

# SGLT2-hæmning til behandling af kronisk nyresygdom uden diabetes

Vejledning for behandling af kronisk nyresygdom 4.september 2021  
(Implementeringen forventes i takt med at de relevante SGLT2-inhibitorer opnår  
godkendelser af indikation til brug ved CKD uden diabetes)

Denne vejledning er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Nefrologisk Selskab.

*Formand:* Bo Feldt-Rasmussen

*DNS bestyrelsesrepræsentant:* Ditte Hansen

*Arbejdsgruppens øvrige medlemmer indstillet fra regionerne:*

*Region Nord:* Charlotte Strandhave og Birgitte Bang Pedersen

*Region Hovedstaden:* Mads Hornum og Kristine Dyhr Schandorff

*Region Syd:* Jan Carstens

*Region Sjælland:* Morten Lindhardt og Rikke Borg

*Region Midt:* Johan Vestergaard Poulsen og Frank Holden Mose

Vejledningen vil blive revurderet løbende og en revideret udgave vil blive publiceret om senest 1 år.

**Interesserekonflikter:** Foreligger på Dansk Nefrologisk Selskabs hjemmeside; nephrology.dk

## Indledning

Kronisk nyresygdom (CKD) er et betydeligt sundhedsproblem; CKD er forbundet med en nedsat livskvalitet, øget risiko for kardiovaskulær sygdom og nedsat forventet levetid<sup>1</sup>. Behandlingsmuligheder, udover de sygdomsspecifikke til f.eks. systemsygdomme eller glomerulonefritis, er dog sparsomme. Overordnet set udføres der færre kliniske forsøg hos personer med nyresygdomme end andre medicinske tilstande<sup>2</sup>, ligesom personer med kronisk nyresygdom ofte ekskluderes fra klinisk afprøvning af ny behandling.

Hidtil har behandling for at bremse yderligere fald i nyrefunktionen (renoprotektion) først og fremmest været baseret på behandling med angiotensin-converting-enzym (ACE) hæmmere og angiotensin-receptor blokkere (ARB); med størstedelen af evidensen genereret hos personer med diabetisk nyresygdom<sup>1,3-5</sup>.

De seneste års resultater vedrørende behandling med Sodium-Glukose-co-Transporter 2-inhibitorer (SGLT2i) har imidlertid hos personer med nedsat nyrefunktion og proteinuri - med og uden diabetes - vist klinisk betydelige effekter.

Den helt afgørende, aktuelle baggrund for anbefalingerne af anvendelse af SGLT2i-behandling af visse personer med CKD uden diabetes i denne retningslinje, er DAPA-CKD studiet<sup>6</sup>. Dette studie har med virkning på hårde endepunkter vist betydelig klinisk effekt med reduceret risiko for kardiovaskulær sygdom og død, hospitalisering for hjertesvigt, samt forværring af nyrefunktion eller udvikling af svær nyresygdom.

Anbefalingen understøttes kraftigt af to andre studier, der først og fremmest adresserer personer med hjertesvigt, men som viser klinisk betydelige virkninger på en subpopulation af personer med CVD uden diabetes<sup>7,8</sup>.

På denne baggrund fandt Dansk Nefrologisk Selskab (DNS) behov for en gennemgang af effekt og bivirkninger af behandling med SGLT2i udledt fra kliniske SGLT2i-studier med henblik på udarbejdelse af fælles retningslinjer for behandling af personer med CKD uden diabetes.

## Baggrund og anvendelse

SGLT2i blev oprindeligt udviklet til behandling af hyperglykæmi ved type 2-diabetes (T2D) ved selektivt at blokere SGLT2-kanalerne i nyrerne og inducere glukosuri.

Store randomiserede kardiovaskulære outcome-studier med anvendelse af SGLT2i behandling har siden 2015 vist at behandling med disse stoffer (empa-<sup>9,10</sup>, cana-<sup>11,12</sup> og dapagliflozin<sup>13,14</sup>) reducerer risiko for kardiovaskulær sygdom, mortalitet og nyrepåvirkning hos personer med T2D med forskellige grader af kardiovaskulære risici, udover hvad man ville forvente fra den moderate effekt på glykæmisk kontrol.

Midlerne blev oprindeligt anbefalet udelukkende til personer med T2D med bevaret nyrefunktion, da den reducerende effekt på plasma-glukose/HbA<sub>1c</sub> aftager med faldende nyrefunktion. Senere undersøgelser har dog vist, at SGLT2i-behandling reducerer blodtryk, kropsvægt og urinalbuminudskillelse også hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion<sup>15,16</sup>, hvilket tyder på en positiv effekt på nyre-endepunkter uafhængigt af plasma-glukoseniveau. I tråd med dette afslørede sekundære analyser af de store kardiovaskulære SGLT2i-studier EMPA-REG<sup>9,10</sup>, CANVAS<sup>11,17</sup> og

DECLARE<sup>18,19</sup> et signifikant nyrebeskyttende potentiale uafhængigt af glukosereduktion. Studierne, som inkluderede deltagere med nedsat nyrefunktion, viste også risikoreduktioner hos deltagere med estimeret glomerulær filtrations rate (eGFR) fra 30- 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og således begrænset glykæmisk effekt.

De væsentligste studier er resumeret i Tabel 1. CREDENCE-studiet<sup>20</sup> var det første studie, der undersøgte SGLT2i-behandling i en T2D-population med kronisk nyresygdom med eGFR fra 30- 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og proteinuri i form af urin-albumin/kreatinin-ratio (UACR) fra 300- 5000 mg/g ved baseline - og med et primært endepunkt fokuseret på progression af nyresygdom. Studiet påviste en 30% risikoreduktion i det primære sammensatte endepunkt for terminalt nyresvigt, fordobling af p-kreatinin eller død af nyre- eller kardiovaskulær årsag. Disse fund var uafhængige af grad af hyperglykæmi (men fortsat i en population med T2D). I de 174 forsøgspersoner i CREDENCE, som havde eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ved baseline, fandt man samme effekt og sikkerhedsprofil som i den øvrige population, f.eks. så man ikke øget risiko for akut nyresvigt<sup>21</sup>.

**Tabel 1: Oversigt over væsentlige fase III studier med SGLT2i hos personer med og uden diabetes.**

| Studie akronym  | Population  | Primære endepunkt   | Præparat/ dosis          | Deltagere, n | Varighed, år <sup>a</sup> | RAS-blokade, % | eGFR baseline <sup>b</sup> , ml/min | UACR <sup>c</sup> baseline, mg/g (% macro) |
|-----------------|---|---|--------------------------|--------------|---------------------------|----------------|-------------------------------------|--|
| <b>EMPA-REG</b> | T2D med etableret kardiovaskulær sygdom               | CV-død, MI eller non-fatal stroke <sup>d</sup> (HR 0,86)        | Empagliflozin 10-25 mg   | 7020         | 3,1                       | 81             | 74,2                                | NA(10,9)                                   |
| <b>CANVAS</b>   | T2D med kardiovaskulær risiko                         | Død <sup>e</sup> (HR 0,86)                                      | Canagliflozin 100-300 mg | 10142        | 3,6                       | 80             | 76,5                                | 12,3 (7,6)                                 |
| <b>DECLARE</b>  | T2D med kardiovaskulær risiko                         | MACE eller CV-død, indl. med hjertesvigt <sup>d</sup> (HR 0,93) | Dapagliflozin 10 mg      | 17160        | 4,2                       | 81             | 85,2                                | NA   |
| <b>CREDENCE</b> | T2D med eGFR 30-90 ml/min og UACR >300 mg/ g          | Død el. ESRD <sup>g</sup> (HR 0,70)                             | Canagliflozin 100 mg     | 4401         | 2,6                       | 100            | 56,2                                | 927 (100)                                  |
| <b>DAPA-HF</b>  | T2D og non-DM med hjertesvigt                         | Død el. forværring af CHF (HR 0,74)                             | Dapagliflozin 10 mg      | 4774         | 1,5                       | 85             | 66                                  | NA   |
| <b>DAPA-CKD</b> | T2D og non DM eGFR 25- 75 ml/ min og UACR > 200 mg/ g | eGFR fald>50%, ESRD eller CV/nyredød <sup>h</sup> (HR 0,61)     | Dapagliflozin 10 mg      | 4304         | 2,4                       | 97             | 43                                  | 934 <sup>i</sup>                           |
| <b>EMPEROR</b>  | T2D og non-DM med hjertesvigt                         | Død el. forværring af CHF (0,75)                                | Empagliflozin 10 mg      | 3730         | 1,3                       | 89             | 62                                  | NA   |

**a: Median; b: Mean; c: Median of Urin albumin/ kreatinin ratio (uACR) (mg/g) og(% macroalbuminuria (> 300 mg/ g)); d: Kombineret endepunkt med død af alle årsager; e: Kombineret endepunkt med død af kardiovaskulær årsag, samt non-fatal kardiell iskæmi eller non-fatal cerebral iskæmi; f: Kombineret endepunkt af 40 % reduktion i eGFR, behov for dialyse eller renal død; g: Kombineret endepunkt af dialyse, transplantation, eller eGFR <15 ml, fordobling af p-kreatinin, eller død af renal- eller kardiovaskulær årsag; h: Kombineret endepunkt af dialyse, transplantation, fordobling af p-kreatinin, eller død af renal eller kardiovaskulær årsag; i: 48% i DAPA-CKD havde UACR > 1000 mg/ g; CHF: Kronisk hjertesvigt; CV: Kardiovaskulær; HR: Hazard ratio; eGFR: estimeret Glomerulær Filtrations Rate; ESRD: terminal nyreinsufficiens; MACE: Major Kardiovaskulær Event; MI: myokardieinfarkt; NA: not answered; non-DM: uden diabetes; RAS: Renin Angiotensin Systemet;T2D: Type 2 diabetes.**

Første gang SGLT2i viste effekt hos personer uden diabetes var i de nylige behandlingsstudier for hjertesvigt. I DAPA-HF sås effekt på det primære endepunkt (forværring af hjertesvigt eller kardiovaskulær død) uafhængigt af tilstedeværelse af T2D<sup>7</sup> og den opfølgende analyse af faldhastighed i eGFR viste gavnlige effekt af SGLT2i, også hos deltagere uden diabetes ved baseline<sup>22</sup>. I hjertesvigtstudiet EMPEROR var der også effekt på det sammensatte renale endepunkt hos deltagere uden diabetes (kronisk dialyse, transplantation), vedvarende reduktion på  $\geq 40\%$  i eGFR for deltagere med eGFR  $\geq 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ved baseline. Færre personer progredierede til et stadie med vedvarende eGFR  $<15$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup><sup>8</sup>.

Senest har nyrestudiet DAPA-CKD med 4304 deltagere med proteinurisk CKD (eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og UACR 200-5000 mg/g ved baseline) påvist gavnlige effekt af SGLT2i på progression af nyrefunktion, både hos deltagere med og uden diabetes<sup>13</sup>. I de første subanalyser er der tydelig effekt på de 32% af deltagerne som havde non-diabetisk nyresygdom, både på det kombinerede primære endepunkt (vedvarende halvering af eGFR, terminalt nyresvigt samt renal eller kardiovaskulær død) og de sekundære endepunkter. Især hos de 270 deltagere med IgA nefropati sås en bemærkelsesværdig risikoreduktion på 71% for det primære endepunkt i forhold til placebo<sup>14</sup>. Flere subanalyser fra DAPA-CKD er på vej.

## Virkningsmekanisme

Hyperglykæmi ved diabetes og den deraf øgede mængde filtreret glukose i ultrafiltratet (præurinen) forårsager en øget reabsorption af glukose og natrium fra proximale nyretubulus, hvoraf op mod 90% varetages af SGLT2-kanalerne. Co-reabsorptionen af natrium i SGLT2-kanalerne mindsker natrium-leverancen distalt til macula densa, hvilket via tubulo-glomerulære feedback-mekanismer leder til dilatation af den afferente glomerulære arteriole og dermed en stigning i renalt blodflow, forøget intraglomerulært tryk og en hyperfiltrationstilstand i det enkelte nefron (single nefron hyperfiltration)<sup>23-25</sup>. På sigt menes denne mekanisme at føre til inflammation og arvævsdannelse i nyrevævet og den kan derfor være essentiel for de kendte forandringer, der ses ved udvikling af diabetisk nefropati.

Ved hæmning af SGLT2-kanalerne mindskes den tubulære reabsorption af glukose og natrium, og derved sænkes plasma-glukosekoncentrationen. SGLT2i har i flere dyreforsøg, og et enkelt studie på personer med type 1 diabetes, vist at modvirke hyperfiltration ved at reducere det renale blodflow, formentlig på grund af afferent arteriolær vasokonstriktion og derved øget renal vaskulær modstand<sup>19,26-28</sup>. Mekanismen er muligvis medieret af en øget produktion af molekylet adenosin, der i nyrerne virker vasokonstriktorisk, og man har, hos personer med type 1 diabetes, påvist en øget urin-udskillelse af adenosin under SGLT2i-behandling. SGLT2i fører til et umiddelbart fald i eGFR hos personer med T2D, hvilket kan være en følge af denne mekanisme<sup>29,30</sup>.

En anden vigtig faktor kan være SGLT2i's indvirkning på endothelfunktionen. Endothelcellerne er vigtige for opretholdelse og vedligeholdelse af blodkarrene i kredsløbet. Dysfunktion af endothelceller, herunder nedsat produktion og tilgængelighed af det vasodilaterende molekyle nitrogen-oxid (NO), kan føre til blodpropper og iltmangel i vævene, og synes at forekomme hos personer med diabetes<sup>31</sup>. To studier har vist, at behandling med en SGLT2i kan bedre endothelfunktionen og nedsætte den arterielle karstivhed hos personer med T2D<sup>32,33</sup>. De

tilgrundliggende mekanismer er ukendte, og hvilken rolle NO-systemet spiller heri er endnu ikke klarlagt.

Til trods for mange teorier<sup>24</sup> er virkning af SGLT2i på renale tubulære funktioner, renin-angiotensin systemet og de natriuretiske peptider, inflammatoriske og oxidative reaktioner ikke fuldt belyst. Langt de fleste studier vedrørende virkningsmekanismer er ydermere foretaget på personer med diabetes. Der foreligger dog enkelte studier på personer med CKD uden diabetes. I DIAMOND studiet blev 53 non-diabetiske deltagere med proteinuri således randomiseret til 6 ugers behandling med dapagliflozin eller placebo, uden at man fandt reduktion af urinalbuminudskillelsen. Derimod så man en initial, reversibel reduktion af eGFR på samme måde som i diabetesstudierne<sup>23</sup>.

## Øvrige virkninger/bivirkninger

I DAPA-CKD studiet blev der ikke observeret øget risiko for hypoglykæmi<sup>13</sup>. Dette kan bl.a. skyldes øget leversyntese og reduceret glomerulær filtration af glukose, som kompenserer for det tab i urinen, som SGLT2 inhibition forårsager<sup>36</sup>. Det anbefales dog at måle HbA1C og B-glukose, før behandling påbegyndes, for at undgå at overse diabetes. Der er ikke behov for regelmæssig måling af blodsukker, medmindre der er klinisk indikation.

I de store studier af SGLT2i til personer med diabetisk nyresygdom blev der observeret en øget risiko for diabetisk ketoacidose<sup>10,11,19,37,38</sup>. Dette forhold er ikke observeret ved personer med non-diabetisk nyresygdom i DAPA-CKD studiet<sup>13,14</sup>.

SGLT2i-behandling medfører øget natriuresis og dermed øget vandudskillelse, hvilket kan medføre volumen depletering og dehydrering<sup>12,35</sup>. Særlig opmærksomhed bør tilfalde skrøbelige ældre personer og personer i samtidig behandling med diuretika<sup>39</sup>. Derfor bør volumenstatus monitoreres med blodtryksmåling og vægt. Patienter bør informeres ved opstart af behandlingen om symptomer på dehydrering, og i givet fald skal samtidig diuretikum dosis reduceres<sup>40</sup>.

Det er forventeligt, at der sker en akut stigning i p-kreatinin inden for de første ugers behandling på linje med, hvad der kendes fra opstart RAS blokade. Det bør ikke foranledige behandlingsophør<sup>40</sup>. Det er velbeskrevet i studier med diabetisk nyresygdom, at opstart af SGLT2i inducerer et fald i eGFR efter 3 uger, og at dette fald persisterer i 6- 12 mdr., før den positive langtidseffekt på progressionshastigheden af CKD indtræder<sup>10,11,41</sup>.

Dette fald i eGFR er mest udtalt ved eGFR 45- 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> og mindre ved eGFR 30- 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mens der ikke er påvist fald i eGFR efter opstart af canagliflozin ved eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ved personer med diabetisk nyresygdom<sup>41</sup>. Fald i eGFR efter opstart med dapagliflozin til personer med non-diabetisk nyresygdom i DAPA-CKD studiet var 6,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> efter 6 ugers behandling, men dette fald var fuldt reversibelt efter ophør med behandlingen<sup>23</sup>.

I et canadisk review anbefales det at kontrollere p-kreatinin og eGFR efter 3- 4 uger. Et fald på 20- 25 % i eGFR bør medføre tæt kontrol, og opstår der eGFR fald >30 % anbefales behandlingspause<sup>40</sup>. Hvis muligt saneres øvrigelevante medicin, og behandlingen kan efterfølgende genoptages under skærpet monitorering.

Der anbefales opmærksomhed på udvikling eller forværring af hyperkaliæmi under behandling med SGLT2i, især hos personer med øget risiko for volumendepletering og/eller svær nedsat nyrefunktion. I DAPA-CKD studiet var der dog ikke øget forekomst af hyperkaliæmi<sup>13</sup>.

Der er observeret øget risiko for genitale svampeinfektioner under behandling med SGLT2i på grund af den glukosuriske effekt hos personer med diabetisk nyresygdom<sup>17,34,41</sup>, og samme forhold gør sig gældende ved personer med non-diabetisk nyresygdom<sup>13,14</sup>. Derfor skal patienterne opfordres til god genital hygiejne under behandling med SGLT2i. Der er derimod ikke observeret væsentlig øget risiko for urinvejsinfektioner, medmindre patienten har en problematik med recidiverende urinvejsinfektioner eller har blærekateter<sup>42</sup>. Derfor anbefales kun urindyrkning ved relevante symptomer.

## Vejledning

Anbefalingen er baseret på evidensniveau A.

I denne retningslinje anbefales det, at de personer der bør tilbydes behandles med SGLT2i nøje opfylder de in- og eksklusionskriterier, der blev anvendt i de afgørende kliniske studier.

**SGLT2i kan tilbydes voksne personer ( $\geq 18$  år) med kronisk nyresygdom<sup>a</sup> samt albuminuri i maksimal tolereret RAS-blokade.**

- **Kronisk nyresygdom<sup>a</sup> med eGFR 25- 75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> og UACR 200- 5000 mg/g.**

**Desuden kan SGLT2i tilbydes personer med kronisk nyresygdom<sup>a</sup> og hjertesvigt.**

- **Kronisk nyresygdom<sup>a</sup> med eGFR 20- 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> og hjertesvigt (EF < 40 %).**  
Tilsvarende vejledning fra Kardiologisk Selskab. (<https://nbv.cardio.dk/chf>).

**Forudsætninger:**

- Opstart af SGLT2i medfører et mindre fald i eGFR omkring 4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> i løbet af de første 2 uger<sup>13,20</sup>. Opstart af SGLT2i skønnes derfor ikke på nuværende tidspunkt at være hensigtsmæssig ved stærkt nedsat nyrefunktion med risiko for akut forværring og opstart af dialyse.
- Personer med kronisk nyresygdom bør stadig udredes efter de gældende retningslinjer<sup>b</sup>.
- Behandling af personer med diabetes bliver skrevet i en selvstændig guideline for diabetes behandling ved nedsat nyrefunktion<sup>c</sup>.

**Personer med CKD, hvor der ikke er evidens for effekt af SGLT2i-behandling:**

Effekten af SGLT2i på kliniske hårde endepunkter er ikke undersøgt hos en række grupper af personer med kronisk nyresygdom. Der er ikke belæg for at fraråde behandling i disse grupper, men aktuelt omfattes den aktuelle anbefaling ikke til personer med følgende sygdomme:

- Polycystisk nyresygdom
- Lupus nefritis (revurderes om senest et år)
- ANCA vaskulitis (revurderes om senest et år)
- Personer i immunsuppressiv behandling for deres nyresygdom- aktuelt eller indenfor de sidste 6 måneder
- Nyretransplanterede personer
- Personer med forventet restlevetid < 2 år

---

<sup>a</sup> Kronisk nyresygdom defineres som nyresygdom der har bestået i mere end 3 måneder (nedsat eGFR eller albuminuri eller erkendt strukturel nyresygdom) og reversible årsager er udelukket.

<sup>b</sup> [CKD webapp | Dansk Nefrologisk Selskab \(nephrology.dk\)](http://CKD.webapp|DanskNefrologiskSelskab(nephrology.dk))

<sup>c</sup> <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>

### **Kontraindikationer for opstart af SGLT2i-behandling:**

- ALAT > 3 x øvre normalgrænse eller bilirubin > 2 øvre normalgrænse<sup>13</sup>.
- Graviditet og amning

## Krav til konventionel progressionshæmmende behandling før opstart af behandling

De aktuelle publicerede studier er designet med SGLT2i som tillæg til eksisterende optimal behandling. Populationerne har alle makroalbuminuri (undtaget EMPEROR reduced), og det var et inklusionskriterie at være i eksisterende optimal antiproteinurisk behandling. Da dette som udgangspunkt indbefatter blokade af Renin-Angiotensin-Systemet (RAS-blokade; behandling med ACEi eller ARB), er andelen af personer, der har fået RAS-blokade, derfor meget høj:

- CREDESCENCE: 100% fik RAS-blokade.
- DAPA-CKD: 97 % fik RAS-blokade.
- EMPEROR-reduced: 89% fik RAS-blokade.

Konventionel progressionshæmmende behandling med RAS-blokade bør være opstartet/optitreret minimum 4 uger før tillæg af SGLT2i. Allerede opstartet og stabil RAS-blokade er en forudsætning for anbefalingen, da effekten af SGLT2i uden RAS-blokade ikke er undersøgt og derfor ikke kan vurderes. Hvis patienten ikke tåler RAS-blokade, vurderes dette ikke at være en hindring for at forsøge opstart af SGLT2i (DAPA-CKD, EMPEROR-reduced).

### **Blodtryksniveau:**

Behandling af blodtryk (BT) håndteres efter vanlige retningslinjer med konventionelle antihypertensiva, inklusiv diuretika, og der tilstræbes anbefalede behandlingsmål.

Behandlingsmål for BT skal ikke nødvendigvis være opfyldt ved opstart af SGLT2i. SGLT2i-behandling har hos personer med T2D og eGFR ned til 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en blodtryksænkende effekt på 2-4 mmHg, og der afventes data fra de pågående studier for at kunne vurdere, om dette også gør sig gældende hos personer med CKD uden diabetes.

Der har ikke været registreret signifikant øget hyppighed af bivirkninger i form af uhensigtsmæssig BT-reduktion eller dehydrering sammenlignet med placebogruppen, men der kan blive behov for at justere den øvrige BT-sænkende medicin/diuretika. Der anbefales øget opmærksomhed på symptomer på hypotension ved SGLT2i behandling af normotensive personer, indtil dette er nærmere belyst.

## Præparat

Dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin og ertugliflozin er markedsførte i Danmark. De markedsførte SGLT2i har alle generelt tilskud (undtagen dapagliflozin i styrken 5 mg, der har generelt klausuleret tilskud). Det betyder i praksis, at alle personer får tilskud til medicinen, når den



er ordineret på recept. Dette sker uafhængigt af personens diagnose og den indikation, lægemidlet er ordineret på. Det forventes, at Lægemiddelstyrelsen på baggrund af godkendelsen fra EMA (se nedenfor) vil udvide de godkendte indikationer for behandling med SGLT2i i den nærmeste fremtid.

Valget af præparat til behandling af personer med non-diabetisk CKD afhænger af, om der er tale om en klasseeffekt eller om den ønskede effekt og/eller den uønskede bivirkning er helt eller delvist specifik for det enkelte præparat. Alle fire præparater er selektive SGLT2i med sammenlignelige farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber vedrørende hurtig absorption, høj biotilgængelighed, høj proteinbinding, stort fordelingsvolumen og eliminationshastighed selv om eliminationsvejen er forskellig.

Der er ingen direkte head to head sammenligninger mellem de 4 præparater.

Den antiglykæmiske effekt er sammenlignelig for alle præparater, hvilket også gælder for risiko for komplikationer i form af diabetisk ketoacidose, hypoglykæmi, volumendepletering, blodtryksfald, akut nyresvigt, genitale svampeinfektioner og urinvejsinfektioner. Effekterne af SGLT2i på kardiovaskulære- og renale endepunkter i de eksisterende studier inklusive metaanalyser er bemærkelsesværdige ensartede og tilsyneladende uafhængige af tilstedeværelse af T2D.

Dapagliflozin er godkendt til behandling af ikke-diabetisk CKD af Europa Kommissionen: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/forxiga-2>

**Baseret på tilgængelige studier hidtil, samt EMA's godkendelse af dapagliflozin, er gruppens anbefaling derfor:**

- **Dapagliflozin anbefales primært til behandling af non-diabetisk CKD, når godkendt indikation foreligger.**
- **Dapagliflozin og Empagliflozin anbefales ligeværdigt til personer med hjertesvigt og nedsat nyrefunktion, når godkendt indikation foreligger.**

## Monitorering efter behandlingsopstart

Følgende parametre anbefales kontrolleret, når behandling med SGLT2i opstartes, samt ved efterfølgende kontroller:

| Monitorering ved opstart, efter 3 uger og herefter hver 3.- 4. mdr. |                                 |
|---|---------------------------------|
| Blodprøve   | Klinisk undersøgelse            |
| P-kreatinin   | Blodtryk                        |
| P-kalium  | Vægt                            |
| HbA <sub>1c</sub> og p-glukose (ved opstart)                        | Justering af diuretika dosering |
| P-ALAT og P-Bilirubin (ved opstart)                                 |                                 |

Det anbefales at måle UACR ved planlagte kontroller efter opstart af SGLT2i-behandling for at monitorere en eventuel antiproteinurisk effekt samt prognose for udvikling af terminalt nyresvigt. Der foreligger endnu ikke data fra DAPA-CKD på UACR, mens der i CREDESCENCE-studiet blev observeret en reduceret UACR ved behandling med canagliflozin til personer med diabetisk nyresygdom<sup>20</sup>.

## Behandlingsvarighed og ophør med behandling

Det anbefales at opretholde behandling med SGLT2i i renoprotektivt øjemed, indtil personen enten når dialysestadiet eller bliver nyretransplanteret. De foreliggende studier viser, at behandlingen tåles godt helt ned til eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hos både personer med diabetisk nyresygdom<sup>17,34</sup> og personer med ikke-diabetisk nyresygdom<sup>13</sup>.

Graviditet skal medføre et ophør med behandlingen, da der ikke foreligger tilstrækkelige data på sikkerheden hverken hos den gravide eller ved fosteret.

Der anbefales midlertidigt ophør med SGLT2i-behandling ved planlagt større kirurgi eller akut alvorlig sygdom, hvor der kan være risiko for dehydrering og hypovolæmi. Ved planlagt kirurgi anbefales pause mindst 2 dage forud for operation. Behandlingen kan genoptages, når der kan indtages sufficient føde og væske. Ved mindre elektiv dagkirurgi anbefales at pausere behandlingen på dagen for indgrebet<sup>35</sup>.

## Referencer

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305. doi:10.1056/nejmoa041031
2. Chatzimanouil MKT, Wilkens L, Anders HJ. Quantity and reporting quality of kidney research. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(1):13-22. doi:10.1681/ASN.2018050515
3. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999;354(9176):359-364. doi:10.1016/S0140-6736(98)10363-X
4. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and Safety of Benazepril for Advanced Chronic Renal Insufficiency. *N Engl J Med*. 2006;354(2):131-140. doi:10.1056/nejmoa053107
5. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869. doi:10.1056/NEJMoa011161
6. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/nejmoa2024816
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/nejmoa1911303
8. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):337-349. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2

- diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
10. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi:10.1056/nejmoa1515920
  11. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):368-375. doi:10.1681/ASN.2016030278
  12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/nejmoa1611925
  13. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/nejmoa2024816
  14. Wheeler DC, Stefánsson B V, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease : a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. 2021;9(January). doi:10.1016/S2213-8587(20)30369-7
  15. Petrykiv S, David Sjöström C, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):751-759. doi:10.2215/CJN.10180916
  16. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int*. 2018;93(1):231-244. doi:10.1016/j.kint.2017.06.017
  17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/nejmoa1611925
  18. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):606-617. doi:10.1016/S2213-8587(19)30180-9
  19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/nejmoa1812389
  20. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
  21. Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020:CJN.10140620. doi:10.2215/cjn.10140620
  22. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2020. doi:10.1161/circulationaha.120.050391
  23. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):582-593. doi:10.1016/S2213-8587(20)30162-5
  24. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39. doi:10.1016/j.kint.2017.12.027
  25. van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int*. 2020;97(1):202-212. doi:10.1016/j.kint.2019.09.013
  26. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/nejmoa1811744

27. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2014;306(2). doi:10.1152/ajprenal.00520.2013
28. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587-597. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081
29. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*. 2019;139(11):1384-1395. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778
30. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: Mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1023-1039. doi:10.1681/ASN.2016060666
31. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(5):434-449. doi:10.1111/1753-0407.12521
32. Bruno RM, Penno G, Daniele G, et al. Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction. *Diabetologia*. 2012;55(6):1847-1855. doi:10.1007/s00125-012-2517-1
33. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1). doi:10.1186/s12933-017-0564-0
34. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
35. Zoungas S, de Boer IH. SGLT2 Inhibitors in Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. February 2021:CJN.18881220. doi:10.2215/CJN.18881220
36. Al Jobori H, Daniele G, Adams J, et al. Determinants of the increase in ketone concentration during SGLT2 inhibition in NGT, IFG and T2DM patients. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(6):809-813. doi:10.1111/dom.12881
37. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1094. doi:10.1056/NEJMc1600827
38. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al. The canagliflozin and renal endpoints in diabetes with established nephropathy clinical evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol*. 2018;46(6):462-472. doi:10.1159/000484633
39. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(12). doi:10.1371/journal.pmed.1002983
40. Dubrofsky L, Srivastava A, Cherney DZ. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Nephrology Practice: A Narrative Review. *Can J Kidney Heal Dis*. 2020;7. doi:10.1177/2054358120935701
41. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, et al. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: A secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(5):1128-1139. doi:10.1681/ASN.2019111168
42. Sarafidis PA, Ortiz A. The risk for urinary tract infections with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: No longer a cause of concern? *Clin Kidney J*. 2019;13(1):24-26. doi:10.1093/ckj/sfz170