

KDIGO 2022: Léčba diabetu u chronického onemocnění ledvin – doporučení pro klinickou praxi: aktualizace na základě rychle přibývajících nových důkazů

Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int* 2022;102:990–999.

Doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) pro léčbu pacientů s diabetem byla naposledy vydána v roce 2020. Komentář k nim byl zveřejněn v čísle 2/2021 tohoto časopisu. Od té doby se však objevilo velké množství velmi kvalitních randomizovaných studií, které si vyžádaly modifikaci doporučení. Na základě těchto poznatků bylo rozhodnuto upravit kapitoly 1 (Komplexní léčba) a kapitoly 4 (Léky snižující glykemii). Ostatní kapitoly jsou považovány za platné a doporučení v nich nebyla změněna.

Revize se týká zejména používání inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) a antagonistů receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1 RA) a dále zařazení nových doporučení ohledně antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA).

Komplexní léčba

Pacienti s diabetem a chronickým onemocněním ledvin (CKD) mají vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací a rovněž ostatních akutních i chronických komplikací diabetu. U těchto pacientů je nutno posoudit všechny rizikové faktory a v léčbě je třeba spolupracovat s nemocným i s příslušnými složkami zdravotních systémů.

Doporučované intervence jsou uspořádány do pyramidy. Základnu tvoří životospráva, tedy dieta, pravidelné cvičení, zanechání kouření a dosažení nebo udržení optimální tělesné hmotnosti.

První linii léčby tvoří u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) metformin a inhibitory SGLT2, při hypertenzi inhibitory systému renin–angiotenzin (RAS) a u všech pacientů s diabetem 1. typu (DM1) i DM2 a CKD statin.

Další linii léčby představují léky s prokázanými účinky na zlepšení prognózy srdečního a renálního selhání: GLP-1 RA, antitrombotika při ateroskleróze a nesteroidní MRA (ns-MRA).

Posledním stupněm jsou další léky nutné k dosažení cílových hodnot glykemie, krevního tlaku a lipidových parametrů.

Inhibitory SGLT2

Hranice glomerulární filtrace (odhadovaná glomerulární filtrace, eGFR) pro nasazení inhibitorů SGLT2 byla snížena z 30 ml/min/1,73 m² (0,5 ml/s/1,73 m²) na 20 ml/min/1,73 m² (0,33 ml/s/1,73 m²). Do studií DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease)¹ a SCORED (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk)² byli zahrnuti pacienti s glomerulární filtrací (GF) až do hodnoty 25 ml/min/1,73 m². Do studií EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction)³ a EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)⁴ byli zařazeni pacienti s eGFR až do 20 ml/min/1,73 m². Do studie EMPA-KIDNEY (Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin)⁵ byli zahrnuti pouze pacienti s CKD, také s eGFR až do 20 ml/min/1,73 m²; studie byla ukončena předčasně vzhledem ke zjevnému přínosu léčby. Analýzy podskupin a metaanalýzy ukázaly, že benefit pro srdce a ledviny je zachován napříč kategoriemi eGFR, a to i u pacientů bez albuminurie. Některé protokoly umožnily pokračovat v podávání léčby i při poklesu glomerulární filtrace pod hodnoty vyžadované při zařazení do studie. To vedlo k revizi názoru pro praxi v tom smyslu, že podávání inhibitorů SGLT2 by mělo pokračovat, dokud ho pacient toleruje nebo dokud není zahájena léčba náhradou funkce ledvin.

Podle doporučení KDIGO 2022 je velmi žádoucí podávat inhibitory SGLT2 všem pacientům s diabetem a CKD

bez ohledu na glykemii. Proto byla léčba inhibitory SGLT2 přesunuta z kapitoly Léky snižující glykemii do kapitoly Komplexní léčba.

Nejsou k dispozici dostatečná data, která by opravňovala k doporučení inhibitorů SGLT2 u pacientů s DM1 a CKD nebo u nemocných léčených dialýzou či po transplantaci. Těchto pacientů se tedy doporučení o podávání inhibitorů SGLT2 netýká.

Antagonisté receptoru pro GLP-1

V době, která uplynula od vydání minulých doporučení, byla publikována další studie – AMPLITUDE-O (Effect of Efpeglenatide on Cardiovascular Outcomes),⁶ která prokázala kardiovaskulární benefit u všech pacientů bez ohledu na hodnotu GF. Proto se GLP-1 RA doporučují jako druhá linie léčby u pacientů, u nichž není dosaženo cílových hodnot glykemie navzdory úpravě životosprávy a podávání léků první linie. Pro zlepšení renální prognózy jsou zatím k dispozici jen nepřímé důkazy. Podávání GLP-1 RA je možné zvažovat také u pacientů, kteří potřebují snížit hmotnost.

Nesteroidní antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Renálními a kardiovaskulárními výslednými parametry při podávání finerenonu se zabývaly dvě velké klinické studie – FIDELIO-DKD (Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease)⁷ a FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease).⁸ Dále byla publikována prespecifikovaná analýza obou těchto studií dohromady – FIDELITY (Finerenone in chronic kidney disease and type 2 diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis).⁹ Do obou klinických studií byli zařazeni pacienti s reziduální albuminurií s poměrem albumin/kreatinin (albumin/creatinine ratio, ACR) ≥ 30 mg/g (3 mg/mmol) při plné dávce inhibice RAS a s nezvýšenou sérovou koncentrací draslíku ($< 4,8$ mmol/l) při screeningu.

Ve studii FIDELIO-DKD snížilo podávání finerenonu výskyt primárního renálního výsledného ukazatele (selhání ledvin, trvalé snížení eGFR o ≥ 40 % nebo úmrtí z renálních příčin) a sekundárního kardiovaskulárního výsledného ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo mozková příhoda nebo hospitalizace pro srdeční selhání). Ve studii FIGARO-DKD snížilo podávání finerenonu výskyt kombinovaného kardiovaskulárního cílového ukazatele, který byl primárním výsledným ukazatelem studie. Analýza FIDELITY prokázala snížení výskytu kombinovaného kardiovaskulárního i renálního cílového ukazatele a také snížení četnosti renálního selhání, definovaného jako zahájení chronické dialýzy nebo transplantace ledvin. Při podávání finerenonu byla častější hyperkalemie, která častěji vedla k vysazení léčby (1,7 % vs. 0,6 %), ale nezpůsobila během tří let žádné úmrtí.

Další syntetizovaný ns-MRA esaxerenon snižuje albuminurii, ale zatím nejsou k dispozici data o zlepšení prognózy pacientů. Tento lék je registrován pouze v Japonsku.

Vzhledem k tomu, že uvedené výsledky nebyly dosud potvrzeny v reálné praxi a dostupná data jsou zatím jen pro jednu sloučeninu z této skupiny, je doporučení pouze na úrovni síly 2, tedy „navrhujeme“.

Podle doporučení KDIGO 2022 je velmi žádoucí podávat inhibitory SGLT2 všem pacientům s DM2 a CKD. V době zahájení studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DK toto neplatilo. Přesto bylo 877 pacientů při zahájení těchto studií léčeno inhibitory SGLT2. Kardiovaskulární benefit byl stejný u pacientů, kteří užívali glifloziny, i u těch, jimž podávány nebyly. Navíc je možné, že inhibitory SGLT2 snižují riziko hyperkalemie při kombinaci léčby plnou dávkou inhibice RAS a ns-MRA.

Finerenon by měl být podáván v dávce 10 mg při GF 25–59 ml/min/1,73 m² a 20 mg při eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Pokud je koncentrace draslíku po měsíci v normě, je možno nižší dávku zvýšit na 20 mg/den. Je-li podávání finerenonu zahajováno znovu po jeho vysazení z důvodu hyperkalemie, pak se začíná dávkou 10 mg/den. Při kalemii 4,9–5,5 mmol/l se pokračuje dosavadní dávkou. Při vyšší kalemii je nutno finerenon vysadit. Dále je ke zvládnutí hyperkalemie třeba zvážit dietní a medikamentózní opatření. Pokud při následných kontrolách poklesne koncentrace draslíku na 5 mmol/l a méně, je vhodné zvážit opětovné nasazení finerenonu.

Pro pacienty se srdečním selháním nebo hyperaldosteronismem jsou jedinou alternativou steroidní MRA. Není-li nemocný dosud léčen MRA a má indikaci pro steroidní i nesteroidní MRA, řídí se volba náležitějším klinickým problémem. MRA není vhodné kombinovat.

Závěr

Díky novým studiím se rozšiřují možnosti léčby pacientů s diabetem a CKD. Jedním z cílů nových doporučení KDIGO je poskytnout přehledný postup, který bude užitečný pro velmi rozdílné pacienty i pro zdravotníky.

Doporučuje se postupný přístup, který začíná úpravou životosprávy a farmakologickou léčbou první linie, jež zlepšuje klinické výsledky. Dále se přidávají léky, které snižují riziko nežádoucích výsledků a kontrolují známé rizikové faktory vedoucí k progresi renálního selhání a ke kardiovaskulárním příhodám. Základem je přidávání nových léků po jednom a opakované hodnocení odpovědi na léčbu a reziduálního rizika. Aby se maximalizovala tolerance, je logické, že medikace ovlivňující hemodynamiku má být přidávána postupně (inhibitory RAS, inhibitory SGLT2, MRA, diuretika a ostatní antihypertenziva).

Léčba má být soustředěna na udržení funkce ledvin a kvality života, nikoli na náhradu funkce ledvin. To vyžaduje úsilí všech osob, které se na péči podílejí, zapojení pacienta a zohlednění jeho preferencí a priorit.

Překážkou při zavádění nových druhů léků může být jejich cena. Pokud ovšem tyto léky zabrání nutnosti použít drahé náhrady funkce ledvin nebo tuto nutnost alespoň

oddálí, může být uvedená léčba nákladově velmi efektivní; k této problematice však není v současné době k dispozici dostatečné množství dat.

Doporučení pro léčbu pacientů s diabetem vydávají různé odborné společnosti, což může někdy vést k nekonzis-

tentnosti doporučení. Proto iniciativa KDIGO vydala společnou zprávu s American Diabetes Association (ADA).¹⁰ Tato zpráva svědčí o velké míře shody mezi zmíněnými dvěma společnostmi a pokrývá poněkud širší spektrum otázek než samotná doporučení KDIGO.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Po letech negativních studií je obdivuhodné, kolik nových důkazů bylo publikováno v posledních dvou letech, které uplynuly od vydání předchozích doporučení KDIGO pro léčbu diabetu a CKD. Pro jednotlivce může být obtížné tento vývoj sledovat a zejména poté používat výsledky v reálné péči o pacienty. Je velmi záslužné, že pracovní skupina pod vedením Petera Rossinga a Iana H. de Boera byla schopna tak rychle zareagovat a vydat nová doporučení.

Nedomnívám se, že by komentář k jednotlivým bodům mohl přinést něco nového, protože autoři nejen pečlivě sumarizují důkazy, ale také podrobně probírají situace, kdy se důkazů zatím nedostává. Kromě komentovaného článku lze další podrobnosti najít v kompletním znění doporučení KDIGO, která byla publikována v časopise *Kidney Inter-*

*national*¹¹ a jsou volně dostupná na internetu, stejně jako komentovaný článek.

Za velmi užitečné lze považovat doporučení postupného zavádění jednotlivých léků a hodnocení jejich účinku. Kromě léků první linie se ostatní léky podávají až po zvážení, zda je konkrétní nemocný potřebuje. Pacienti s diabetem (zejména s DM2) a CKD jsou obvykle vystaveni polypragmazií a zmíněný postup může značně zlepšit nejen kvalitu života pacientů a jejich compliance, ale v souhrnu i ušetřit náklady zdravotnímu systému.

Finerenon je registrován v ČR pod jménem Kerendia® a může být předepisován nefrologem. Doufáme, že se v reálném životě potvrdí nižší riziko hyperkalemie, což by u našich pacientů bylo více než žádoucí.

LITERATURA

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
2. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021;384:117–128.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461.
5. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1317–1329.
6. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:896–907.
7. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229.
8. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–2263.
9. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care* 2022 Aug 15;dc220294. doi:10.2337/dc22-0294. Epub ahead of print.
10. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2022;102:974–989.
11. KDIGO Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102(5S):S1–S127.