

Richtlijn Diabetische Nefropathie

Ellen Hoogeveen
nefroloog-epidemioloog

14 oktober 2020, NND
e.hoogeveen@jbz.nl



Disclosure

(potentiële) belangenverstremgeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<ul style="list-style-type: none">• Nierstichting: Omega-3 vetzuren en preventie nierfunctieverlies (PV41)• geen• geen• geen

Samenwerking

INITIATIEF

Nederlandse Internisten Vereniging

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Federatie voor Nefrologie

KNMP, NHG, DVN

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Vereniging van specialisten ouderengeneeskunde Verenso

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

AGREE-II (2013)

Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation

Het AGREE II-Instrument: algemeen hulpmiddel voor richtlijnmakers en -gebruikers om methodologische kwaliteit van klinische richtlijnen te beoordelen.

1. Assess the quality of guidelines
2. Methodological strategy for the development of guidelines
3. Information (what and how) reported in guidelines

Bestaat uit 23 items verdeeld over 6 domeinen

- Onderwerp en doel
- Betrokkenheid van belanghebbenden
- Methodologie
- Helderheid en presentatie
- Toepassing
- Onafhankelijkheid van de opstellers

<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>

Graderen van evidence volgens **GRADE methode**

Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation

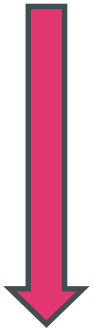
- Vergelijken van interventie studies, diagnostische en prognostische studies
- > 100 richtlijnorganisaties gebruikt (NICE, SIGN en WHO)
- **Hiërarchie in bewijs:** RCT – cohort studie – case reports/case series vs expert opinion
- Beoordeling: kwaliteit individuele studies
- Bewijskracht: **alle studies samen** per uitkomstmaat

- Niveaus bewijskracht (mate van zekerheid en robuustheid van de schatting):
 - **Hoog**
zeer onwaarschijnlijk dat conclusie verandert bij verder onderzoek
 - **Matig**
mogelijk dat conclusie verandert bij verder onderzoek
 - **Laag**
waarschijnlijk dat conclusie verandert bij verder onderzoek
 - **Zeer laag**
conclusie is zeer onzeker

Determinanten bewijskracht

Therapeutische vraag

- SR RCTs starten hoog
- SR observationele studies starten laag
- 5 factoren verlagen (“downgraden”) niveau bewijskracht:
 1. Beperkingen in studieopzet of –uitvoering (risk of bias)
 2. Inconsistentie
 3. Indirectheid
 4. Imprecisie
 5. Publicatiebias



DOWN

Per factor kan de bewijskracht met 1 of 2 niveaus omlaag gaan : ernstig: -1, zeer ernstig: -2

Determinanten bewijskracht

Therapeutische vraag

- 3 factoren verhogen niveau bewijskracht (“upgraden”):
 1. sterke associatie (upgrade: +1 of +2)
 2. dosis-respons relatie (+1)
 3. plausibele (residuele) confounding zou de conclusie versterken (+1)

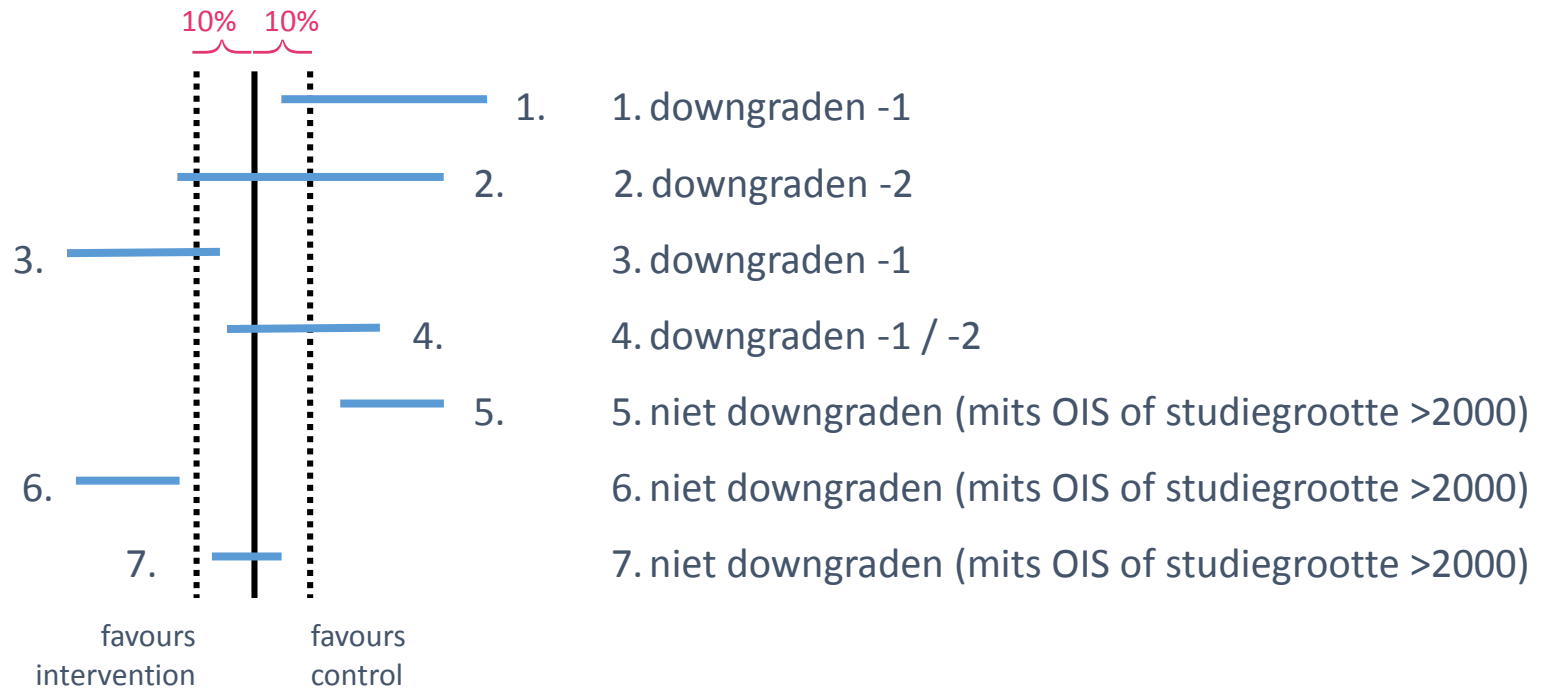


UP

Observationele studies:
starten LAAG, maar kunnen worden ge-upgrade.
Upgraden alleen overwegen als er geen redenen
zijn voor downgraden.

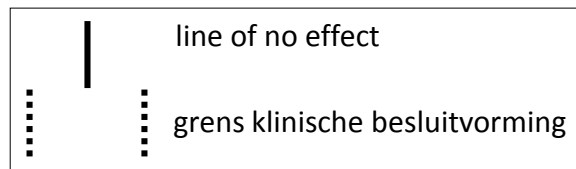
GRADE: beoordelen imprecisie

- betrouwbaarheidsinterval van het overall (gepoolde) effect
- grenzen voor klinische besluitvorming



10% grens: NNT 100

OIS: Optimal Information Size
 - >300 events per group
 - power analysis



Inleiding

- Richtlijn diabetische nefropathie 2006 (NIV) verouderd
- Doel herziening: actueel, modulair
- Werkgroep 2017
- Systematisch literatuur search tot maart 2018
- >250 pagina's
- Sluit aan: RL CVRM 2019 (NHG, NIV, NVvC) en RL CNS 2018

Inhoud

- Preventie en progressie nierschade bij DMT1/DMT2: anti-hypertensiva
- Nieuwe glucose verlagende medicatie: SGL-2 remmers, GLP-1 agonisten
- Beleid bij ouderen
- Timing nierfunctie vervangende therapie

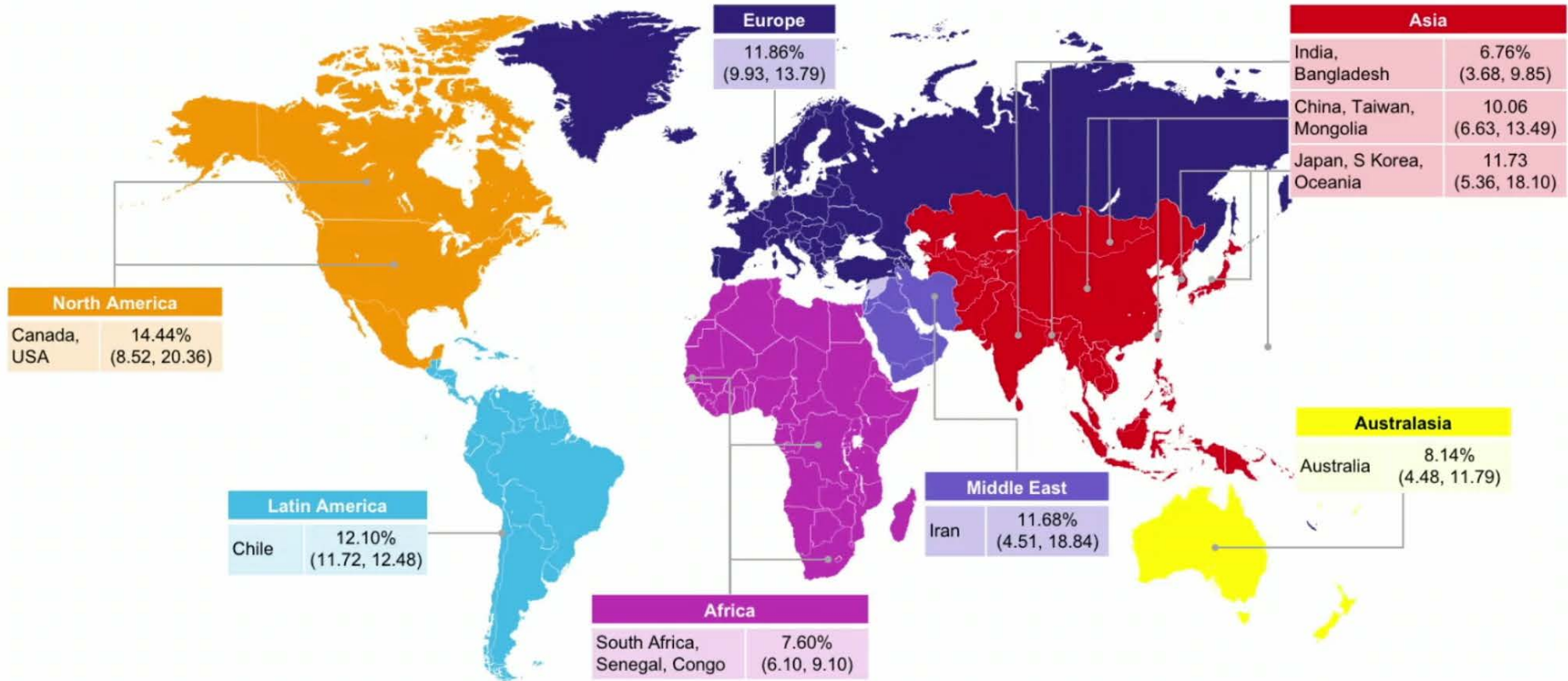
Separate richtlijn:

NODAT (New Onset Diabetic After Transplantation) of
PTDM (Post Transplantatie Diabetes Mellitus)
Landelijk Overleg Nier Transplantatie (LONT)

Diabetische Nefropathie

- Nierschade ten gevolge van de diabetes type 1 of 2 (met specifieke histopathologische laesies)
- Klinisch syndroom: persisterende albuminurie, bijna altijd gepaard hypertensie en uiteindelijk nierfunctieverlies
- Richtlijn Diabetische Nefropathie definitie:
DM met chronische nierschade uit de richtlijn Chronische Nierschade 2018

Global prevalence of CKD according to region



Stadia chronische nierschade (CNS) en risico op progressie, CVD en sterfte

Nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73 m²)

Stadium	Beschrijving	eGFR
G1	Normaal of hoog	≥ 90
G2	Mild afgenomen	60-89
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44
G4	Ernstig afgenomen	15-29
G5	Nierfalen	< 15

Albuminuriestadia (albumine-creatinineratio in mg/mmol)

A1	A2	A3
Normaal	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
< 3	3-30	> 30

G1	■	■	■
G2	■	■	■
G3a	■	■	■
G3b	■	■	■
G4	■	■	■
G5	■	■	■

Risicocategorieën: ■ Geen CNS¹ ■ Mild verhoogd risico ■ Matig verhoogd risico ■ Sterk verhoogd risico

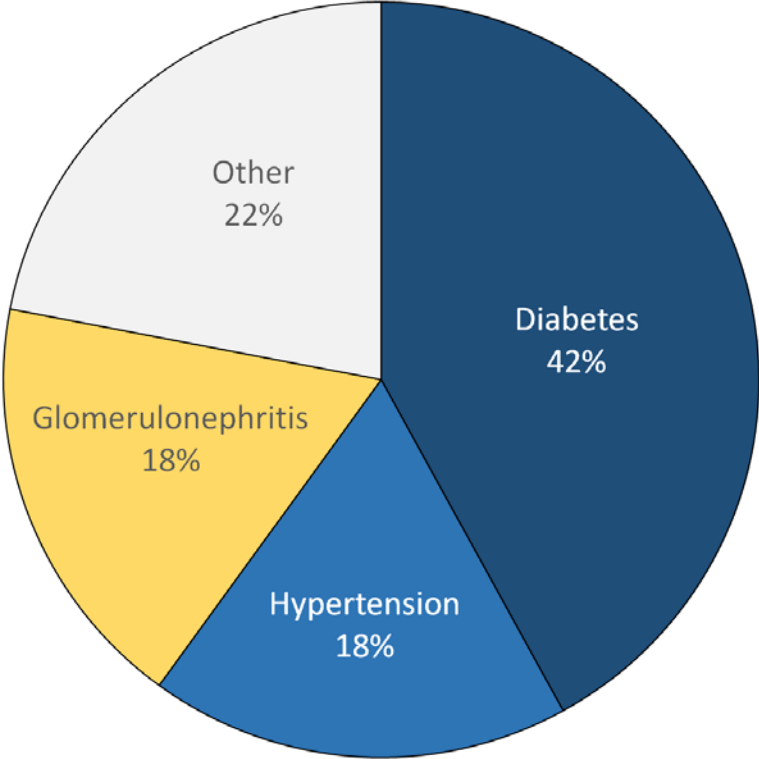
Prevalentie risicocategoriën:

groen: 88% geel 9% oranje 2% rood < 1%

PREVEND 12%

Diabetes: most common cause of CKD

age standardized



CKD: 1 in 10 people
± 44% of ESRD due to Diabetes

Bloeddruk medicatie: diabetische nefropathie

- indicatie bloeddrukverlagende medicatie: individueel behandeldoel en behandeling zoals vastgesteld in de richtlijn CVRM (2019) (RENAAL study NEJM 2001: 28% reductie ESRD met losartan)
- diabetische nefropathie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² en/of verhoogde albuminurie) bij een systolische bloeddruk ≥ 130 mmHg. Streefwaarde: < 130 mmHg. Start: ACE-remmer of ARB (switch bijwerking) (gunstig outcome: eGFR, albuminuria, ESRD, CVD, sterfte)
- ACE-remmer of ARB verhoogde albuminurie ondanks een systolische bloeddruk < 130 mmHg.
- Individualiseer: leeftijd, kwetsbaarheid, levensverwachting
- Leefstijladviezen (zie CNS 2018)

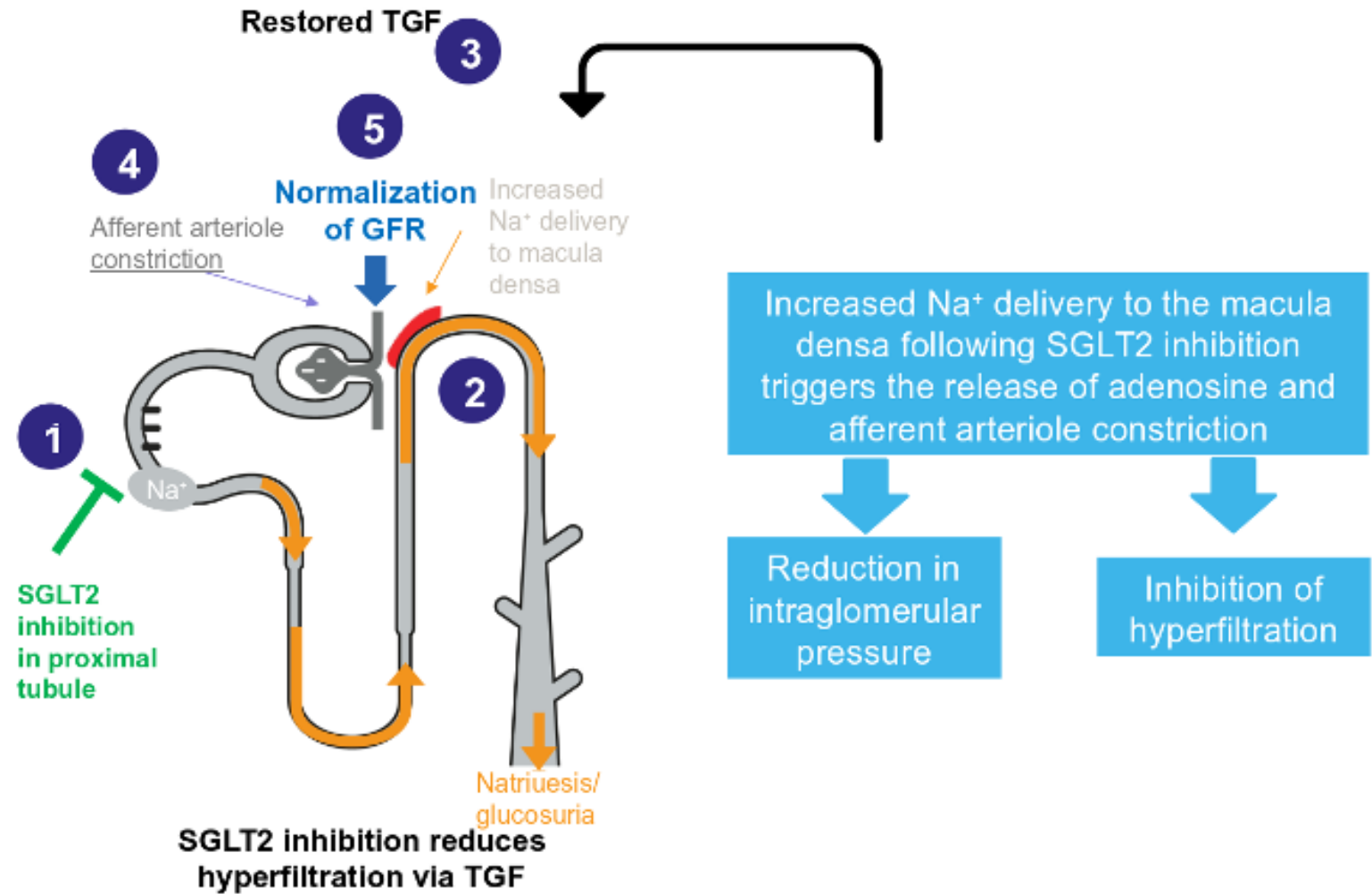
Bloeddruk medicatie: diabetische nefropathie

- niet behaald bloeddrukbehandeldoel of persisterende verhoogde albuminurie: diureticum of calcium antagonist, danwel combineren.
- Bij intolerantie voor zowel ACE-remmer als ARB: diureticum en/of calciumantagonist, renineremmer of aldosteronantagonist.
- Stop verder intensiveren bloeddrukverlagende behandeling en verlaag evt dosering bij kwetsbare ouderen met diastolische RR < 70 mmHg, ongeacht de hoogte van de systolische bloeddruk.

Bloeddruk medicatie: preventie diabetische nefropathie

- Indicatie bloeddrukverlagende medicatie: behandeldoelen en behandeling zoals vastgesteld in de richtlijn CVRM: diabetes zonder nefropathie (eGFR>60, geen verhoogde albuminurie)
- Individualiseer: leeftijd, kwetsbaarheid, levensverwachting
- Start anti-hypertensiva: bij systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg. De streefwaarde is daarbij < 140 mmHg.
- Streef bij personen tot 70 jaar naar een lagere systolische bloeddruk < 130 mmHg, indien de medicatie goed wordt verdragen.
- Voorkeur: ACE-remmer of ARB
- Leefstijladviezen (zie CNS 2018)

Renoprotective mechanism of SGLT2 inhibition in T2D: prevention of hyperfiltration via restoration of TGF



SGLT2 INHIBITOR CVOT POPULATIONS: RENAL RISK AT BASELINE

Stadia chronische nierschade en risico op progressie, CVD en sterfte

Nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73 m²)

Stadium	Beschrijving	eGFR
G1	Normaal of hoog	≥ 90
G2	Mild afgenomen	60-89
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44
G4	Ernstig afgenomen	15-29
G5	Nierfalen	< 15

Albuminuriestadia (albumine-creatinineratio in mg/mmol)

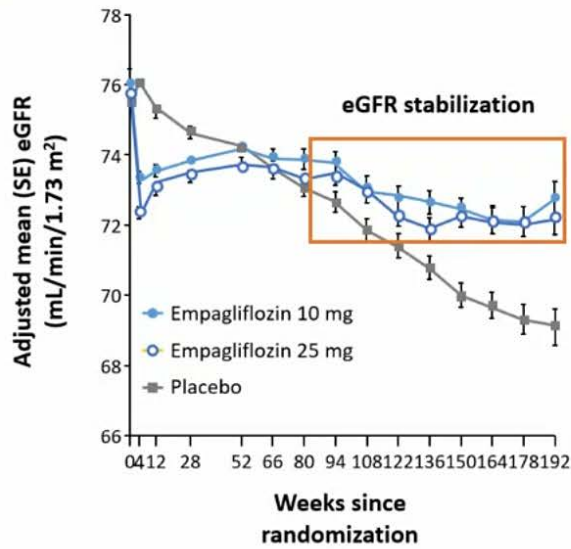
A1	A2	A3
Normaal	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
< 3	3-30	> 30

DECLARE-TIMI CANVAS EMPA-REG-OUTCOME		
		CREDENCE

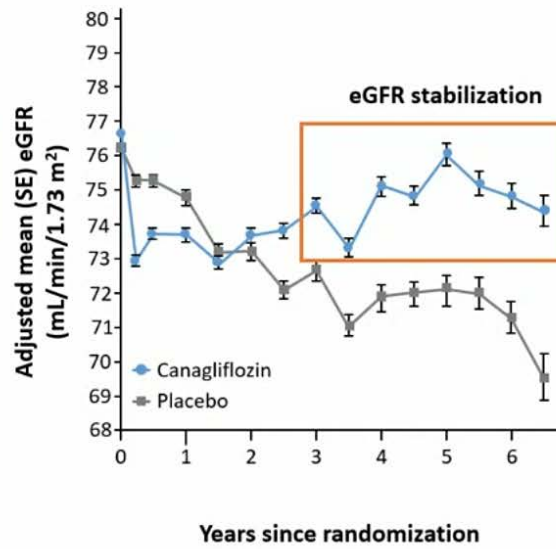
Risicocategorieën: ■ Geen CNS¹ ■ Mild verhoogd risico ■ Matig verhoogd risico ■ Sterk verhoogd risico

SGLT2 inhibitors stabilize eGFR in T2DM

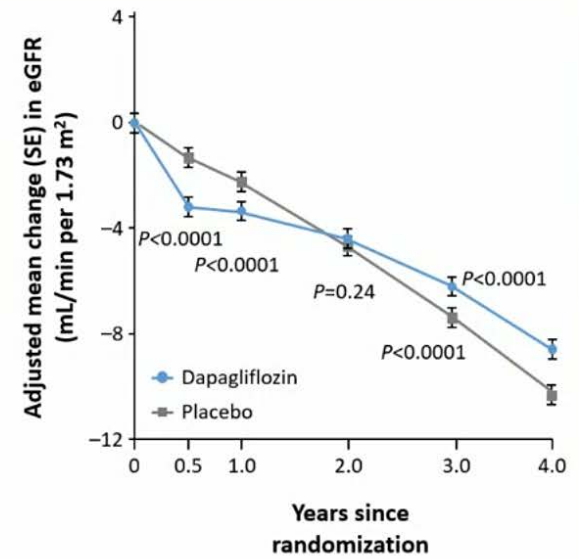
EMPA-REG



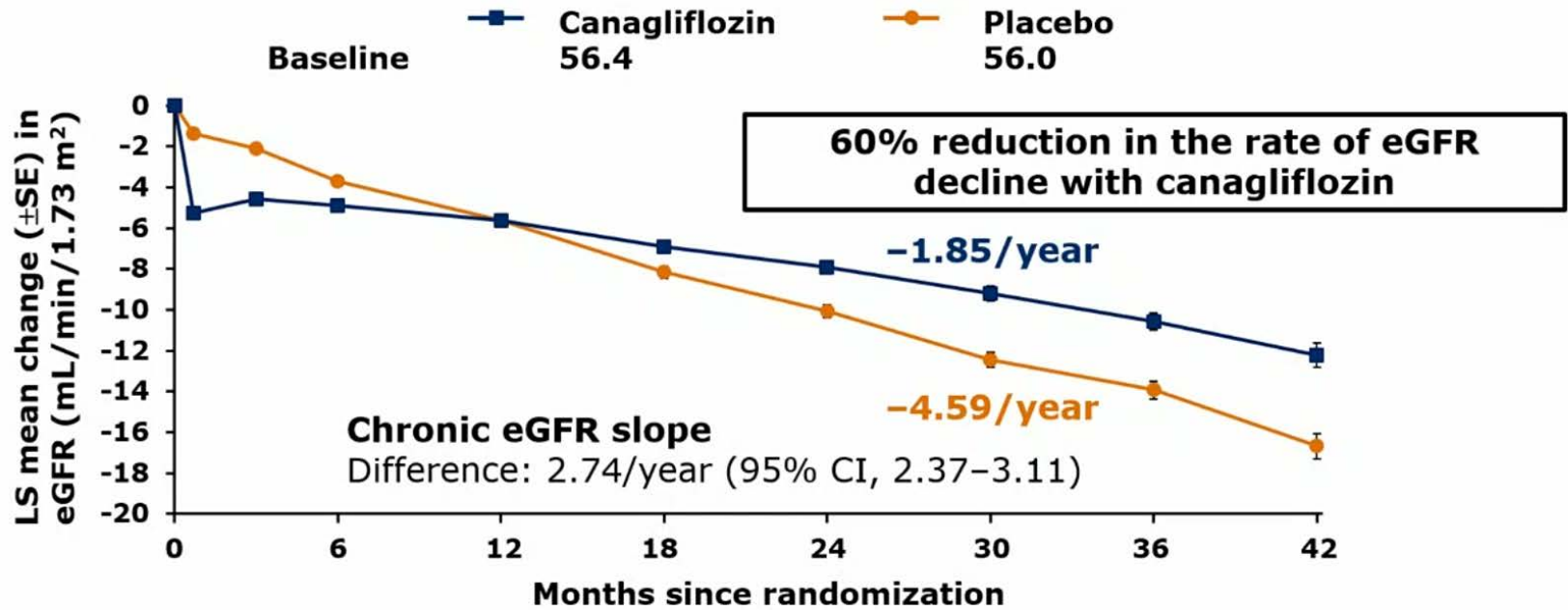
CANVAS



DECLARE



CREDESCENCE canagliflozin stabilized eGFR decline

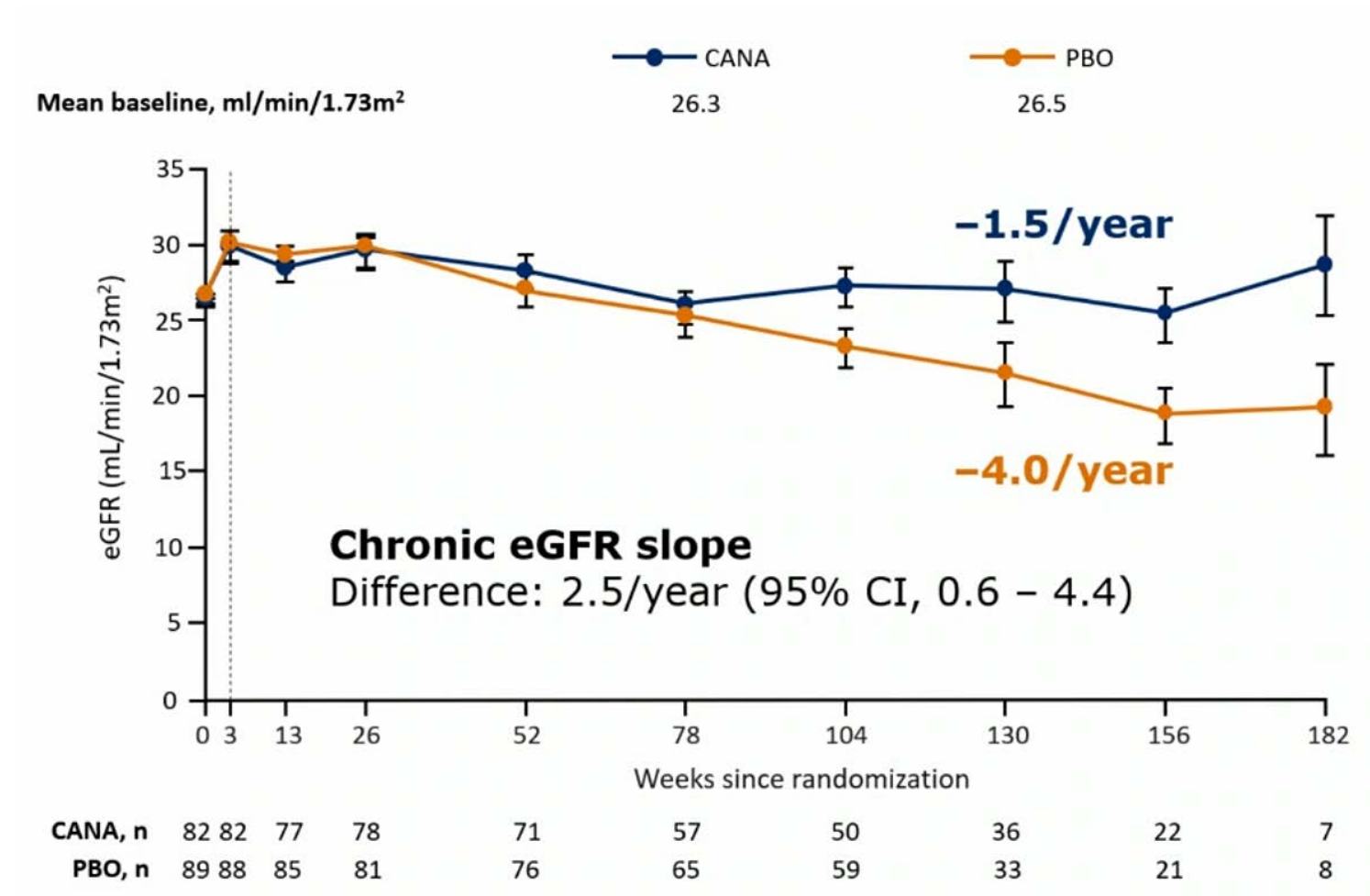


No. of Participants

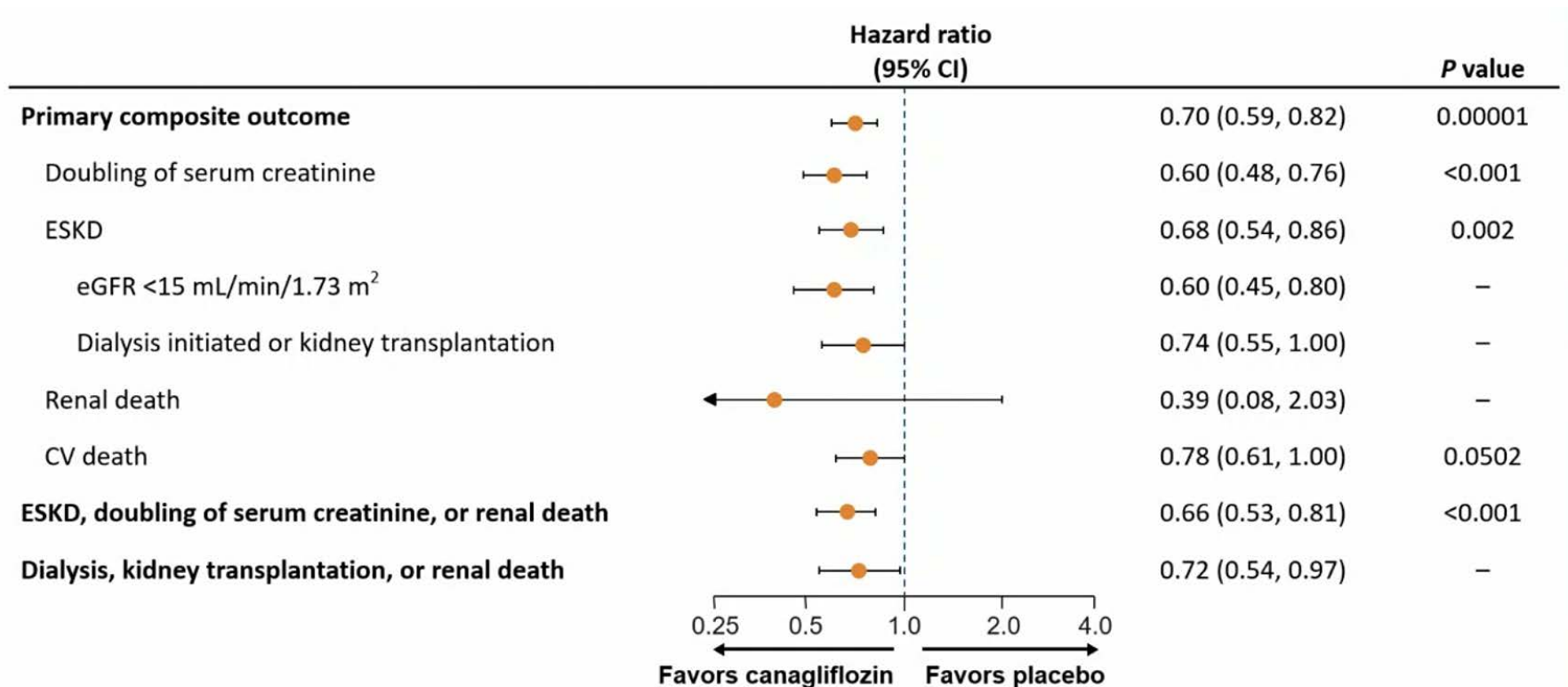
Placebo	2178	2084	1985	1882	1720	1536	1006	583	210
Canagliflozin	2179	2074	2005	1919	1782	1648	1116	652	241

On treatment

CREDESCENCE canagliflozin retards eGFR decline in T2DM with eGFR <30 ml/min/1.73m²

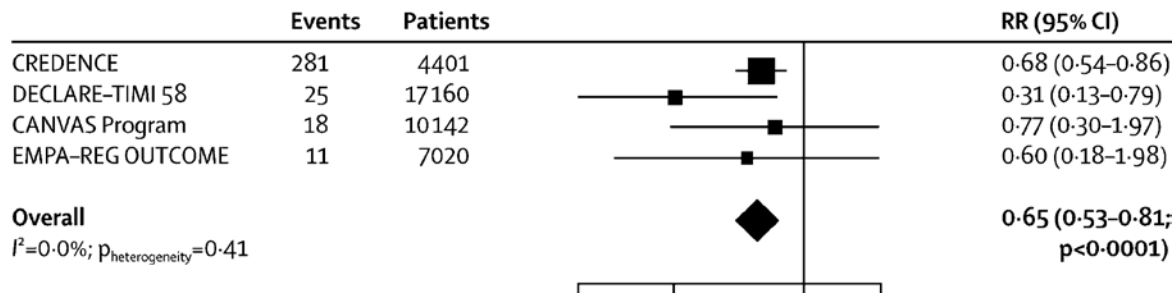


CREDESCENCE canagliflozin: 30-40% reductie renal endpoints in patients with T2DM with CKD

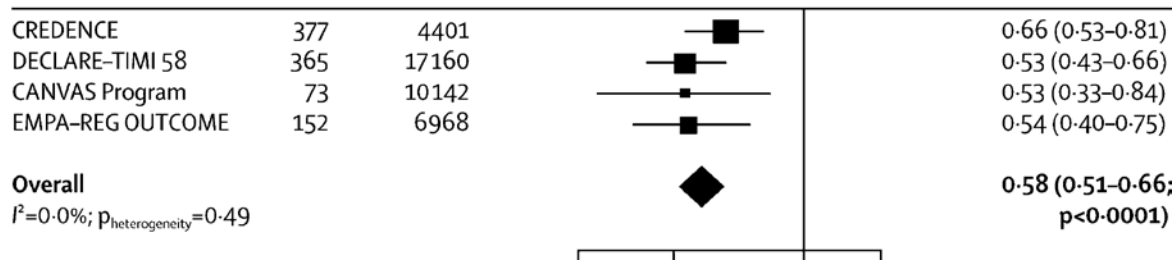


Meta-analysis: Effect SGLT2-inhibitors in DMT2 on ESRD, kidney function decline, death

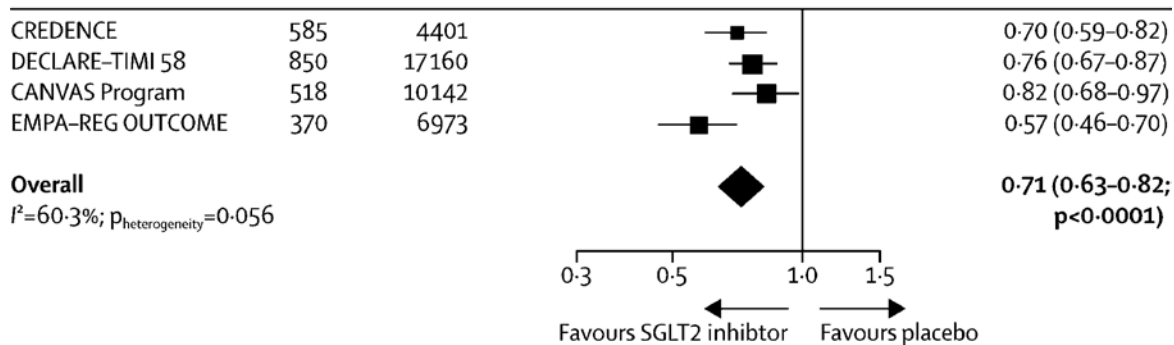
A ESKD



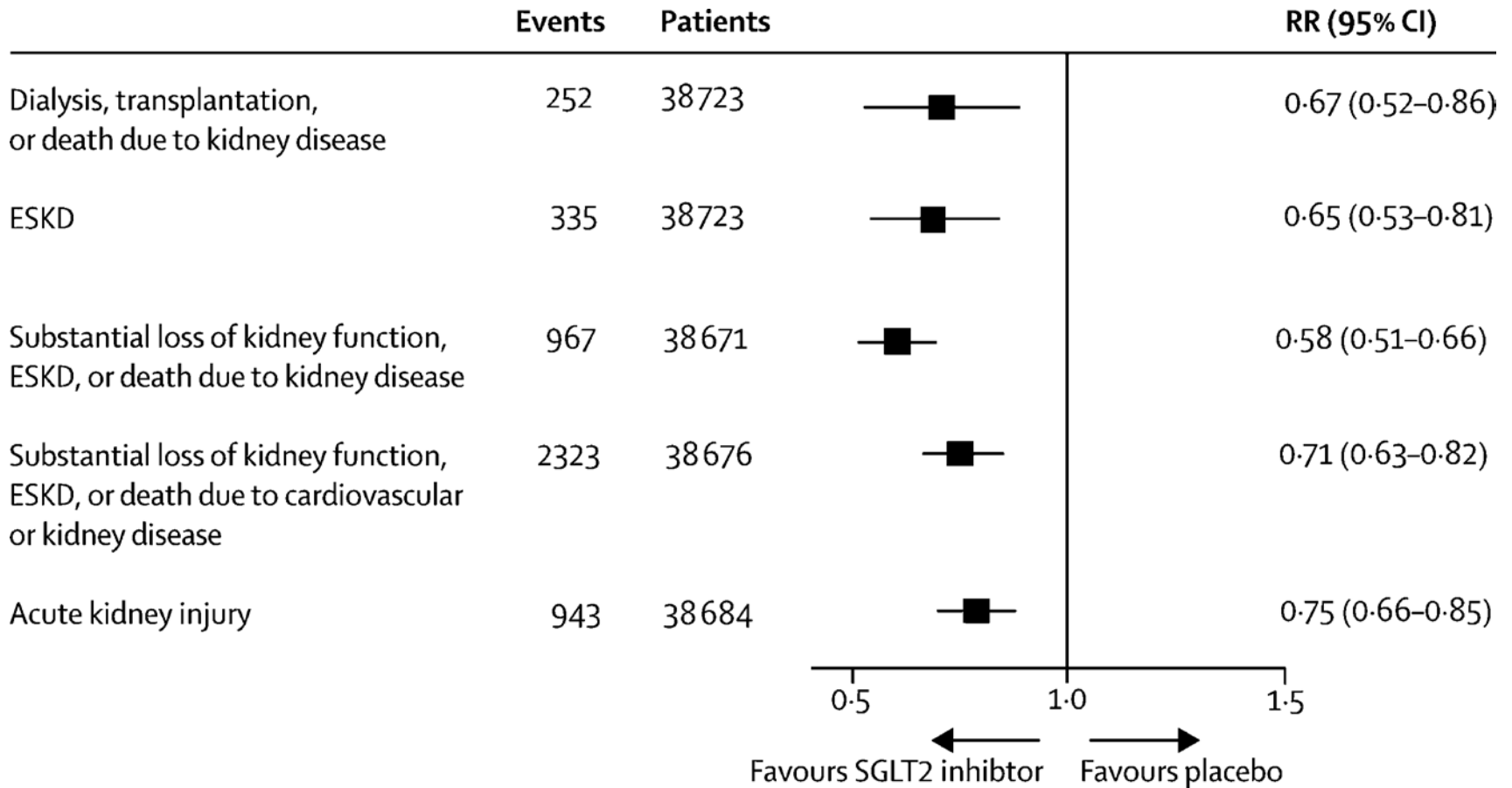
B Substantial loss of kidney function, ESKD, or death due to kidney disease



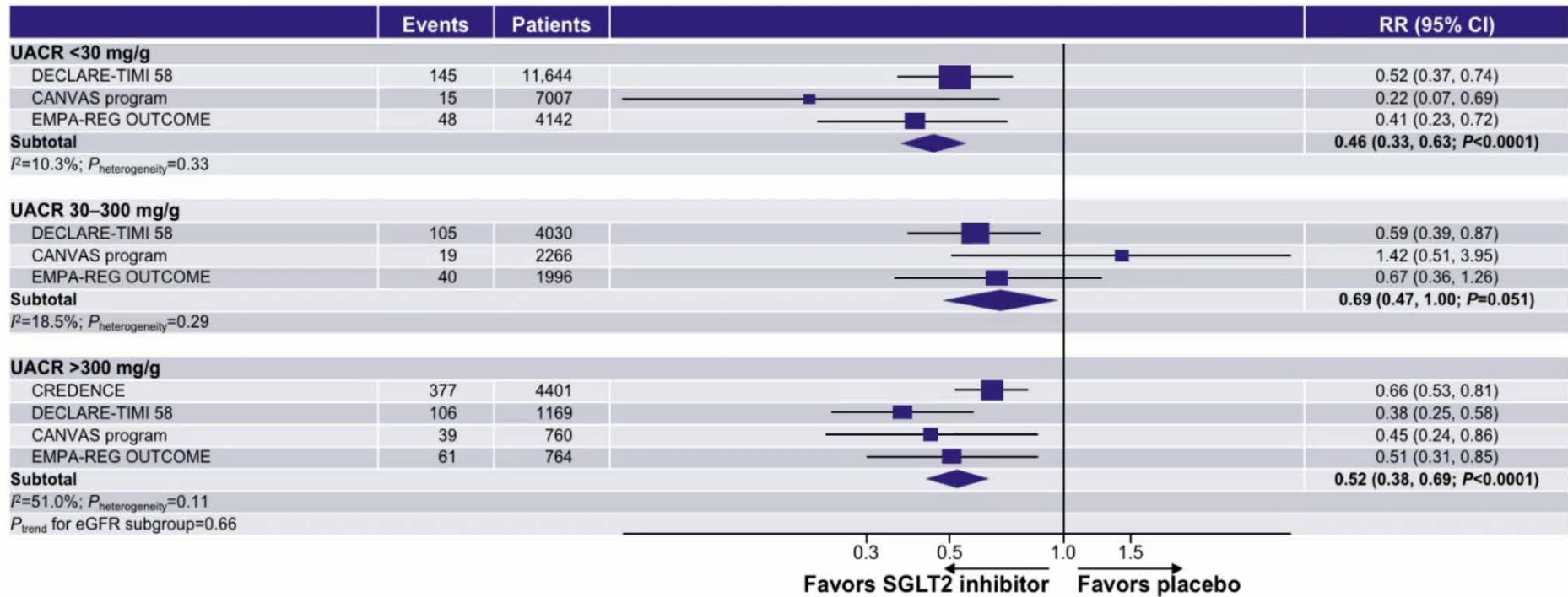
C Substantial loss of kidney function, ESKD, or death due to cardiovascular or kidney disease



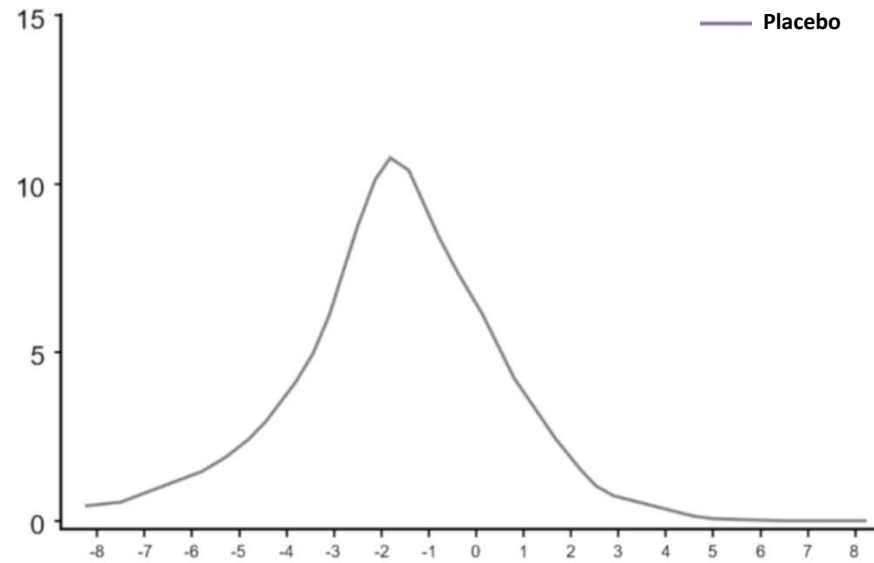
Meta-analysis: Effect SGLT2-inhibitors in DMT2



Effect of SGLT2 inhibitors on composite kidney disease endpoint, stratified by UACR

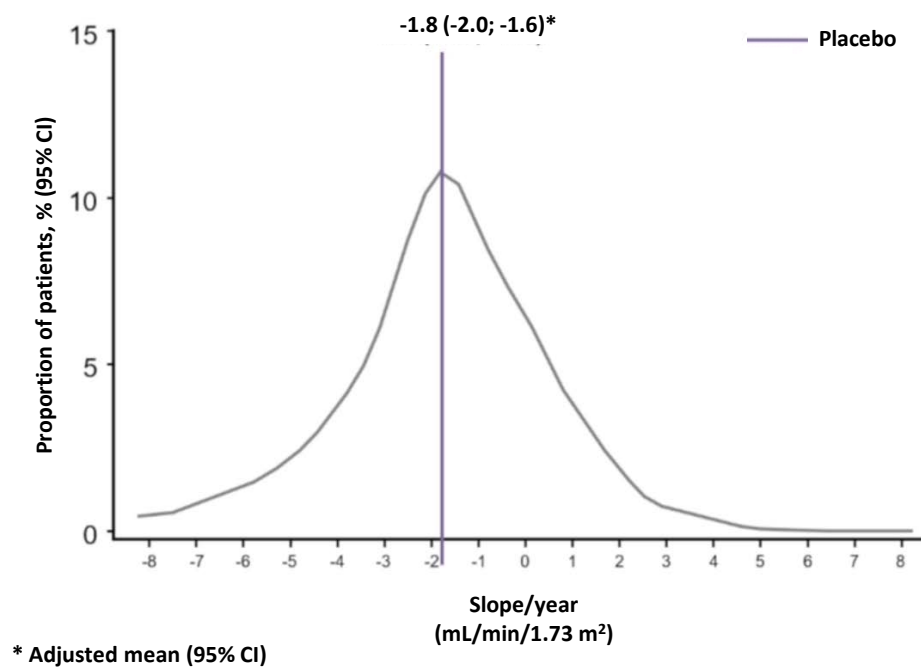


EMPAREG SGLT2-inhibitor distribution of individual eGFR slopes

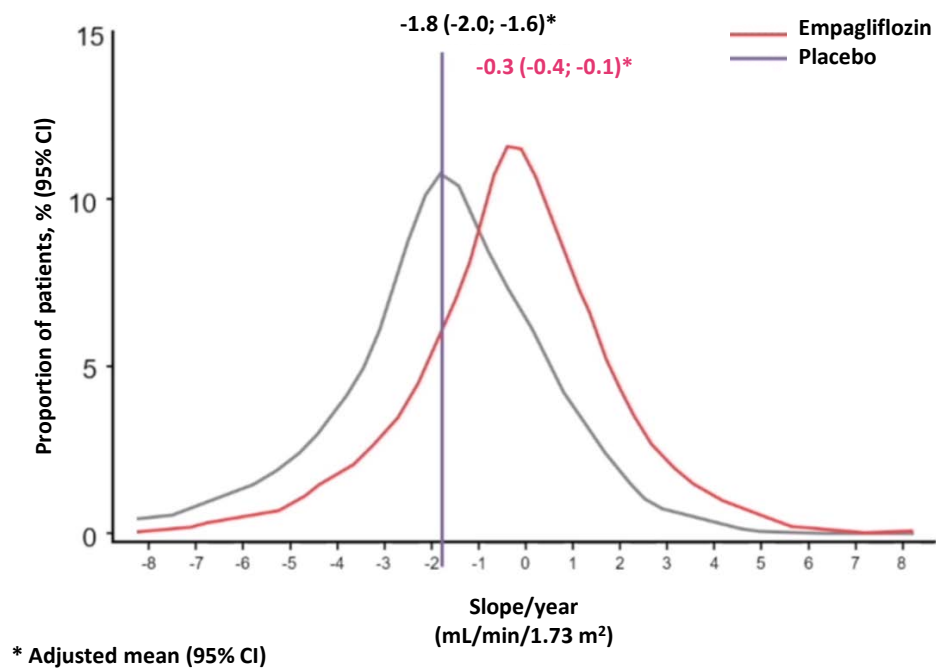


N=7000
DMT2, CKD, CVD

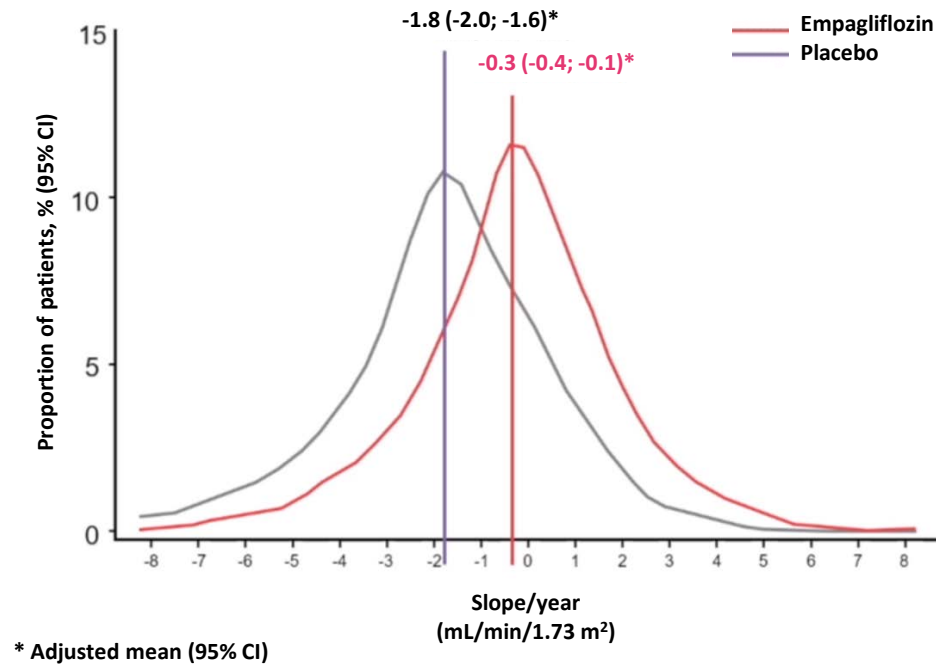
EMPAREG SGLT2-inhibitor distribution of individual eGFR slopes



EMPAREG SGLT2-inhibitor distribution of individual eGFR slopes

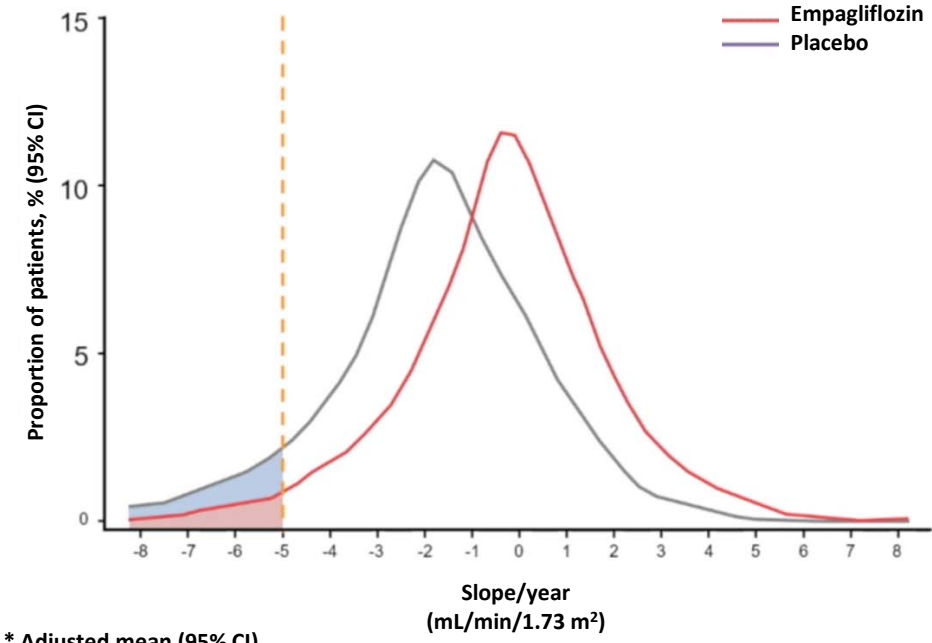


EMPAREG SGLT2-inhibitor distribution of individual eGFR slopes



N=7000
DMT2, CKD, CVD

Effect of SGLT2i in CKD with DMT2 on rapid eGFR decline



* Adjusted mean (95% CI)

SGLT2-inhibitor: on-going trials focused on CKD in DMT2

	Dapa-CKD ⁴	EMPA-KIDNEY ⁵
Study drug	Dapagliflozin vs placebo	Empagliflozin vs placebo
Population	CKD including ✓ T2D ✓ Non-DM x T1D	CKD including ✓ T2D ✓ Non-DM ✓ x T1D
Sample size	4000	~5000
Key inclusion criteria	eGFR ≥ 25 to ≤ 75 ml/min/1.73 m ² and UACR ≥ 200 – ≤ 5000 mg/g	eGFR ≥ 20 to < 45 ml/min/1.73 m ² or eGFR ≥ 45 to < 90 ml/min/1.73 m ² and UACR ≥ 200 mg/g
Primary endpoints	Composite of $\geq 50\%$ sustained decline in eGFR or reaching ESKD, or renal or CV death	Composite of a sustained decline in eGFR to ≥ 10 ml/min/1.73 m ² , $\geq 40\%$ sustained decline in eGFR or reaching ESKD, or renal death
Secondary endpoints	<ul style="list-style-type: none"> • Composite of CV death or HHF • All-cause mortality 	<ul style="list-style-type: none"> • Composite of CV death or HHF • All-cause hospitalisation • All-cause mortality
Start date	February 2017	November 2018
Expected completion date	November 2020 (early cessation 30 March 2020)	June 2022

Nieuwe glucoseverlagende middelen: SGLT-2-remmers

- geen SGLT-2-remmers bij diabetes type 1 en nefropathie, ook niet met als doel om de progressie van nierschade te stoppen of om te keren.
- SGLT-2-remmers: potentiëel gunstige effecten op cardiovasculaire complicaties, albuminurie en renale eindpunten.
- Indicatie SGLT-2-remmers bij diabetes type 2 indien:
 - eGFR 30-60/min/1,73m² met (een eerdere) ACR > 3 mg/mmol
 - eGFR ≥ 60/min/1,73m² met (een eerdere) ACR > 30 mg/mmol

SGLT-2-remmers - relatieve contraïndicatie

- Recidiverende genitale (mycotische) infecties
- Alcoholisme
- Ondervoeding
- Perifeer arteriëel vaatlijden of amputatie

- $eGFR < 30\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$

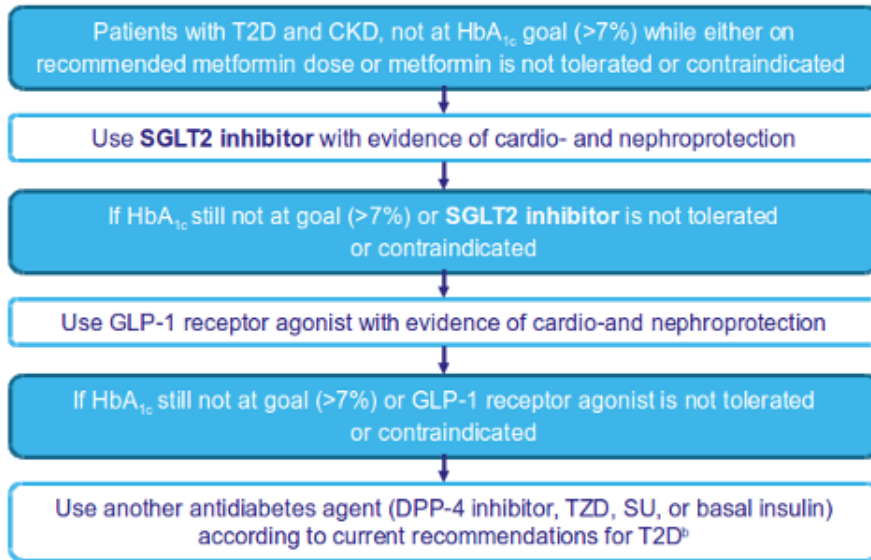
- Goede voetcontrole: mogelijk verhoogd risico op amputaties bij SGLT-2-remmers (CANVAS)

- (tijdelijk) staken bij: misselijkheid, braken, extreme dorst of chirurgische ingreep

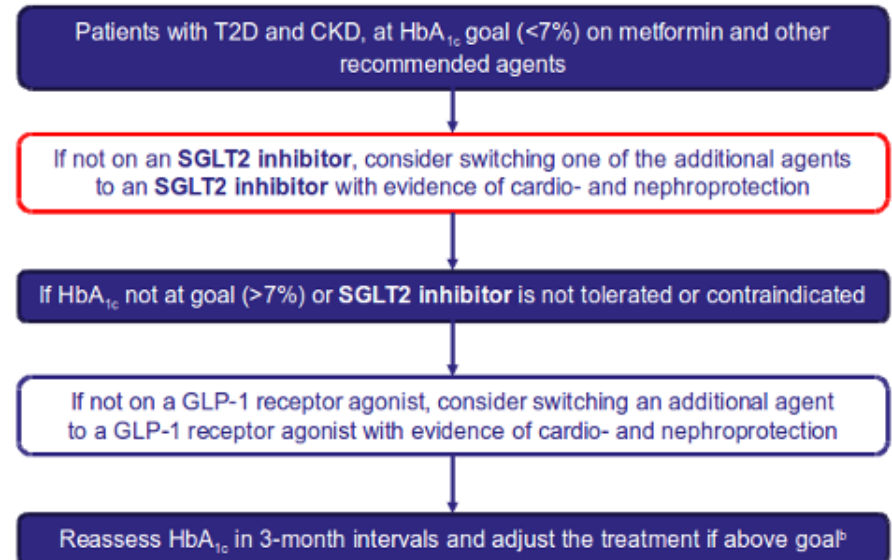
- Verhoogd risico: gangreen van Fournier (scrotaal gangreen)

The ERA-EDTA recommends an SGLT2 inhibitor plus metformin for patients with CKD en DMT2

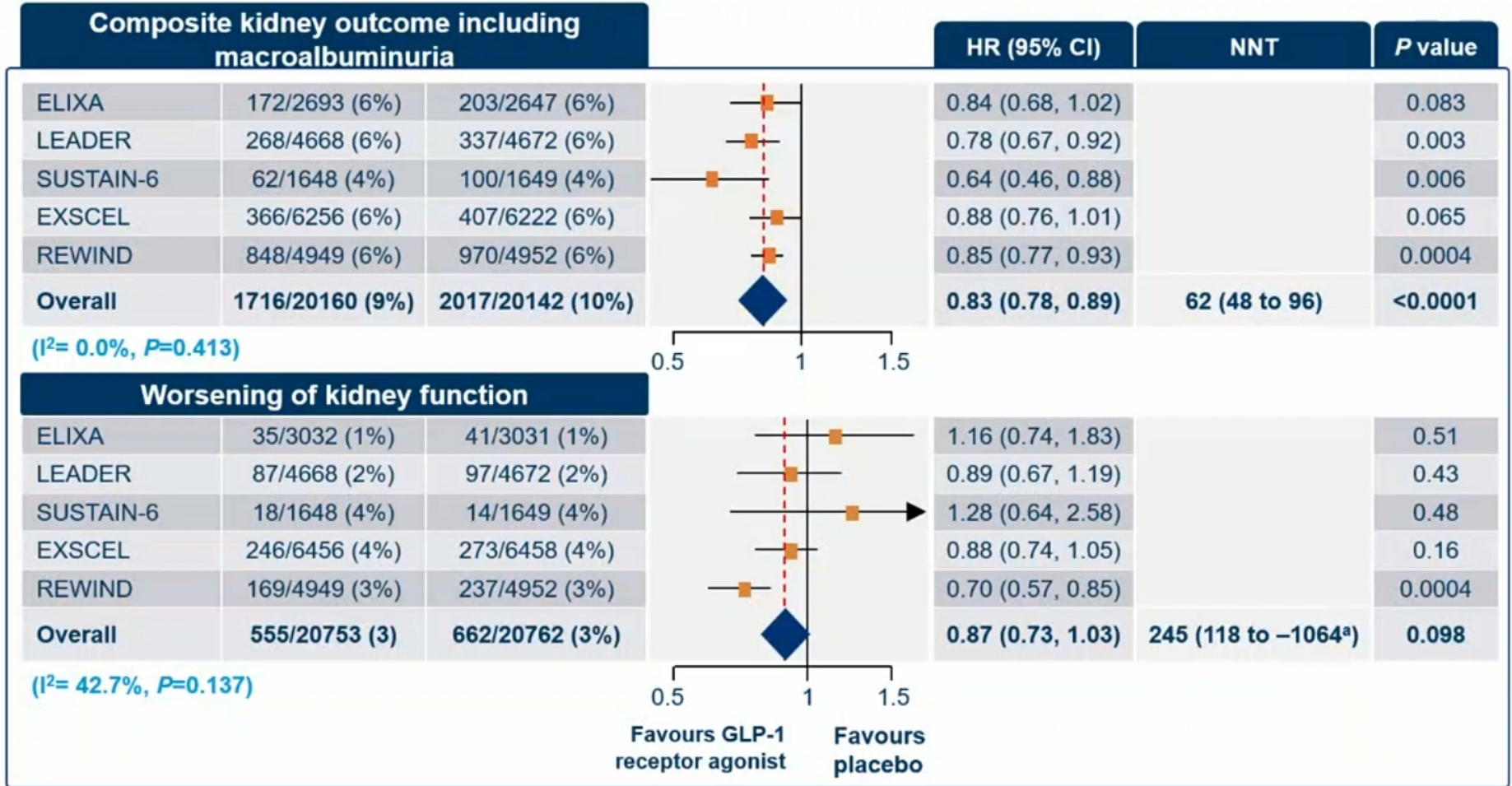
Patients with T2D and CKD, and not at HbA_{1c} goal (>7%) after first-line treatment



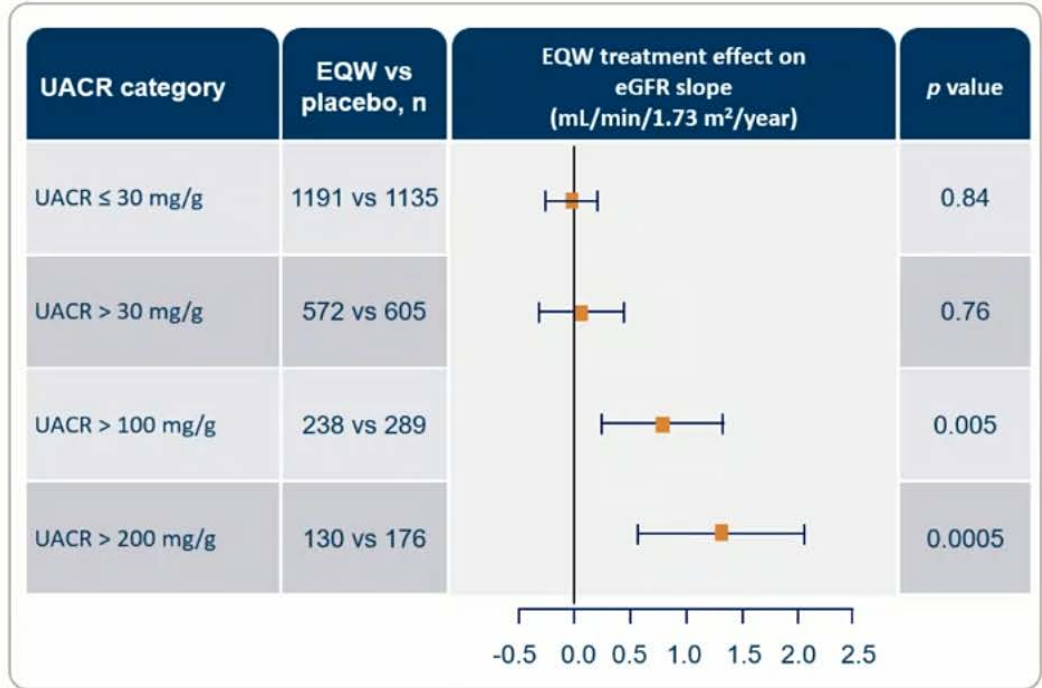
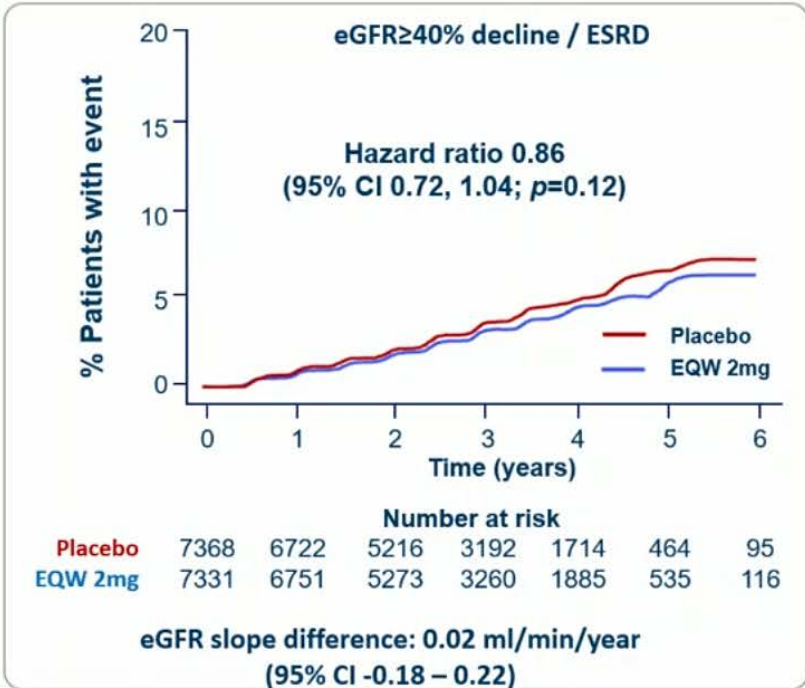
Patients with T2D and CKD, and at HbA_{1c} goal (<7%) after first-line or combination treatment



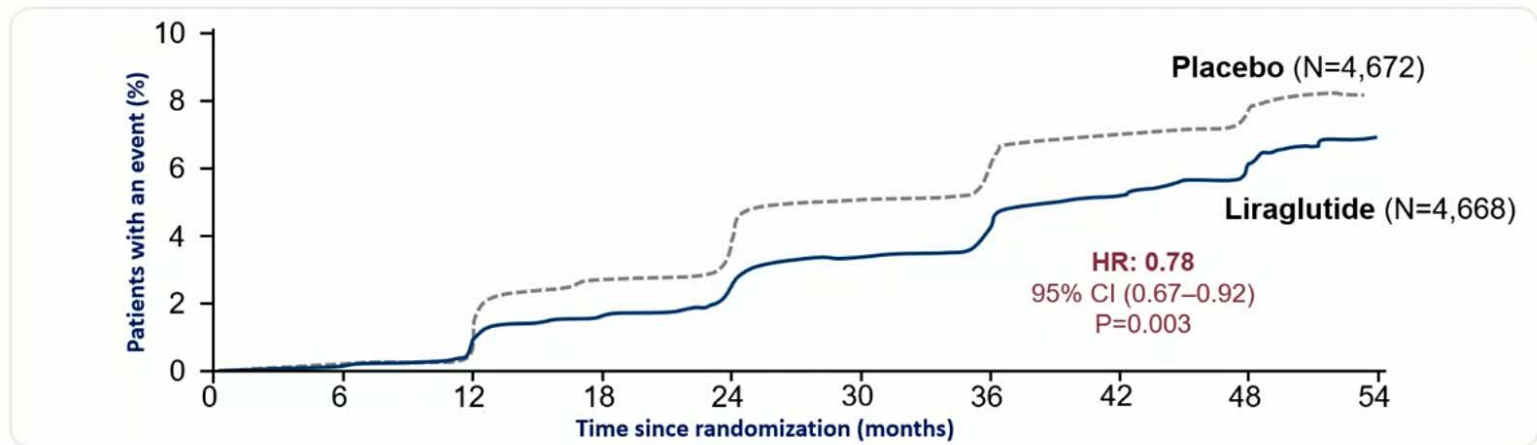
Meta-analysis: GLP-1 RA composite kidney endpoints



EXSCEL: larger effect in more severe albuminuria



LEADER: Liraglutide lowers new onset or worsening CKD lower rates of severe albuminuria



		Hazard ratio (95% CI)	Liraglutide N	Liraglutide %	Placebo N	Placebo %
Incident or worsening nephropathy		0.78 (0.67 – 0.92)	268	5.7	337	7.2
New onset or persistent macroalbuminuria		0.74 (0.60 – 0.91)	161	3.4	215	4.6
Persistent doubling of serum creatinine		0.88 (0.66 – 1.18)	87	1.9	97	2.1
Need for continuous renal replacement therapy		0.87 (0.61 – 1.24)	56	1.2	64	0.4
Death due to renal disease		1.59 (0.52 – 4.87)	8	0.2	5	0.1

0.2 0.5 1 2 3
Hazard ratio (95% CI)
← Favors Liraglutide | Favors Placebo →

GLP-1-agonisten

- DM type 1 en nefropathie: geen eerste keuze, ook niet met als doel om de progressie van nierschade te stoppen of om te keren.
- DM type 2 en nefropathie: obv te verwachten effecten op glucoseregulatie (daling van HbA1c, lager risico op hypoglykemie), cardiovasculaire ziekte.
- DM type 2 en nefropathie: progressie van nierschade te stoppen of om te keren, overweeg dan alleen bij intolerantie of contraïndicaties voor SGLT-2-remmers een GLP-1-agonist.

Kwestbare ouderen of >70 jaar

- Diastolische RR < 70 mmHg: stop/verlaag anti-hypertensiva ongeacht systolische bloeddruk
- Houdingsafhankelijke duizeligheid: klachten passend bij orthostase ook als een belangrijk signaal (zeker bij oudere mensen), ook al is de orthostase niet objectiveerbaar.
- Overweeg de behandeling aan te passen/staken bij (dreigende) dehydratie:
 - combinatie RAAS-blokkade en diureticum
 - SGLT2-remmers

Handvatten voor beslissing:

5 dagen omgevingstemperatuur >27 °C.

>3x per dag waterdunne diarree of braken

>2 dagen koorts >38,5 °C.

Timing Nierfunctievervangende Therapie

- (pre-emptieve) levende donor of postmortale niertransplantatie of gecombineerde nierpancreas transplantatie (eGFR <15, <55-60j))
- Een vroege dialysestart (hemodialyse of peritoneale dialyse), bij relatief hoge eGFR (10 tot 15 ml/min/1,73m²), heeft mogelijk nauwelijks effect op de **totale mortaliteit** bij personen met diabetes mellitus (type 1 of 2) en nefropathie, in vergelijking met een late dialysestart.
- Start RRT bij een eGFR ≤ 10 ml/min/1,73/m² en/of ernstige klinische symptomen;

