https://doi.org/10.36290/vnl.2024.008

Expertní stanovisko zástupců odborných společností k postavení finerenonu v léčbě diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin

Ondřej Viklický[1], Vladimír Tesař[2], Ivan Rychlík[3], Martin Prázný[4], Romana Ryšavá[2], Richard Češka[4], Martin Haluzík[5], Petr Ošťádal[6], Jan Krejčí[7], Miloš Táborský[8]

[1]Klinika nefrologie, Transplantační centrum, IKEM, Praha
[2]Klinika nefrologie, VFN a 1. LF UK, Praha
[3]Interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha
[4]III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha
[5]Centrum diabetologie, IKEM, Praha
[6]Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
[7]I. interní kardioangiologická klinika, FN USA a LF MU, Brno
[8]I. interní kardiologická klinika FN, LF UP, Olomouc

V populaci diabetiků 2. typu je častěji než v běžné populaci diagnostikováno jak srdeční selhání, tak i chronické onemocnění ledvin (CKD). Screening CKD musí směřovat k časnému záchytu onemocnění s cílem zvrátit, nebo alespoň významně zpomalit jeho průběh a oddálit přechod do selhání ledvin s nutností chronické dialyzační anebo transplantační léčby. Finerenon je nesteroidní, selektivní antagonista mineralokortikoidního receptoru. Efekty finerenonu u nemocných s diabetem 2. typu byly zkoumány ve velkých registračních klinických studiích fáze III FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD a následně v jejich sdružené analýze FIDELITY. Na základě výsledků publikovaných prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií s finerenonem je jeho použití u pacientů s CKD a diabetem 2. typu zmíněno v několika recentních doporučeních. Zástupci expertního panelu zahrnujícího Českou nefrologickou společnost, Českou diabetologickou společnost ČLS JEP, Českou internistickou společnost ČLS JEP a Českou kardiologickou společnost v souladu s recentními mezinárodními doporučeními považují finerenon za jeden z pilířů léčby pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu pro jeho nefroprotektivní a kardioprotektivní účinky.

Klíčová slova: finerenon, chronické onemocnění ledvin, srdeční selhání, dialýza.

Expert opinion of representatives of professional societies on the position of finerenone in the treatment of type 2 diabetics with chronic kidney disease

Both heart failure and chronic kidney disease (CKD) are detected more often in the type 2 diabetic population than in the general population. CKD screening should focus on its early detection to reverse, or at least significantly slow down its course and delay stage 5 CKD with the need for chronic dialysis or transplant treatment. Finerenone is a nonsteroidal, selective mineralocorticoid receptor antagonist. The effects of finerenone in patients with type 2 diabetes were investigated in the large registration phase III clinical trials FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD and subsequently in their pooled analysis FIDELITY. Based on the results of published prospective randomized controlled trials with finerenone, its use in patients with CKD and type 2

prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
Klinika nefrologie, Transplantační centrum, IKEM, Praha
ondrej.viklicky@ikem.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(1):44-48
Článek přijat redakcí: 15. 12. 2023
Článek přijat po recenzích: 22. 12. 2023

diabetes is mentioned in several recent recommendations. Representatives of an expert panel including the Czech Nephrological Society, the Czech Diabetological Society, the Czech Internal Medicine Society and the Czech Cardiology Society, in accordance with recent international recommendations, consider finerenone to be one of the pillars of the treatment of patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes for its nephroprotective and cardioprotective effects.

Key words: finerenone, chronic kidney disease, heart failure, dialysis.

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD, chronic kidney disease) představuje ve vyspělých zemích významný medicínský a socioekonomický problém. Důvodem je jeho časté zastoupení v populaci, významný podíl CKD na zvýšení kardiovaskulárního rizika a rizika vzniku závažných komplikací u dalších přídatných onemocnění, a to především u diabetiků, významné ekonomické náklady spojené s léčbou konečných stadií CKD a v neposlední řadě podstatně zhoršená kvalita života nemocných s pokročilými stadii CKD. Pro klasifikaci CKD je nutné vyšetření glomerulární filtrace (nejčastěji odhadem pomocí vzorce CKD-EPI) a stanovení albuminurie (poměru koncentrací albuminu a kreatininu ve vzorku ranní moči).

Onemocnění ledvin u diabetu 2. typu (T2D) je závažnou komplikací diabetu. Diabetes 2. typu je v současné době hlavní příčinou CKD v rozvinutých zemích. Průběh je charakterizován postupně zvyšující se albuminurií, proteinurií s hypertenzí a klesající renální funkcí. Současně s progresí CKD dochází i k nárůstu výskytu a k rozvoji dalších mikro- a makrovaskulárních komplikací diabetu. Screening CKD musí směřovat k časnému záchytu onemocnění s cílem zvrátit, nebo alespoň významně zpomalit jeho průběh a oddálit přechod do selhání ledvin s nutností chronické dialyzační anebo transplantační léčby (1). Na progresi CKD u diabetiků se podílí faktory metabolické, hemodynamické, prozánětlivé a profibrotické (2, 3).

Nemocní s diabetem 2. typu mají dvojnásobné riziko rozvoje srdečního selhání (se zachovalou i sníženou ejekční frakcí) (4). Optimální kontrola glykemie je jenom jednou z modalit pro snížení rizika srdečního selhání (HF), protože na urychlení ventrikulární remodelace se podílí rovněž endoteliální dysfunkce a zhoršená perfuze myokardu s následkem tkáňové hypoxie.

V populaci diabetiků 2. typu je častěji než v běžné populaci diagnostikováno jak srdeční selhání, tak i chronické onemocnění ledvin. Přibližně třetina pacientů s chronickým srdečním selháním jsou diabetici a polovina z nich trpí rovněž CKD. V rozvoji obou onemocnění, CKD a srdečního selhání, se uplatňují mechanismy změněné sympatické regulace stejně tak jako zvýšená aktivita systému RAAS. Ze studií je známo, že albuminurie je zásadním markerem poškození drobných cév v glomerulu a je možno soudit, že odráží podobné patologické procesy také v myokardu. Proto se podstatně zvyšuje riziko kardiovaskulární příhody právě u diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin (5). Recentní klinické studie prokázaly, že redukce albuminurie přispívá ke snížení renálního i kardiovaskulárního rizika u diabetiků 2. typu (6, 7).

Data České nefrologické společnosti ukazují, že přibližně 45 % všech pacientů léčených dialyzačními metodami představují diabetici, což je v absolutním počtu téměř 2 500 dialyzovaných diabetiků ročně (8). Podobně retrospektivní analýza z let 2012–2018 ukázala na vzestup prevalence srdečního selhání z 1 679/100 000 obyvatel v roce 2012 na 2 689/100 000 obyvatel v roce 2018 (9). 41,0 % těchto pacientů mělo současně diabetes 2. typu.

Ukazuje se tak, že jednou ze strategií léčby diabetiků 2. typu je časná detekce jak CKD, tak i srdečního selhání. V současnosti jsou k dispozici terapeutické postupy, které mohou zpomalit progresi CKD a rovněž snížit výskyt komplikací spojených se srdečním selháním.

Finerenon

Finerenon je nesteroidní, selektivní antagonista mineralokortikoidního receptoru (MR), který je aktivován aldosteronem a kortizolem a reguluje genovou transkripci. Jeho vazba na MR blokuje zapojení transkripčních koaktivátorů podílejících se na expresi prozánětlivých a profibrotických mediátorů (10). Tyto vlastnosti pravděpodobně přináší finerenonu přidanou hodnotu vůči dalším preparátům podávaným z nefroprotektivní indikace.

Efekty finerenonu u nemocných s diabetem 2. typu byly zkoumány ve velkých registračních klinických studiích fáze III FIDELIO-DKD (11) a FIGARO-DKD (12) a následně v jejich sdružené analýze FIDELITY (13). Ve sdružené analýze FIDELITY (13) bylo zahrnuto 13 026 randomizovaných pacientů s CKD a DM2, kteří byli léčeni optimalizovanou léčbou inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin (ARB). Cílem studií bylo zjistit vliv finerenonu, v porovnání s placebem, na progresi renálního a kardiovaskulárního onemocnění. K dispozici jsou nyní údaje při délce sledování 3 roky.

Kompozitní kardiovaskulární cíl zahrnoval úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální cévní mozkovou příhodu (CMP) nebo hospitalizaci pro srdeční selhání (HHF) a byl zjištěn u 825 (12,7 %) pacientů v rameni s finerenonem a u 939 (14,4 %) pacientů v rameni s placebem. Došlo tak ke snížení rizika kompozitního KV cíle o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,78–0,95; p = 0,0018). Současně bylo pozorováno nižší riziko hospitalizací z důvodu srdečního selhání (HR 0,78; 95% CI 0,66–0,92; p = 0,003), které bylo v rameni s finerenonem sníženo o 22 %. Analyzovány byly rovněž předem specifikované podskupiny, jejichž výsledky byly konzistentní s výsledky pro celkovou studijní populaci, včetně pacientů souběžně užívajících SGLT2i anebo GLP-1.

V kompozitním renálním cíli (zahrnujícím trvalé snížení eGFR o ≥ 57 % v porovnání s výchozím stavem, selhání ledvin nebo renální úmrtí) bylo dosaženo signifikantního snížení rizika ve prospěch finerenonu o 23 % (HR 0,77; 95% CI 0,67–0,88; p = 0,0002). Ke kompozitní příhodě došlo u 360 případů (5,5 %) léčených finerenonem oproti 465 (7,1 %) v rameni s placebem. Na výsledku se podílelo zejména snížení rizika trvalého ≥ 57% poklesu eGFR o 30 % (HR 0,70; 95% CI 0,60–0,83; p < 0,0001) a komponenta ESKD s redukcí rizika o 20 % (HR 0,80; 95% CI 0,64–0,99; p = 0,04).

Podávání finerenonu bylo spojeno s 32% redukcí albuminurie (UACR) v porovnání s výchozí hodnotou oproti kontrolní skupině nemocných. Efekt byl hodnocen po 4 měsících léčby a přetrvával po celou další dobu sledování.

Z hlediska bezpečnosti měl finerenon předvídatelný účinek na hladiny draslíku v séru a ve 4. měsíci byl maximální rozdíl v průměrných sérových koncentracích kalemie mezi rameny 0,19 mmol/l. Finerenon měl rovněž mírný účinek na systolický krevní tlak (STK), rozdíl v průměrném STK mezi skupinami byl -3,0 mm Hg ve 12. měsíci a neovlivňoval glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}). Výskyt nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků mezi skupinami se významně nelišil. V rameni s finerenonem se častěji vyskytla hyperkalemie, byla však dobře zvládnutelná modifikací dávkovacího schématu. Velmi vzácně bylo třeba léčbu finerenonem z důvodu hyperkalemie předčasně ukončit (1,7 % finerenon vs. 0,6 % placebo). Fatální hyperkalemie se nevyskytla. Finerenon nevykazoval sexuální nežádoucí účinky (gynekomastie, hyperplazie prsu).

Recentní odborná doporučení

Na základě výsledků publikovaných prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií s finerenonem je jeho použití u pacientů s CKD a diabetem 2. typu zmíněno v několika recentních doporučeních:

KDIGO 2022 (14)

Doporučení uvádí použití nesteroidního MRA finerenonu pro jeho prokázaný nefroprotektivní efekt u pacientů s diabetem 2. typu a eGFR > 0,42 ml/s/1,73 m^2 (25 ml/min/1,73 m^2), s normální sérovou koncentrací draslíku a albuminurií (poměr koncentrací albuminu a kreatininu ve vzorku ranní moče, ACR > 3,39 mg/mmol (> 30 mg/g), kteří užívají maximální tolerovanou dávku inhibitoru RAS. Třída doporučení je 2A.

HFA ESC 2023 (15)

Tento update doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2023 zahrnuje nové doporučení pro prevenci srdečního selhání u nemocných s T2D a CKD. Kromě doporučení léčby s SGLT2 inhibitory, dapagliflozinem a empagliflozinem, které vedlo ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortality (třída doporučení IA), je nemocným s T2D, CKD a se srdečným selháním doporučeno užívat také finerenon, a to z důvodů snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání (třída doporučení 1A).

Doporučení ADA 2022/2023 (16)

Doporučení Americké diabetologické asociace zmiňují finerenon jako vhodnou léčbu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a albuminurií, kteří mají zvýšené riziko KV příhod nebo progrese CKD. Cílem léčby s finerenonem je snížení rizika progrese CKD a výskytu KV příhod.

Doporučení Americké endokrinologické společnosti (17)

Finerenon je doporučen u pacientů s diabetem 2. typu od eGFR 0,42 ml/s/1,73 m^2 (25 ml/min/1,73 m^2), při normokalemii a ACR 3,39 mg/mmol (30 mg/g) a vyšší, při maximální tolerované dávce inhibitoru RAAS.

Konsenzus ADA a KDIGO z roku 2022 (18)

V tomto materiálu je pacientům s diabetem typu 2 s eGFR ≥ 0,42 ml/s/1,73 m^2 (25 ml/min/1,73 m^2), normokalemií a albuminurií > 3,39 mg/mmol (30 mg/g) navzdory maximální tolerované dávce RAASi doporučena léčba nesteroidním MRA.

Recentní doporučení kladou velký důraz na včasnou diagnostiku CKD a především zdůrazňují význam albuminurie (ACR), který se jeví jako optimální prediktor renálních i kardiálních komplikaci i při ještě zachovalé eGFR (19, 20).

Indikace léčby finerenonem v podmínkách ČR

Nemocní s diabetem 2. typu jsou léčeni v ambulancích praktických lékařů i u některých ambulantních specialistů, a to především diabetologů, internistů, kardiologů a nefrologů. Tito nemocní mají častěji přítomno chronické onemocnění ledvin definované buď snížením renální funkce pod 60 ml/min, anebo přítomností albuminurie. Tito nemocní mají také častěji přítomno chronické srdeční selhání. Pro většinu z těchto nemocných, za splnění indikačních podmínek, finerenon představuje šanci na zpomalení progrese chronického onemocnění ledvin, snížení albuminurie anebo na snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací, především hospitalizací pro srdeční selhání. Dle platných úhradových podmínek může preparát předepsat nefrolog, diabetolog a internista. Jistě lze v brzké budoucnosti očekávat také preskripci u kardiologů, především pro jeho efekty u nemocných s T2D, CKD a se srdečním selháním. Spolupráce praktických lékařů je ale zásadní. Po nasazení nebo zvýšení dávky finerenonu je nutné zkontrolovat eGFR a kalemii v odstupu 4 týdnů a případně upravit dávkování. A zde je právě klíčová role praktických lékařů, v jejichž ambulanci budou z větší části kontroly probíhat. Všechny nemocné s CKD 4. stadia, tedy s eGFR < 0,5 ml/s (< 30 ml/min) by současně měl sledovat také nefrolog. Ten by měl také zajistit přerušení terapie, pokud CKD přejde do terminálního stadia (eGFR < 0,25 ml/s, < 15 ml/min). Všichni předepisující lékaři by měli ověřit nežádoucí konkomitantní terapii, především silné inhibitory cytochromu CYP3A4, které mohou zvýšit plazmatické hladiny finerenonu a zvýšit tak hladinu draslíku, stejně jako ověřit užívání preparátů obsahujících draslík

Úhrada finerenonu

V České republice je od 1. září 2023 léčba finerenonem plně hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění s následujícím omezením indikace (21):

Finerenon je hrazen jako přídatná terapie u dospělých pacientů s diabetem 2. typu a současným diabetickým onemocněním ledvin (DKD) stupně 3 a 4, s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) v rozmezí 0,42 ml/s/1,73 m^2 (25 ml/min/1,73 m^2) až méně než 1,0 ml/s/1,73 m^2 (60 ml/min/1,73m^2) a albuminurií (ACR alespoň 33,9 mg/mmol, odpovídá 300 mg/g), kteří jsou:

1. léčeni maximálně tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) a u kterých není možná nebo vhodná léčba gliflozinem;

Inzerce

2. léčeni maximálně tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) a gliflozinem.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně 1 tableta denně. Léčba finerenonem je hrazena do poklesu eGFR pod 0,25 ml/min/1,73 m^2 (15 ml/min/1,73 m^2) nebo do transplantace ledviny.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: **Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla nabídnuta k publikaci jinému médiu. **Střet zájmů:** OV, VT, MP, RČ, MT byli účastníky setkání poradní skupiny firmy Bayer týkající se managementu léčby pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, která se konala 23. 10. 2023 v Praze. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Pelikánová T, Viklický O, Rychlík I, et al. Česká diabetologická společnost ČLS JEP, Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP: Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin 2017. Available from: https://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/DM/dop_20170901_DKD.pdf

2. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12(12):2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116.

3. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimente V, de Fuentes MM, et al. Diabetic kidney disease: From physiology to therapeutics. Journal of Physiology. 2014;18(592):3997-4012. doi: 10.1113/jphysiol.2014.272328.

4. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Impact of Glucose-Lowering Agents, Heart Failure Therapies, and Novel Therapeutic Strategies. Circulation Research, vol. 124, no. 1. Lippincott Williams and Wilkins. 2019; Jan 04:121-141. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.

5. Ceriello A, et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. Cardiovascular Diabetology. 2021; Dec. 011 (20). BioMed Central Ltd, . doi: 10.1186/s12933-021-01408-1.

6. Marcovecchio ML, et al. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. Diabetologia. 2009;6(52):1173-1181. , doi: 10.1007/s00125-009-1327-6.

7. Mauer M, et al. Renal and Retinal Effects of Enalapril and Losartan in Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2009;1(361):40-51. doi: 10.1056/NEJMoa0808400

8. Č. nefrologická Společnost: Dialyzační statistika. Available from: https://www.nefrol.cz/odbornici/dialyzacni-statistika

9. Táborský M, et al. Trends in the treatment and survival of heart failure patients: a nationwide population-based study in the Czech Republic. ESC Heart Fail. Oct 2021;5(8):3800-08. doi: 10.1002/ehf2.13559.

10. SPC přípravku Kerendia. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_cs.pdf (cited 1.11. 2023)

11. 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 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845

12. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Dec 9;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956

13. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.

15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639.

16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Supplement_1):S175–S184. https://doi.org/10.2337/dc22-S011

17. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. Endocr Pract. 2022 Oct;28(10):923-1049. doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.002.

18. 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). Diabetes Care. 2022 Dec 1;45(12):3075-3090. doi: 10.2337/dci22-0027.

19. Pasternak M, et al. Association of Albuminuria and Regression of Chronic Kidney Disease in Adults With Newly Diagnosed Moderate to Severe Chronic Kidney Disease. JAMA Netw Open. Aug. 2022;8(5):e2225821. , doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.25821.

20. Lezaic V. Albuminuria as a Biomarker of the Renal Disease, in Biomarkers in Kidney Disease, Springer Netherlands, 2015, pp. 1–18. doi: 10.1007/978-94-007-7743-9_31-1.

21. www.sukl.cz (cited 1.11. 2023)