

SGLT2-hemmere for kronisk nyresvikt ved nyremedisinsk avdeling på OUS

Prosjektoppgave i kunnskapshåndtering, ledelse og
kvalitetsforbedring (KLoK)

Våren 2023



Av Karsten Engseth Kluge, Adelin Aursnes, Arune Jazdauskaite, Geoffrey
Raymond, Mariya Anwar, Heidi Halling og My Linh Tran

Veileder: Liv Ariane Augestad

Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Sammendrag

Tema/problemstilling: Kronisk nyresykdom er en tilstand det finnes lite spesifikk behandling for. Utover hemmere av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) har SGLT2-hemmere seilt opp som en lovende behandling for å bremse utviklingen av nyresvikten og forsinke tid til dialyse og eventuell transplantasjon.

Kunnskapsgrunnlag: Effekten av SGLT2-hemmere ved kronisk nyresykdom er dokumentert i to kliniske studier hos pasienter med diabetisk nefropati og to kliniske studier hos pasienter med kronisk nyresykdom uavhengig av etiologi. Samtlige av disse studiene har vist en fordelaktig effekt av SGLT2-hemmere på nyreendepunkter, og dette har videre blitt bekreftet i metaanalyser av disse fire studiene. Videre er SGLT2-hemmere godt tolerert, med få bivirkninger.

Tiltak og kvalitetsindikatorer: Vi har valgt å fokusere på tiltak som retter seg mot økt kompetanse rundt legemiddelet samt utvikling og godkjenning av en prosedyre slik at alle nyreleger ved avdelingen gjør en systematisk vurdering for oppstart av medikamentet. Tiltakene omfatter etablering av en fagutviklingsgruppe med overordnet ansvar for den faglige kunnskapen, utarbeiding av prosedyren og implementeringen. I tillegg vil det avholdes morgenundervisning/internundervisning og kursdager hvor legene får ytterligere informasjon om legemiddelet. Vi har valgt to prosessindikatorer, én strukturindikator og som verktøy i vårt kvalitetsforbedringsprosjekt.

Ledelse og organisering: Vi ønsker å opprette en fagutviklingsgruppe innad i avdelingen bestående av én overlege, LIS2/3, avdelingssykepleier og sykepleiere. Gjennomføringen av prosjektet vil deles opp i 3 faser: Oppstartsfase, gjennomføringsfase og avslutningsfasen. I oppstartsfasen vil det utarbeides en prosedyre for bruken av SGLT2-hemmere, lages et informasjonsskriv om prosjektets formål og avholdes morgenmøte for innføring i prosjektet. I gjennomføringsfasen vil det bli avholdt ukentlige morgenmøter med fokus på gjennomgang av aktuelle pasientkasuistikker og fortløpende evaluering av prosjektet. Avslutningsfasen består av evalueringsmøter.

Konklusjon: Vi mener at kvalitetsforbedringsprosjektet er gjennomførbart og vil anbefale innføringen av dette ved nyremedisinsk avdeling ved Ullevål Sykehus.

Innholdsfortegnelse

SAMMENDRAG.....	2
INNHALDSFORTEGNELSE	3
1. TEMA/PROBLEMSTILLING	4
1.1 TEMA OG BAKGRUNN	4
1.2 MIKROSYSTEM OG FORBEDRINGSPOTENSIALER	5
2. KUNNSKAPSGRUNNLAG.....	7
2.1 SØKESTRATEGI.....	7
2.2 METAANALYSER	8
2.3 RETNINGSLINJER.....	13
2.4 BIVIRKNINGER	14
2.5 PRAKTISK VED OPPSTART SGLT2-HEMMER.....	14
2.6 OPPSUMMERING	15
3. DAGENS PRAKSIS, TILTAK OG INDIKATOR:	16
3.1 DAGENS PRAKSIS.....	16
3.2 TILTAK	17
3.2.1 Aktuelle tiltak	17
3.2.2 Vurdering av tiltakene	18
3.3 INDIKATORER.....	19
3.3.1 Kvalitetsindikatorer for prosjektet.....	19
3.3.2 Vurdering av valgte kvalitetsindikatorer	20
3.4 MÅL FOR PROSJEKTET	20
4. PROSESS, LEDELSE OG ORGANISERING:.....	21
4.1 LEDELSE OG ORGANISERING	21
4.2 GJENNOMFØRING	22
4.3 MOTSTAND MOT ENDRINGER	23
5. DISKUSJON OG KONKLUSJON	25
5.1 FORDELER	25
5.2 ULEMPER.....	26
5.3 KONKLUSJON	26
REFERANSER	27
VEDLEGG: PROSEDYRE	28
VEDLEGG: EPIKRISEMAL.....	29
VEDLEGG: SJEKKLISTER	31

1. Tema/problemstilling

1.1 Tema og bakgrunn

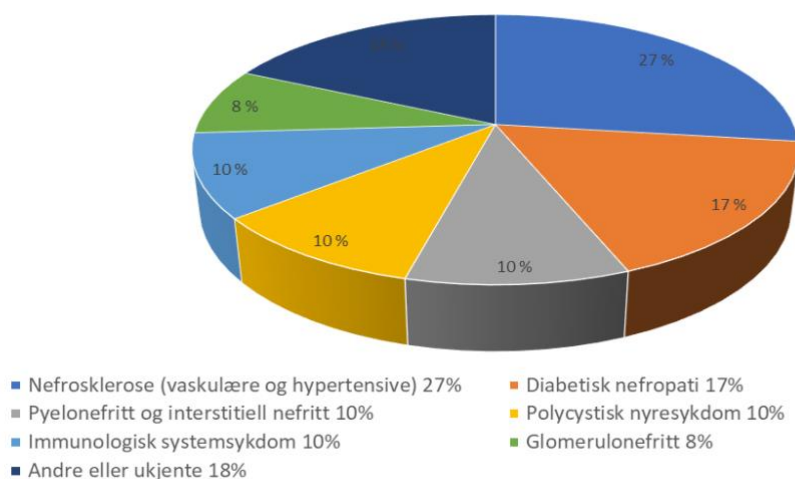
Kronisk nyresykdom (CKD) er en progredierende sykdom som påvirker over 800 millioner mennesker på verdensbasis (1), med hypertensjon og diabetes som de viktigste årsakene.

CKD er en sykdom definert av gradvis sviktende nyrefunksjon og filtrasjonsevne, og defineres som estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) <60 ml/min/1,73 m² eller tegn på nyreskade over tre måneders varighet. Sykdommen graderes etter eGFR (2):

- Stadium 1: GFR > 90 ml/min/1,73 m²
- Stadium 2: GFR 60 – 89 ml/min/1,73 m²
- Stadium 3: GFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²
- Stadium 4: GFR 15 – 29 ml/min/1,73 m²
- Stadium 5: GFR < 15 ml/min/1,73 m²

Stadium 5 kalles også “End-Stage Renal Disease” (ESRD). Sykdommen har en rekke årsaker. Ifølge Norsk Nyreregister (NNR) var årsakene til stadium 5 kronisk nyresykdom i 2018 som følger (2):

Figur 1 Årsakene til stadium 5 kronisk nyresykdom



Nyere studier har vist at SGLT2-hemmere er et godt supplement til dagens behandling med angiotensin converter enzyme-hemmere (ACE-hemmere) og angiotensin 2 reseptor 1 antagonist (ARB) hos CKD pasienter. SGLT2-hemmere fungerer ved å hemme sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) i nyrene. Ved å hemme SGLT2 reduseres reabsorpsjonen av glukose og natrium fra tubulisystemet til blod, mens utskillelsen i urin øker. Dette bidrar til redusert blodsukker over tid. Medikamentet ble derfor først lansert som blodsukkensenkende. Kliniske studier har senere vist at SGLT2-hemmere også er gunstig for pasienter med etablert nyresviktsykdom; medikamentet reduserer risikoen for kardiovaskulære hendelser i tillegg til å redusere nyresvikt progresjon. Disse fordelene skyldes en kombinasjon av flere faktorer, som forbedret blodsukkerkontroll, blodtryksreduksjon og ikke minst direkte beskyttende effekter på nyrene. I tillegg tolereres SGLT2-hemmere generelt godt, og har lav bivirkningsprofil. Dette gjør medikamentet til et nyttig verktøy i behandlingen av CKD, og et godt alternativ for de som ikke tolererer andre medisiner eller har komorbiditeter som gjør andre behandlinger mindre hensiktsmessige. Det er en økende konsensus rundt bruken av SGLT2-hemmere mot CKD som sannsynligvis vil bli en viktigere del i behandlingen av CKD-pasienter i årene fremover.

1.2 Mikrosystem og forbedringspotensialer

Ullevål sykehus er en del av Oslo Universitetssykehus (OUS). Nyremedisinsk avdeling på OUS er en av landets største for utredning og behandling av nyresykdommer. Avdelingen fungerer som sektorsykehus for pasienter fra Oslo, men har også en regional funksjon for enkelte diagnoser i Helse Sør-Øst.

Ullevål nyremedisinsk poliklinikk, som er vårt mikrosystem, består av 10 overleger og 5 leger i spesialisering (LIS) med ca. 8400 pasientkonsultasjoner i året. Dette tilsvarer 200 konsultasjoner i uken. Poliklinikken behandler et bredt spekter av nyresykdommer, blant annet immunsupprimerte nyretransplanterte pasienter, glomerulonefritt, ukontrollert hypertensjon og CKD i sene stadier (GFR<30) med planlegging mot nyreerstattende behandling. Poliklinikken vurderer også tidlige stadier av CKD med proteinuri for å stille riktig diagnose. Det er disse pasientene som er aktuelle for oppstart av SGLT2-hemmere. Etter at etiologisk diagnose er satt og premissene for videre behandling lagt, overføres oppfølgingsansvaret til primærhelsetjenesten.

I følge seksjonsoverlegen i vårt mikrosystem oppfyller ikke flertallet av de polikliniske pasientene kravene for oppstart av SGLT2-hemmere. Det er allikevel et forbedringspotensiale for å strukturere bruken, som igjen kan bidra til å være normgivende for nyrepasienter som behandles på andre nyremedisinske avdelinger og videre i primærhelsetjenesten. I tillegg er det pågående studier om å utvide inklusjonskriteriene, slik at det over tid kan forventes at en større andel av de polikliniske pasientene vil være egnet for SGLT2-hemmere.

En utfordring og svakhet ved vårt kvalitetsforbedringsprosjektet var å anskaffe nøyaktige tall på antall pasienter som er aktuelle for SGLT2-hemmere. En slik oversikt kunne man fått ved systematisk gjennomgang av pasientjournaler, men dette krever tillatelser vi ikke har, og er dessuten utenfor prosjektets rammer med tanke på tid og ressursbruk.

Systematisk implementasjon av SGLT2-hemmere er et stort forbedringspotensiale i dagens praksis. Å kunne behandle tidlig i forløpet og forlenge tiden til ESRD vil ha store konsekvenser for pasienten, belastningen på sykehusene og i et helseøkonomisk perspektiv. Estimert prevalens av CKD i Norge er 10% (4), hvilket er betydelig. Behandlingskostnadene av dialysekrevene CKD er høye, og utgjør ikke minst en stor belastning for pasienten. Tidlig diagnostikk og oppstart av bremsende behandling, som SGLT2-hemmere representerer, vil derfor være hensiktsmessig for alle involverte parter.

Den etablerte kunnskapen rundt SGLT2-hemmeres effekt på CKD er relativt ny. I klinisk praksis ser man derfor en heterogenitet i bruken av medikamentet, sannsynligvis betinget av manglende (nasjonale) retningslinjer for bruken. I vårt mikrosystem er det ingen prosedyre eller retningslinje knyttet til anvendelse av SGLT2-hemmere.

2. Kunnskapsgrunnlag

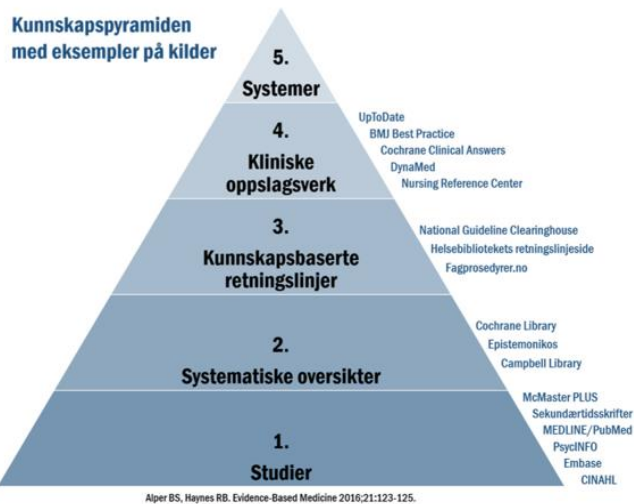
2.1 Søkestrategi

For å tydeliggjøre og presisere problemstillingen i forkant av litteratursøket ble PICO-spørsmål formulert (Tabell 1).

Tabell 1 PICO- verktøy, som benyttes i formulering og presisering av problemstillingen.

Populasjon	Pasienter med kronisk nyresykdom
Intervensjon	SGLT2-hemmer
Sammenligning (Control)	Placebo
Utfall (Outcome)	Redusert progresjon av nyresykdom, redusert dødelighet.

Litteratursøket ble utført for å hente frem den beste tilgjengelige og oppdaterte kunnskap. Vi benyttet oss av Pyramidesøket via Helsebiblioteket for å finne kunnskapsgrunnlag for oppgaven.



Figur 2 Kunnskapspyramide (hentet fra www.helsebiblioteket.no)

Vi brukte søkeordene “SGLT2” og “CKD”. Gjennom dette søket fant vi ingen retningslinjer for behandling av CKD, men vi fant at SGLT2-hemmere er anbefalt i de kliniske oppslagsverkene “BMJ Best Practice” og “UpToDate”. For å begrense omfanget av oppgaven

ble kun randomiserte kliniske studier (RCT) og metaanalyser inkludert. SGLT2-hemmere for CKD har blitt testet i fire studier totalt: To studier med pasienter med T2D og to studier med pasienter med CKD uavhengig etiologi. Vi benyttet sjekklister for å vurdere validiteten av disse studiene som er vedlagt oppgaven. Studiene ble vurdert som solide RCT, med dobbeltblinding og presise effektestimater. En oppsummering av disse studiene finnes i Tabell 2.

Tabell 2 Kliniske studier på SGLT2-hemmere for behandling av kronisk nyresykdom

Studie	Populasjon	Antall	Primært endepunkt	HR	ARR*
CREDENCE (5)	T2D og albuminuri	4401	ESRD, dobling av s-kreatinin, eller kardiovaskulær eller renal død	0,70 (0,59 – 0,82)	4,4%
SCORED (6)	T2D og eGFR 25-60	10 584	Kardiovaskulær død, innleggelse med hjertesvikt eller “urgent visit” for hjertesvikt	0,74 (0,63 – 0,88)	2,4%
DAPA-CKD (7)	eGFR 25-75 og albuminuri	4304	Minst 50% nedgang i eGFR, ESRD, eller renal eller kardiovaskulær død	0,61 (0,51 – 0,72)	5,3%
EMPA-KIDNEY (8)	eGFR 20-45 eller eGFR 45-90 og albuminuri	6609	Minst 40% nedgang i eGFR, ESRD, eller renal eller kardiovaskulær dødelighet	0,72 (0,64 – 0,82)	3,8%

*Ikke oppgitt konfidensintervall for ARR. T2D: type 2 diabetes; eGFR: estimert glomerulær filtrasjonsrate
ESRD: end-stage renal disease; HR: hazard ratio; ARR: absolutt risikoreduksjon

2.2 Metaanalyser

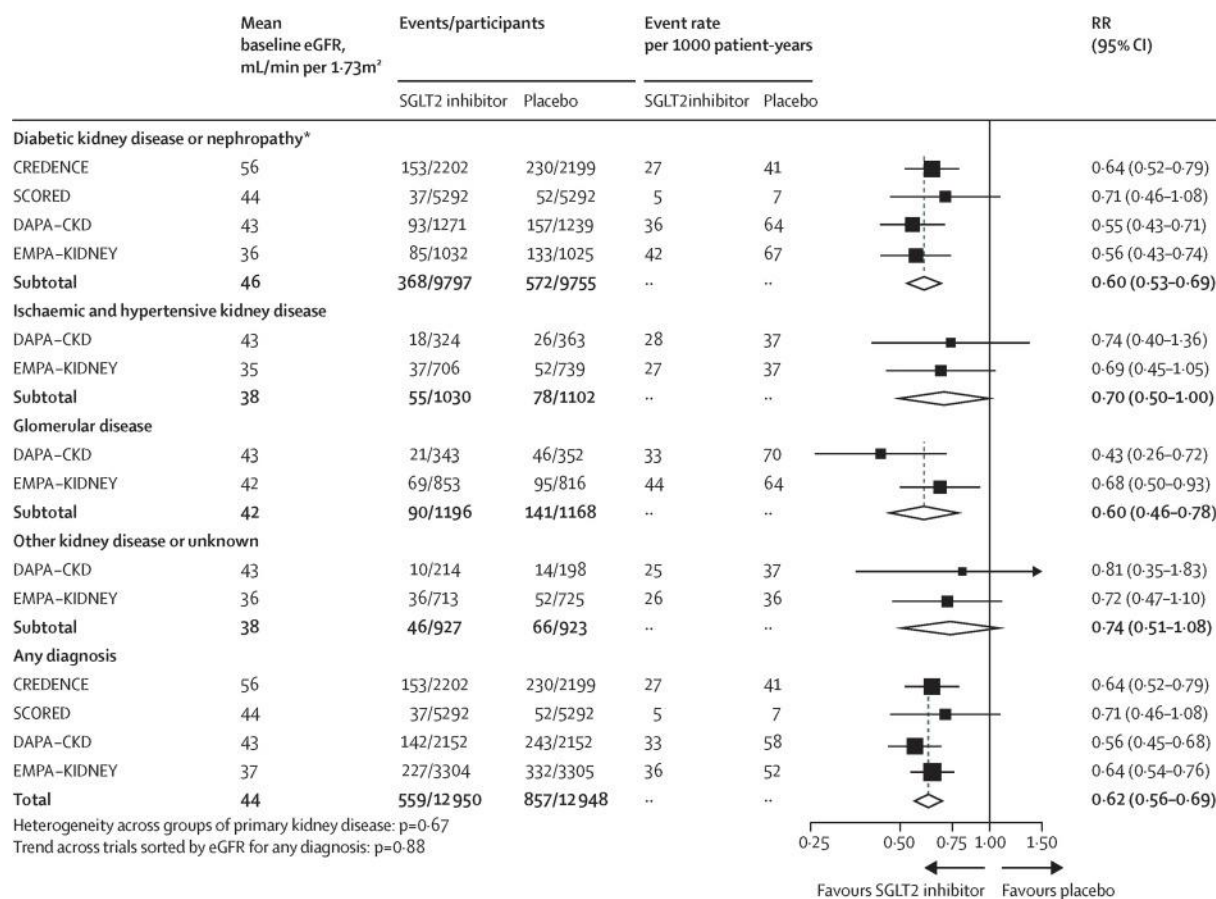
Den ferskeste metaanalysen på SGLT2-hemmere til bruk ved CKD ble publisert i The Lancet i november 2022 (9). Metaanalysen er basert på studier publisert i MEDLINE og Embase. Kriteriene for inkludering av studiene i metaanalysen var kontroll for placebo, pasientalder over 18 år, store pasientpopulasjoner (hver studie med populasjon > 500) og varighet over 6 måneder. Metaanalysen inkluderte 90 409 deltakere fordelt over 13 studier, og delte videre populasjonen i to grupper: Pasienter med kjent T2D og pasienter uten kjent T2D. Pasientene uten kjent T2D utgjorde 17,3 % av den totale pasientpopulasjonen. Ideelt sett skulle andelen pasienter med kjent CKD uten T2D vært høyere, men populasjonen er allikevel høy med ca. 16 000 pasienter.

Resultatene fra metaanalysen viser at SGLT2 -hemmere reduserer relativ risiko for progresjon av CKD med 37 % og reduserer relativ risiko for akutt nyresvikt med 23%. Videre reduseres relativ risiko for kardiovaskulær død og hospitalisering grunnet hjertesvikt med 23 %.

Resultatene fra de ulike studiene viser at reduksjonen av effektmålene er like, uavhengig av hvilket stadium av CKD og hvilket utgangspunkt eGFR var på før introduksjon av SGLT2-hemmer.

Det primære samlede endepunktet var progresjon av nyresykdom definert som reduksjon i eGFR >50%, fall i eGFR til <15, ESRD eller renal død. Analyse av studiene der CKD var eneste indikasjon, viste at SGLT2-hemmere reduserte risikoen for det samlede endepunktet med 38% (95% konfidensintervall 31-44%). Denne effekten kan ses over et spekter av etiologier for CKD (Figur 3). Effekten var ikke signifikant for de med iskemisk eller hypertensiv nyresykdom eller for en samlet gruppe av ukjent eller annen etiologi. Dette kan skyldes at disse gruppene var forholdsvis små, og at gruppen med hypertensiv nyresykdom var sannsynligvis optimalt behandlet for sin hypertensjon, eller at medikamentet ikke hadde effekt for disse gruppene.

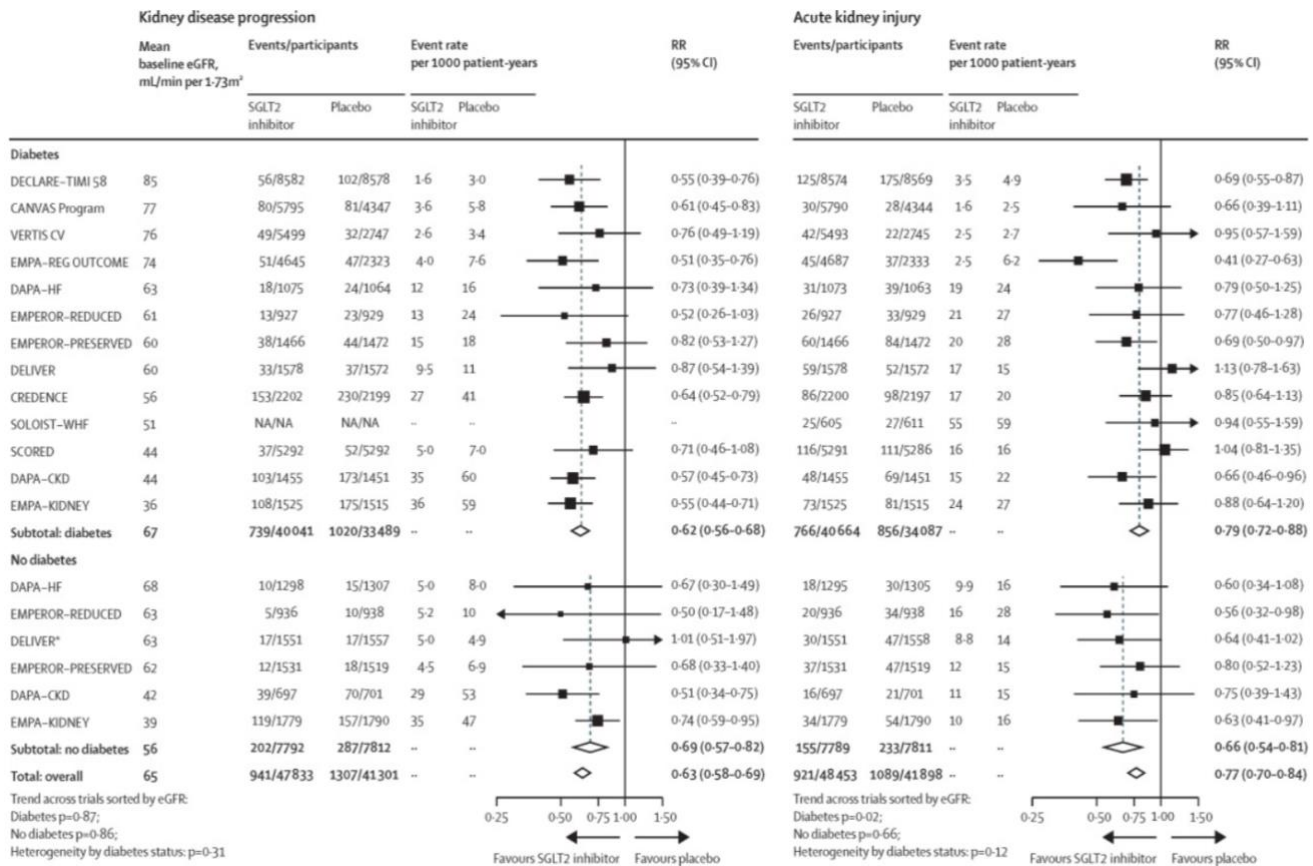
Figur 3 Forest plot over effekten av SGLT2-hemmer på progresjon av CKD, fordelt på etiologi for CKD.



Det smale konfidensintervallet gjør at vi er forholdsvis sikre på effekten av SGLT2-hemmere ved CKD. Når det kommer til de gruppene med ikke signifikante effektestimater (iskemisk/hypertensiv CKD og annen/ukjent etiologi) kan vi se at øvre grense for effektestimater ligger litt over 1; dette er et signal om at det er en effekt av SGLT2 -hemmere, men at det ikke er inkludert tilstrekkelig med pasienter for å signifikant påvise denne.

Metaanalysen inkluderte også studier der indikasjonen var T2D og hjertesvikt. I forest plotet i Figur 4 ser vi at SGLT2-hemmere reduserte forekomsten av det samlede endepunktet med 38% (95% konfidensintervall 32-44%) i populasjonen med T2D, og med 37% (95% konfidensintervall 31-42%) i populasjonen uten T2D. Dette indikerer at SGLT2-hemmere har effekt på progresjon av CKD også når de brukes hos pasienter der dette ikke er den eneste indikasjonen. For formålet av denne oppgaven belyser dette at SGLT2-hemmere også er hensiktsmessig hos pasienter med andre tilleggdiagnoser som hjertesvikt og koronar hjertesykdom.

Figur 4 Forest plot over effekten av SGLT2-hemmer på progresjon av CKD, fordelt på pasienter med og uten T2D.



Populasjonene og tiltakene i enkeltanalysene var like nok til å slå sammen. Metaanalysen ekskluderte studier der pasienter hadde uavklart diabetesstatus, ettersom dette ble uoversiktlig for å kunne skille pasienter med og uten T2D fra hverandre. Heterogenitet mellom studiene har blitt tatt høyde for, ved bruk av standardiserte χ^2 tester. Det ble konkludert med at effekten var lik på tvers av studiene, med unntak av to studier (EMPA-kidney og DELIVER).

Vi har vurdert validiteten av metaanalysen i the Lancet basert på sjekklister. Formålet med oversikten er klart definert: De ønsker å måle effekten av SGLT2-hemmere hos pasienter med CKD. Det er sannsynlig at relevante studier er inkludert da oversikten har valgt studier fra Embase og MEDLINE, hvilket er pålitelige databaser. De har ikke inkludert hvilke søkeord de brukte for å finne enkeltstudiene, men de oppgir at de har hatt ulike forfattere som har lett etter relevante studier ved å screene abstrakter og titler.

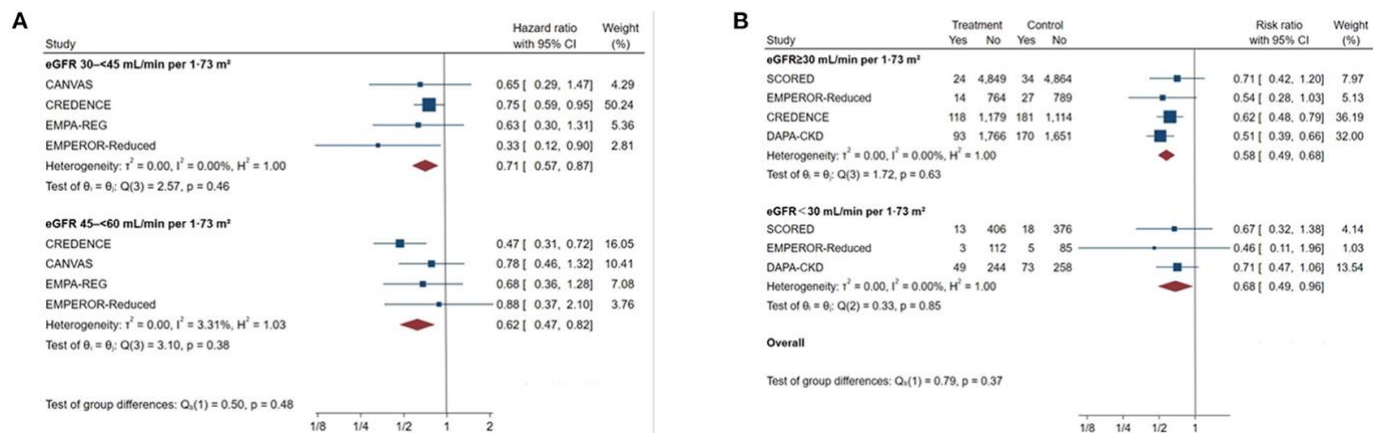
For å redusere bias har metaanalysen definert klare kriterier for å inkludere studier i analysen (angitt i første avsnitt under 2.2). I tillegg har to ulike forfattere hatt ansvar for screening for biasrisiko i enkeltstudiene. De har utført evaluering uavhengig av hverandre og de har basert seg på “Cochrane- risk of bias tool” andre versjon. Dette medfører at vi vurderer oversikten

som høy validitet ettersom forfatterne har tatt høyde for bias og ekskludert studier som ikke innfrir kravene for inkludering.

Oppsummert viser resultatene fra metaanalysen at SGLT2-hemmere reduserer risikoen for progresjon av CKD uavhengig av stadium ved inklusjon. Videre vil medikamentet redusere risiko for akutt nyresvikt og kardiovaskulær død. Resultatene er overførbare til dagens praksis ettersom deltakerne i studien er nyresviktpasienter, noe pasientene i vårt mikrosystem også er. Deltakerne i denne studien var totalt 35,7 % kvinner og 64,3 % menn. Ideelt sett skulle det vært flere kvinner inkludert i studien for å få et mer representativt utvalg. Metaanalysen har ikke belyst bivirkninger av medikamentet, noe man må vurdere før implementering i klinisk praksis. Metaanalysen baserte seg på 13 ulike studier, hvor 4 av disse enkeltstudiene kun tar for seg pasienter med CKD. Vi har brukt sjekklister for å vurdere enkeltstudienes validitet.

En annen metaanalyse tok for seg om SGLT2-hemmere passer for alle pasienter med CKD, og valgte derfor å stratifisere pasientene i de eksisterende studiene etter eGFR (10). Denne metaanalysen inkluderte også studier der indikasjon var hjertesvikt og T2D i tillegg til studier på kun nyresyke, og inkluderte kun pasienter med eGFR <60 eller AKR > 33,9. Studiet inkluderte totalt 25 749 pasienter fordelt på 9 studier, og det primære samlede endepunktet var reduksjon i nyrefunksjon (definert som dobling av kreatinin eller nedgang i eGFR >40%), ESRD eller renal død. Som Figur 5 viser viste SGLT2-hemmere en signifikant reduksjon i nyreendepunkter over alle nivåer av eGFR med effektestimater på 0,58-0,71. Dette med en lav heterogenitet på tvers av studier (I^2 0-3,31%). Det ble ikke bemerket en økning i bivirkninger hos de som ble behandlet med SGLT2-hemmere. Metaanalysen er vurdert ved hjelp av en sjekkliste som er vedlagt oppgaven. Kort oppsummert ble inklusjon av studier utført av to uavhengige forfattere, og diskrepanser diskutert med en tredje uavhengig forfatter. De benyttet et bredt utvalg av databaser for å finne studier, og gjorde et bredt søk for å ikke miste relevante studier. Det er verdt å merke seg at denne metaanalysen ble publisert før resultatene fra EMPA-KIDNEY studien forelå, og den er følgelig ikke inkludert i disse analysene.

Figur 5 Hazard ratio for nyreendepunkter etter behandling med SGLT2-hemmer, stratifisert etter eGFR



2.3 Retningslinjer

SGLT2-hemmere er anbefalt av UK Kidney Association (UKKA) for nyresvikt uavhengig av etiologi hvis Albumin-Kreatinin Ratio (AKR) er ≥ 25 (11). Retningslinjene fra National Institute for Health Care and Excellence (NICE), anbefaler SGLT2-hemmere for pasienter med eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² med AKR $\geq 22,6$ (12). Begge disse retningslinjene ble publisert før resultatene fra EMPA-KIDNEY studien forelå, og anbefalingen blir sannsynligvis styrket etter at denne studien tas til følge. SGLT2-hemmere er også anbefalt av Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) for pasienter med T2D og nyresvikt (13). Denne retningslinjen kom imidlertid i oktober 2020, og inkluderer altså ikke studiene på SGLT2-hemmere i kronisk nyresvikt med annen etiologi enn diabetes.

Vi har valgt å kun vektlegge retningslinjene fra NICE og UKKA, disse er nyere og dermed mer oppdatert enn de fra KDIGO. Anbefalingen i de to retningslinjene er sammenfallende, og de anbefaler begge SGLT2-hemmere for å bremse utviklingen av CKD ved beskjeden proteinuri. Den lille diskrepansen i absolutt AKR-grense er sannsynligvis grunnet at UKKA ønsket et rundt tall som er lettere å huske. Validiteten for retningslinjene ble vurdert ved hjelp av sjekklister vedlagt oppgaven. Retningslinjene har en klart avgrenset målgruppe, overordnede mål er klart beskrevet, det er høy metodisk nøyaktighet, anbefalingene er spesifikke og tydelige, og det er gjort godt rede for medikamentets anvendbarhet. Dog inkluderer ingen av retningslinjene EMPA-kidney studien, som er den største studien på SGLT2-hemmer for CKD uavhengig av etiologi. Retningslinjene kan allikevel være aktuelle i

påvente av en nasjonal retningslinje. Vi anbefaler UKKA-retningslinjen tas i bruk ved nyremedisinsk poliklinikk da denne oppgir GRADE-anbefaling, og derfor gir et mer realistisk bilde av hvor sterk effekten av medikamentet er.

2.4 Bivirkninger

Selv om SGLT2-hemmere er godt tolerert av de fleste, finnes det som med all annen medisin bivirkninger. De hyppigst forekommende i følge Felleskatalogen er utslett, urinveisinfeksjoner og genitale infeksjoner, rygg smerter, svimmelhet, dys- og polyuri, dyslipidemi og redusert eGFR ved oppstart (14). Av mer alvorlige bivirkninger ble det i den ovennevnte metaanalysen fra The Lancet observert en drøy dobling i risiko for ketoacidose i den diabetiske populasjonen, og en 15% økning i risiko for amputasjon i underekstremitetene (9).

2.5 Praktisk ved oppstart SGLT2-hemmer

SGLT2-hemmere kan per dags dato gis på blå resept til CKD pasienter med eGFR 25-75 og AKR > 20 forutsatt at de bruker en ACEi eller ARB, pasienter med symptomatisk hjertesvikt, samt pasienter med T2D som ikke oppnår tilfredsstillende blodsukkerkontroll på maks tolererte dose metformin. Absolutte kontraindikasjoner for SGLT2-hemmere er i følge Felleskatalogen kun overfølsomhet for innholdsstoffene (14). En rekke hensyn må imidlertid tas: Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon må man starte på halv dose før man eventuelt øker til full dose, det er begrenset erfaring for pasienter med eGFR <25, så da må det tas en individuell vurdering på om pasientene kan ha nytte av SGLT2-hemmere (da uten refusjon fra HELFO), eldre skrøpelige kan også være utsatt for volumdepleksjon med påfølgende hypotensjon. SGLT2-hemmere kan kombineres med andre blodsukkensenkende medikamenter, statiner, antihypertensiva og hjertesviktbehandling, men risiko for volumdepleksjon må vurderes ved kombinasjon med diuretika. Det er også observert hyppige episoder med hypoglykemi når SGLT2-hemmere kombineres med sulfonylurea eller insulin, så forsiktighet må utvises ved kombinasjon av disse, og pasienter som bruker insulin må informeres om at insulinbehovet deres kommer til å gå ned.

SGLT2-hemmere kan føre til noe fallende nyrefunksjon, og det anbefales derfor at forskrivende lege tar en vurdering på om nyrefunksjon og elektrolytter skal kontrolleres hos

fastlegen. Fastlegen er vant med lignende oppfølging av pasienter startet på ACEi/ARB og diuretika.

2.6 Oppsummering

Oppsummert finnes det god dokumentasjon på at SGLT2-hemmere reduserer progresjon av CKD. Denne effekten ses på tvers av etiologier, og gjør seg også gjeldende hos pasienter med hjertesvikt og kardiovaskulær sykdom. SGLT2-hemmere er tatt inn i enkelte retningslinjer for CKD, men ingen retningslinjer har ennå blitt oppdatert til å inkludere EMPA-KIDNEY studien, som er den hittil største studien på SGLT2-hemmere ved CKD. Vi mener kunnskapsgrunnlaget er solid nok til å benytte SGLT2-hemmere hos pasienter med CKD helt ned til eGFR 25, og at de også kan vurderes ved eGFR <25. SGLT2-hemmere undersøkes for tiden hos pasienter med eGFR <25 (NCT05374291), og denne anbefalingen anbefales oppdatert etter resultater for denne studien foreligger. Dog er det viktig å poengtere at evidens rundt bivirkningsprofil er mangelfull, men totalt sett vurderer vi den positive dokumenterte effekten av medisinen såpass stor at det vil veie opp for en del bivirkninger som ikke er fullt kartlagt ennå.

Basert på kunnskapsgrunnlaget kan det utformes en tentativ prosedyre som nyremedisinsk poliklinikk kan ta til følge. SGLT2-hemmere kan tas i bruk hos pasienter med CKD helt ned til eGFR 25 og/eller AKR $\geq 22,6$, som et tilleggsmiddel til ACE-hemmer eller ARB. Doseringen er 10 mg x 1 daglig. Videre er det viktig å informere pasienten om potensielle bivirkninger som urinveisinfeksjoner, genitale infeksjoner, utslett, ryggmerter, og svimmelhet. Det er vist en fallende eGFR ved oppstart, og dermed anbefaler vi at pasienten tar oppfølgende blodprøver hos egen fastlege. Absolutte kontraindikasjoner er overfølsomhet for innholdsstoffene, og av mer alvorlige bivirkninger er økt risiko for diabetisk ketoacidose og amputasjon av underekstremitet viktige å bemerke.

3. Dagens praksis, tiltak og indikator:

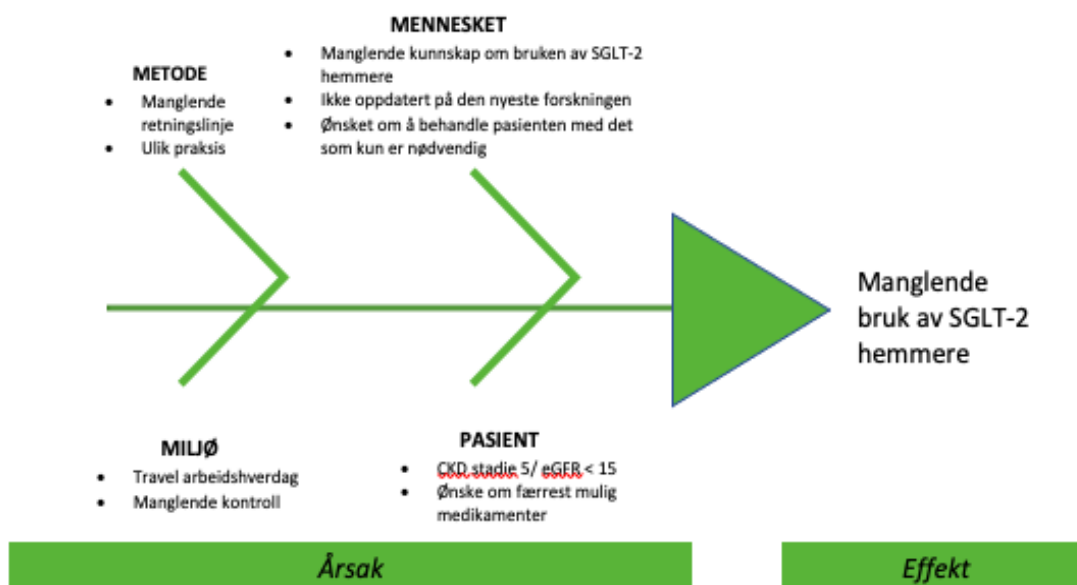
3.1 Dagens praksis

Vi har valgt nyremedisinsk poliklinikk på Ullevål som vårt mikrosystem. Her har vi vært i kontakt med Aud Høieggen, som er seksjonsoverlege ved avdelingen. Vi valgte dette som vårt mikrosystem da det etter samtale med flere leger på avdelingen kom frem at det ikke var noen klare retningslinjer eller systematiske tilnærminger til behandling av pasienter med kronisk nyresykdom. Pasientene kommer inn på poliklinikken etter henvisning fra fastlegen, utredes for nyresykdom og får lagt en videre behandlingsplan. Med utgangspunkt i dette, er poliklinikken et godt egnet mikrosystem for vårt kvalitetsforbedringsprosjekt.

Da poliklinikken ikke har en klar retningslinje, ligger legemiddelansvaret hos den behandelende legen. Om kun et fåtall av legene er bevisste over legemiddelets fordeler og ulemper, bidrar dette til at pasienter som kunne hatt nytte av SGLT2-hemmere ikke får det.

Etter samtale med flere leger på nyremedisinsk poliklinikk har vi laget et fiskebeinsdiagram (Figur 6) over ulike årsaker som kan bidra til å forstå hvorfor pasienter med CKD ikke får SGLT2-hemmere.

Figur 6: Fiskebeinsdiagram som gir en oversikt over ulike årsaksfaktorer over manglende bruk av SGLT2-hemmere.



3.2 Tiltak

3.2.1 Aktuelle tiltak

1. Prosedyre: Siden det ikke er noen klare prosedyrer for oppstart av SGLT2-hemmere hos pasienter med CKD, vil det først og fremst være nyttig å utarbeide en skriftlig prosedyre i samråd med nasjonale helsemyndigheter, institusjoner, fagmiljøer og profesjonsgrupper. Her kan vi blant annet trekke frem UKKA-retningslinjen for kronisk nyresvikt som anbefaler SGLT2-hemmere for CKD uavhengig av etiologi ved AKR $\geq 22,6$, hovedpunktene er nærmere spesifisert i kunnskapsgrunnlaget punkt 2.5. Utarbeidelsen av prosedyren vil basere seg på denne retningslinjen, da dette vil gjøre arbeidet mindre ressurskrevende og mer pålitelig. I tillegg vil det være med på å kvalitetssikre og standardisere behandlingen pasientene får.

2. Morgenmøte: Vi anser morgenmøter med informasjon og kort undervisning om SGLT2-hemmere som en god måte å spre kunnskapen om prosedyren på. Undervisningen skal informere om den nye prosedyren for systematisk vurdering av SGLT2-hemmere og kort gjennomgang av prosedyrens innhold. For lengre og mer detaljert informasjon om legemiddelet, avholder vi internundervisning samt kursdager, se punkt 3.

3. Internundervisning/kursdager: Ved å holde internundervisning om SGLT2-hemmere, får avdelingen en bedre forståelse av forskningsgrunnlaget, legemiddelets farmakologiske aspekter, men også legemiddelets fordeler og ulemper. Dette kan være med på å gi legene en større motivasjon til å ville bruke medikamentet. I tillegg kan dette danne grunnlag for faglig diskusjon og gir muligheten til å drøfte ulike kliniske problemstillinger/scenarioer som har vist seg utfordrende. Leger som allerede har brukt medikamentet kan dele sine erfaringer rundt legemiddelet og gi et bilde av hvilke kliniske vurderinger de har gjort når de har behandlet pasientene. Dette kan være med på å gi leger som ikke bruker behandlingen bedre grunnlag for å ta i bruk medikamentet i tillegg til å øke bevisstheten rundt bivirkninger og kontraindikasjoner.

4. Fagutviklingsgruppe: Gruppen skal ha ansvar for å iverksette tiltak som kan gjøre at flere leger følger prosedyren nevnt øverst. Gruppen har også ansvaret for å lære opp og oppdatere avdelingen. Disse skal ha ansvaret for å føre oversikt over hvor mange pasienter med kronisk nyresykdom som blir tilbudt SGLT2-hemmere. Dette kan i praksis gjøres ved at legene blir bedt om å krysse av på hvorvidt de har gjort en systematisk vurdering for oppstart av SGLT2-

hemmere eller ikke. En slik avkrysning kan bidra til at det skapes oversikt, og at legene blir minnet på å vurdere om SGLT2-hemmere er aktuelt for pasienten. I tillegg skapes det en oversikt over hvor mange pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får behandlingen og fagutviklingsgruppen kan da videre kartlegge hvilke begrunnelser eller barrierer som kan ligge til grunn.

5. Standardmal: Vi ønsker å innføre en standardtekst i en ny epikrisemal som brukes dersom pasientene blir satt på SGLT2-hemmere. Standardteksten inneholder plan for videre behandling og oppfølging av pasienten hos fastlegen, se vedlegg. I tillegg til å fungere som en påminnelse til legene om å systematisk vurdere oppstart av legemiddelet vil dette også være en god opplysning for fastlegene.

3.2.2 Vurdering av tiltakene

Tiltakene vurderes som effektive og enkle å gjennomføre på grunnlag av at de berører rutiner og ressurser som allerede er godt etablert på poliklinikken. Dette gjelder særlig morgenmøter og internundervisning som avdelingen vanligvis benytter til kunnskapsformidling og kompetanseheving. En annen fordel er at tiltakene er tiltenkt en mindre gruppe individer (10 overleger og 5 LIS-leger) som gjør den praktiske gjennomføringen betydelig enklere.

Tiltakene vurderes som godt egnet til å spre kunnskap på hele avdelingen og samtidig bygge opp en standardisert og systematisk praksis for å vurdere bruken av medikamentet.

Fagutviklingsgruppe kan være noe ressurskrevende ettersom noen på avdelingen vil få et ekstra ansvar. Tiltaket vurderes likevel som effektivt og nødvendig på grunnlag av langsiktige helsegevinster ved bruk av SGLT2-hemmere.

En prosedyre vurderes som et av de mest sentrale tiltakene og vil kreve noen ekstra ressurser. Med utgangspunkt i at det mangler nasjonale retningslinjer og standardiserte metoder for behandling av CKD på avdelingen, forventes det at dette tiltaket vil ha gode resultater. Med en prosedyre vil legene alltid ha konkrete anbefalinger tilgjengelig. Dette kan bidra til at legene kan føle seg tryggere på behandling med SGLT2-hemmere.

3.3 Indikatorer

3.3.1 Kvalitetsindikatorer for prosjektet

Prosessindikator: Vi har valgt å bruke to prosessindikatorer i kvalitetsforbedringsprosjektet vårt. En prosessindikator er en type kvalitetsindikator, hvor kvaliteten måles etter sentrale oppgaver i pasientforløpet (15).

- *Registrere antall resepter utskrevet og be nyremedisinske avdelinger utføre statistikk.*

Informasjon om antall utskrevde resepter kan hentes ut fra Reseptformidleren. For å avgrense søket, blir det viktig å begrense journalene til de som kun har en kronisk nyresykdom. På denne måten kan vi fange opp hvor mange som blir satt på SGLT2-hemmere og kan sammenligne disse tallene med tall fra tidligere år. Det vil likevel eksistere en usikkerhet knyttet til compliance, som det er viktig å være bevisst over.

- *Obligatorisk avkryssning på hvorvidt medikamentet er egnet for pasienten.*

Når pasienter blir diagnostisert med kronisk nyresykdom vil den ansvarlige legen bli påminnet om behandling med SGLT2-hemmere i journalsystemet. Det innebærer at det dukker opp en tekstboks hvor legen må krysse «ja» eller «nei» på hvorvidt legen har vurdert oppstart av legemiddelet. Dette vil bidra til at legene alltid blir informert om at behandling med SGLT2-hemmere er en aktuell behandling for pasienter med kronisk nyresykdom.

Strukturindikator: Beskriver helsevesenets rammer og ressurser, herunder helsepersonells kompetanse og tilgjengelighet til utstyr, teknologi og fasiliteter (15). En godkjent prosedyre som implementeres på avdelingen, vil i seg selv være en god strukturindikator. I tillegg vil det være mulig å følge opp antall kursdager som avholdes og antall deltagere. Etter en lengre periode kan man også finne tall for hvor mange ganger “epikrisemal for oppfølging hos fastlege etter oppstart av SGLT2-hemmere” har blitt brukt. Vi tenker at disse indikatorene sier noe om avdelingens rammer og ressurser. Dessuten indikerer de at milepæler i prosjektet er gjennomført.

3.3.2 Vurdering av valgte kvalitetsindikatorer

Obligatorisk avkrysning og oversikt over antall resepter utskrevet er sentrale mål på hvorvidt det har skjedd en endring. Dersom oversikten viser at det har skjedd en økning i antall pasienter som får resept kan det tolkes som at prosjektet og tiltakene har hatt en effekt. Den samme tolkningen kan gjelde dersom flere leger krysser av på at de har tatt en systematisk vurdering for oppstart av SGLT2-hemmere. Økningen i reseptforskrivning kan enkelt kartlegges gjennom reseptregisteret, hvor vi benytter diagnosekoden «kronisk nyresykdom» og ser hvor mange som har resept på SGLT2-hemmere. For å kunne måle om tiltakene har vært effektive vil en økning i antall resepter gi en indikasjon på tiltakenes effektivitet. Derimot blir det viktig å påpeke at en økning i antall reseptforskrivninger ikke nødvendigvis reflekterer tiltakenes effektivitet alene, men kan skyldes andre ikke-målbare faktorer.

Dersom en endring ikke er synlig etter prosjektslutt vil det være viktig å kartlegge om dette skyldes at tiltakene i seg selv ikke har fungert eller om det er andre faktorer som kan forklare resultatene. Andre faktorer kan eksempelvis være at legene har hatt sterkere grunnlag for å følge andre anbefalinger eller at det har skjedd systematiske feil i kartleggingen. I et slikt tilfelle vil det være viktig å ha et bevisst forhold til disse feilkildene. Samtidig kan det være viktig å vurdere tiltakene på nytt og eventuelt iverksette nye tiltak.

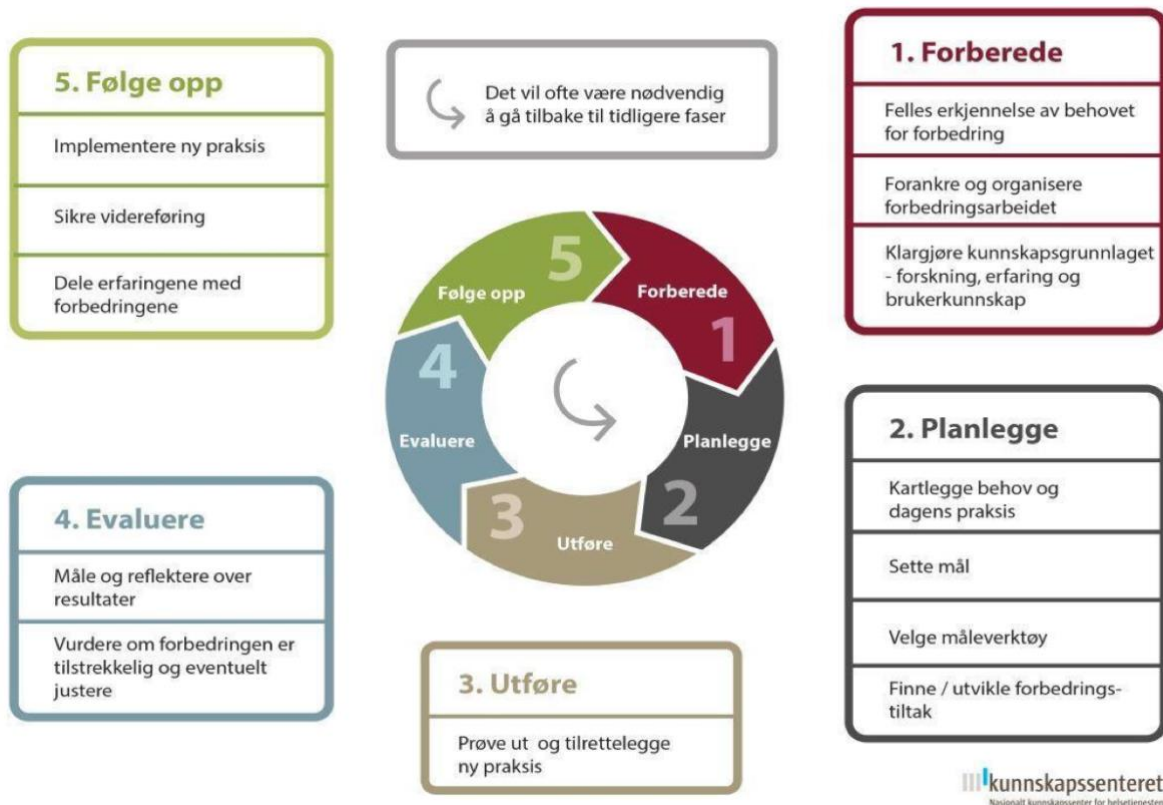
3.4 Mål for prosjektet

Målet for prosjektet er at legene på avdelingen gjør en systematisk vurdering av hvorvidt en pasient med CKD er egnet for behandling med SGLT2-hemmere eller ikke, uavhengig av en T2D-diagnose. Dette innebærer at nyreleger informeres om helsegevinstene og ulempene ved bruk av medikamentet, samt blir oppdatert på nyeste forskning. Vi ønsker å sette av en periode på 7-8 mnd for vårt kvalitetsforbedringsprosjekt, hvor pasienter som får diagnosen «kronisk nyresykdom» får tilbudet om SGLT2-hemmere dersom de er egnede kandidater. For å nå målene våre, er det viktig at legene på nyremedisinsk avdeling samhandler og følger tiltakene vi har foreslått.

4. Prosess, ledelse og organisering:

Vi tenker at prosjektet kan struktureres etter Demings Sirkel (Figur 7), som er Folkehelseinstituttets kvalitetsforbedringsverktøy. Dette er en oversiktlig modell som tar for seg innføringen av kvalitetsendringer trinnvis.

Figur 7 Demings sirkel, som representerer en metode for kvalitetsforbedring.



4.1 Ledelse og organisering

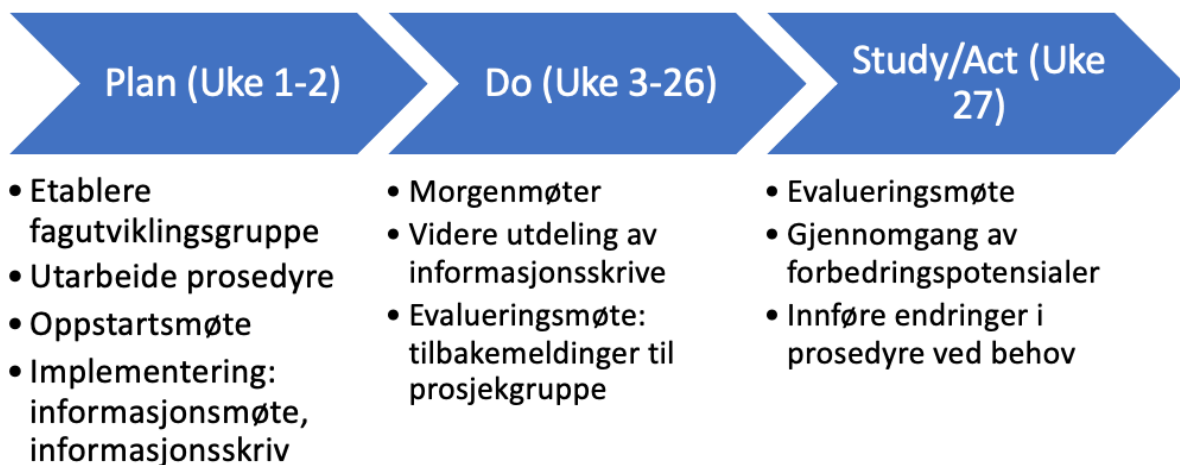
Per dags dato er det variasjoner i klinisk praksis innad på nyremedisinsk avdeling ved Ullevål Sykehus vedrørende bruken av SGLT2-hemmere hos nyresviktpasienter. For å starte opp dette prosjektet kreves det en felles enighet blant nyrelegene om at det er behov for en systematisk vurdering av oppstart med SGLT2-hemmere hos disse pasientene. Vi tenker derfor at det bør foregå en faglig diskusjon blant avdelingens ansatte for å belyse tematikken rundt manglende enstydig bruk av SGLT2-hemmere. Vi ønsker å opprette en fagutviklingsgruppe innad i avdelingen bestående av to ledere; én faglig leder med veilednings- og overordnet ansvar for prosjektet, og én leder med koordineringsansvar. Førstnevnte bør være en overlege på nyremedisinsk avdeling på Ullevål med overordnet faglig ansvar, samt ansvar for veiledning for riktig bruk i henhold til eksisterende kunnskap og retningslinjer. Koordineringsleder kan være avdelingssykepleier med ansvar for å kalle inn

til møter og planlegge undervisning. Dessuten tenker vi at gruppen bør bestå av en til to leger i spesialisering (LIS 2/3) som skal sørge for at alle er oppdaterte og har tilgang på nødvendig informasjon slik at prosjektet gjennomføres i henhold til planen. LIS2/3 legene vil således være ansvarlige for å holde roterende turnusleger informert og oppdaterte på prosedyren. Prosjektet forankres således på et høyere nivå innad i avdelingen samtidig som det inkluderer avdelingens mangfold av profesjoner (overleger, LIS, sykepleiere). Inkluderingen av ansatte på tvers av profesjoner vil medføre at prosjektets tematikk blir velkjent blant alle ansatte. Dessuten vil det kunne føre til at alle ansatte på avdelingen tar eierskap til prosjektet.

4.2 Gjennomføring

For å strukturere prosjektet ønsker vi å benytte en PDSA-tilnærming. Målet med struktureringen av prosjektet er at implementeringen foregår på en mer systematisk måte. Figuren under illustrer valgt metode for prosjektstrukturering.

Figur 8 Plan for gjennomføring inndelt i 3 faser.



Plan

Første fase vil bestå av å opprette en fagutviklingsgruppe bestående av ovennevnte ansvarlige. Fagutviklingsgruppen skal utarbeide en konkret prosedyre for bruken av SGLT2-hemmere på pasienter med CKD. I utarbeidelsen av prosedyren bør overlegene på avdelingen inkluderes, og man kan også vurdere og å inkludere eller konferere med leger på andre relevante avdelinger. Når prosedyren er utarbeidet, skal det avholdes et møte med leger og sykepleiere på nyreavdelingen. Målet med møtet er å informere om fagutviklingsgruppen, deres arbeid og formål, og ikke minst gi en grundig innføring i kunnskapsgrunnlaget for

kvalitetsforbedringsprosjektet. Dette møtet er også en mulighet for innspill, forslag og spørsmål til prosjektet som helhet og gjennomføringen av det. Etter møtet skal det utarbeides et informasjonsskriv som utleveres til avdelingens overleger, LIS2/3 og fagsykepleiere. Informasjonsskrivet bør inneholde selve prosedyrebeskrivelsen (pkt. 2.6) og sammendrag av evidensgrunnet som prosedyren baseres på. Denne fasen anslås å ta 1 til 2 uker.

Do

Neste fase er gjennomføringsfasen. Ukentlige morgenmøter utgjør en sentral del i gjennomføringen av prosjektet. Koordineringsansvarlig sørger for å planlegge og informere legene på avdelingen om når og hvor møtene skal foregå. Møtene har i hovedsak to formål. Det første målet er å sikre at prosjektet utføres slik det er tiltenkt, og at eventuelle spørsmål og usikkerheter kartlegges. Slike møtepunkter er et godt forum for å diskutere og gi tilbakemeldinger til fagutviklingsgruppen; alt fra ting som fungerer godt til ting som fungerer mindre godt. Dette er nyttig for å vurdere om det er nødvendig å gjøre justeringer for å forbedre prosjektet og gjennomføringen av det. Møtenes andre formål er gjennomgang av spesifikke pasientkasuistikker fra avdelingen. Felles gjennomgang kan bidra til økt læring og bedre forståelse av prosjektet – både fra ledernes og gjennomførernes side. Denne fasen foreslår vi at varer i 6 måneder.

Study/act

I neste fase, avslutningsfasen, skal man evaluere hvordan implementeringen av prosedyren har gått. Koordineringsansvarlig kaller alle inn til et avsluttende evalueringsmøte. Har det medført en endring i klinisk praksis på avdelingen? Har flere pasienter fått SGLT2-hemmere etter prosjektoppstart? Har man møtt motstand mot endring innad i avdelingen? For å måle og reflektere over resultatene bruker vi prosessindikatorer og sammenligner med hvordan det var før implementeringen. Når evalueringsmøtet er avholdt må fagutviklingsgruppen på ny gå gjennom prosedyren og vurdere om det er behov for å gjøre endringer, før en eventuell videre benyttelse i klinisk praksis på avdelingen.

4.3 Motstand mot endringer

Ved enhver endring i eksisterende og etablert praksis må man forvente å møte motstand. Gjennom vårt kvalitetsforbedringsprosjekt ønsker vi å innføre en systematisk vurdering av oppstart av oppstart av SGLT2-hemmere hos CKD-pasienter på bakgrunn av nytt

kunnskapsgrunnlag. Ny forskning kan i seg selv være en kilde til usikkerhet, særlig dersom det tidligere har vært klar konsensus rundt korrekt fremgangsmåte og behandling. Manglende tillit til effekt av tiltaket og prosjektet kan derfor oppstå hos den enkelte lege, men også blant overlegene som står ansvarlige for avdelingens rutiner, prosedyrer og retningslinjer. En slik mistillit ses kanskje oftere dersom kunnskapsgrunnlaget baseres på enkeltstudier enn når internasjonale retningslinjer foreligger. Usikkerhet og variasjon i klinisk praksis blant helsepersonell kan videre skape usikkerhet blant pasienter og deres pårørende - er effekten av behandlingen de mottar godt nok dokumentert? En slik type motstand kan håndteres ved å vise til resultatindikatorer for bruk av medikamentet sammenlignet med å ikke gjøre det.

Å være oppdatert på forskning og den medisinske utviklingen er viktig for å sikre at man til enhver tid gir best mulig helsehjelp til pasientene man behandler. En naturlig konsekvens av dette er at endringer i retningslinjer, prosedyrer og klinisk praksis forekommer. Dette kan medføre, både en reell eller subjektiv følelse av, økt arbeidsbelastning hos involvert personell som må delta i endringen, særlig i en allerede presset hverdag. I tillegg kan kanskje enkelte oppleve at et kvalitetsforbedringsprosjekt går på bekostning av andre prosjekter og annen form for kunnskapsutvikling.

5. Diskusjon og konklusjon

5.1 Fordeler

CKD er en høyprevalent sykdom med store assosierte kostnader. Det har tradisjonelt sett ikke eksistert medikamenter som effektivt bremser utviklingen av sykdommen, og man har fokusert på behandling av grunnsykdom. SGLT2-hemmere bremser utviklingen av sykdommen, med gode resultater i både diabetiske og ikke-diabetiske pasienter. SGLT2-hemmere hos nyrepasienter er et relativt nytt forskningsobjekt, derfor er det ikke overraskende at det foreligger lite informasjon om hvilke pasienter som bør startes på SGLT2-hemmere på avdelingen.

Samtale med ansatt på avdelingen tyder på at det er heterogen praksis ved avdelingen, og det følger antakelig at evidensen er relativt ny og det er få retningslinjer som inkluderer anbefalinger basert på denne. Videre er det ingen konsensus på avdelingen for å følge en spesifikk retningslinje.

Det er kun utført fire studier der hovedindikasjon har vært kronisk nyresykdom, og to av disse inkluderte kun diabetiske pasienter. De fire studiene er imidlertid store og av god kvalitet. Medikamentet er også forhåndsgodkjent av HELFO for behandling av CKD, og evidensen er dermed vurdert til å være god nok av legemiddelverket.

Selv om man kan diskutere om kunnskapsgrunnlaget er godt nok mener vi at det er en stor fordel at flere av overlegene i mikromiljøet vårt er kjent med medikamentet og trygge på bruken av det i klinikken.

Som nevnt under del 4.3 forventes det at vi kan møte motstand mot implementeringen. Vi tenker at UKKA-retningslinjen som utgangspunkt for å utarbeide en prosedyre vil minimere ekstra arbeidsbelastning for fagutviklingsgruppen, som gjør prosjektet mer gjennomførbart. Dessuten vil en kort og konkret fagprosedyre kunne trygge legene i vurderingen av SGLT2-hemmere for CKD pasienter.

5.2 Ulemper

En svakhet ved prosjektet er at pasientpopulasjonen med CKD som oppfyller kriteriene for oppstart av SGLT2-hemmere er relativt lav. Vi opplevde at det ikke var så mange aktuelle pasienter på avdelingen, ettersom mange av pasientene allerede hadde diabetes og dermed sto på SGLT2-hemmere fra før eller at pasientene hadde for langtkommet nyresvikt. En nyrepoliklinikk på et mindre sykehus kunne kanskje vært mer interessant å undersøke, ettersom det ikke er sikkert at andre mindre sykehus har implementert medikamentet i den grad Ullevål sykehus har. Avdelingen har hatt heterogen praksis angående bruk av medikamentet, og tiltaksdelen vår vil sannsynligvis derfor være mindre revolusjonerende for enkelte av avdelingens leger. Samtidig har vårt forbedringsprosjekt som mål å utjevne slike forskjeller, blant annet gjennom en tydelig prosedyre som gjør det lettere for en systematisk vurdering for oppstart av SGLT2-hemmere.

En svakhet ved oppgaven er fraværet av eksakte tall og data om mikrosystemet vårt pga. manglende innsyn i pasientjournaler på avdelingen. Vi har ikke hatt anledning til å søke om tilgang til dette grunnet begrensningene satt av mengden tid og ressurser tiltenkt prosjektet.

Det er også viktig å være bevisst på at legemiddelindustrien ofte finansierer studiene som utføres. Dette er med på å svekke studienes troverdighet som kan medføre skepsis mot evidensgrunnlaget for bruken av medikamentet.

5.3 Konklusjon

Vi mener at kvalitetsforbedringsprosjektet er gjennomførbart og vil anbefale innføringen av dette ved nyremedisinsk avdeling ved Ullevål sykehus. Det finnes et godt kunnskapsgrunnlag med evidensbaserte retningslinjer for at bruken av SGLT2-hemmere blant CKD-pasienter har gunstig effekt og bremser progresjon av sykdommen. Dermed vil en systematisk vurdering for oppstart av SGLT2-hemmere blant CKD-pasienter kunne bidra til at flere pasienter får riktig behandling til rett tid, og at avdelingens praksis foregår i tråd med anbefalte retningslinjer og tilgjengelig evidens.

Referanser

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7-11.
2. Kronisk nyresykdom Legemiddelhåndboken [updated 25.03.2021].
3. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.
4. Sundstrom J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;20:100438.
5. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
6. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(2):129-39.
7. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
8. The E-KCG, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-27.
9. Nuffield Department of Population Health Renal Studies G, Consortium SiM-AC-RT. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788-801.
10. Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:728089.
11. Herrington WG, Frankel AH. UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease. UK Kidney Association. 2021.
12. Moore K. Dapagliflozin for treating chronic kidney disease National Institute for Health and Care Excellence. 2022.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-S115.
14. Jardanice. Felleskatalogen. 2022.
15. Rygh LH, Morland B. Jakten på de gode kvalitetsindikatorene]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2006;126(21):2822-5.

Vedlegg: Prosedyre

1. Formål

Sikre en systematisk vurdering for oppstart av SGLT2-hemmere for pasienter med kronisk nyresykdom.

2. Definisjoner

CKD er en sykdom definert av gradvis sviktende nyrefunksjon og filtrasjonsevne, og defineres som estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) <60 ml/min/1,73 m² eller tegn på nyreskade over tre måneders varighet. Sykdommen graderes etter eGFR:

- Stadium 1: GFR > 90 ml/min/1,73 m²
- Stadium 2: GFR 60 – 89 ml/min/1,73 m²
- Stadium 3: GFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²
- Stadium 4: GFR 15 – 29 ml/min/1,73 m²
- Stadium 5: GFR < 15 ml/min/1,73 m²

Denne prosedyren er gjeldende for pasienter med eGFR: 25 – 75 ml/min/1,73m² og/eller albumin-kreatinin ratio $\geq 22,6$.

3. Ansvar/omfang

LIS-leger og overleger ved nyremedisinsk poliklinikk.

4. Systematisk vurdering

4.1 Anbefalinger

Vi anbefaler oppstart av SGLT2-hemmere hos pasienter med CKD helt ned til eGFR 25 og/eller AKR $\geq 22,6$ som et tilleggsmiddel til ACE-hemmer eller ARB (Grade 1a ved diabetes og 1b ved CKD av annen etiologi, UKKA retningslinjer)

4.2 Dosering

Doseringen er Dapagliflozin 10 mg x 1 daglig.

4.3 Kontraindikasjoner

Absolutte kontraindikasjoner er overfølsomhet for innholdsstoffene, og av mer alvorlige bivirkninger er diabetes ketoacidose viktig å bemerke. Relative kontraindikasjoner vil være hos pasienter med residiverende urinveisinfeksjoner.

4.4 Bivirkninger

Selv om SGLT2-hemmere er godt tolerert av de fleste, finnes det som med all annen medisin bivirkninger. De hyppigst forekommende i følge Felleskatalogen er utslett, urinveisinfeksjoner og genitale infeksjoner, ryggsmarter, svimmelhet, dys- og polyuri, dyslipidemi og redusert eGFR ved oppstart.

4.5 Oppfølging

Videre anbefaler vi blodprøvekontroll med måling av kreatinin/eGFR, fosfat og kalium hos fastlege 1-2 uker etter oppstart av medikamentet da det kan gi fallende nyrefunksjon initialt. Samt anbefaler vi at pasienten følges opp hos fastlegen med jevnlig kontroll og urinprøve med kontroll av albumin-kreatinin ratio.

4.6 Bivirkninger

Selv om SGLT2-hemmere er godt tolerert av de fleste, finnes det som med all annen medisin bivirkninger. De hyppigst forekommende i følge Felleskatalogen er utslett, urinveisinfeksjoner og genitale infeksjoner, ryggsmarter, svimmelhet, dys- og polyuri, dyslipidemi og redusert eGFR ved oppstart.

Vedlegg: Epikrisemal

Vi tenker at en revidert epikrisemal vil følge standard epikrisemal som nyreavdelingen bruker per dags dato, men at vi legger til følgende:

«Pasienten har blitt oppstartet på SGLT2-hemmer ved nyremedisinsk avdeling: Dapagliflozin 10 mg x1.

Det anbefales oppfølging hos fastlege etter 1-2 uker med måling av kreatinin/eGFR, kalium og fosfat. I tillegg anbefales urinprøve med henblikk på albumin-kreatinin ratio. Dette grunnet initialt fall i eGFR. Deretter jevnlig oppfølging av pasienten hos fastlege.

De hyppigste bivirkningene er økt hyppighet av UVI og genitale infeksjoner.»

Vedlegg: Sjekklister

SJEKKLISTER (hentet fra www.kunskapsbaseretpraksis.no)

Sjekkliste for oversiktsartikler

	Oversiktsartikler og metanalyser					
	Oversiktsartikkel med metaanalyse nov 2022, The Lancet			Metaanalyse Nr.2		
	Ja	Nei	Uklart	Ja	Nei	Uklart
<i>Kan du stole på resultatene?</i>						
1. Er formålet med oversikten klart formulert?	•			•		
2. Søkte forfatterne etter relevante typer studier?	•			•		
3. Er det sannsynlig at alle relevante studier ble funnet?	•			•		
4. Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert?	•			•		
5. Var det fornuftig og forsvarlig og slå sammen resultatene fra de inkluderte studiene?			•	•		
Basert på svarene 1-5, er resultatene fra denne oversikten til å stole på?	•			•		
<i>Hva forteller resultatene?</i>						
6. Hva er resultatene?						
7. Hvor presise er resultatene?						
<i>Kan resultatene være til hjelp i praksis?</i>						
8. Kan resultatene overføres til praksis?	•			•		
9. Ble alle viktige utfallsmål vurdert?	•			•		
10. Veier fordelene opp for ulemper og kostnader?			•	•		

Sjekklister for randomiserte kontrollert studier

	CREDESCENCE			SCORED			DAPA-CKD			EMPA-KIDNEY		
	Ja	Nei	Ukl	Ja	Nei	Ukl	Ja	Nei	Ukl	Ja	Nei	Ukl
<i>Er studien en randomisert kontrollert studie?</i>												
1. Er forskningsspørsmålet klart og tydelig?				•			•			•		
2. Ble deltakerne tilfeldig fordelt på en tilfredsstillende måte?				•			•			•		
3. Ble alle inkluderte deltakere gjort rede for ved slutten av studien?	•			•			•			•		
<i>Er den metodiske kvaliteten tilfredsstillende?</i>												
4. Blinding												
a. Ble deltakerne blindet med hensyn til hvilket tiltak de fikk?	•			•			•			•		
b. Ble den som gav tiltaket blindet med hensyn til hvilken gruppe deltakerne var i?	•			•			•			•		
c. Ble den som måtte og/eller analyserte utfallene blindet?	•			•			•			•		
5. Var gruppene like ved start av studien	•			•			•			•		
6. Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som ble evaluert?	•			•			•			•		

<i>Hva er resultatene?</i>												
7. Er effektene av tiltakene omfattende rapportert?	•			•			•			•		
8. Er presisjon rundt effektestimatet rapportert?	•			•			•			•		
9. Veier fordelene ved tiltaket opp for bivirkninger og kostnader?	•			•			•			•		
<i>Kan resultatene være til hjelp i praksis?</i>												
10. Kan resultatene overføres til din praksis?			•			•	•			•		
11. Er tiltaket i studien bedre enn dagens praksis?			•			•	•			•		

Sjekkliste for Retningslinjer

	UKKA			NICE			KDIGO		
	Ja	Nei	Ukl	Ja	Nei	Ukl	Ja	Nei	Ukl
<i>Avgrensning og formål</i>									
1. Retningslinjens overordnede mål er klart beskrevet	•			•			•		
2. Det kliniske eller organisatoriske spørsmål i retningslinjen er klart beskrevet	•			•			•		
3. Populasjonene retningslinjen omfatter er klart beskrevet	•			•			•		
<i>Involvering av interesser</i>									
4. Arbeidsgruppen som har utarbeidet retningslinjen har med personer fra alle relevante faggrupper	•			•			•		
5. Synspunkter og ønsker fra populasjonen retningslinjen omhandler er forsøkt inkludert			•			•			•
6. Retningslinjens målgruppe er klart definert	•			•			•		
<i>Metodisk nøyaktighet</i>									
7. Systematiske metoder ble brukt for å søke etter kunnskapsgrunnlaget	•			•			•		
8. Kriterier for utvelgelse av kunnskapsgrunnlaget er klart beskrevet	•			•			•		
9. Styrker og svakheter ved kunnskapsgrunnlaget er klart beskrevet	•			•			•		
10. Metodene som er brukt for å utarbeide anbefalingene er tydelig beskrevet	•			•			•		
11. Helsemessige fordeler, bivirkninger og risikoer er tatt i betraktning ved utarbeidelsen av anbefalingene	•			•			•		
12. Det fremgår tydelig hvordan anbefalingene henger sammen med kunnskapsgrunnlaget	•			•			•		
13. Retningslinjen er blitt vurdert eksternt av eksperter før publisering	•			•			•		
14. Prosedyre for oppdatering av retningslinjen er beskrevet	•			•			•		

<i>Klarhet og presisjon</i>									
15. Anbefalingene er spesifikke og tydelige	•			•			•		
16. De ulike muligheter for håndtering av tilstanden er klart beskrevet	•			•			•		
17. De sentrale anbefalingene er lette å identifisere	•			•			•		
<i>Anvendbarhet1</i>									
18. Faktorer som kan hemme og fremme bruk av retningslinjen er beskrevet	•			•			•		
19. Retningslinjen er støttet av råd og/eller verktøy for bruk i praksis	•			•			•		
20. Potensielle ressursmessige implikasjoner ved å følge anbefalingene er tatt i betraktning	•			•			•		
21. Retningslinjen inneholder vurderingskriterier for monitorering og/eller evaluering	•			•			•		
<i>Redaksjonell uavhengighet</i>									
22. Retningslinjen er redaksjonelt uavhengig av den bidragsytende instans	•			•			•		
23. Det er redegjort for interessekonflikter for arbeidsgruppens medlemmer	•			•			•		