



腎臟病治療的嶄新里程碑 － 臨床實務經驗分享

邱鼎育 醫師
高雄長庚紀念醫院
腎臟科

OUTLINE



- 腎臟病流行病學, 監測和診斷
- 腎臟病治療新選擇

台灣慢性腎臟病盛行率



表一 台灣慢性腎臟病盛行率的研究

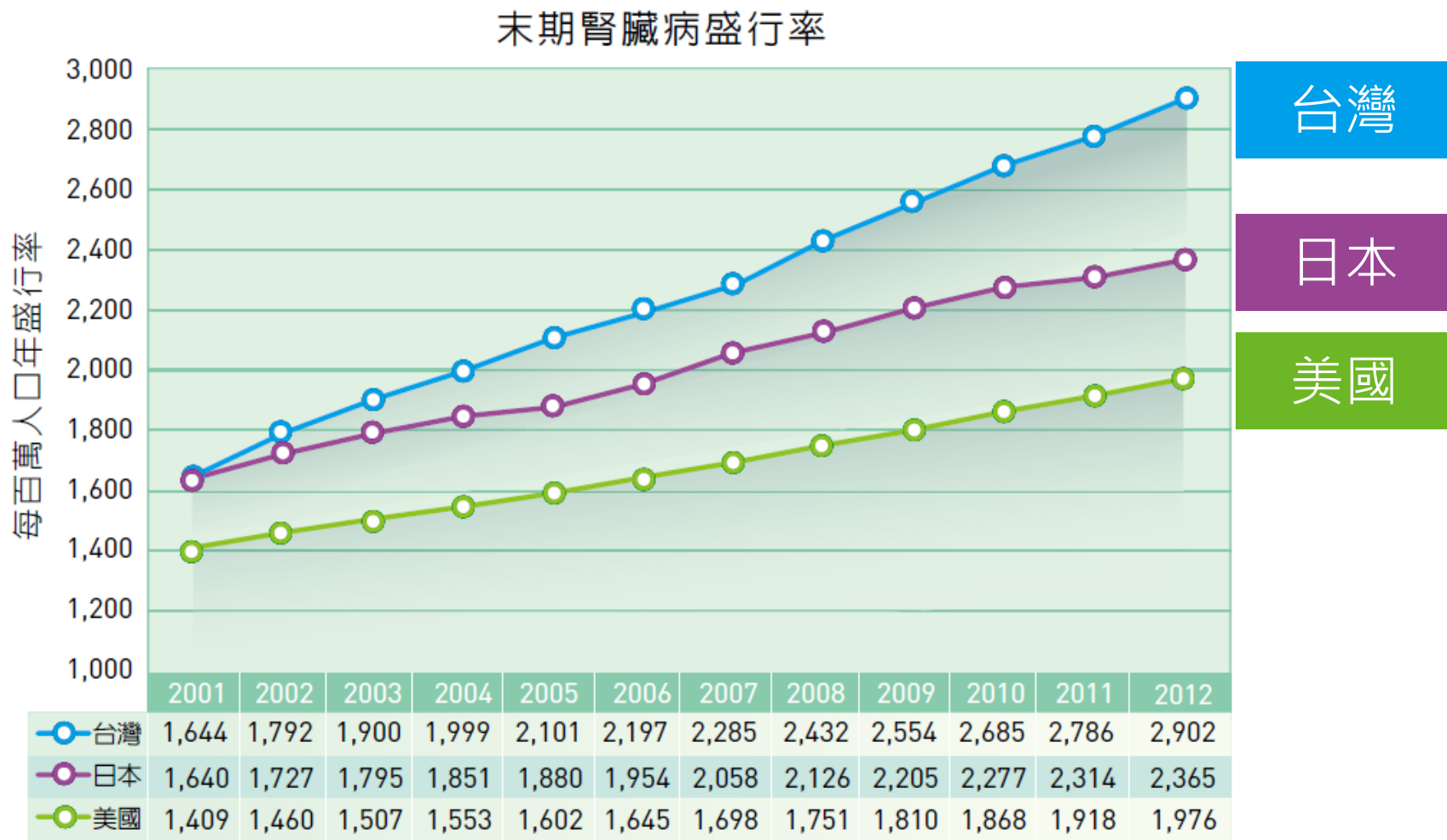
腎臟病分期													
研究	年份	來源	個案數	1	2	3	3a		3b	4	5	3-5 期	1-5 期
周碧瑟	1999-2001	社區 DM(金門)	1,123									15.1	
許志成	2001	國民健康訪問調查	6,001									6.9	
楊五常													
郭馨蔚	1996-2003	健保資料庫	176,365										9.83
溫啓邦	1994-2006	健檢	462,293	1.02	3.79	6.81				0.22	0.1	7.13	11.93
吳明儒	2003-2006	健檢	15,817			10.2	8.3	1.9		0.3	0.2	10.7	
國健署	2007	三高調查	4,381	1.3	1.5	7.9	6.2	1.7		0.4	0.2	8.5	11.3

國衛院： 11.9% (stage 1-5)

中榮團隊: 10.70% (stage 3-5)

國健署: 11.3% (stage 1-5)

各國ESRD盛行率逐年增加



資料來源：美國腎臟資料系統（USRDS）

Spectrum of Kidney Disease

Acute Kidney Injury (AKI)
急性腎損傷

Acute Kidney Disease (AKD)
急性腎病

Chronic kidney disease (CKD)
慢性腎病

Injury

Up to 7 days

7–90 days

>90 days

AKI KDIGO stage

Ongoing RRT

3 (SCr $3 \times$ baseline)
and/or RRT

2 (SCr $2 \times$ baseline)

1 (SCr $1.5 \times$ baseline)

Subacute AKI

Urine output (Criteria)

AKD stage (congruent to AKI stage)

Ongoing RRT

3 (SCr $3 \times$ baseline)
and/or RRT

2 (SCr $2 \times$ baseline)

1 (SCr $1.5 \times$ baseline)

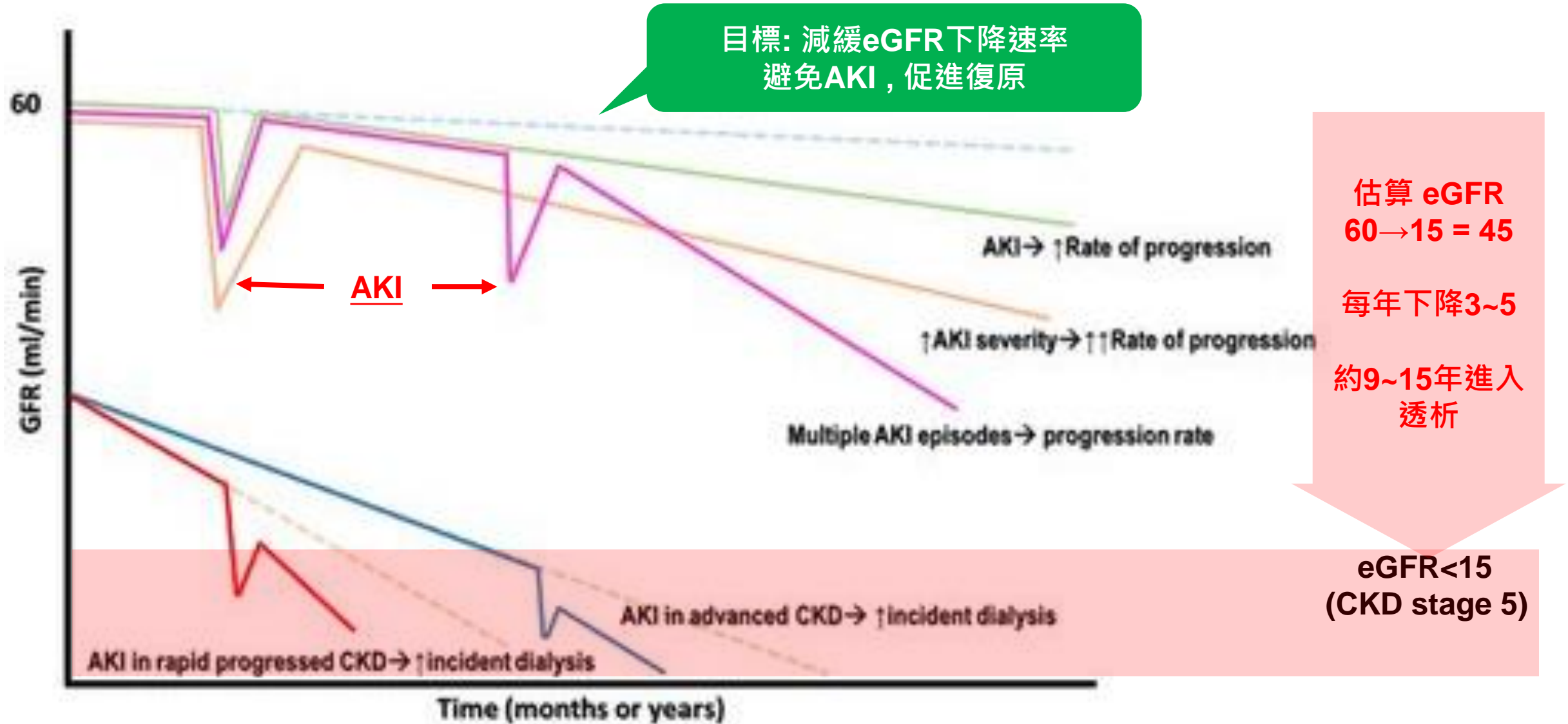
0 Subacute AKI

Elevated **biomarkers** levels or
loss of renal reserve

CKD

Stage	eGFR	Evidence of Kidney injury: Proteinuria, Albuminuria, Biopsy/ Pathology
1	>90	
2	60-89	
3	30-59	
4	15-29	
5	<15	

Progression of Kidney Disease



Risk factors of AKI

SEPSIS



AGE \geq 65



HYPOVOLAEMIA

90/50
mmHg

CARDIAC FAILURE

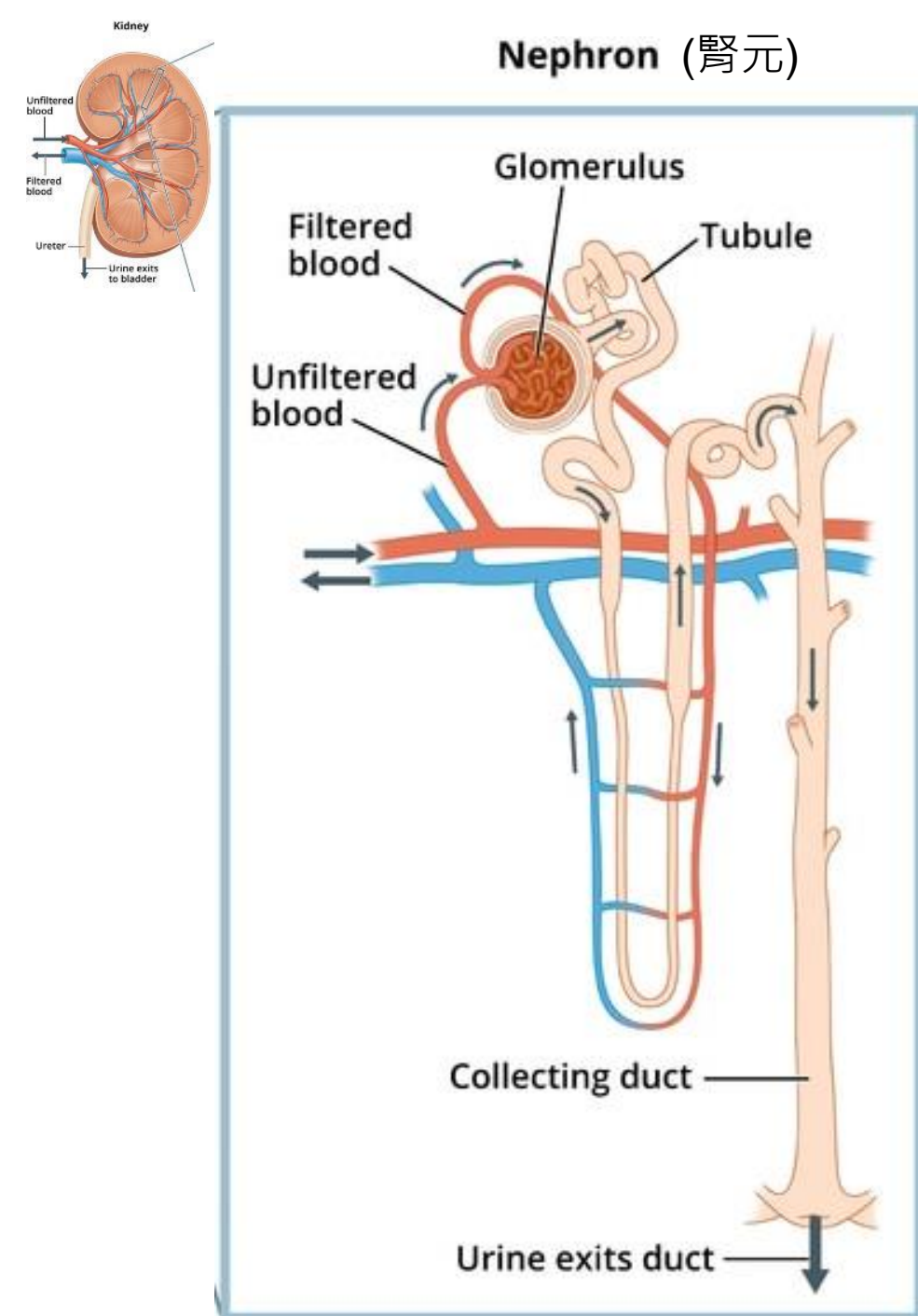


CHRONIC KIDNEY
DISEASE

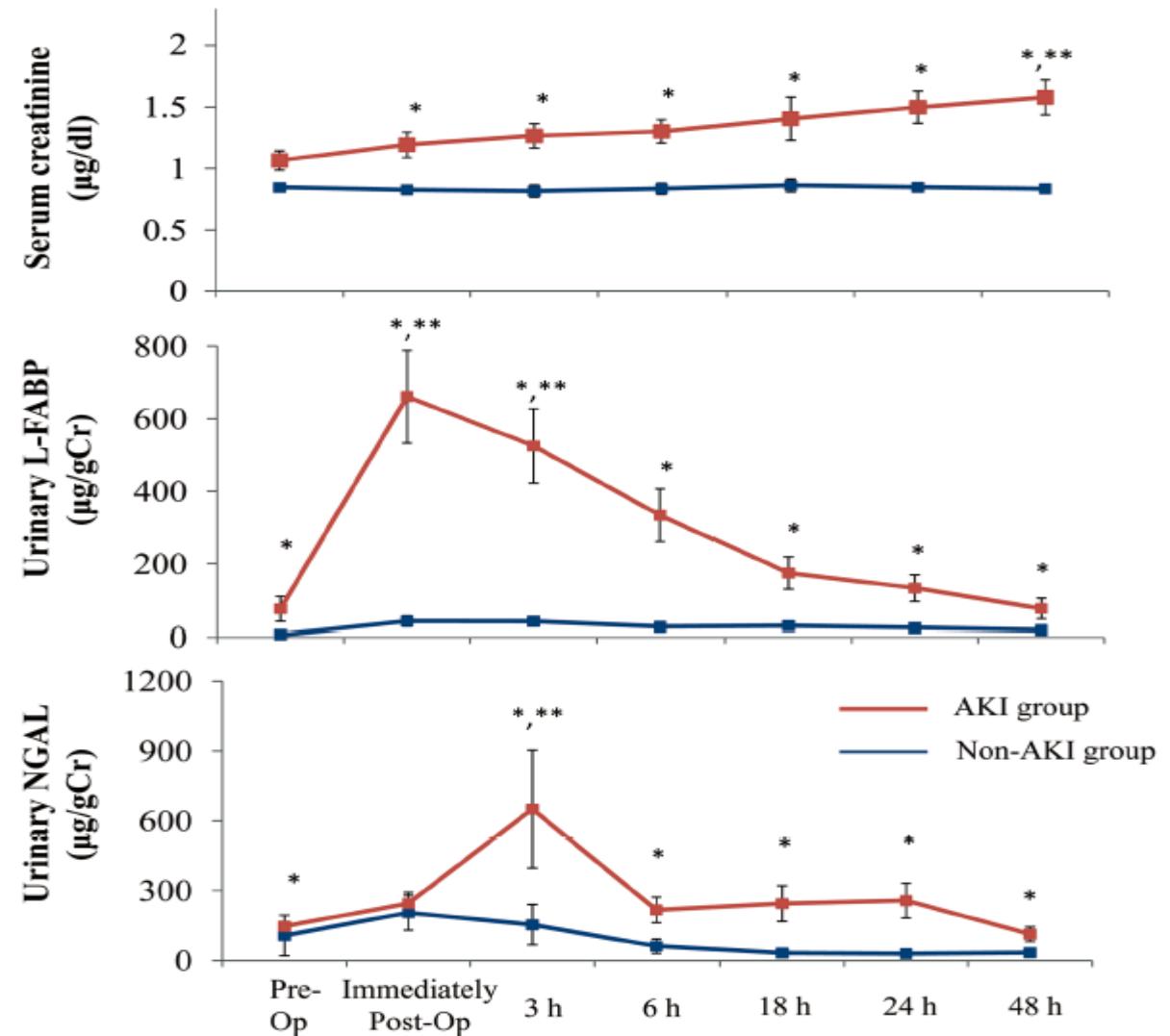


共病

健保給付藥事服務:
藥品(保健食品)審視,建議
院內院外,雲端藥歷
Polypharmacy
NSAID; Drug-Drug Interaction
NEPHROTOXIC
DRUGS



- 監測指標: \uparrow SCr, \downarrow Urine output : 功能 \downarrow (代表結果)
- \uparrow Proteinuria : Glomerular (Podocyte) or tubular injury
- Tubular biomarkers: NGAL, L-FABP, IL-18 ...



慢性腎臟病的檢測指標：腎絲球過濾率 (eGFR)



對於 $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (GFR 分期 G3a-G5) 或有明確腎損傷的族群，根據過去病史及檢查結果判斷其腎臟疾病病程；當病程達三個月以上即可診斷為 CKD，應遵循 CKD 指引建議。當病程不到三個月或時間不詳，無法據以診斷為 CKD，其可能是 CKD 或急性腎臟疾病，包括急性腎傷害或二者並存，需再次檢驗，以茲鑑別。同時，也要根據臨床資料如個人史、家族史、藥物史、社會環境因素、身體檢查、實驗室、影像學、病理學等，加以判斷 CKD 病因。

慢性腎臟病的檢測指標：蛋白尿 (UACR or UPCR)



健康成人每天尿中蛋白質排出量應 \leq 150 毫克，其中，白蛋白每天排出量應為 \leq 30 毫克，故每天尿中蛋白質排出量大於 150 毫克，就稱為蛋白尿（proteinuria）。然而，每天白蛋白排出量介於 30 ~ 300 毫克稱為微量白蛋白尿（microalbuminuria）；每天白蛋白排出量大於 300 毫克則稱為巨量白蛋白尿（macroalbuminuria）。

建議強度	建議內容	證據等級
B	糖尿病病人應使用 ACR 偵測與評估糖尿病腎病變。非糖尿病的 CKD 病人可用 PCR 來預測腎臟病進展速度。	2++

同時評估eGFR及UACR，能將CKD分期並評估病患預後風險



				持續白蛋白尿的分期		
根據 GFR 和白蛋白尿 (albuminuria) 將 CKD 預後分期 (2012KDIGO)				A1 正常到 輕度升高 <30 mg/g <3 mg/mmol	A2 中度升高 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	A3 重度升高 >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR 分期 (ml/min/1.73m ²)	G1	正常或升高	>=90			
	G2	輕度下降	60-89			
	G3a	輕到中度下降	45-59			
	G3b	中到重度下降	30-44			
	G4	重度下降	15-29			
	G5	腎衰竭	<=15			
綠色：低風險；黃色（中度風險）；橙色（高風險）；紅色（非常高的風險）						

糖尿病、高血壓、高膽固醇血症 增加慢性腎臟病惡化風險



慢性腎臟病的風險因子

證據等級：
Class
1A

第1型&
第2型糖
尿病



高血壓



高膽固醇
血症



心血管疾
病



急性腎臟
病疾病史



抽菸



抗凝血劑
使用者



根據最新台灣腎臟病治療指引，三高慢性
性疾病也會增加慢性腎臟病的惡化風險

1

雖然證據有限，但以下族群亦需關注慢性腎臟病風險^{1,2}：
年齡大於65歲、肥胖、草藥使用者、CKD家族病史、長期使
用止痛藥、代謝症候群、痛風病人

2023台灣CKD指引針對ACEI、ARB使用建議



建議等級/證據等級：1B

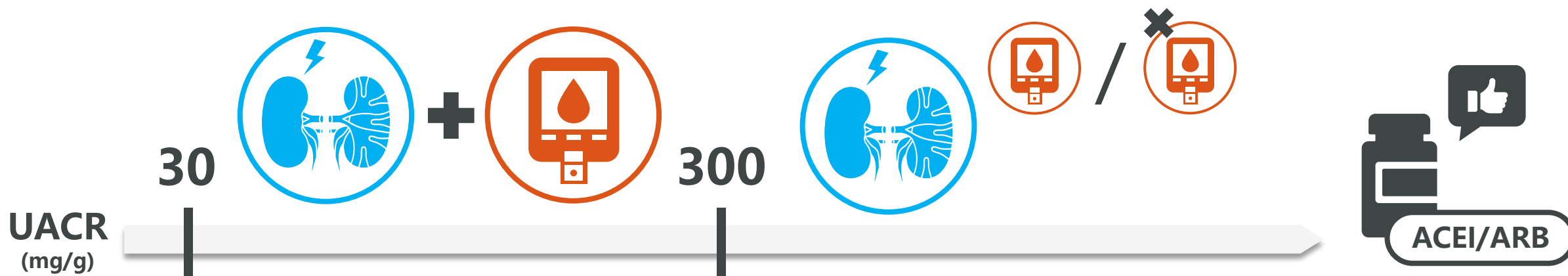
糖尿病合併CKD患者

UACR 30-300 mg/g

糖尿病 或 非糖尿病CKD患者

UACR > 300 mg/g

建議使用
ACEI/ARB





建議等級/證據等級：1A

第2型糖尿病患者

建議使用 SGLT2i



GFR 下降



末期腎臟病



腎臟相關死亡

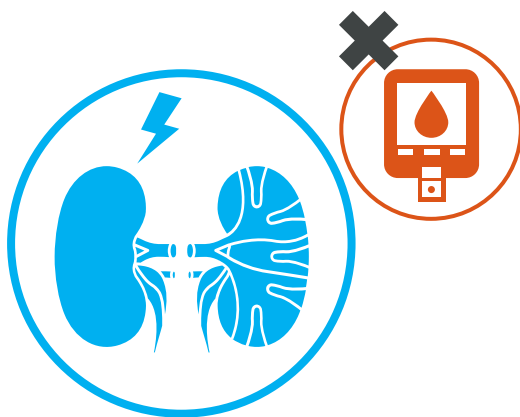
2023台灣CKD指引針對非糖尿病CKD患者 建議使用SGLT2i



建議等級/證據等級：1B

非糖尿病 CKD患者

建議使用 SGLT2i



GFR 下降



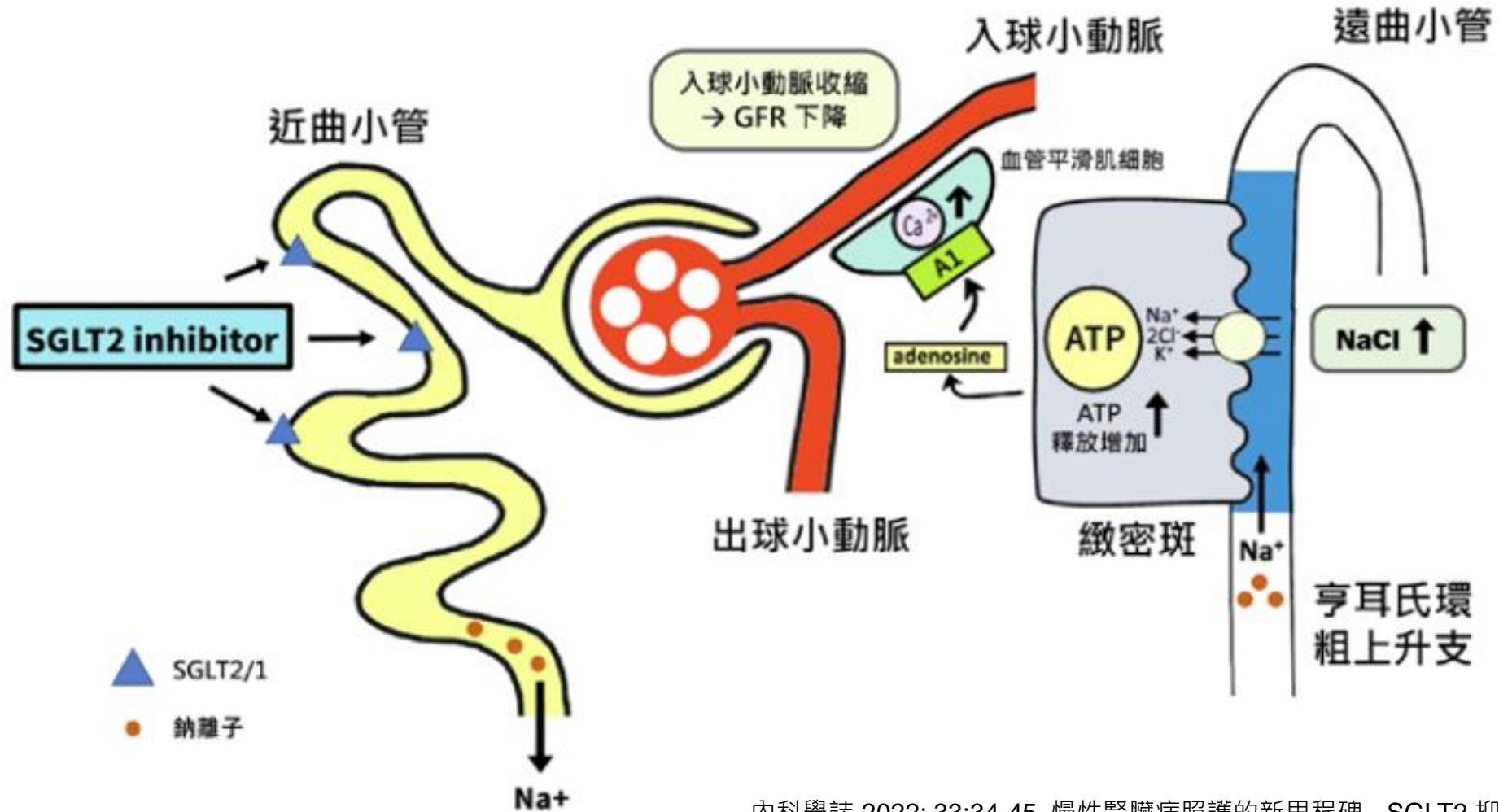
末期腎臟病



腎臟相關死亡



SGLT-2 抑制劑腎臟保護機制 - 腎小管腎絲球回饋機制的恢復



Possible mechanisms of nephroprotection of SGLT-2i in non-diabetic CKD



CLINICAL

↓ Proteinuria

Improved cardiac
function in heart failure

↓ Blood pressure

Osmotic diuresis

Improved anemia

↓ Uric Acid

POSSIBLE NEPHROPROTECTIVE MECHANISMS IN NON-DIABETIC CHRONIC KIDNEY DISEASE

EXPERIMENTAL

↓ Renal fibrosis

↓ Apoptosis

↓ Oxidative stress

↓ Remodeling of
podocyte cytoskeleton

Improved renal
hypoxia

Preglomerular vasoconstriction and
postglomerular vasodilation

↓ Renin-Angiotensin
system activity

Modulating effects on
gene expression

↓ Endothelin 1

↓ Sympathetic
activity

↑ Ketone body
formation

↓ IL1 β and TGF- β 1 in tubular cells

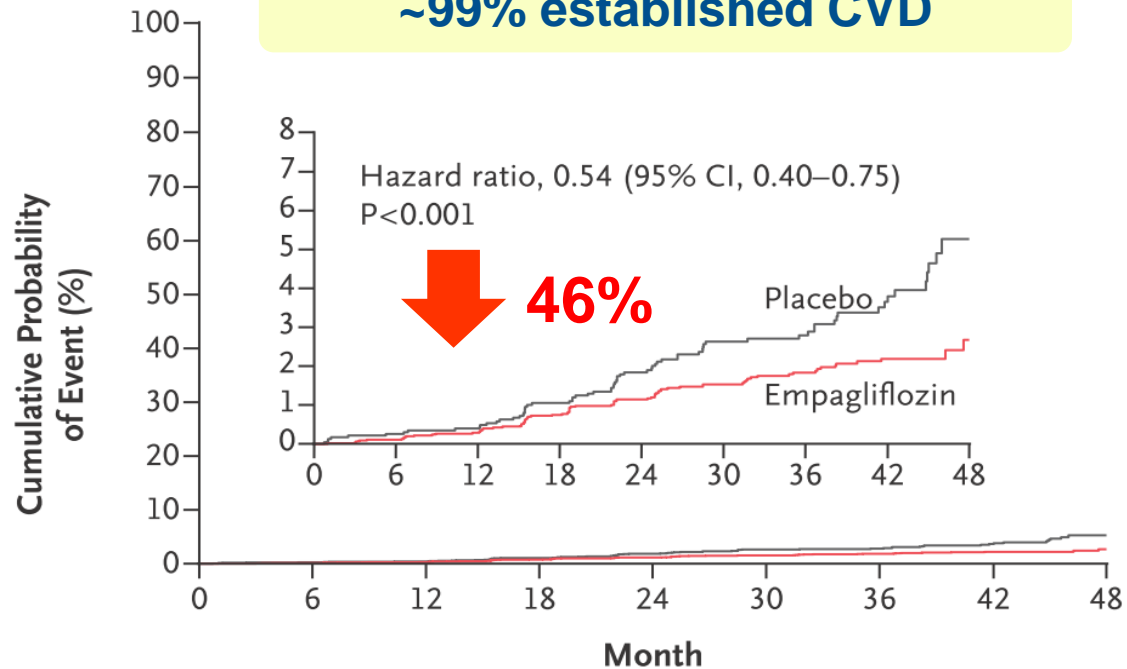
↓ Inflammation

SGLT2抑制劑在心血管安全性試驗中的腎臟終點 皆顯著降低



EMPA-REG (Empagliflozin)[†]

~99% established CVD

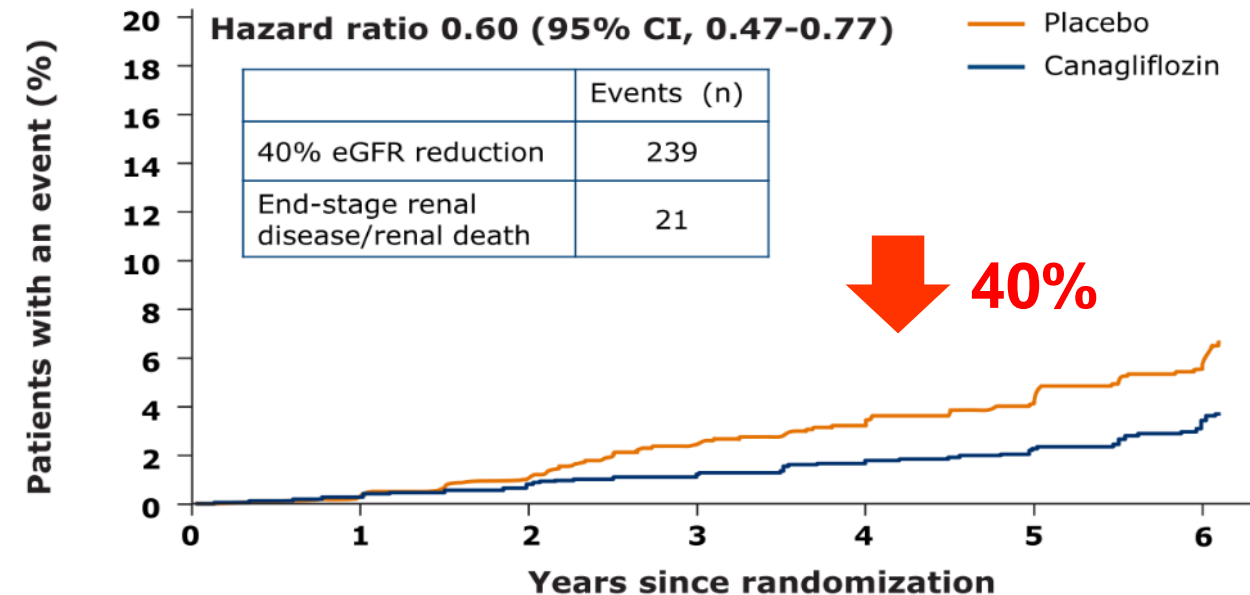


No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360
Placebo	2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144

CANVAS (Canagliflozin)[‡]

~66% established CVD



No. of patients

	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	4347	4227	3029	1274	1229	1173	819
Canagliflozin	5795	5664	4454	2654	2576	2495	1781

[†]Doubling of the serum creatinine level, the initiation of renal-replacement therapy, or death from renal disease.

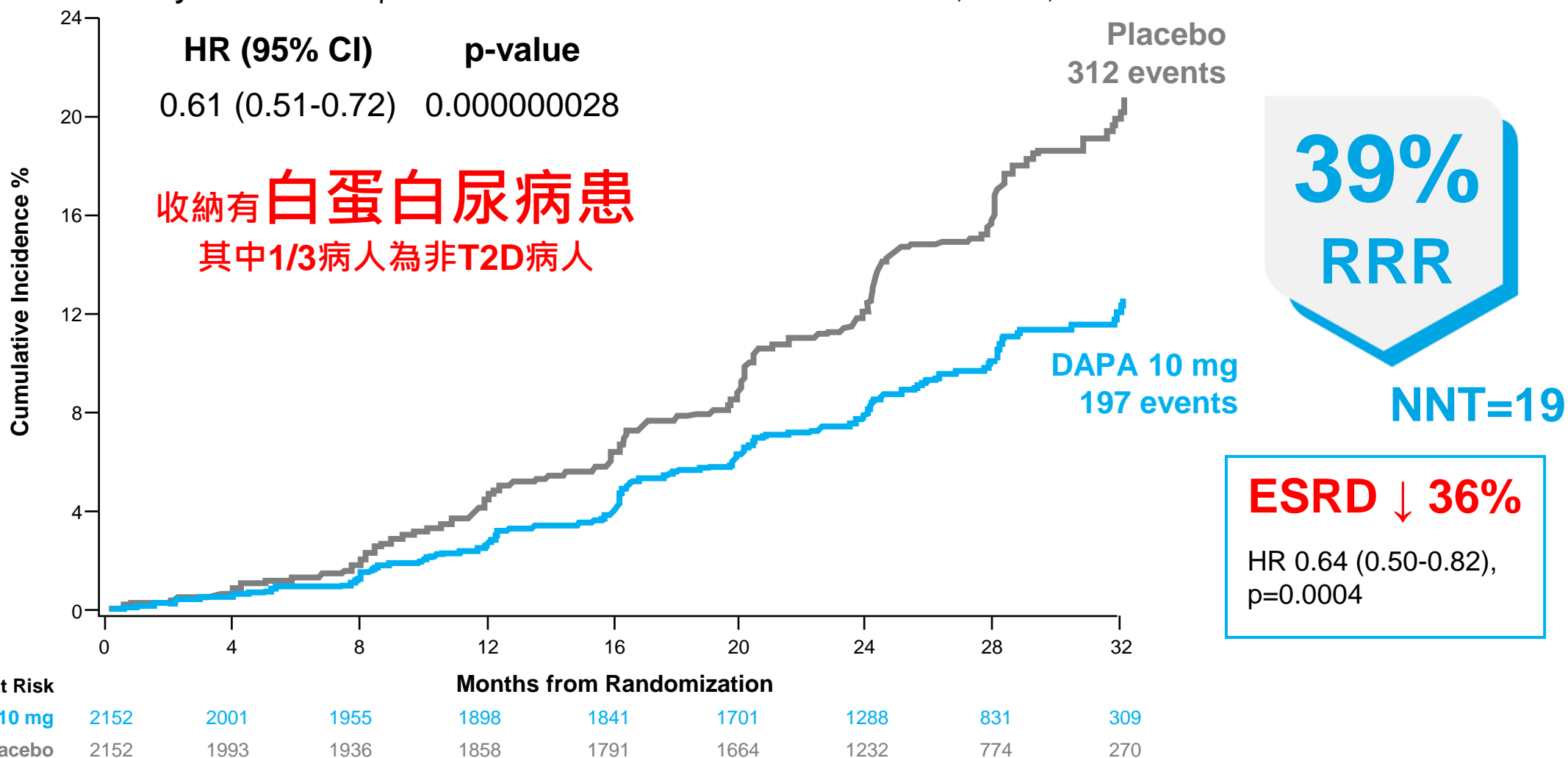
[‡]40% reduction in eGFR, requirement for renal-replacement therapy, or death from renal causes

FORXIGA治療CKD

顯著減少腎功能惡化、ESRD、心血管或腎因性死亡



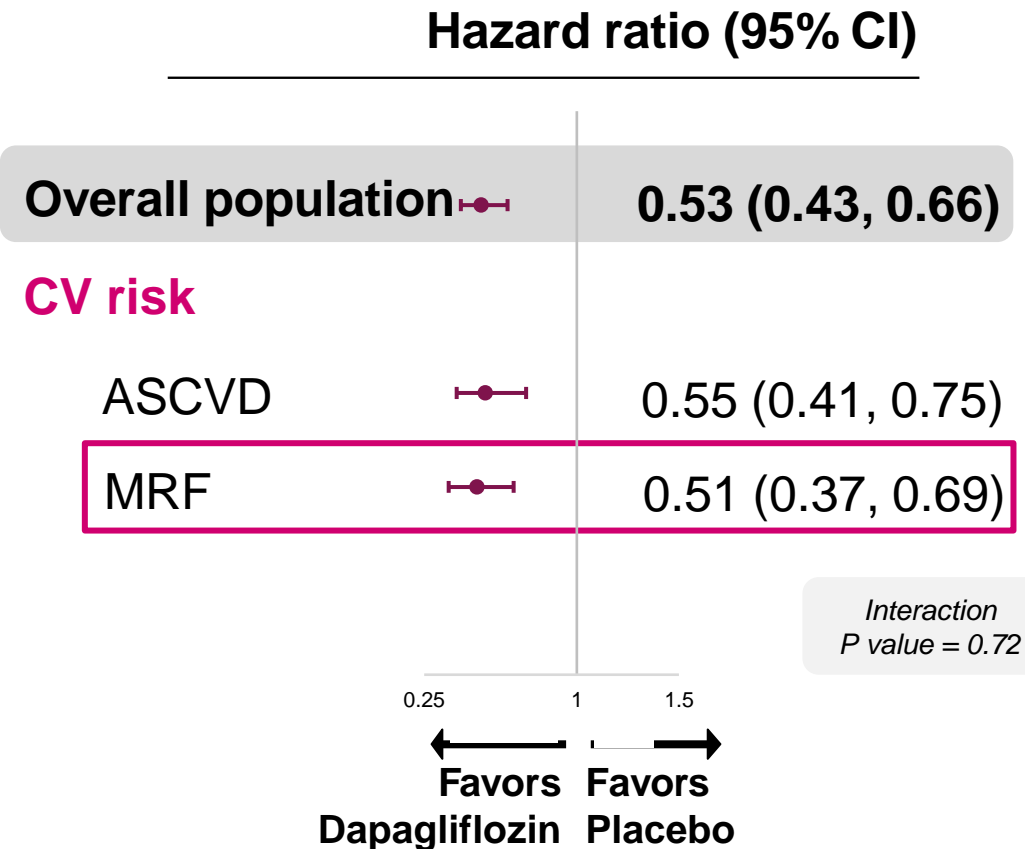
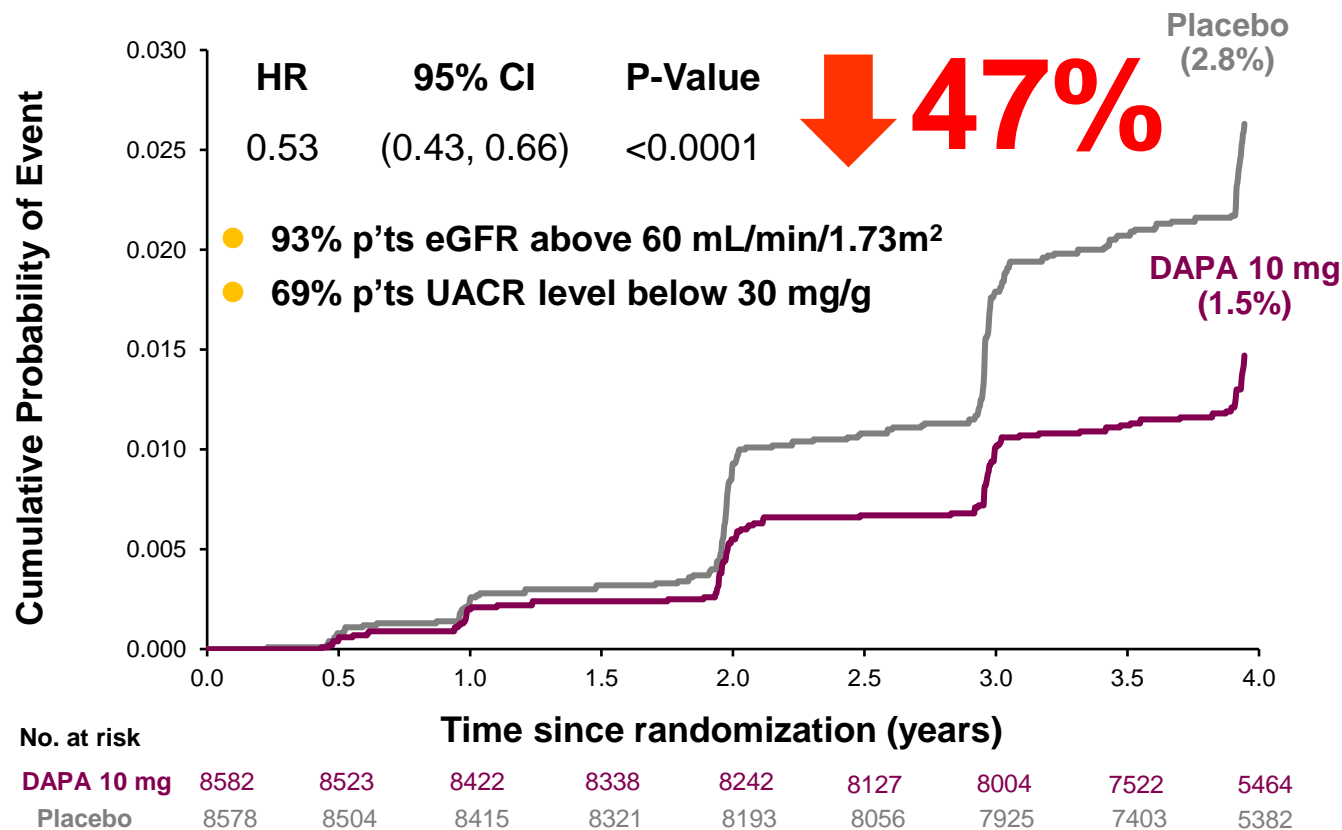
Primary outcome: composite of a sustained decline in the eGFR $\geq 50\%$, ESRD, or death from renal or CV causes



DECLARE中觀察到在相對腎功能良好下，亦能延緩腎臟事件的發生



≥40% decrease in eGFR^a to <60 mL/min/1.73 m², ESRD, or renal death^b

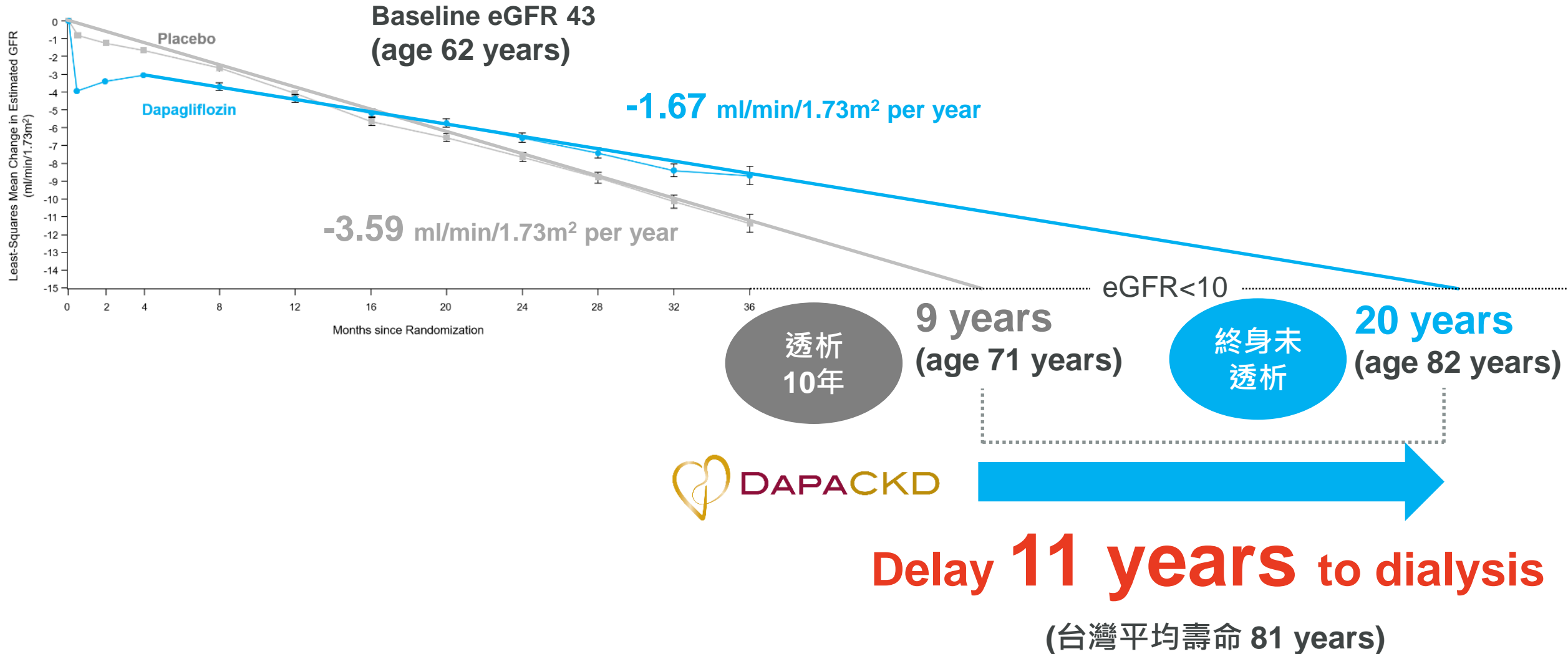


^aPrespecified exploratory endpoint: decrease eGFR ≥40% to <60 mL/min/1.73 m², ESRD or Renal Death

DAPA = dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESRD = end-stage renal disease; RAASi = renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors

Mosenzon O et al. Online ahead of print. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019.

DAPA-CKD: slow 54% decline in eGFR



Comparison of the effects of three novel classes of glucose-lowering drugs on AKI risk in patients with or without type 2 diabetes



Electronic databases

Pubmed
Embase
Cochrane CENTRAL



Up to September 2020



2 independent reviewers

Event-driven CV or kidney outcome trials

n = 18 trials
(Patients with Type 2 diabetes only)

n = 2 trials
(Patients with or without Type 2 diabetes)



18 trials



156,690
Patients with Type 2 diabetes only



2051
AKI events

Risk of AKI (vs placebo)



SGLT2 inhibitors

OR 0.76
(95% CI 0.66-0.88)



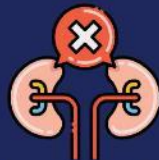
DPP-4 inhibitors

OR 1.12
(95% CI 0.93-1.35)



GLP-1R agonists

OR 0.96
(95% CI 0.83-1.11)



Risk of AKI (Comparisons between drugs)

SGLT2 inhibitors
vs
DPP-4 inhibitors

OR 0.68
(95% CI 0.54-0.86)

SGLT2 inhibitors
vs
GLP1-R agonists

OR 0.79
(95% CI 0.65-0.97)

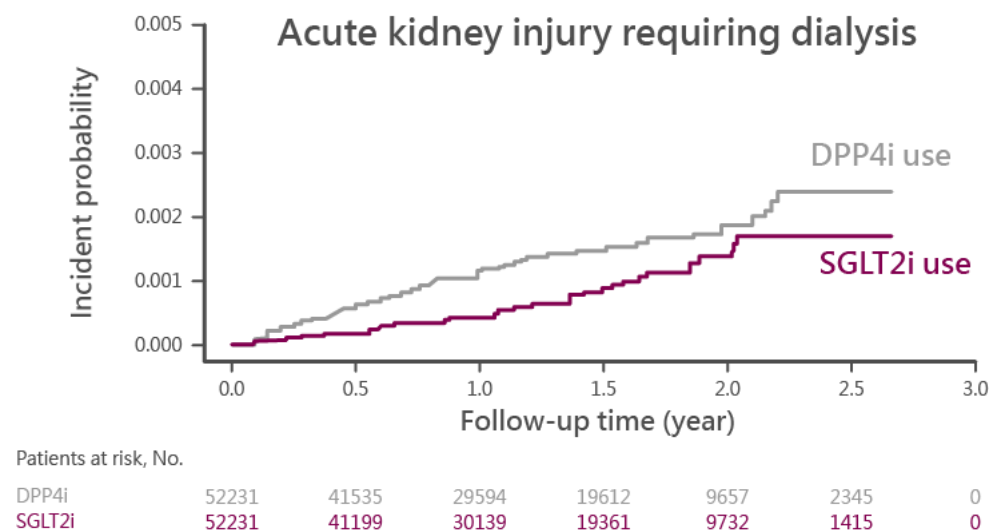
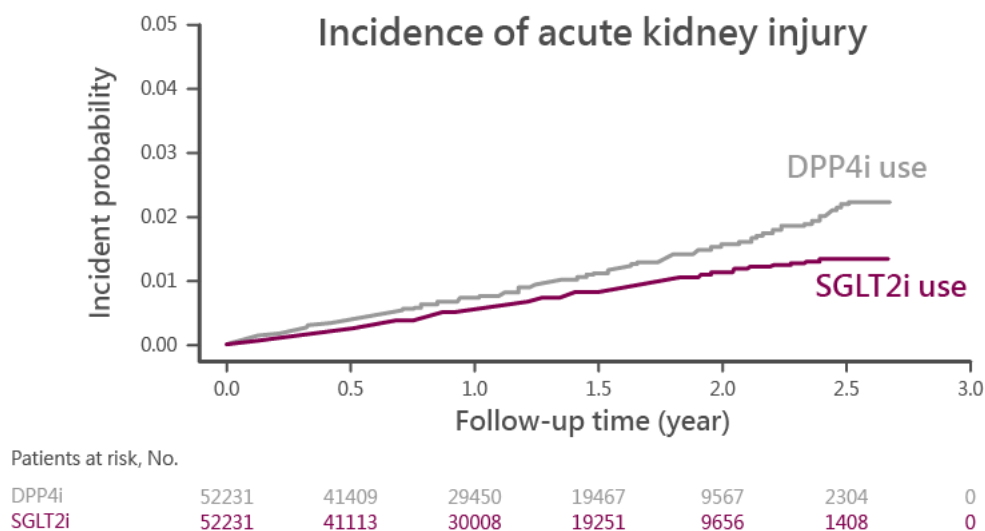
Conclusion Current evidence indicates that SGLT2 inhibitors have a lower risk of AKI than both DPP-4 inhibitors and GLP-1RAs.

Min Zhao, Shusen Sun, Zhenguang Huang, et al. *Network Meta-Analysis of Novel Glucose-Lowering Drugs on Risk of Acute Kidney Injury*. CJASN doi: 10.2215/CJN.11220720. Visual Abstract by Edgar Lerma, MD, FASN

相對於 DPP4i，SGLT2i 治療組觀察到較低的 AKI 發生風險 與 嚴重AKI 導致洗腎風險

- 健保資料庫分析 AKI 累積發病率: SGLT2i 組 (5.55/1000 患者年) vs. DPP4i 組 (7.88/1000 患者年) ($P < 0.001$)。
- SGLT2i 治療組因急性腎損傷導致洗腎的風險也較低。

第 2 型糖尿病患者急性腎損傷和需要透析的急性腎損傷發病率

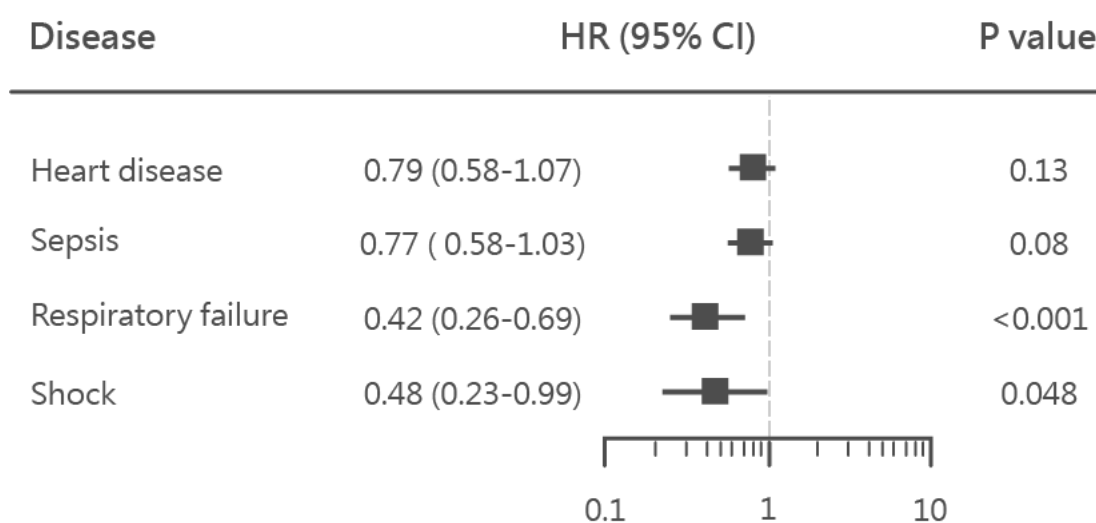


AKI = acute kidney disease; DPP4i = dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; SGLT2i = sodium-glucose transporter protein 2 inhibitor

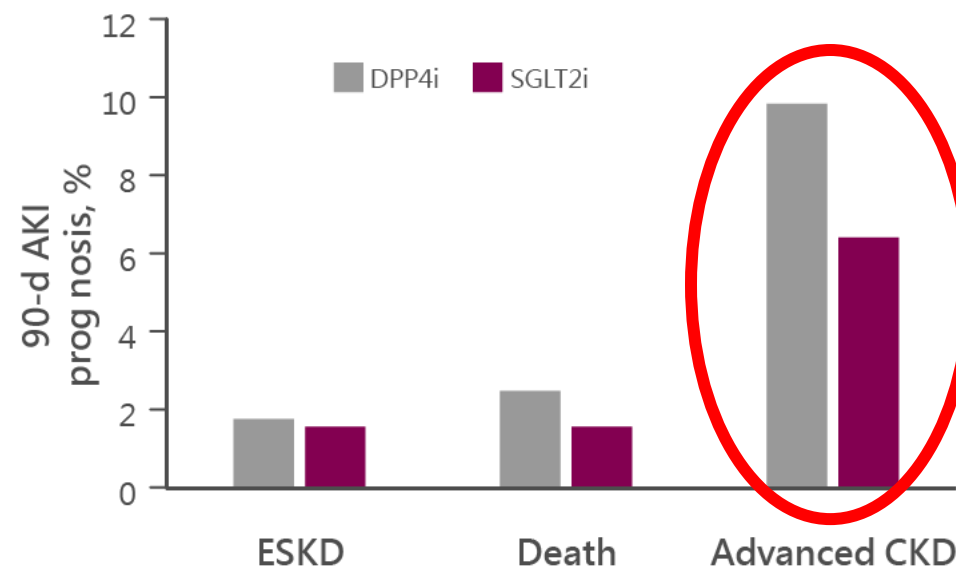
SGLT2i 的使用 與伴有休克或呼吸衰竭的 AKI 發生風險降低相關

- SGLT2i 的使用與伴有休克或呼吸衰竭的 AKI 發生風險降低相關，
- 在發生 AKI 的病人中，與 DPP4i 組相比，SGLT2i 組的晚期 CKD 風險降低了 6.53% ($P = 0.045$)，但兩組間因 AKI 導致的 90 天內 ESKD 和死亡發生率相近。

4 種疾病與 AKI 之間的關聯性



AKI 患者在 90 天內晚期 CKD、死亡和 ESKD 發生率



AKI = acute kidney disease; DPP4i = dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; SGLT2i = sodium-glucose transporter protein 2 inhibitor; ESKD = end-stage kidney disease; CKD=chronic kidney disease

FORXIGA 唯一 SGLT-2i 同時用於糖尿病、心衰竭、慢性腎臟病患 可持續使用至透析前



		eGFR 45	eGFR 25
	糖尿病	開始使用 控糖+ 心腎保護	心腎保護 ³ 持續使用 ⁴
Dapagliflozin 10 mg	心衰竭 ¹	開始使用	持續使用 ⁴
	腎臟病	開始使用	持續使用 ⁴
		eGFR 30	
Empagliflozin 10 mg	糖尿病	開始使用	不建議使用
	心衰竭 ²	開始使用	eGFR 20 不建議使用
		eGFR 30	
Empagliflozin 25 mg	糖尿病	開始使用	禁用
		eGFR 30	
Canagliflozin	糖尿病	開始使用	不建議使用
		eGFR 45	eGFR 30
Ertugliflozin	糖尿病	開始使用	T2D血糖控制: 不建議 ⁵ ; CVD+T2D病患: 不須調整劑量
			T2D血糖控制: 禁用 CVD+T2D病患: 資料不足 ⁶

1. 心衰竭(NYHA分類第二至四級) 且心室射出分率降低($\leq 40\%$)的成人病人 2. 紐約心臟學會(NYHA)第二級至第四級的心臟衰竭成年病人 3. eGFR低於45的第二型糖尿病病人使用

Forxiga可預防心血管事件及預防腎臟病, 不建議血糖控制 4. 不建議開始治療, 然而Forxiga治療後, eGFR降低小於25的病人, 可持續使用以降低eGFR下降、ESKD、心血管死

亡和心衰竭住院的風險。 5. 如果血糖控制維持穩定, 且eGFR介於30-45之間, 病人可繼續使用 6. 無法據以作出給藥建議

25



FORXIGA 唯一 SGLT-2i 核准治療 T2D 預防腎臟病及心衰竭住院、治療 CKD 無蛋白尿限制、可持續使用至透析前



	FORXIGA	Canagliflozin	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Ertugliflozin
HF 相關適應症	<p>用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病(CVD)或多重心血管風險因子的成人病人時，可<u>降低心衰竭住院</u>的風險。</p> <p>用於心衰竭(NYHA分類第二至四級)且心室射出分率降低($\leq 40\%$)的成人時，可降低心血管死亡和心衰竭住院的風險。</p>	無	用於紐約心臟學會(NYHA)第二級至第四級的心臟衰竭成年病人，可降低心血管死亡和心臟衰竭住院風險。	無	無
腎病相關適應症	<p>第二型糖尿病 預防腎臟病：降低慢性腎臟病(CKD)新發生或惡化的風險</p> <p>慢性腎臟病：用於治療有惡化風險之慢性腎臟病的成人病人時，可降低持續性腎絲球過濾率(eGFR)下降、末期腎病(ESKD)、心衰竭住院和心血管死亡的風險。</p>	糖尿病腎病變(巨量蛋白尿期)	上述心臟衰竭：減緩預估腎絲球過濾率(eGFR)下降。	無	無
蛋白尿限制	無	巨量蛋白尿期	無	-	-
eGFR 限制	<p>eGFR≥ 25：每日一次 10 mg</p> <p>eGFR< 25：不建議開始治療，然而Forxiga治療後，eGFR降低小於25的病人，可持續使用以降低eGFR下降、ESKD、心血管死亡和心衰竭住院的風險。</p> <p>透析病人：禁止使用</p>	<p>eGFR≥ 30：每日一次</p> <p>eGFR< 30：不建議使用</p> <p>透析病患：禁止投藥</p>	<p>第二型糖尿病</p> <p>eGFR≥ 30：無需調整劑量 eGFR< 30：不建議使用 透析：禁用</p> <p>心臟衰竭</p> <p>eGFR≥ 20：無需調整劑量 eGFR< 20：不建議使用 透析：禁用</p>	<p>第二型糖尿病</p> <p>eGFR≥ 30：無需調整劑量 eGFR< 30：禁用 ESRD或透析：禁用</p>	<p>第二型糖尿病</p> <p>eGFR≥ 45：不須調整劑量 eGFR 30-45：不建議，如果血糖控制維持穩定，且eGFR介於30-45之間，病人可繼續使用 eGFR< 30：禁用 ESRD/透析：禁用</p> <p>確定患有CVD之T2DM</p> <p>eGFR≥ 30：不須調整劑量 eGFR< 30：資料不足，無法據以作出給藥建議 ESRD/透析：禁用</p>

Spectrum of Kidney Disease

Acute Kidney Injury (AKI)
急性腎損傷

Acute Kidney Disease (AKD)
急性腎病

Chronic kidney disease (CKD)
慢性腎病

Injury

Up to 7 days

7–90 days

>90 days

AKI KDIGO stage

Ongoing RRT

3 (SCr $3 \times$ baseline)
and/or RRT

2 (SCr $2 \times$ baseline)

1 (SCr $1.5 \times$ baseline)

Subacute AKI

Urine output (Criteria)

AKD stage (congruent to AKI stage)

Ongoing RRT

3 (SCr $3 \times$ baseline)
and/or RRT

2 (SCr $2 \times$ baseline)

1 (SCr $1.5 \times$ baseline)

0 Subacute AKI

Elevated **biomarkers** levels or
loss of renal reserve

CKD

Stage

eGFR

Evidence of Kidney injury:
Proteinuria,
Albuminuria,
Biopsy/
Pathology

1

>90

2

60-89

3

30-59

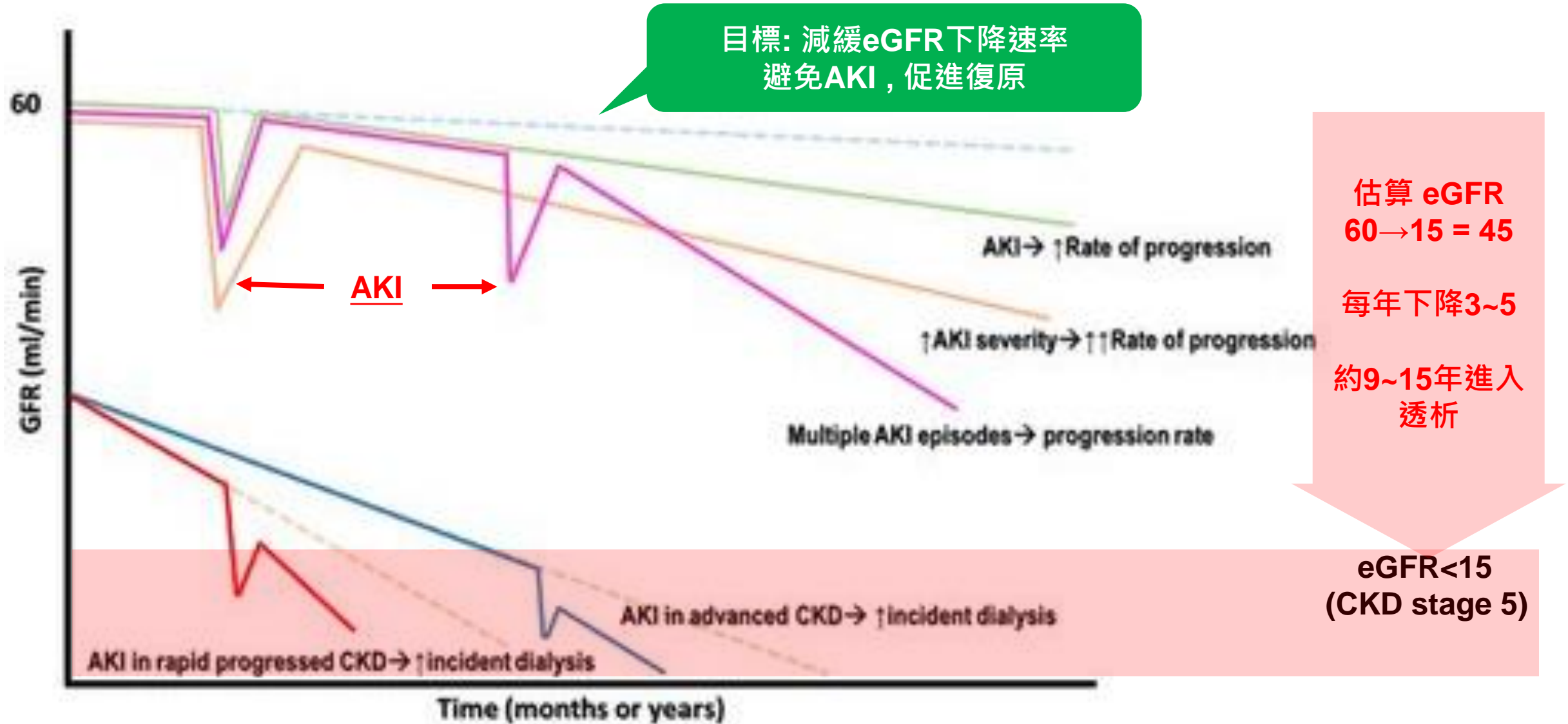
4

15-29

5

<15

Progression of Kidney Disease



An abstract graphic on the left side of the slide. It features two glowing blue, bean-shaped objects, resembling kidneys, positioned diagonally. A bright, circular light source is located between them, emitting a strong beam of light that extends towards the bottom left. The background is a deep blue with a grid pattern and radiating light lines. The overall aesthetic is futuristic and scientific.

感謝聆聽