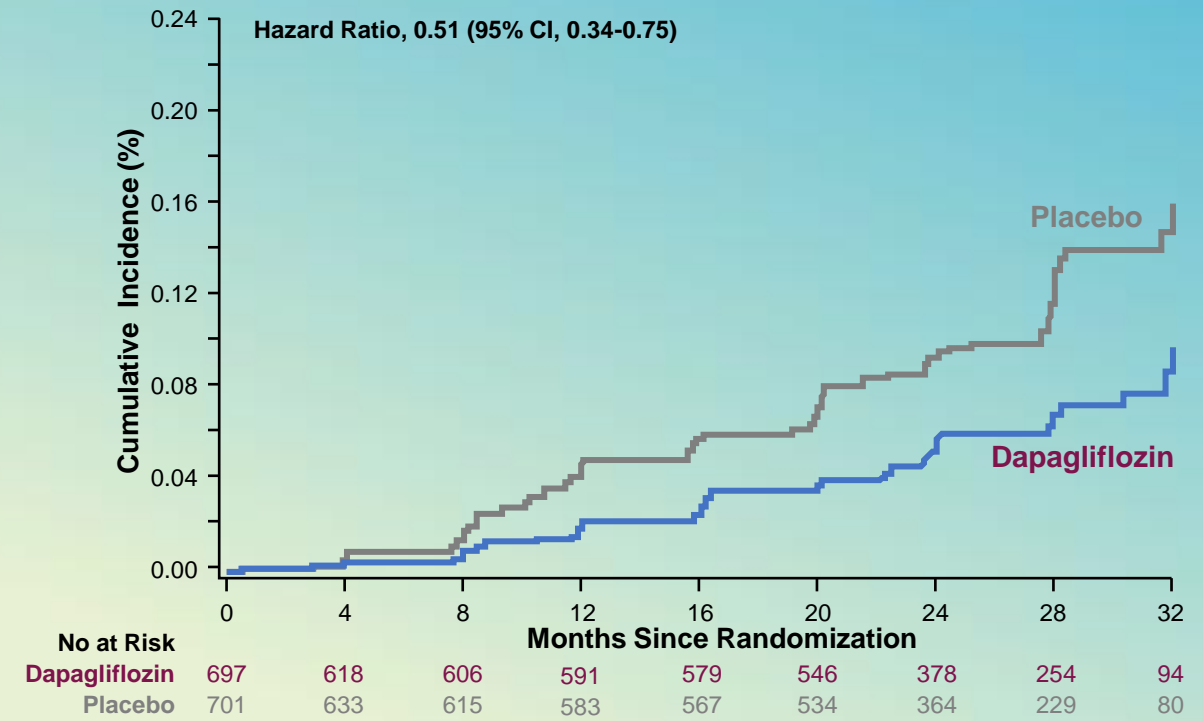
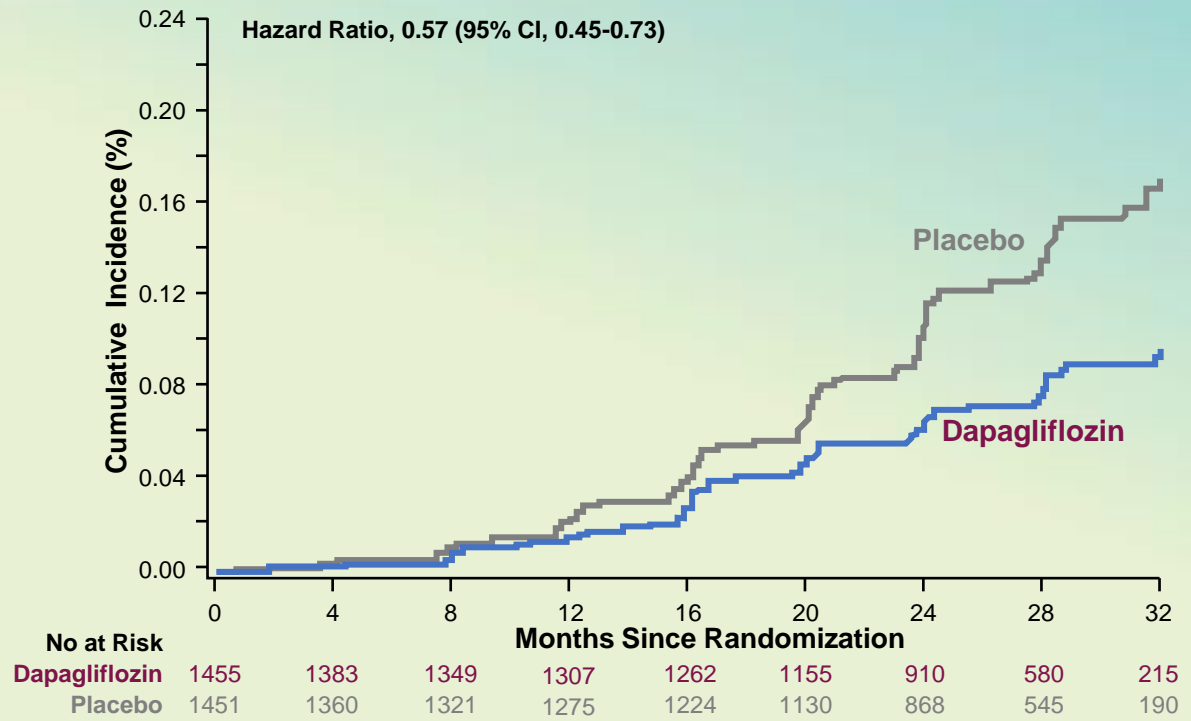
# Primary and Secondary Outcomes. NNT 19 gedurende 32 mnd



# Secondary Renal-Specific Composite Outcome (sustained $\geq 50\%$ eGFR decline, ESKD, renal death) by Diabetes Status

Patients With T2D

Patients Without T2D



# Conclusie over SGLT-2 remmers

- Ook van belang voor cardiovasculaire uitkomsten
- Interessante optie bij (diabetische) nefropathie, zeker in geval van forse proteïnurie (30%-40% reductie van albuminurie)
- Bij eGFR > 25-30 gebruiken; groter effect bij betere eGFR op HbA1c
- Controle hydratiestatus, kreatinine sprong, keto-acidose en schimmelinfecties
- Meer lange termijn data nodig

# V R A G E N ?

Haags symposium

