

Nierfunctie: canagliflozine

4091a

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, BUN = blood urea nitrogen

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
SPC Invokana 04-03-2022.	1	na 1-malig 200 mg canagliflozine toename AUC en Cmax canagliflozine tov normale nierfunctie (n=8):: bij Clcr 50-80 ml/min (n=8): AUC +17%, Cmax +13% bij Clcr 30-50 ml/min (n=8): AUC +63%, Cmax +29% bij Clcr < 30 ml/min (n=8): AUC +50%, Cmax +29% bij hemodialyse (n=8) geen toename AUC en Cmax Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd door hemodialyse. Clcr op basis van Cockroft-Gault-formule	Doseringsadvies: Clcr 30-60 ml/min: 100 mg 1dd Clcr < 30 ml/min: niet starten Gebruik tot dialyse of niertransplantatie Bij patiënten met Clcr < 60 ml/min werd een hogere incidentie gemeld van bijwerkingen geassocieerd met volumedepletie: 4,7%, resp. 8,1% en 1,5% met canagliflozine 100 mg resp. canagliflozine 300 mg en placebo. Daarnaast werden meer gevallen gerapporteerd van verhoogd kalium en sterkere verhogingen van serumcreatinine en bloed-ureum-stikstof.

Overig	Opmerkingen
NHG-standaard Diabetes mellitus type 2, 2021. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2 .	- Start geen behandeling bij eGFR < 30 ml/min/1,73 m² - eGFR > 30 ml/min/1,73 m² geen dosisaanpassing nodig - Indien de eGFR daalt tot < 30 ml/min/1,73 m² tijdens gebruik van de SGLT2-remmer wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervanging.
Yale JF ea. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013;15:463–473.	Canagliflozin improved glycaemic control and was generally well tolerated in subjects with T2DM and Stage 3 CKD. Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde fase 3 studie met patiënten met type-2 diabetes en eGFR 30-50 ml/min/1.73 m ² ; 90 patiënten op placebo, 90 op canagliflozine 100 mg en 89 op canagliflozine 300 mg.
SPC Invokana 04-03-2022.	In een gepoolde analyse van patiënten (N=721) met op baseline eGFR 45-60 ml/min/1,73 m ² bood canagliflozine een klinisch relevante afname van de HbA1c in vergelijking met placebo, met -0,47% voor canagliflozine 100 mg en -0,52% voor canagliflozine 300 mg. Patiënten met een baseline-eGFR 45-60 ml/min/1,73 m ² behandeld met canagliflozine 100 mg en 300 mg vertoonden gemiddelde verbeteringen in percentage verandering van het lichaamsgewicht ten opzichte van placebo van respectievelijk -1,8% en -2,0%.
Perkovic V ea. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019;380:2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.	CREDENCE-study: double-blind, randomized trial, with patients with type 2 diabetes and albuminuric chronic kidney disease who receive canagliflozin at a dose of 100 mg daily or placebo. The trial was stopped early after a planned interim analysis on the recommendation of the data and safety monitoring committee. In patients with type 2 diabetes and kidney disease, the risk of kidney failure and cardiovascular events was lower in the canagliflozin group than in the placebo group at a median follow-up of 2.62 years.
Neal. B ea. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377:644-57.	CANVAS-study: The CANVAS Program randomly assigned 10,142 participants with type 2 diabetes at high cardiovascular risk and with eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m ² to treatment with canagliflozin at a dose of 300 mg, canagliflozin at a dose of 100 mg or placebo. Patients treated with canagliflozin had a significantly lower risk of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke than those who received placebo but a greater risk of amputation.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Werkgroep 13 juni 2022: voor diabetes grens van 30 ml/min aanhouden. Voor de groep overige indicaties wordt verwacht dat de grenzen in de toekomst lager komen te liggen. Het veld is ontzettend in beweging.
- Werkgroep 24 juni 2019: uit trials, zoals CREDENCE en DELIGHT, blijkt dat SGLT-2-remmers progressie nierfalen remmen. Clcr grens van 50 naar 30 ml/min. Voor Clcr < 30 ml/min zijn er geen gegevens; Clcr < 30 ml/min incl dialyse: gebruik vermijden.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	13 juni 2022

Nierfunctie: dapagliflozine

4091b

Clcr = creatinineklaring eGFR = estimated glomerular filtration rate

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
SPC Forxiga 06-04-2022.	1	De systemische blootstelling aan dapagliflozine bij diabetespatiënten met Clcr > 60 ml/min is 32% hoger, bij Clcr 30-60 ml/min 60% hoger en bij Clcr < 30 ml/min 87% hoger ten opzichte van patiënten met normale nierfunctie. Afname steady-state glucose-uitscheiding in de urine van 85 l/dag bij normale nierfunctie, naar 52 l/dag bij Clcr > 60, 18 l/dag bij Clcr 30-60 ml/min en 11 l/dag bij Clcr < 30 ml/min.	In een studie naar de werkzaamheid van dapagliflozine bij diabetespatiënten met Clcr 30-60 ml/min (n=252) was de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in de HbA1c-waarden na 24 weken -0,44% voor dapagliflozine 10 mg en -0,32% voor placebo Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is de glucoseverlagende werkzaamheid van dapagliflozine verminderd wanneer de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 45 ml/min bedraagt en is waarschijnlijk afwezig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Vanwege de beperkte ervaring wordt het niet aanbevolen om een behandeling met dapagliflozine te starten bij patiënten met een GFR < 25 ml/min.

Overig	Opmerkingen
NHG-standaard Diabetes mellitus type 2, 2021. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2 .	- Start geen behandeling bij eGFR < 30 ml/min/1,73 m² - eGFR > 30 ml/min/1,73 m² geen dosisaanpassing nodig - Indien de eGFR daalt tot < 30 ml/min/1,73 m² tijdens gebruik van de SGLT2-remmer wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervanging.
Pollock C ea. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:429-41. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30086-5.	Double-blind, placebo-controlled trial (DELIGHT). Patients with a known history of type 2 diabetes, increased albuminuria (urine albumin-to-creatinine ratio [UACR] 30–3500 mg/g), an estimated glomerular filtration rate of 25–75 mL/min per 1.73 m², and an HbA1c of 7.0–11.0% (53–97 mmol/mol), who had been receiving stable doses of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker therapy and glucose-lowering treatment for at least 12 weeks. Interpretation: Dapagliflozin with or without saxagliptin, given in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment, is a potentially attractive option to slow the progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease.

Heerspink HJL ea.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J 2020;383:1436-46.	Double-blind, placebo-controlled trial (DAPA-CKD). Participants (n=4303) with an eGFR of 25 to 75 ml /minute/1.73 m2 and a urinary albumin-to-creatinine ratio of 200 to 5000 mg/g to receive dapagliflozin (10 mg once daily) or placebo. The primary outcome was a composite of a sustained decline in the estimated GFR of at least 50%, end-stage kidney disease, or death from renal or cardiovascular causes The independent data monitoring committee recommended stopping the trial because of efficacy. Over a median of 2.4 years, a primary outcome event occurred in 197 of 2152 participants (9.2%) in the dapagliflozin group and 312 of 2152 participants (14.5%) in the placebo group (hazard ratio 0.61; NNT: 19). The effects of dapagliflozin were similar in participants with type 2 diabetes and in those without type 2 diabetes.
Jhund PS ea. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. Circulation 2021;143:298-309.	Phase 3, placebo-controlled trial (DAPA-HF). Patients who have heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) with or without type 2 diabetes and an eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m2 were enrolled (n=4742). We calculated the incidence of the primary outcome (cardiovascular death or worsening heart failure) according to eGFR category at baseline (<60 and ≥ 60 mL/min/1.73 m2) and used eGFR at baseline as a continuous measure, as well. Baseline kidney function did not modify the benefits of dapagliflozin on morbidity and mortality in HFrEF, and dapagliflozin slowed the rate of decline in eGFR, including in patients without diabetes.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Werkgroep 13 juni 2022: voor diabetes grens van 30 ml/min aanhouden. Voor de groep overige indicaties wordt verwacht dat de grenzen in de toekomst lager komen te liggen. Het veld is ontzettend in beweging.
- Werkgroep 24 juni 2019: uit trials, zoals CREDENCE en DELIGHT, blijkt dat SGLT-2-remmers progressie nierfalen remmen. Clcr grens van 50 naar 30 ml/min. Voor Clcr < 30 ml/min zijn er geen gegevens; Clcr < 30 ml/min incl dialyse: gebruik vermijden.

Clcr < 10 ml/min:

–

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	13 juni 2022

Nierfunctie: empaglifozine

4091c

Clcr = creatinineklaring, ESRD = end stage renal disease

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
SPC Jardiance 03-03-2022	0	toename AUC empagliflozine met 18%, 20%, 66% resp. 48% bij patiënten met mild, matig, ernstig verminderde nierfunctie resp. nierfalen tov proefpersonen met normale nierfunctie	Vanwege het werkingsmechanisme is bij diabetes mellitus type 2 is de glykemische werkzaamheid van empagliflozine afhankelijk van de nierfunctie. Diabetes mellitus type 2: * empagliflozine bij starten bij Clcr 30-60 ml/min: 10 mg 1x per dag; bij Clcr < 30ml/min: niet aanbevolen *bij ESRD en dialyse: niet gebruiken, niet effectief Hartfalen: Clcr > 20 ml/min: 10 mg 1x per dag (=standaard dosering) Clcr < 20 ml/min: niet aanbevolen

Overig	Opmerkingen
NHG-standaard Diabetes mellitus type 2, 2021. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2 .	- Start geen behandeling bij eGFR < 30 ml/min/1,73 m2 - eGFR > 30 ml/min/1,73 m2 geen dosisaanpassing nodig - Indien de eGFR daalt tot < 30 ml/min/1,73 m2 tijdens gebruik van de SGLT2-remmer wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervanging.
Packer M ea. (EMPEROR-Reduced Trial Investigators) Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020;383:1413-24.	EMPEROR-Reduced trial: Double-blind, placebo-controlled trial. Randomly assigned 3730 patients with class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction of 40% or less to receive empagliflozin (10 mg once daily) or placebo, in addition to recommended therapy. The primary outcome was a composite of cardiovascular death or hospitalization for worsening heart failure. During a median of 16 months, a primary outcome event occurred in 361 of 1863 patients (19.4%) in the empagliflozin group and in 462 of 1867 patients (24.7%) in the placebo group (hazard ratio for cardiovascular death or hospitalization for heart failure, 0.75; 95% confidence interval [CI], 0.65 to 0.86; P<0.001). A composite renal outcome (chronic dialysis or renal transplantation or a profound, sustained reduction in the estimated GFR) occurred in 30 patients (1.6%) in the empagliflozin group and in 58 patients (3.1%) in the placebo group (hazard ratio, 0.50; 95% CI, 0.32 to 0.77). Among patients receiving recommended therapy for heart failure, those in the empagliflozin group had a lower risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure than those in the placebo group, regardless of the presence or absence of diabetes.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Werkgroep 13 juni 2022: voor diabetes grens van 30 ml/min aanhouden. Voor de groep overige indicaties wordt verwacht dat de grenzen in de toekomst lager komen te liggen. Het veld is ontzettend in beweging.
- Werkgroep 24 juni 2019: uit trials, zoals CREDENCE en DELIGHT, blijkt dat SGLT-2-remmers progressie nierfalen remmen. Clcr grens van 50 naar 30 ml/min. Voor Clcr < 30 ml/min zijn er geen gegevens; Clcr < 30 ml/min incl dialyse: gebruik vermijden.

Clcr < 10 ml/min:

–

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	13 juni 2022

Nierfunctie: ertugliflozine

4091d

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, ke = eliminatiesnelheidsconstante,
Scr = serumcreatinine, UGE = urinary glucose excretion

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Sahasrabudhe V ea. The Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ertugliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Pharmacol. 2017;57:1432-43.	3	na 1-malig 15 mg ertugliflozine AUC, Cmax en 24-uurs UGE tov normale nierfunctie (n=14/6): bij eGFR 60-89 ml/min (n=8): AUC 156%, Cmax 144%, 24-uurs UGE 50% bij eGFR 30-59 ml/min (n=8): AUC 170%, Cmax 142%, 24-uurs UGE 38% bij eGFR < 30 ml/min (n=6): AUC 155%, Cmax 91%, 24-uurs UGE 14% Clcr berekend met MDRD-formule	Auteurs: gezien het veiligheidsprofiel (hoge doses worden goed getolereerd) wordt de verhoogde blootstelling als niet klinisch relevant gezien. Het percentage remming van glucosereabsorptie was vergelijkbaar tussen de groepen, wat suggereert dat remming van SGLT-2-gemedieerd glucosetransport onafhankelijk is van de nierfunctie en vermindering van UGE hoofdzakelijk door verlaging van de GFR komt.
SPC Steglatro 16-02-2022. Zelfde gegevens als Sahasrabudhe ea.	0	Onderzoek naar effectiviteit van ertugliflozine 468 patiënten met eGFR ≥ 30 tot < 60 ml/min/1,73 m ² . Het LS-gemiddelde in veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in HbA1c was in de groepen met: placebo: -0,26 ertugliflozine 5 mg: -0,29 ertugliflozine 15 mg: -0,41 De HbA1c-verlagingen in de ertugliflozinearmen verschilden niet significant van de placeboarm. Toename AUC ≤ 1,7x bij patiënten met type 2-diabetes en een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis na eenmalige dosis van 15 mg ertugliflozine, vergeleken met normale nierfunctie.	Vanwege het werkingsmechanisme is de werkzaamheid van ertugliflozine afhankelijk van de nierfunctie. * ertugliflozine niet starten bij Clcr ≤ 45 ml/min * Bij eGFR 45-60 ml/min startdoserings 5 mg (=standaard dosering). * bij Clcr < 30 ml/min: staken * bij ESRD en dialyse: niet gebruiken, niet effectief Toename AUC wordt als niet klinisch relevant beschouwd. Er waren geen klinisch betekenisvolle verschillen in de Cmax-waarden van ertugliflozine tussen de groepen met een verschillende nierfunctie.

Overig

Opmerkingen

NHG-standaard Diabetes mellitus type 2, 2021. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2 .	- Start geen behandeling bij eGFR < 30 ml/min/1,73 m² - eGFR > 30 ml/min/1,73 m² geen dosisaanpassing nodig - Indien de eGFR daalt tot < 30 ml/min/1,73 m² tijdens gebruik van de SGLT2-remmer wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervanging.
Dagogo-Jack S ea. Glycemic efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor ertugliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 chronic kidney disease: an analysis from the VERTIS CV randomized trial. BMJ Open Diab Res Care. 2021;9:e002484.	In VERTIS CV patients with CKD stage 3A, ertugliflozin resulted in reductions in HbA1c, body weight and SBP, maintenance of eGFR, and was generally well tolerated. Results in the CKD stage 3B subgroup were generally similar except for an attenuated HbA1c response with the 15 mg dose. Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie met patiënten met type-2 diabetes, cardiovasculaire ziekte en eGFR 30-60 ml/min/1,73 m ² . Patiënten kregen placebo, ertugliflozine 5 mg of ertugliflozine 15 mg.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Werkgroep 13 juni 2022: voor diabetes grens van 30 ml/min aanhouden. Voor de groep overige indicaties wordt verwacht dat de grenzen in de toekomst lager komen te liggen. Het veld is ontzettend in beweging.
- Werkgroep 24 juni 2019: uit trials, zoals CREDENCE en DELIGHT, blijkt dat SGLT-2-remmers progressie nierfalen remmen. Clcr grens van 50 naar 30 ml/min. Voor Clcr < 30 ml/min zijn er geen gegevens; Clcr < 30 ml/min incl dialyse: gebruik vermijden.

Clcr < 10 ml/min:

–

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	13 juni 2022