
Mezioborová spolupráce v rámci nejen KV prevence

Nefrologie a kardiologie

Ondřej Viklický

Klinika nefrologie, Transplantační centrum

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha



COI

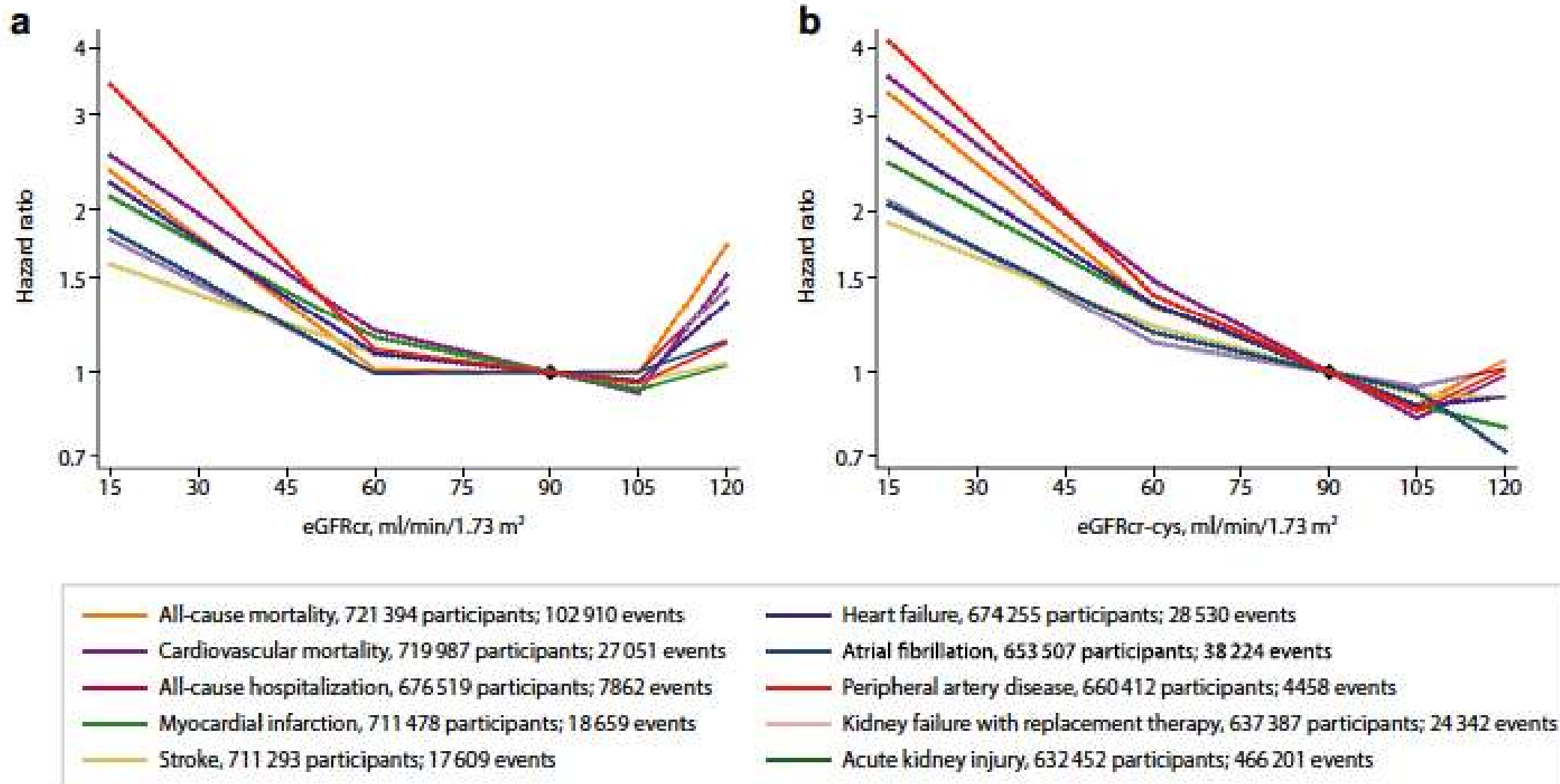
- Přednášky, konzultační a vědecké boardy, klinické studie:
 - Astra Zeneca, Astellas, BI, Chiesi, FMC, Hansa, MSD, Novo Nordisk, Neovi, Sangamo, Swixx, Takeda

Prognóza CKD

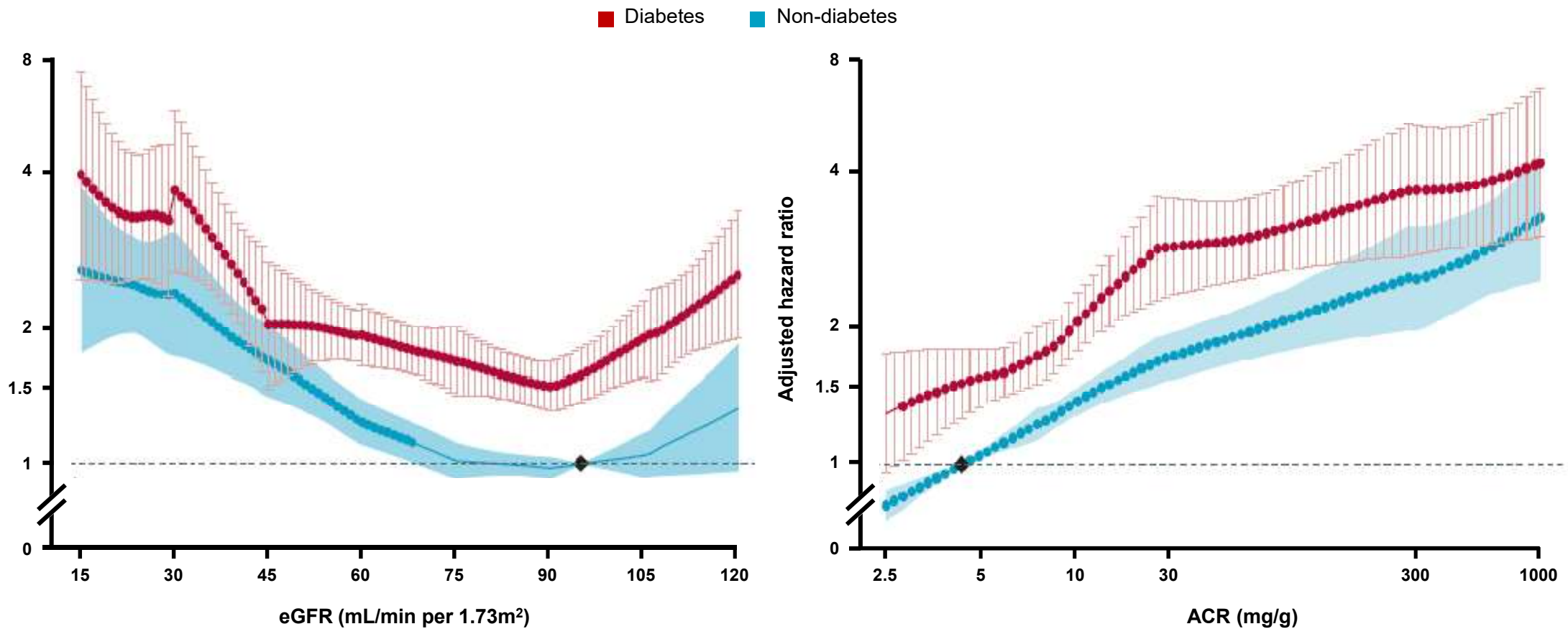
Prognóza chronického onemocnění ledvin: kategorie rizika jsou od- ráženy barevně (zeleně – velmi nízké riziko, žlutě – mírné riziko, oranžově – střední riziko, červeně – vysoké riziko) Podíl pacientů s chronickým onemocněním ledvin v populaci přirozeně jádřená procentuálně				Kategorie perzistující albuminurie – popis a rozmezí			
				A1	A2	A3	
				Normální – lehce zvýšená	Středně zvýšená	Výrazně zvýšená	
				< 30 mg/24 h	30–300 mg/24 h	> 300 mg/24 h	
ie GF (ml/ m ²)	G1	Normální či zvýšená	≥ 1,5	55,6	1,9	0,4	57,9
	G2	Mírný pokles	1,0–1,5	32,9	2,2	0,3	35,4
	G3a	Mírný–střední pokles	0,75–1,0	3,6	0,8	0,2	4,6
	G3b	Střední–závažný pokles	0,5–0,75	1,0	0,4	0,2	1,6
	G4	Závažný pokles	0,25–0,50	0,2	0,1	0,1	0,4
	G5	CHSL	< 0,25	0	0	0,1	0,1
				93,2	5,4	1,3	100,0



Rizika komplikací se zvyšují s mírou poškození funkce ledvin

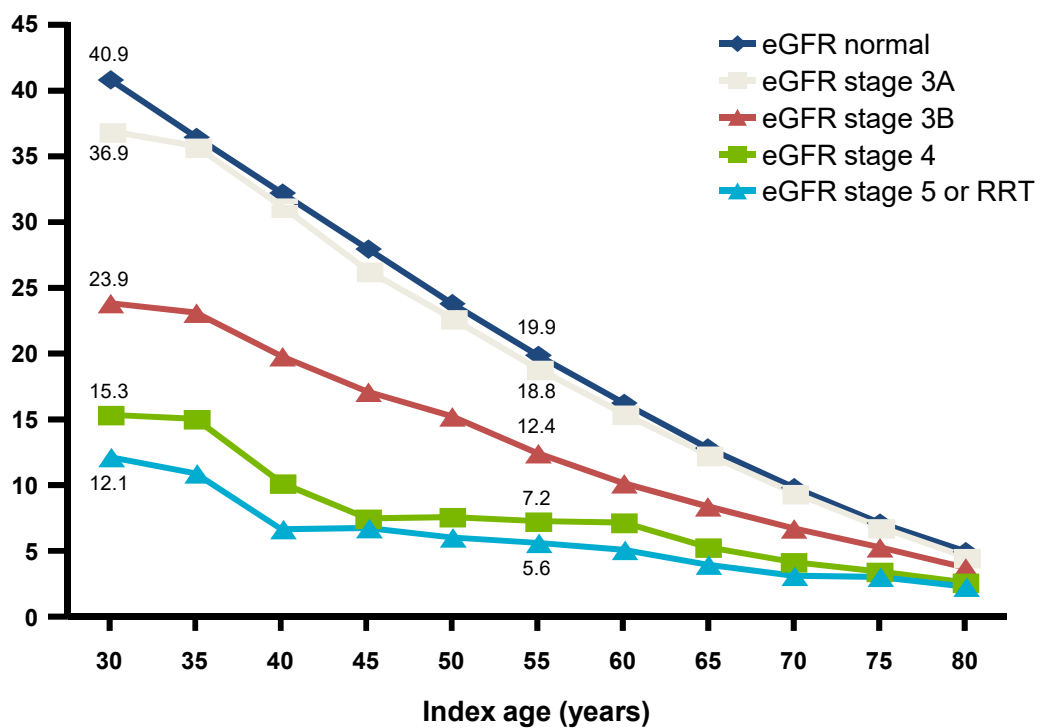


Snížená funkce ledvin a albuminurie predikují kardiovaskulární mortalitu u diabetiků i u nediabetiků

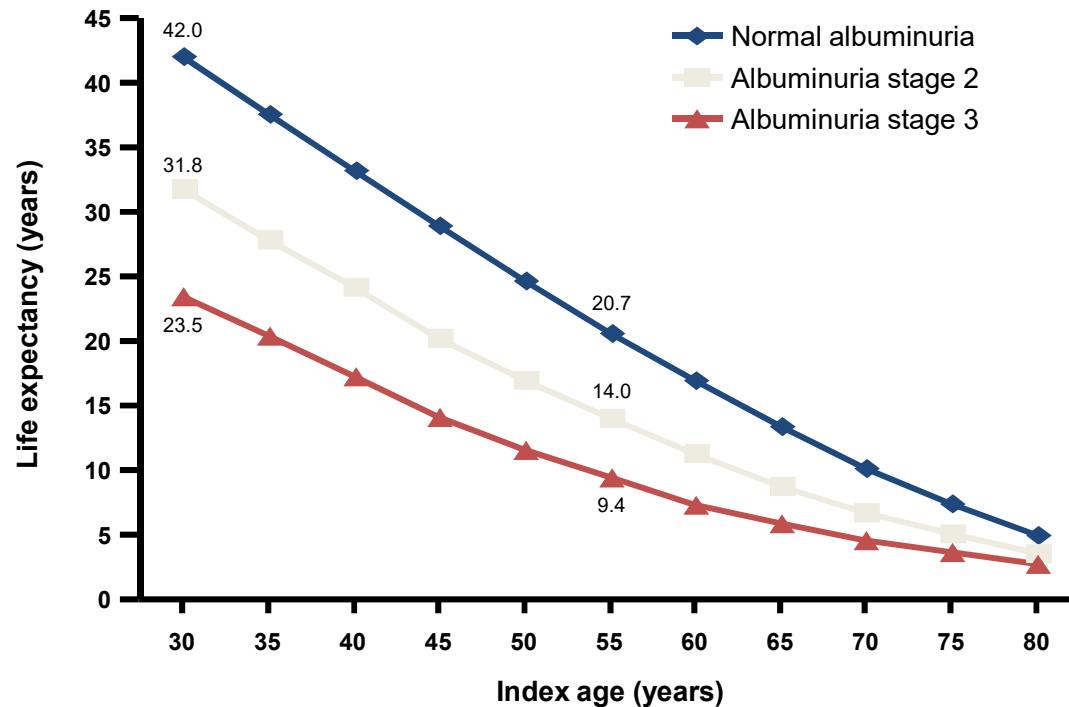


Očekávaná doba dožití je snížena u nemocných s nižší eGFR a vyšší albuminurií

eGFR categories



Albuminuria categories

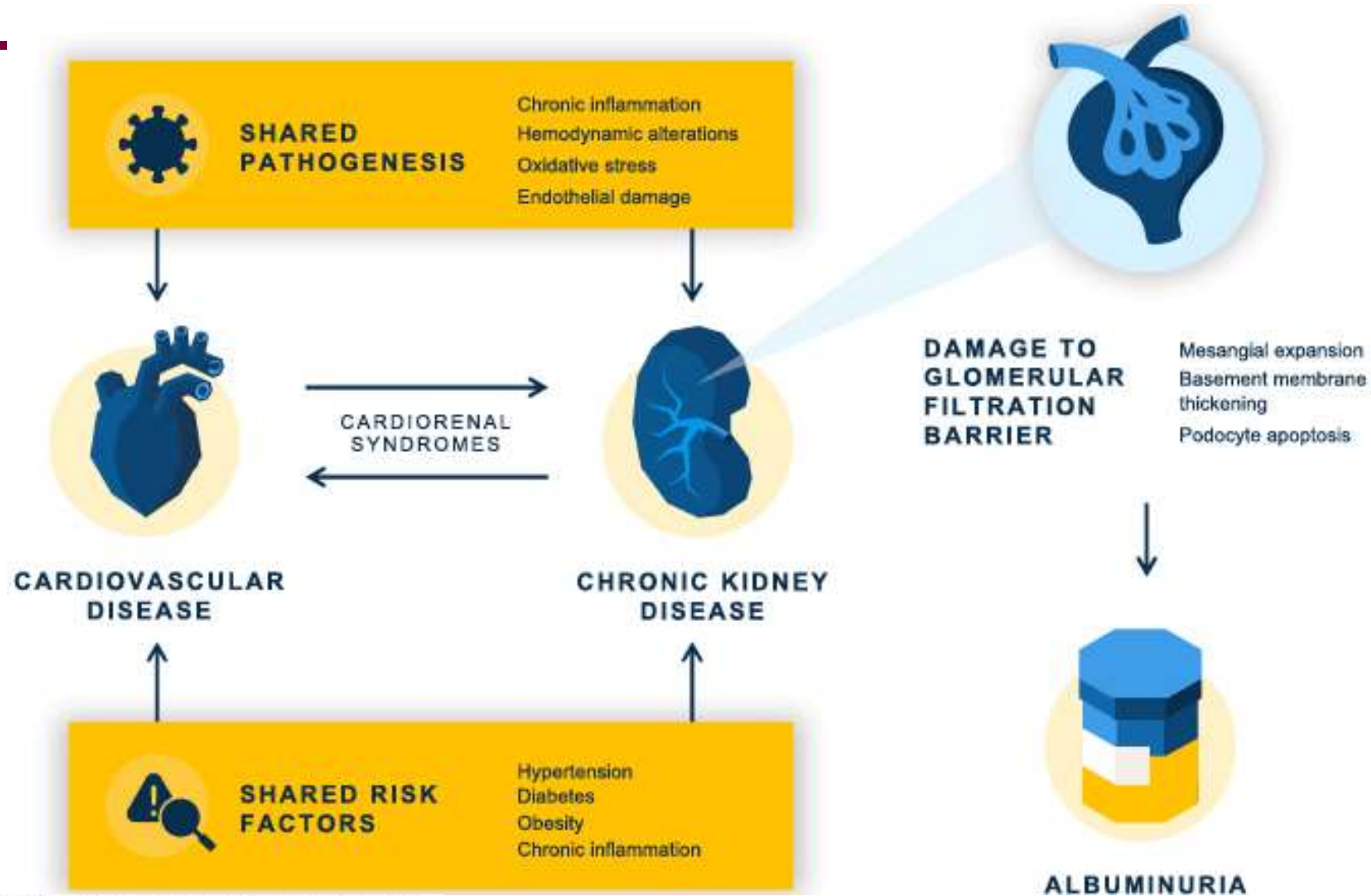


Albuminurie představuje riziko celkové a KV mortality

Age <65	ACR, mg/g			
	eGFRcr-cys <10	10–29	30–299	300+
	All-cause mortality			
105+	0.99	1.2	1.5	2.4
90–104	ref	1.3	1.5	2.5
60–89	1.2	1.6	2.0	2.9
45–59	2.1	2.7	2.9	4.5
30–44	2.7	3.8	4.2	5.6
<30	5.2	4.0	7.1	8.6
	Cardiovascular mortality			
105+	0.95	1.4	1.7	4
90–104	ref	1.6	1.8	3.5
60–89	1.3	1.7	2.3	3.9
45–59	2.5	4.0	4.6	6.0
30–44	3.1	6.6	5.3	7.1
<30	6.0	5.5	9.4	12



Onemocnění ledvin a srdce vedoucí k albuminurii

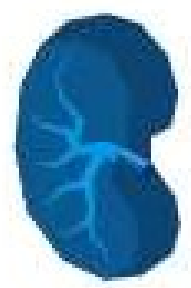


Albuminurie představuje riziko kardiovaskulární morbidity

INCREASED RISK of albuminuria and risk of CVD



HEART DISEASE



KIDNEY DISEASE



ALBUMINURIA



Albuminurie se vyjadruje pomerem koncentrace albuminu ke kreatininu (ACR) ve vzorku ranní moči

Category	AER (mg/24 h)	ACR (approximately equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal to mildly increased
A2	30–300	3–30	30–300	Moderately increased ^a
A3	>300	>30	>300	Severely increased



JACR (laboratoře užívají název ACR): Poměr albuminu ke kreatininu v ranní moči

Doporučení a stanoviska - Česká společnost klinické biochemie

Klin. Biochem. Metab., 29 (50), 2021, No. 2, p. 104 - 116

Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin 2021

Velikánová T., Viklický O., Rychlík I., Saudek F., Tesař V., Haluzík M., Kvapil M.,
Pacek J., Zima T.

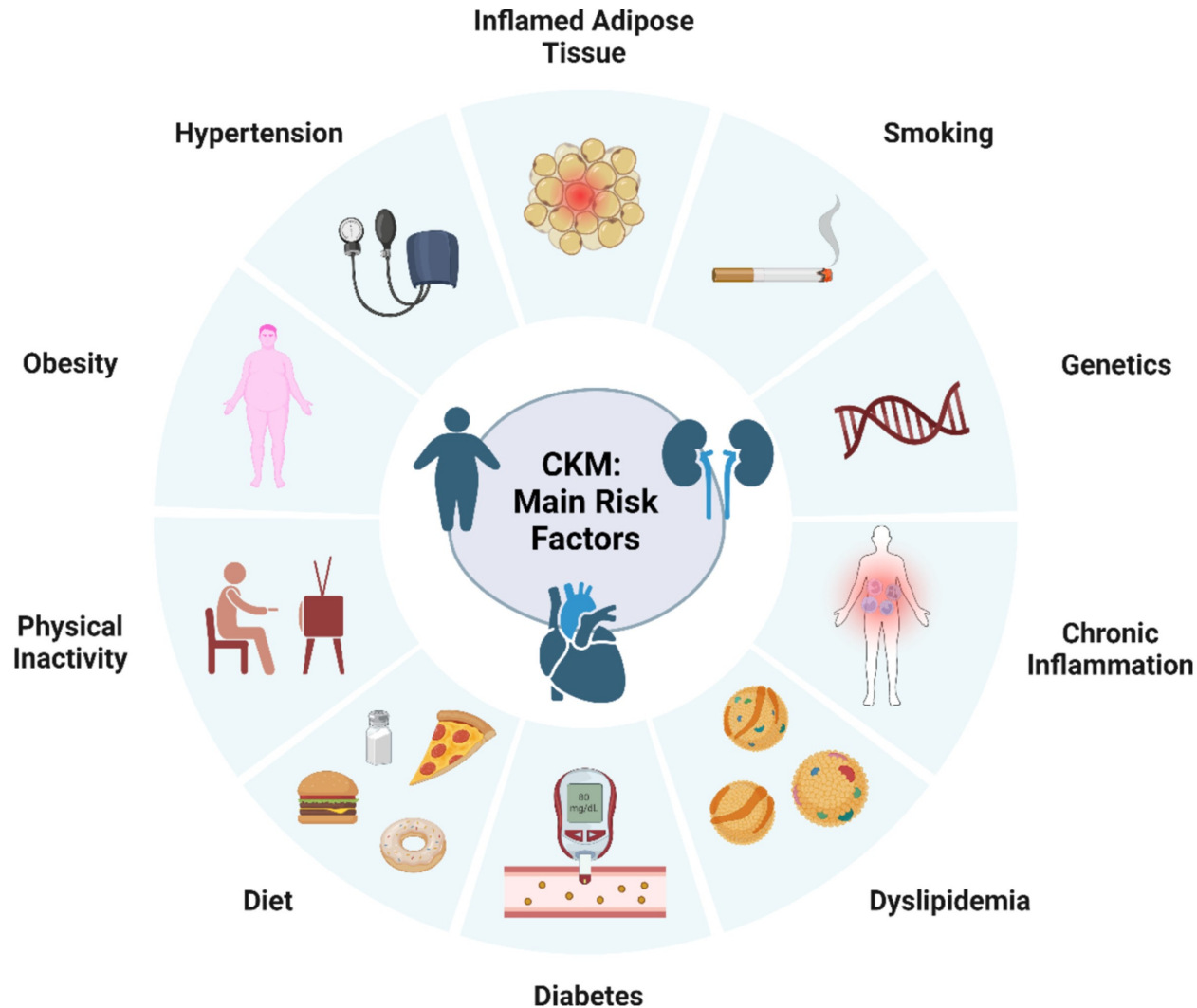
- Výsledky albuminurie je doporučeno uvádět ve vztahu ke koncentraci kreatininu ve vzorku ranní moče jako poměr ACR (g albuminu /mol kreatininu)
- Preferují se vyšetření jednorázového vzorku ranní moče před sběry za časové údobí, protože sběry moče jsou zatíženy velkými chybami na straně pacienta.

Intervence směřující ke snížení albuminurie vedou rovněž ke snížení rizika KVK

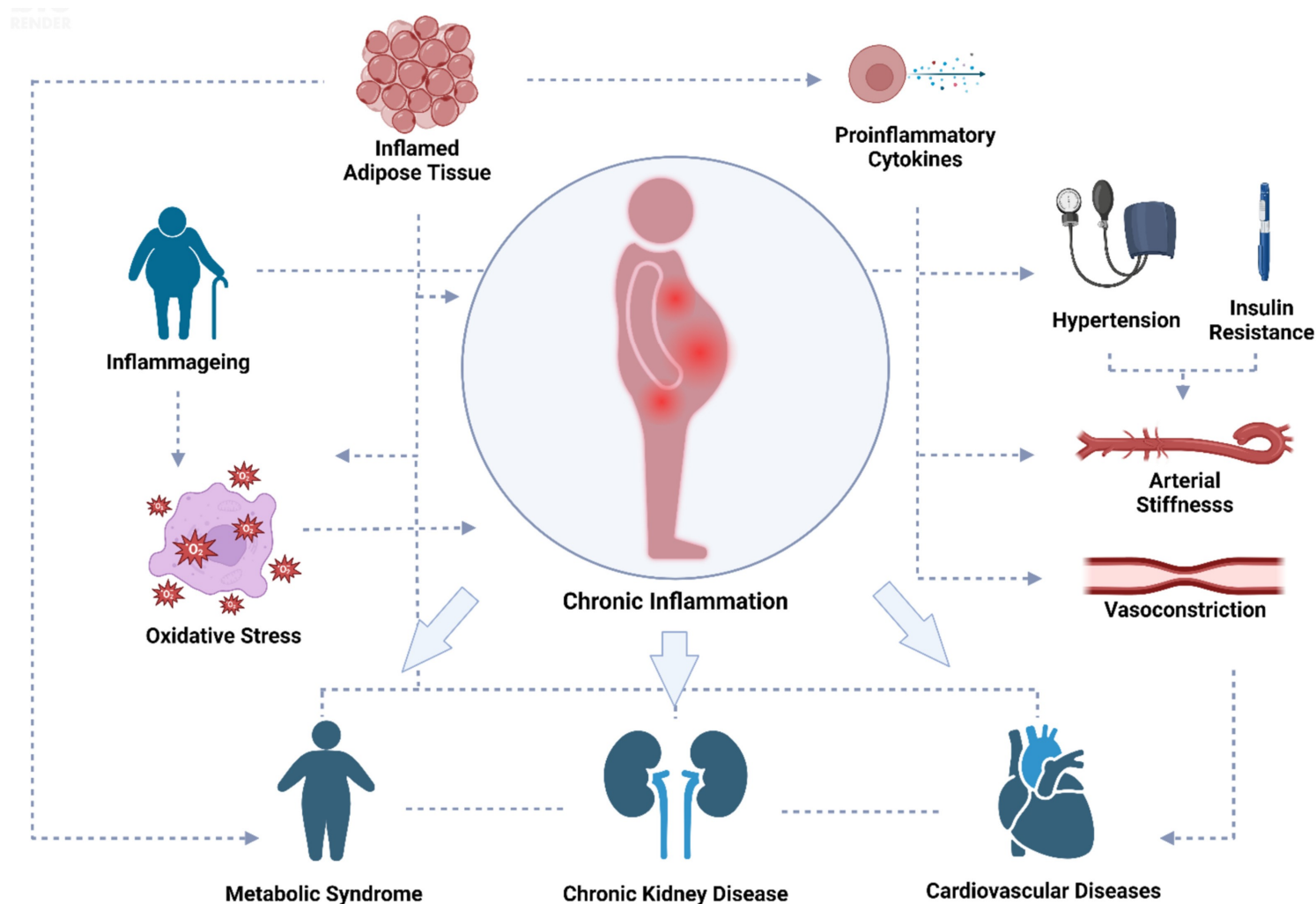
REDUCTION of albuminuria and risk of CVD



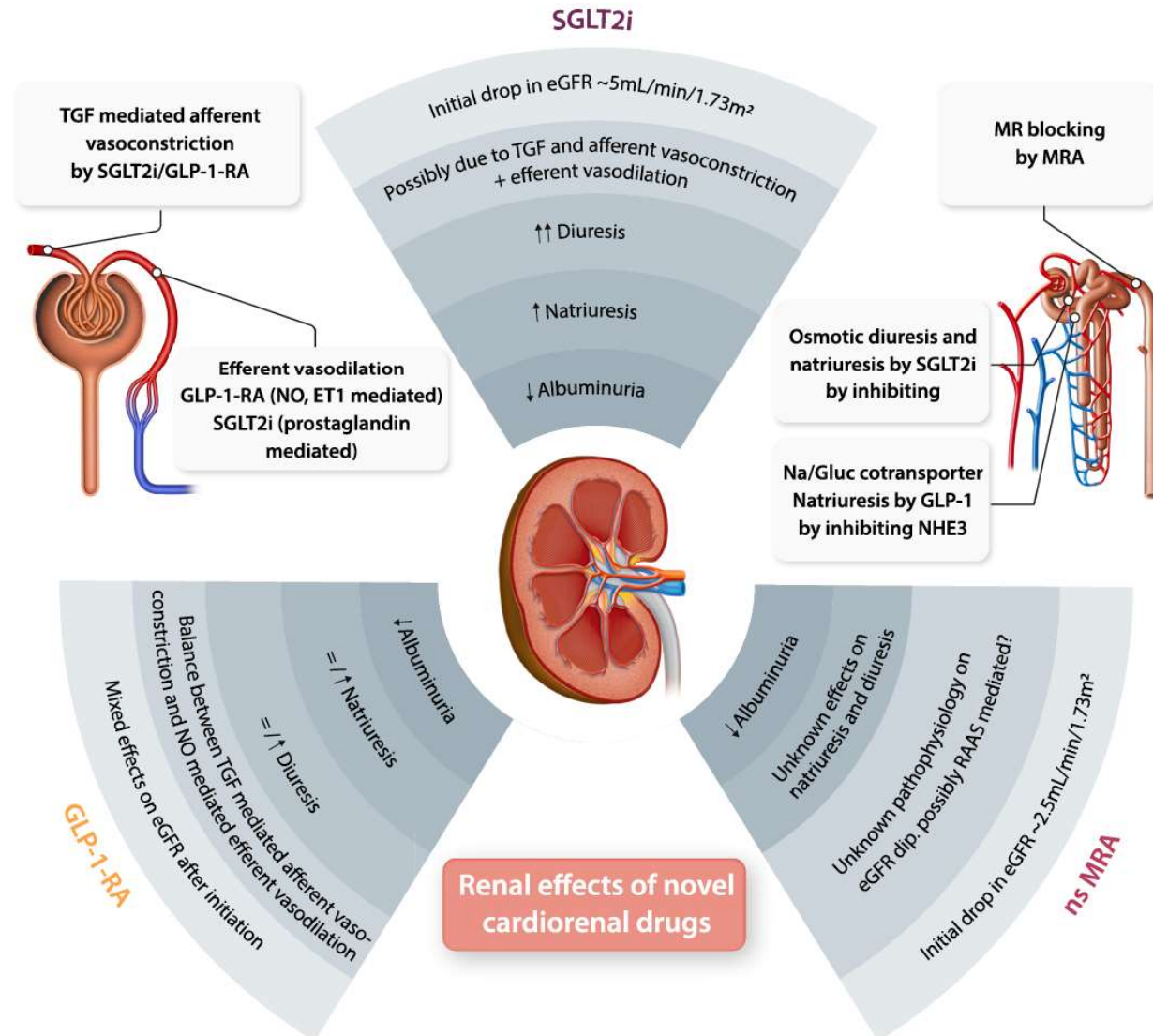
Nový pohled na kardio-renální syndrom: *cardiovascular-kidney metabolic syndrome*



Genetická etiologie kardio-reno-metabolického syndromu

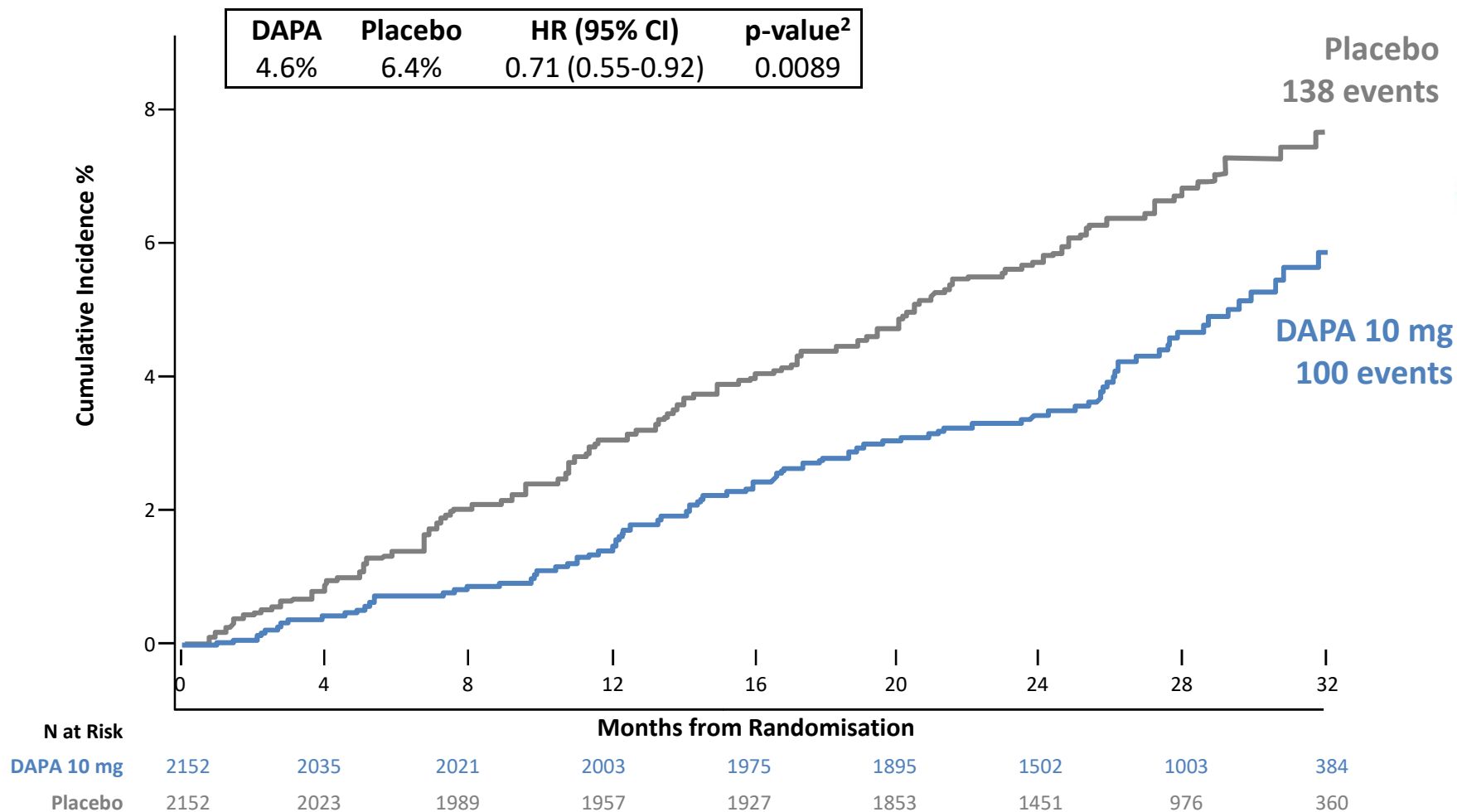


Mechanisms renoprotection u inovativní kardiorenální farmakoterapie



Studie DAPA-CKD:

sekundární cíl: úmrtí na KVK nebo hospitalizace pro srdeční selhání



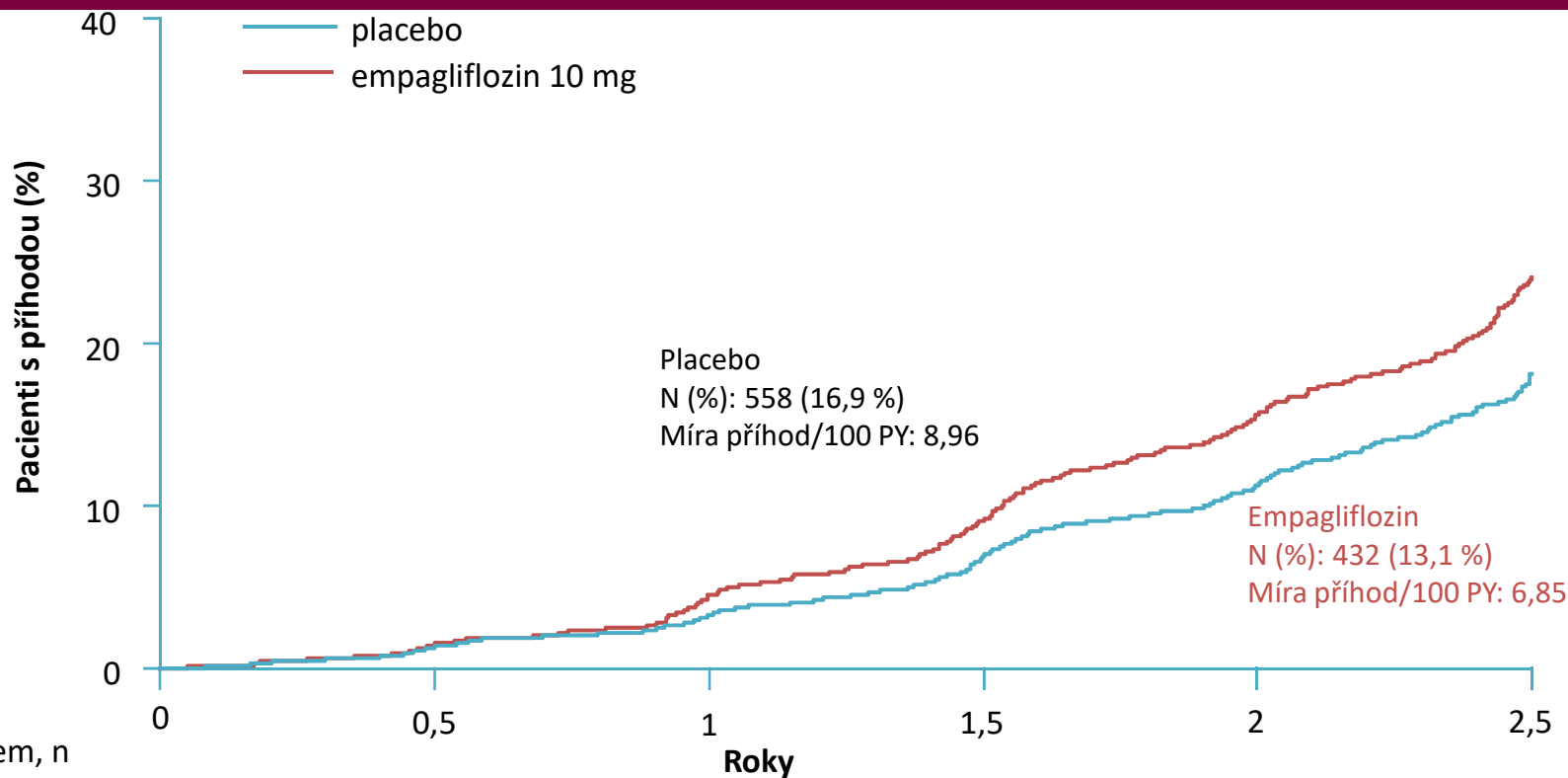
29% RRR
1.8% ARR

ARR = absolute risk reduction; CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; HR = hazard ratio; RRR = relative risk reduction.

Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-1446; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 – September 1, 2020.



Empagliflozin snižuje riziko progresse onemocnění ledvin nebo KV úmrtí u pacientů s CKD



HR = 0,72
 (95% CI = 0,64–0,82)
p < 0,001

RRR
28%

Pacienti s rizikem, n

Placebo	3305	3250	3129	2243	1496	592
Empagliflozin	3304	3252	3163	2275	1538	624

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

The EMPA-KIDNEY Collaborative Group*

Progrese onemocnění ledvin definována jako terminální selhání ledvin, trvalý pokles eGFR < 10 ml/min/1,73 m², úmrtí z renálních příčin nebo trvalý pokles eGFR ≥ 40 % od randomizace.

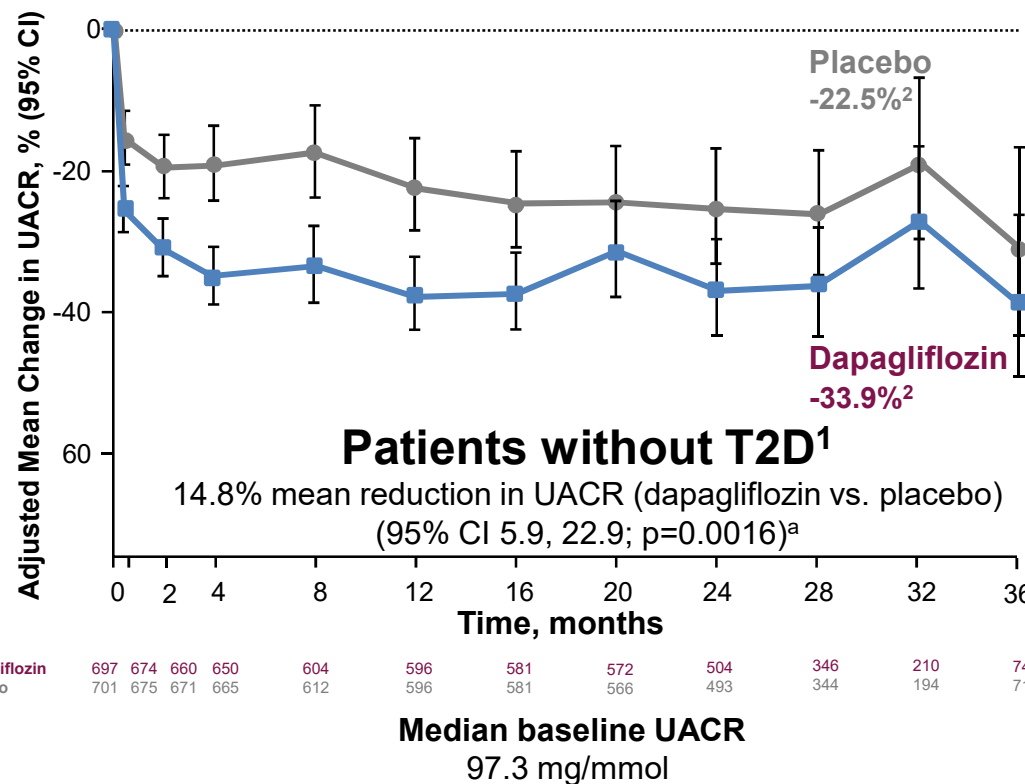
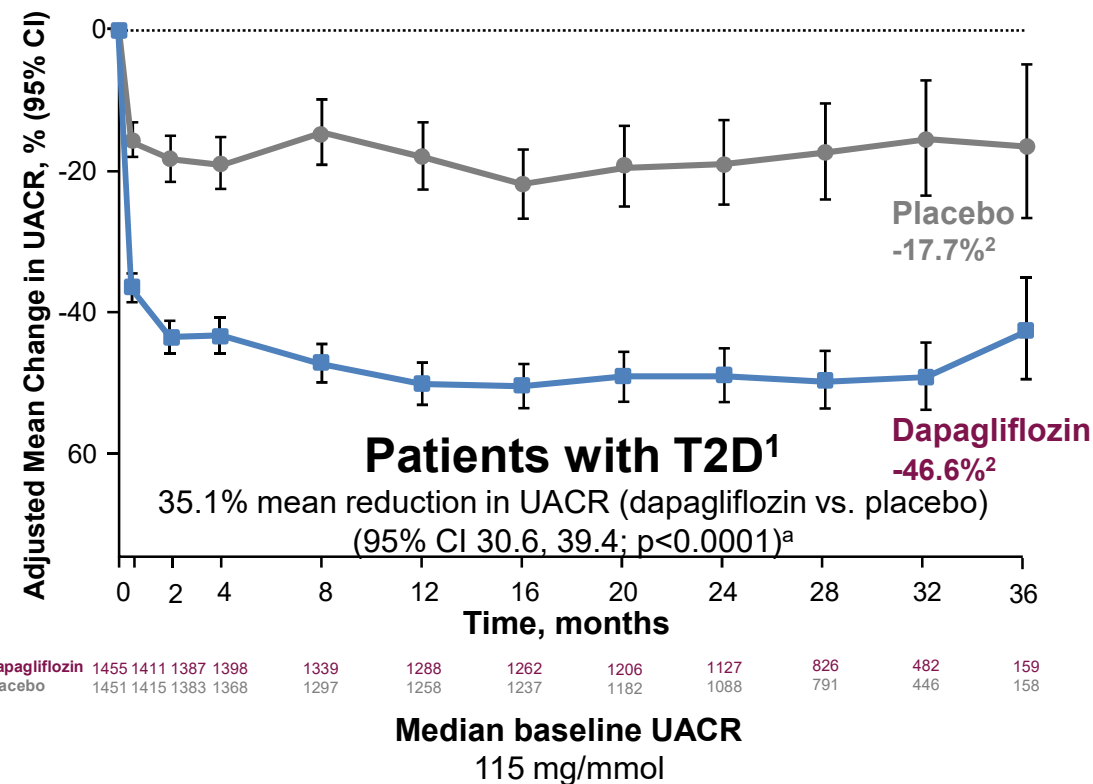
RRR – snížení absolutního rizika; CKD – chronické onemocnění ledvin; KV – kardiovaskulární; eGFR – odhadovaná rychlost glomerulární filtrace;

NT – počet pacientů, kteří musí být léčeni, aby se zabránilo vzniku jedné příhody; PY – paciento-rok; RRR – snížení relativního rizika.

The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2023;388:117



Change in Albuminuria by T2D Status



Dapagliflozin 1455 1411 1387 1398 1339 1288 1262 1206 1127 826 482 159
 Placebo 1451 1415 1383 1368 1297 1258 1237 1182 1088 791 446 158

Dapagliflozin 697 674 660 650 604 596 581 572 504 346 210 74
 Placebo 701 675 671 665 612 596 581 566 493 344 194 74

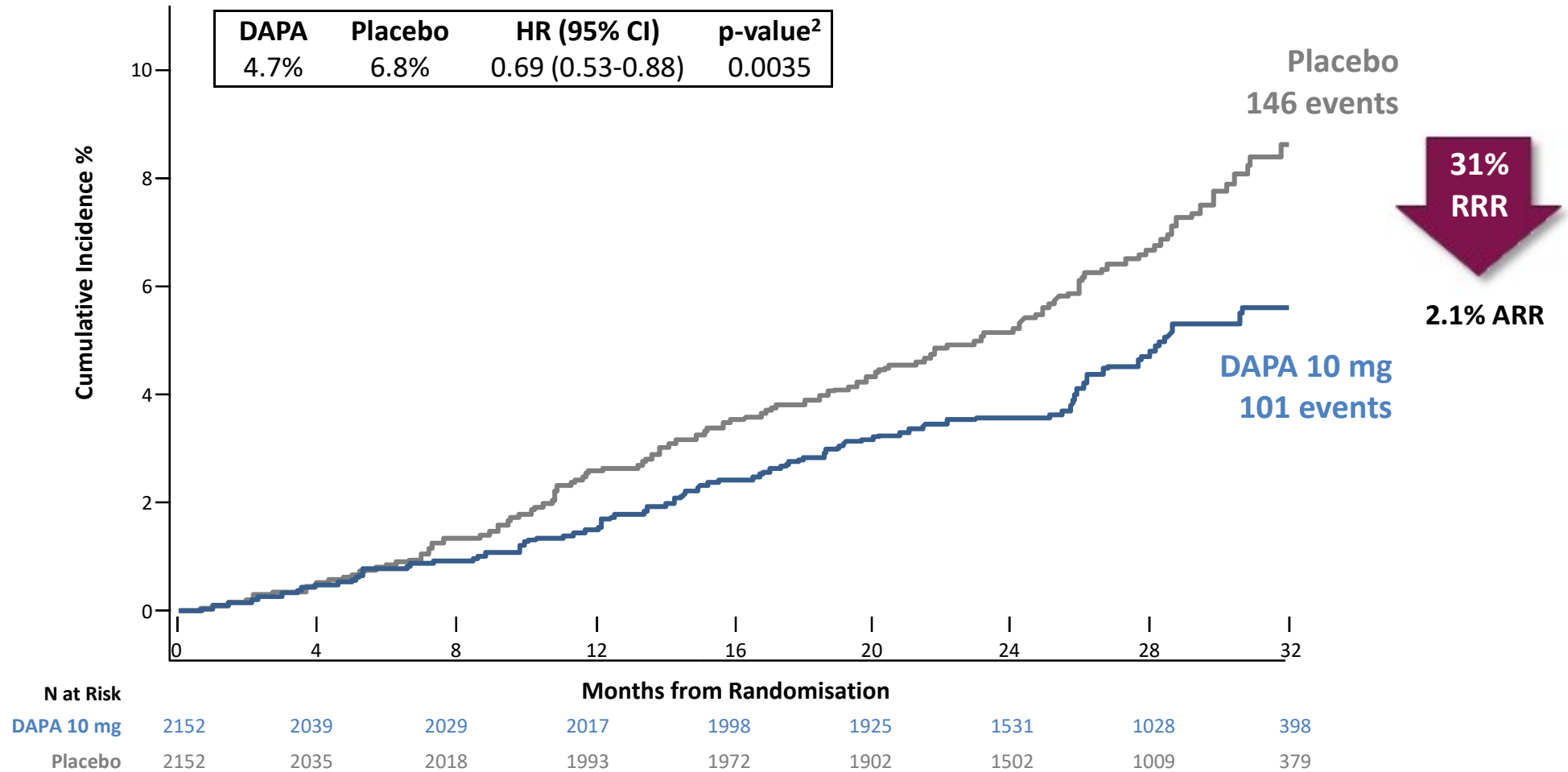
Effect of dapagliflozin relative to placebo on UACR using the average coefficient of treatment to estimate the effect of dapagliflozin on the geometric mean UACR across the follow-up assessments. This model was based upon by the addition of the main effect for the subgroup and separate three-way interaction terms between the subgroup factor with the treatment and with follow-up visit. Linear contrasts was used to estimate and compare the effects of the randomly assigned treatment on geometric mean UACR across the follow-up assessments for the different levels of the subgroup factor.

95% confidence interval; T2D = type 2 diabetes; UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

Jongs N et al. Published online ahead of print. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. doi:10.1016/S2213-8587(21)00243-6; 2. Jongs N et al. Presented at: ERA-EDTA Congress; June 5-8, 2021; Virtual.



Studie DAPA-CKD: celková mortalita



ARR = absolute risk reduction; DAPA = dapagliflozin; HR = hazard ratio; RRR = relative risk reduction.

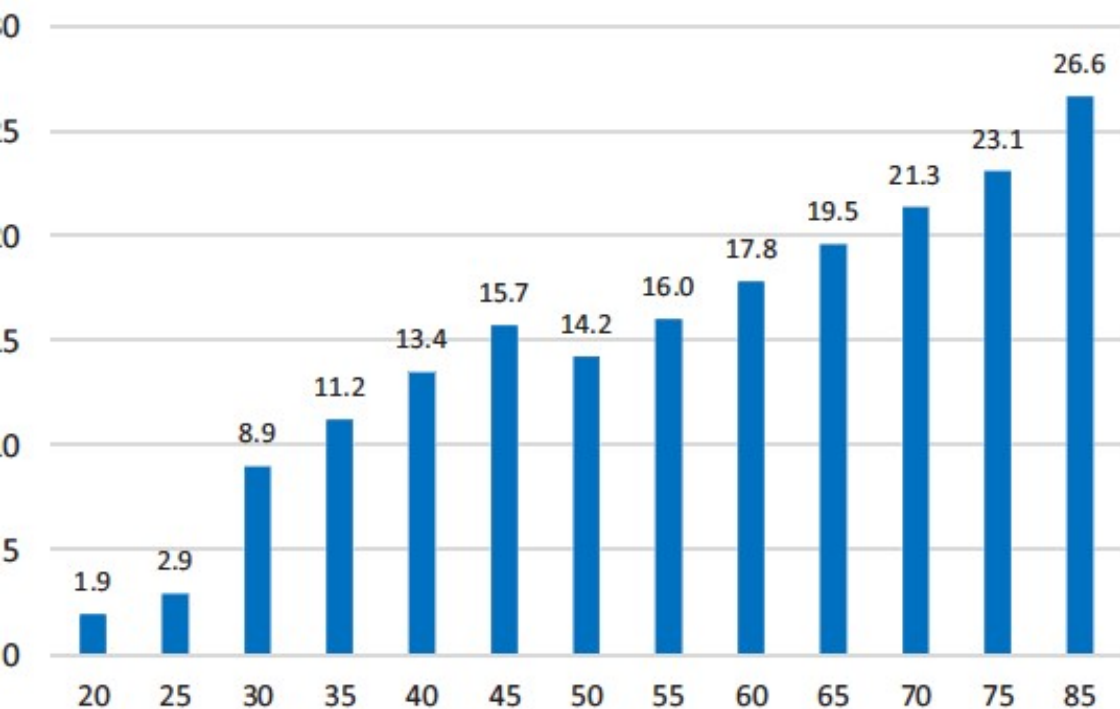
Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-1446; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 – September 1, 2020.



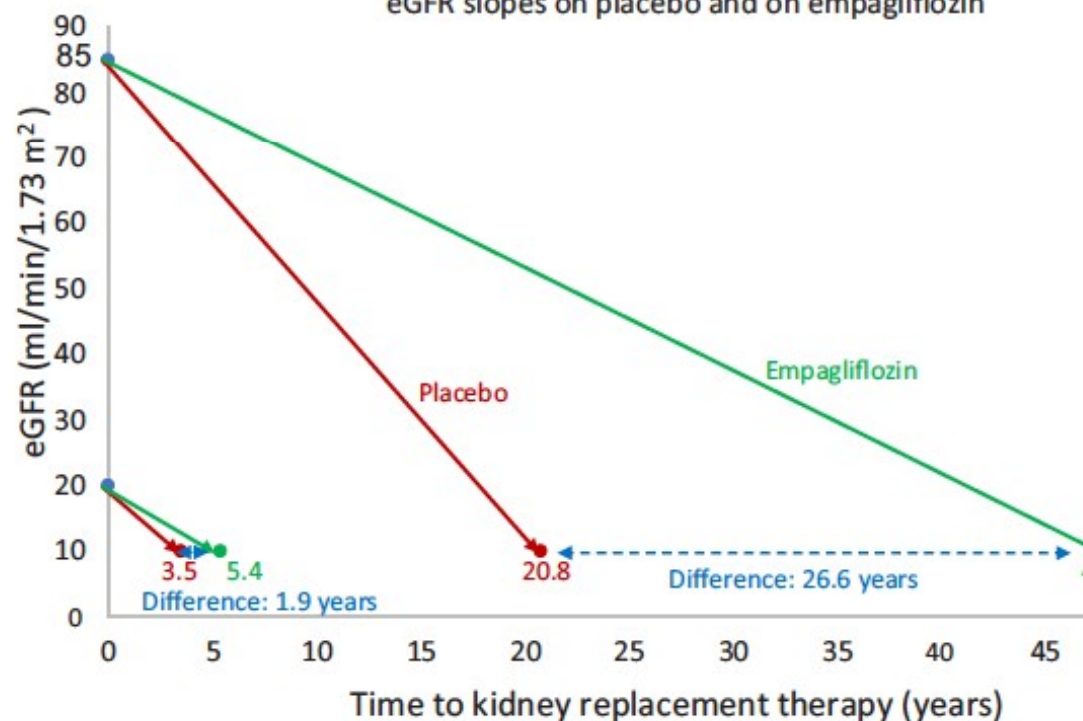
Zpomalení progresse CKD empagliflozinem

hypotetická predikce dle studie EMPA-KIDNEY

B) Delay in time to kidney failure in years on empagliflozin vs placebo, according to baseline eGFR



C) Potential impact on time to kidney replacement therapy of the different eGFR slopes on placebo and on empagliflozin



Extrapolated longer-term effects of the DAPA-CKD trial: a modelling analysis

Phil McEwan¹, Rebecca Boyce¹, Juan Jose Garcia Sanchez², C. David Sjöström³, Bergur Stefansson³, Stephen Nolan⁴, Ricardo Correa-Rotter⁵, Peter Rossing^{6,7}, Glenn M. Chertow⁸, John J.V. McMurray⁹, David C. Wheeler¹⁰ and Hidde J.L. Heerspink^{11,12}

Results

Over 10 years

Dapagliflozin + standard therapy,
versus standard therapy alone, could prevent:

83



deaths
from any cause

per 1000 patients

19



episodes of
hospitalisation
for heart failure

per 1000 patients

51



patients initiating
kidney replacement
therapy

per 1000 patients

39



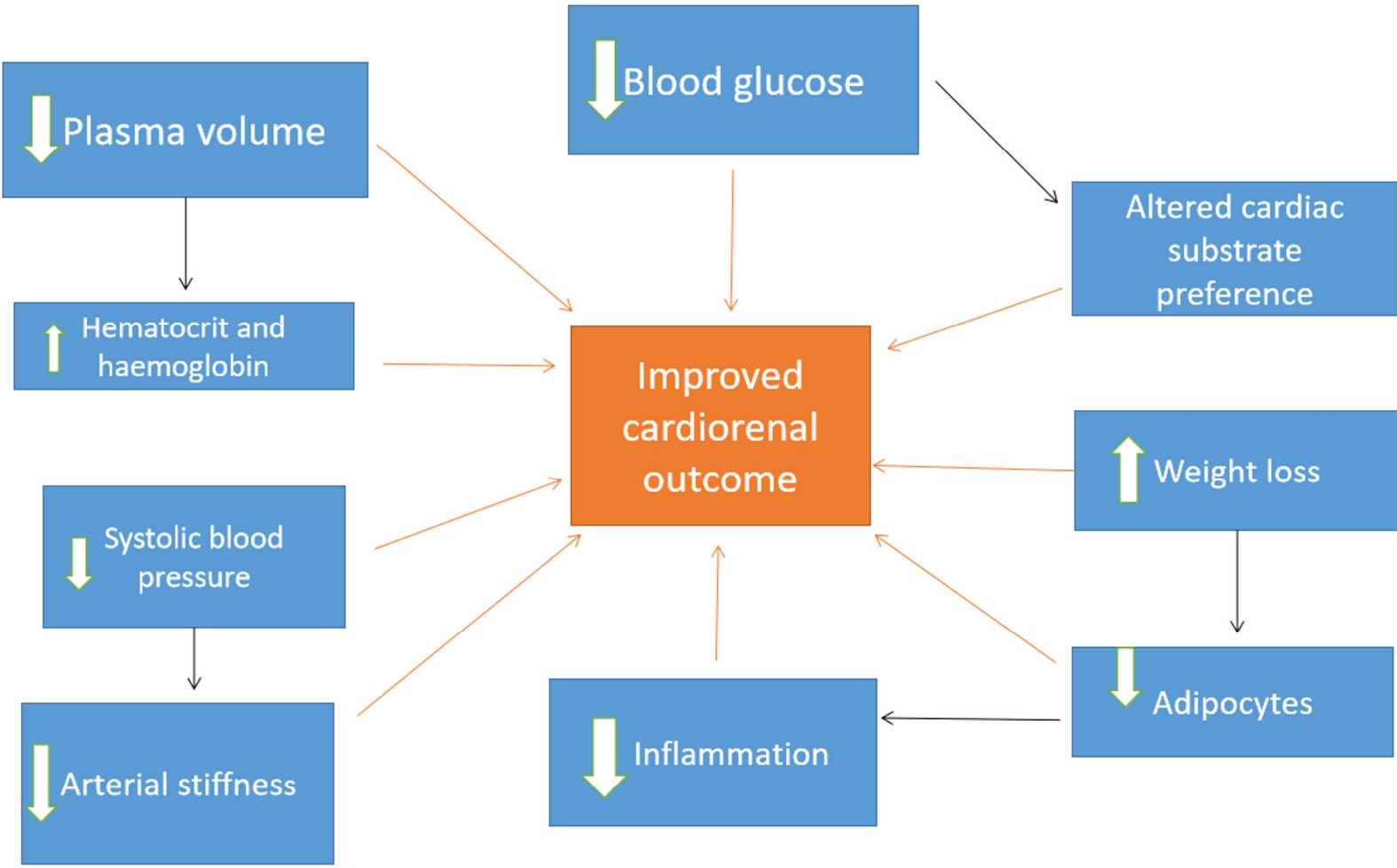
episodes of
abrupt declines
in kidney function

per 1000 patients

Dapagliflozin was predicted to show substantial cardiorenal benefits across all subgroups, stratified by type 2 diabetes mellitus status, CKD stage and age.



Mechanismy kardiorenální protekce a SGLT2 inhibitory



Studie fáze III u pacientů s HFpEF a CKD

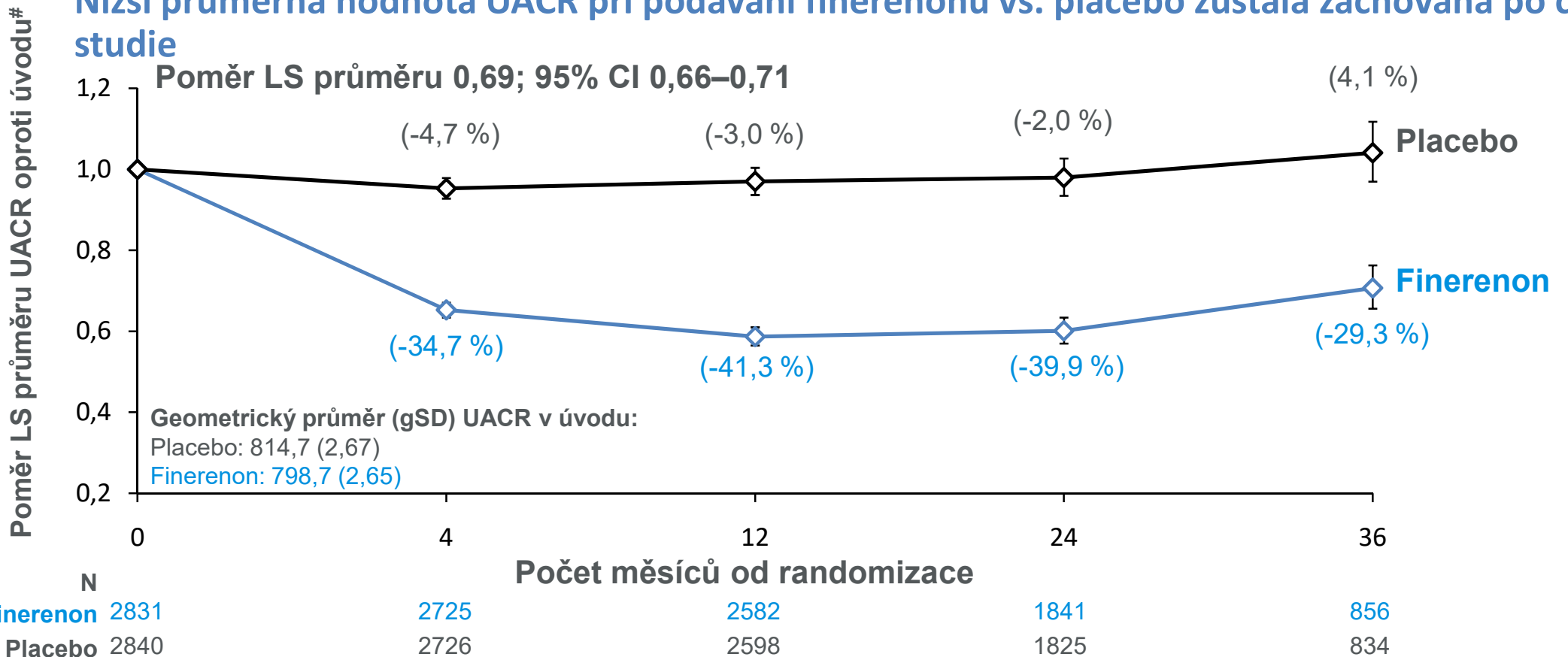
Therapeutic Agent and Clinical Trial	Main Results	CKD Population in the Trial and Prespecified Results	Role in CKD
CHARM-Preserved⁵⁰ ARB: candesartan	CV death and hospitalization for HF (HR 0.89; 95% CI, 0.77-1.03; <i>P</i> = 0.12); HF hospitalization (HR 0.84; 95% CI 0.70-1.00); <i>P</i> = 0.047	<30% in both groups had eGFR < 60 mL/min/1.73 m ² No outcome results based on CKD	Well known and established role of ARB in proteinuric CKD
PARAGON-HF⁵¹ ARNI: sacubitril-valsartan	CV death and hospitalization for HF (HR 0.87; 95% CI, 0.75-1.01; <i>P</i> = 0.06); 15% reduction in hospitalization for heart failure and 45% improvement in NYHA class	Mean eGFR in 2 groups 63 ± 19 and 62 ± 19 mL/min/1.73 m ² ; prespecified primary outcome by CKD: <60 mL/min/1.73 m ² : HR 0.79 (0.66-0.95); ≥60 mL/min/1.73 m ² : HR 1.01 (0.8-1.27); renal composite endpoint reduced by 50% compared with ARB in CKD subgroup (eGFR: 30-60 mL/min/1.73 m ²)	No evaluation of ARNI in primary CKD
TOPCAT⁷⁵ MRA: spironolactone	CV death and hospitalization for HF (HR 0.89; 95% CI, 0.77-1.04; <i>P</i> = 0.14); HF hospitalization (HR 0.83; 95% CI 0.69-0.99); <i>P</i> = 0.04	39% in both groups had eGFR < 60 mL/min/1.73 m ² ; prespecified primary outcome by CKD: <60 mL/min/1.73 m ² : HR 0.95 (0.77-1.17); ≥60 mL/min/1.73 m ² : HR 0.82 (0.66-1.02)	Role of novel nonsteroidal MRA is established in proteinuric diabetic kidney disease ⁷⁷
EMPEROR-Preserved⁵² SGLT2i: empagliflozin	CV death and hospitalization for HF (HR 0.79; 95% CI, 0.69-0.9; <i>P</i> < 0.001); HF hospitalization (HR 0.73; 95% CI 0.61-0.88; <i>P</i> < 0.001)	50% in both groups had eGFR < 60 mL/min/1.73 m ² ; prespecified primary outcome by CKD: <60 mL/min/1.73 m ² : HR 0.78 (0.66-0.91); ≥60 mL/min/1.73 m ² : HR 0.81 (0.65-1.00)	Well established role of empagliflozin in proteinuric and non proteinuric CKD with or without diabetes ⁵⁴
DELIVER⁵⁶ SGLT2i: dapagliflozin	CV death and hospitalization for HF (HR 0.82; 95% CI, 0.73-0.92; <i>P</i> < 0.001); worsening HF (HR 0.79; 95% CI, 0.69-0.91; <i>P</i> < 0.001).	Mean eGFR in 2 groups 63 ± 19 and 62±19 mL/min/1.73 m ² ; prespecified primary outcome by CKD: <60 mL/min/1.73 m ² : HR 0.81 (0.69-0.94); ≥60 mL/min/1.73 m ² : HR 0.84 (0.7-1.00)	Well established role of dapagliflozin in proteinuric CKD with or without diabetes ⁵⁵



Finerenon a albuminurie

Nižší průměrná hodnota UACR při podávání finerenonu vs. placebo zůstala zachována po celou dobu studie

Poměr LS průměru 0,69; 95% CI 0,66–0,71

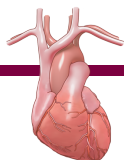


N	0	4	12	24	36
Finerenon	2831	2725	2582	1841	856
Placebo	2840	2726	2598	1825	834

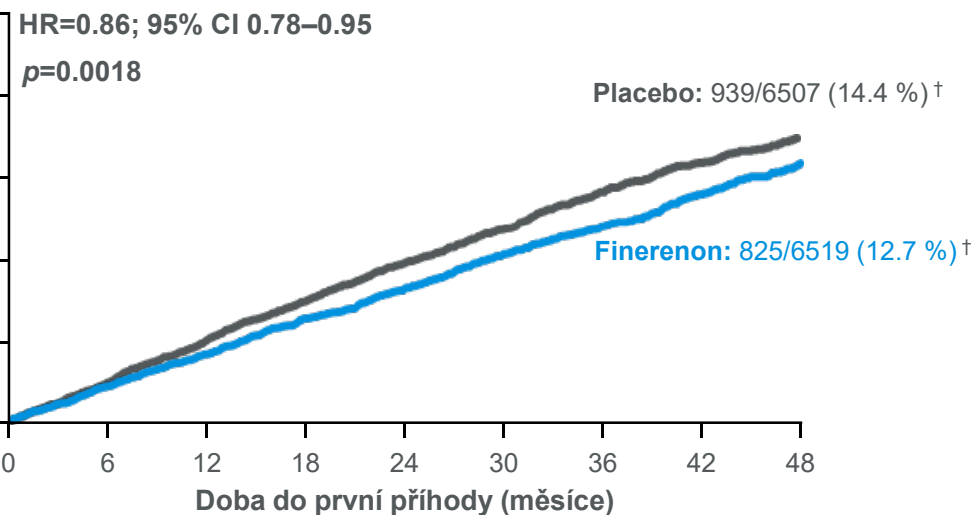


Finerenon významně snížil riziko výskytu KV a renálních příhod

KV kompozit



Doba do KV úmrtí, nefatálního IM, nefatální CMP nebo hospitalizace z důvodu HF



4%
RRR

KV morbidita a mortalita vs placebo

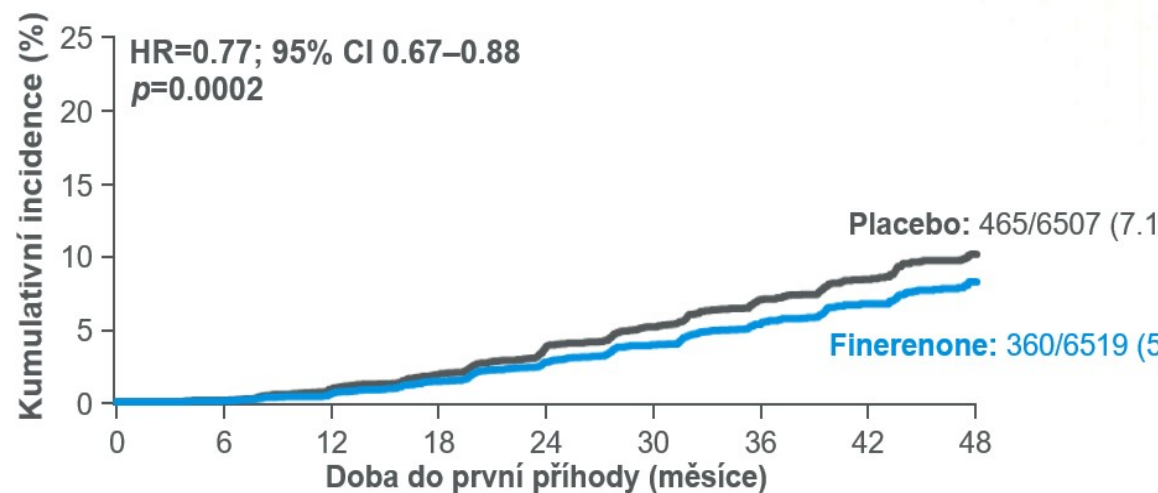


FIDELITY

Renální kompozit



Doba do selhání ledvin,* přetrvávající ≥57% pokles eGFR od úvodu nebo úmrtí z renálních příčin†



23%
RRR

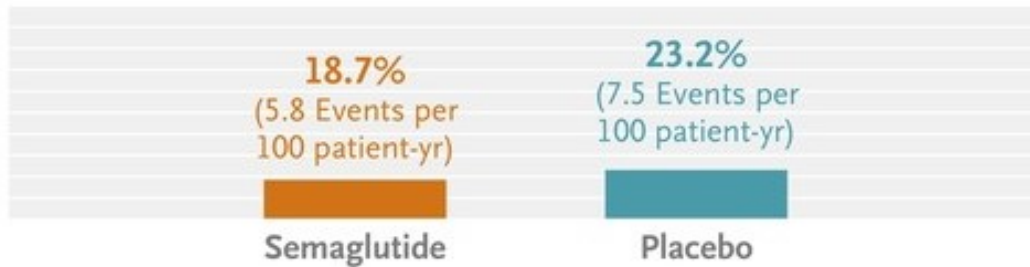
progrese CKD vs placebo

*eGFR <15 ml/min/1,73 m²; †příhody byly klasifikovány jako renální smrt, pokud: (1) pacient zemřel; (2) léčba KRT nebyla zahájena, přestože byla klinicky indikována; a (3) neexistovala žádná jiná pravděpodobná příčina smrti; #kumulativní incidence odhadem Aalen-Johansen s použitím úmrtí z jiných příčin jako konkurenčního rizika; †počet pacientů s příhodou v mediánu 3,0 roku sledování; HR, poměr rizik; RRR, relativní redukce rizika; CI, interval spolehlivosti; CKD, chronické onemocnění ledvin; KV, kardiovaskulární; IM, infarkt myokardu; CMP, cévní mozková příhoda; HF, srdeční selhání; KTR, kidney replacement therap; eGFR, odhadovaná glomerulární filtrace
Eur Heart J 2022;43:474–484

Semaglutid v prevenci CKD u T2D: Studie FLOW

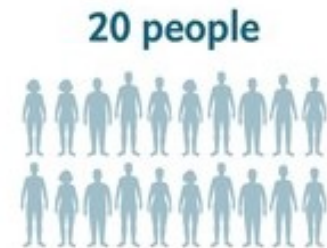
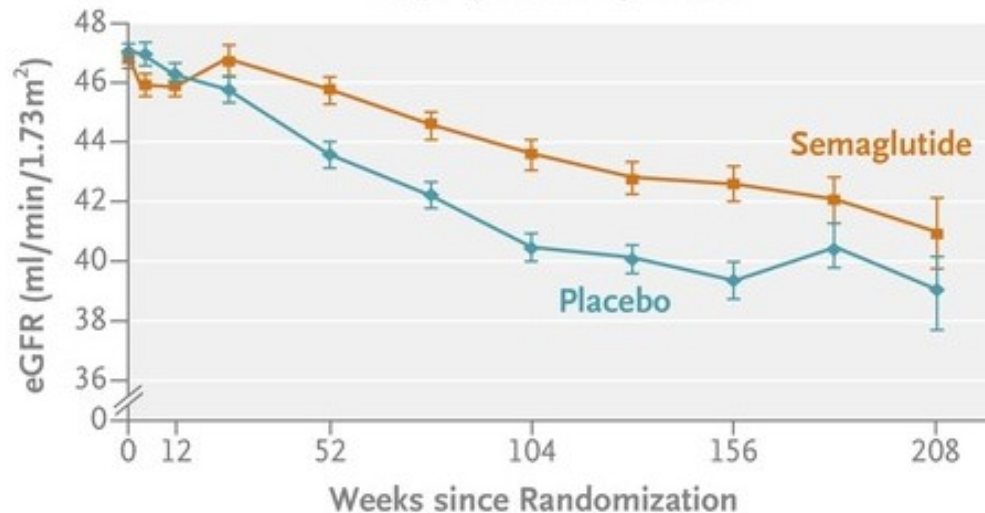
Major Kidney Disease Events

Hazard ratio, 0.76 (95% CI, 0.66–0.88); P=0.0003



Decline in Kidney Function

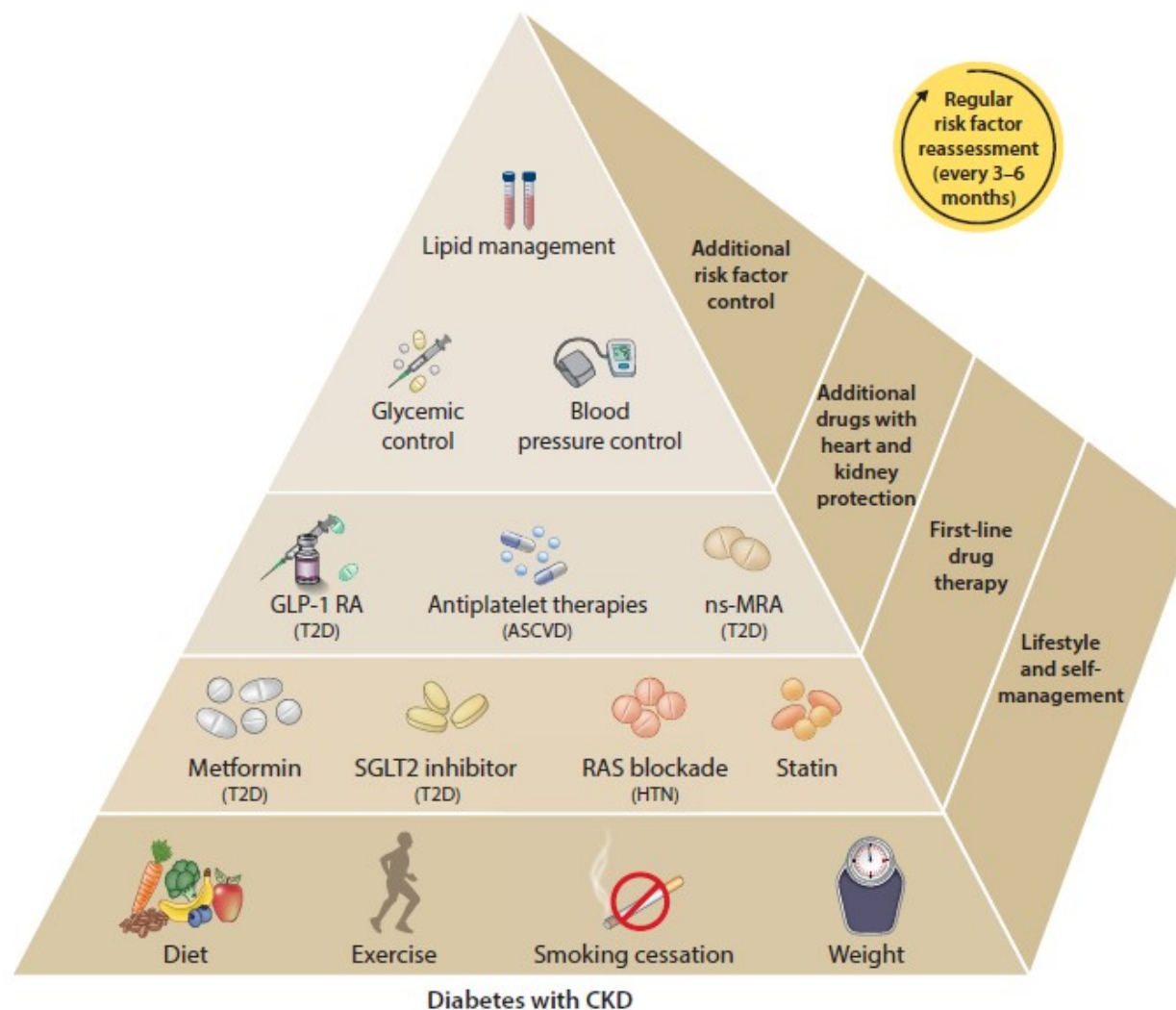
Difference in mean annual decline, 1.16 ml/min/1.73 m²
95% CI, 0.86–1.47; P<0.001



Prevent 1 major kidney disease event



KDIGO 2022 pro management CKD při T2D



2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Recommendation Table 4 — Recommendations for the prevention of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with T2DM and CKD, ^c SGLT2 inhibitors are recommended to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. ³⁵	I	A
In patients with T2DM and CKD, ^c finerenone is recommended to reduce the risk of HF hospitalization. ^{10,11,34,40}	I	A

© ESC 2023





Doporučený postup České nefrologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického onemocnění ledvin (CKD) u praktických lékařů

pro nemocné, kteří dosud nejsou sledováni pro nefrologické diagnózy

Ondřej Viklický, Ivan Rychlík za ČNS,
Martin Prázný za ČDS, Bohumil Seifert,
Petr Šonka za SVL. 2024
zdroj: www.nefrol.cz

1		Stádia CKD			
Kategorie GFR ml/s/1,73 m ²	eGFR	ALBUMINURIE			
	G1	>1,5	Kategorie albumin/kreatinin (ACR) v moči	mg/mmol	mg/g
	G2	1,0-1,49		A1	<3
	G3a	0,75-0,99	A2	3-30	30-300
	G3b	0,5-0,74	A3	>30	>300
	G4	0,25-0,49	Nemocného vždy vyšetří nefrolog		
G5	<0,25				

2		Detekce CKD	
Diabetici	eGFR ACR	Nediabetici	
		Hypertenze ICHS, ICHDK, Iktus, FiS, srdeční selhání >50 let	
1x ročně		1x za 2 roky	

eGFR: odhadnutá GFR podle vzorce CKD-EPI z hodnoty sCr.
ACR: koncentrace albuminu/kreatininu v jednorázovém vyšetření vzorku ranní moče.

3		Renoprotektivní terapie u CKD	
zahajuje nefrolog, PL, diabetolog, Internista dle aktuálně platných omezení preskripce			
T2D		Nediabetici	
<ul style="list-style-type: none">RASi k dosažení cílového TKSGLT2i (eGFR>0,33 ml/s)Metformin (eGFR>0,5 ml/s)StatinFinerenon při A2, A3 kontroly kalemie po zahájení terapie		<ul style="list-style-type: none">Úprava životního stylu u všechZdravá dietaAbstinence od kouřeníCvičení 150 minut týdněRedukce nadváhy	
Při nedosažení cílů terapie a u vysokého rizika		<ul style="list-style-type: none">RASi k dosažení cílového TKSGLT2i (eGFR>0,33 ml/s) vyjma T1D, PCL, imunosuprese>50 let: statin/statin+ezetimib<50 let: statin při ICHS, Iktus	
<ul style="list-style-type: none">+GLP-1R agonista+Ezetimib+Dihydropyridinový CCB / +diuretikaASA u přítomné aterosklerosy			

4		Cíle a prostředky terapie nemocných s CKD	
Hypertenze		Hyperlipidemie	
<ul style="list-style-type: none">Standardizované opak. měření TKTKs<120 mmHg dle toleranceTK 130/80 u TXACEi nebo ARB v max dávce až do dialýzyCCB, Diuretika, BB		<ul style="list-style-type: none">Cíle terapie jenom u athero>50 let: statin/+ev. ezetimibPozor na toleranci vysokých dávek	
Životní styl		Životní styl	
Ve spolupráci s nefrology			
Anemie		Kostní nemoc	
<ul style="list-style-type: none">Vyšetření příčin anemie: RTC, ferritin, TSAT, B12, folátyLéčba Fe nejdříveESA při Hb<100ESA KI u Hb >130g/l ESA indikuje nefrolog		<ul style="list-style-type: none">u G3b-G5: Ca, P, ALP, PTH léčbu ordinuje nefrolog	
		Acidosa	
		<ul style="list-style-type: none">Soda k normalizaci bikarbonátů při <22 mmol/l	

5		Sledování pacientů s CKD u praktických lékařů	
G1-2, A1: PL T2D konzultace diabetologa		G3, A2: PL T2D konzultace nebo dispenzarizace u diabetologa Konzultace Internisty, kardiologa, nefrologa dle dg	
		G4-5, A3: PL Konzultace nebo dispenzarizace u nefrologa, Internisty T2D konzultace nebo dispenzarizace u diabetologa	

Zdroje: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>, <https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/>, <https://kdigo.org/guidelines/lipids-in-ckd/>, <https://kdigo.org/guidelines/anemia-in-ckd/>, <https://kdigo.org/guidelines/ckd-mbd/>, <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/Executive-Summary-KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>, Ryšavá, Viklický, Tesaf, Brejtník: Doporučený postup pro praktické lékaře, CNS 2023, Pelikánová, Viklický, Rychlík et al. Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin 2021. Klin Biochem. metabol. 2021, 29:104-116.

Detekce CKD: skríníng eGFR a ACR v rizikových kohortách

GFR
ACR

Pacienti s DM

**Pacienti v riziku
non-DM**

Hypertenze
ICHS, ICHDK, Iktus, FiS, srdeč
ní selhání
>50 let

1xročně

1x2 roky

eGFR: odhadnutá GFR podle vzorce CKD-EPI z hodnoty sCr
ACR: koncentrace albuminu/kreatininu v jednorázovém vyšetření vzorku ranní moče



Závěr

- CKD postihuje 10% populace, nejčastější příčinou je diabetes
- CKD je spojeno s vyšším rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality
- 34-44% nemocných se srdečním selháním má rovněž CKD
- Léčba příčin kardiorenálních syndromů ovlivňuje jak progresi CKD tak i HF
- Včasné zachycení nemocného znamená včasné zahájení terapie
- Vyšetřujeme eGFR a také ACR ze vzorku ranní moče
- Recentní renoprotekce: RAS inhibice, SGLT2 inhibitory, u T2D navíc finerenon, GLP-1RA + statin

