

Významně zvýšené KV riziko u pacientů s DM a CKD. Aktuální terapeutické možnosti.

Jiří Veselý

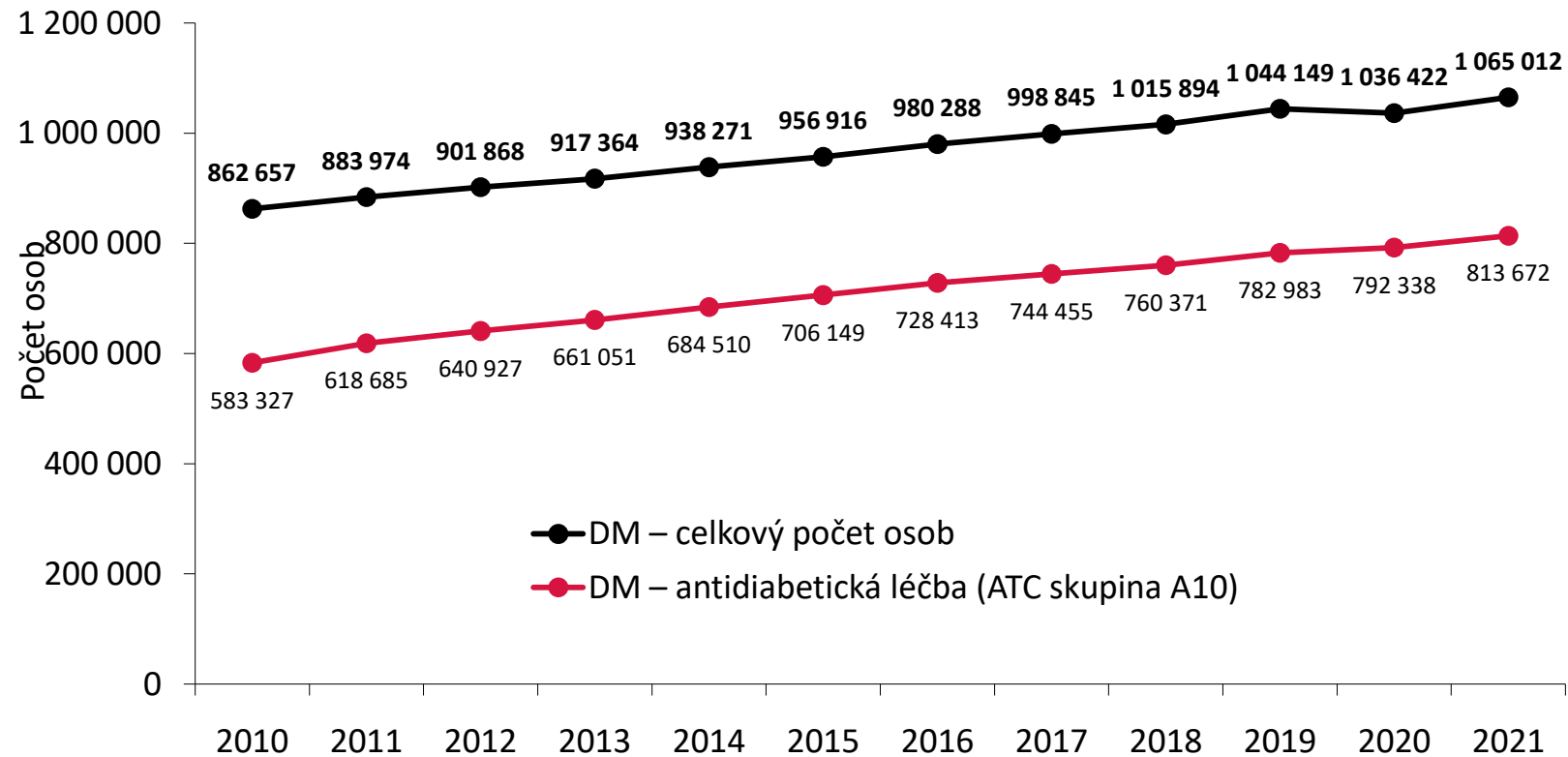
kardiologická ambulance EDUMED

Symposium společnosti Bayer
Kongresu ČAAMK, Hotel Clarion, Olomouc
19. 1. 2024



Počet pacientů s diabetes mellitus (DM) v české populaci

Zdroj dat: NRHZZ 2010–2021; osoby se záznamem potvrzujícím DM v jednotlivých letech 2010–2021



Celkový počet diabetiků zahrnuje všechny osoby, které na základě vykázaných dat splnily definiční kritérium pro DM.

Za léčené diabetiky považujeme pacienty, kteří mají v daném roce záznam o léčbě inzulínem a/nebo perorálními antidiabetiky (léčiva z ATC skupiny A10A a/nebo A10B). Osoby, u kterých není dostupný žádný záznam o antidiabetické léčbě, mohou být léčeny pouze dietou a/nebo se jedná o prediabetes.

Epidemiologie diabetického onemocnění ledvin v ČR

Česká diabetologická společnost ČLS JEP, Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP

DOPORUČENÉ POSTUPY PŘI DIABETICKÉM ONEMOCNĚNÍ LEDVIN 2021 Guidelines for the management of diabetic kidney disease 2021

Za výbory odborných společností: Pelikánová T., Viklický O., Rychlík I., Saudek F., Tesař V., Haluzík M., Kvapil M., Racek J., Zima T.

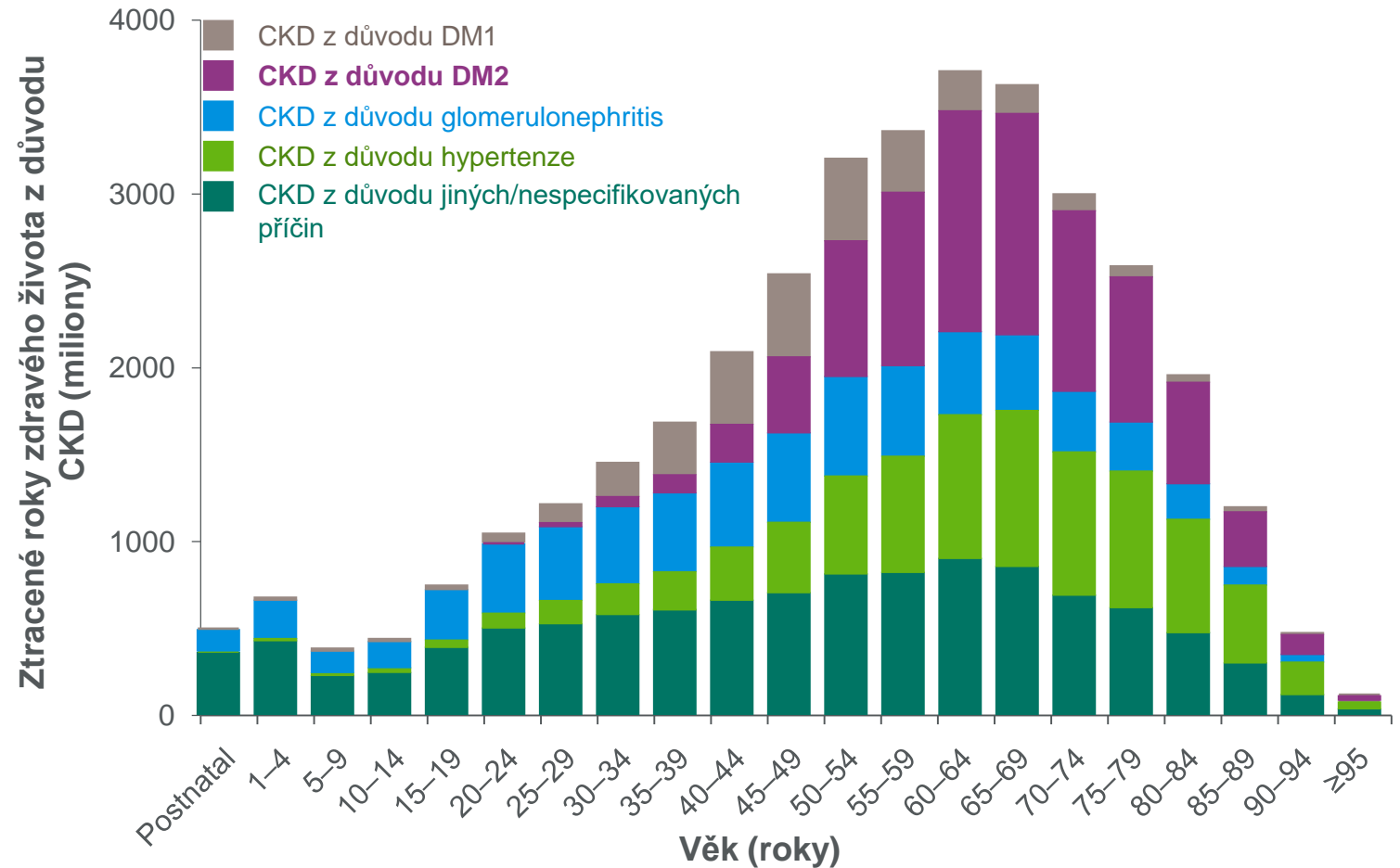
- Diabetickým onemocněním ledvin bylo v minulosti postiženo až 30 % nemocných s diabetem 1. typu, i když údaje z řady zemí ukazují na snižování jeho výskytu a rychlosti progresu jako nepochybný důsledek zlepšení preventivní a léčebné péče. Data o výskytu CKD u nemocných s diabetem 2. typu jsou méně spolehlivá. Existují značné rozdíly v různých etnických skupinách, vzhledem k vysoké prevalenci tohoto typu diabetu jsou však absolutní počty postižených vysoké. Podle pravděpodobně neúplných statistických dat bylo **v roce 2015 diabetické onemocnění ledvin v České republice přítomno u více než 104 tisíc (asi 12 %) nemocných s diabetem**, z nichž 38 tisíc mělo glomerulární filtraci (GFR, glomerular filtration rate) < 1,0 ml/s, tj. bylo ve stádiu CKD G3-5 a více (www.uzis.cz). V stejném roce tvořili **nemocní s diabetem 41 % pacientů zařazených v ČR do pravidelného hemodialyzačního léčení**. Nutno ovšem zdůraznit, že ne všechny případy selhání ledvin u nemocných s diabetem jsou podmíněny diabetickým onemocněním ledvin.

Celosvětově je diabetes mellitus hlavní příčinou morbidity CKD



Globální zátěž CKD v roce 2017

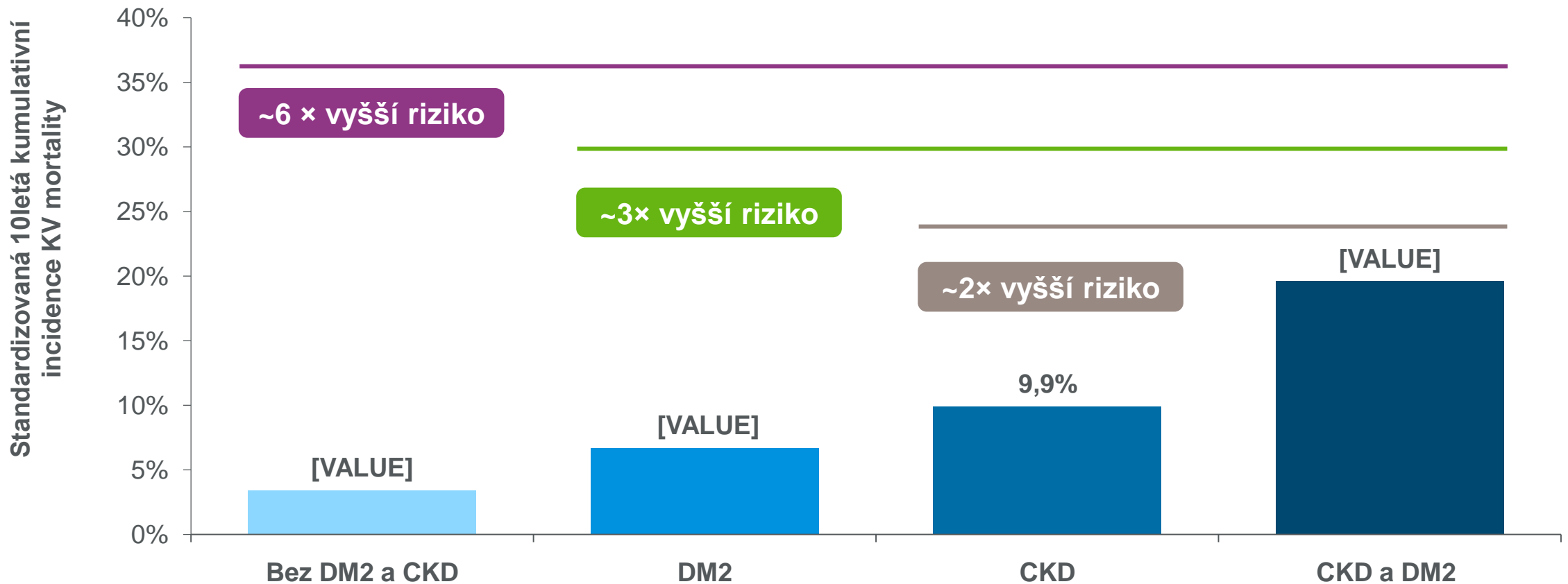
- 697,5 milionů případů CKD všech stádií (prevalence 9.1%)
- 23 % ztracených let zdravého života v důsledku CKD je spojeno s DM2



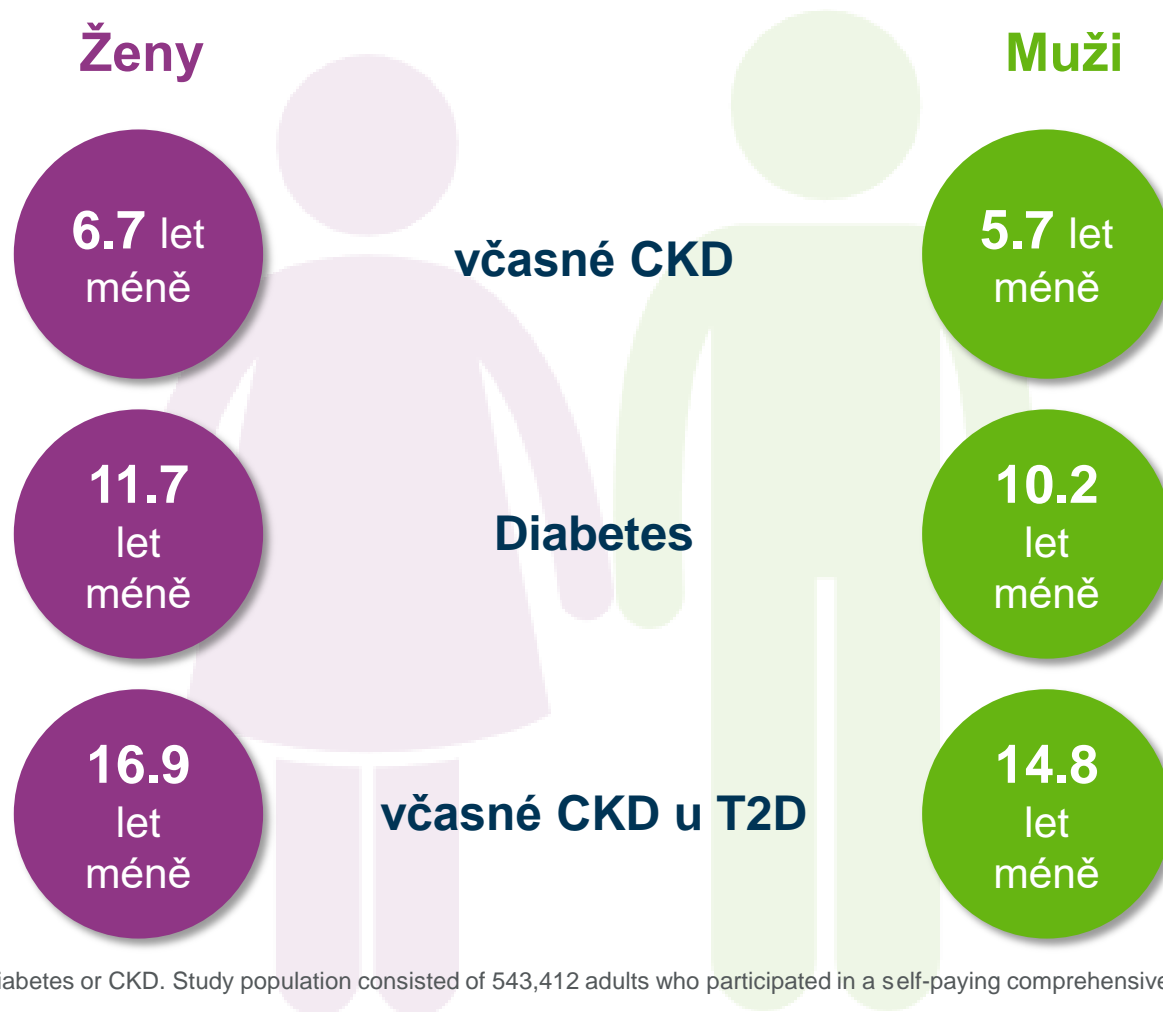
2 z 5 pacientů s DM2 mají CKD

- ve srovnání se samotným DM2 zvyšuje komorbidní CKD kardiovaskulární mortalitu

Standardizovaná 10letá kumulativní incidence KV mortality podle diabetu a stavu onemocnění ledvin



Ve srovnání se zdravými jedinci může CKD a diabetes zkrátit očekávanou délku života až o 17 let*



*At age 30 compared to patients without diabetes or CKD. Study population consisted of 543,412 adults who participated in a self-paying comprehensive health surveillance programme between 1994 and 2008

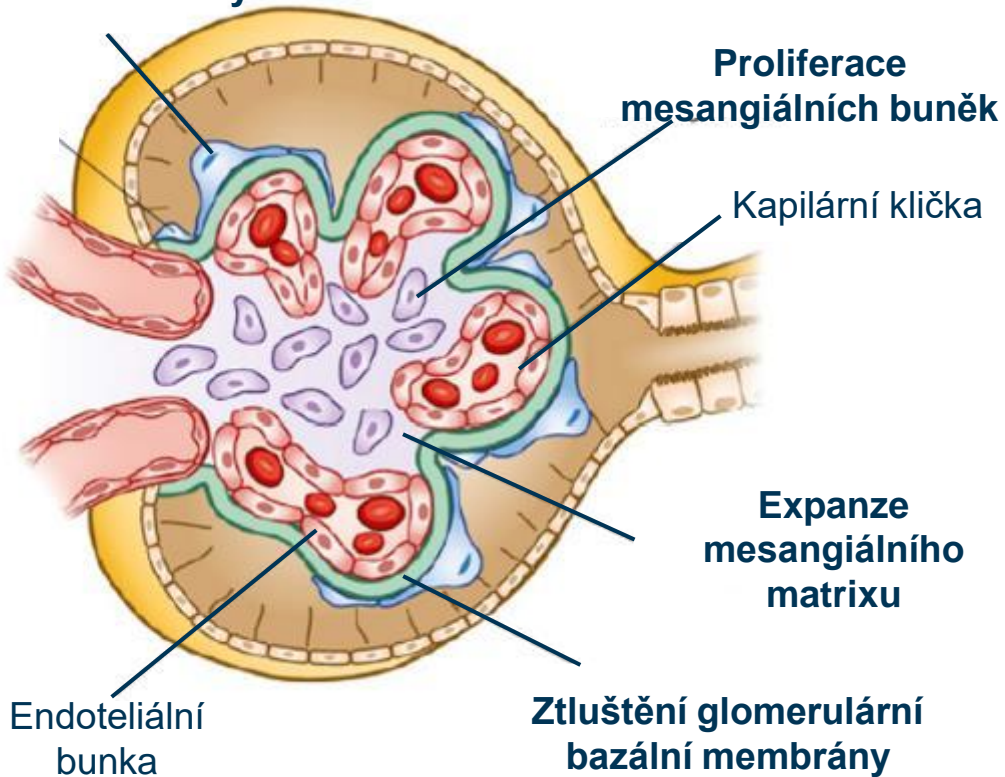
Early CKD, CKD stages 1–3

CKD, chronic kidney disease; T2D, type 2 diabetes

Wen CP, *et al. Kidney Int* 2017;92:388–396

T2D způsobuje strukturální změny v ledvinovém glomerulu¹

Ztráta podocytů s
obnažením glomerulární
bazální membrány



Další změny způsobené DM

Glomeruloskleróza¹⁻³

Ztlustělá glomerulární bazální membrána a mezangiální expanze jsou doprovázeny akumulací AGE, což vede ke glomeruloskleróze²

Glomerulární hypertrofie¹⁻⁴

Glomerulární hypertrofie je spojena se zvýšením eGFR, způsobeným především zvýšeným průtokem plazmy a glomerulárním kapilárním hydrostatickým tlakem

AGE, advanced glycation end-product; eGFR, estimated glomerular filtration rate; T2D, type 2 diabetes

1. Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032–2045 2. Mora-Fernández C, et al. *J Physiol* 2014;18:3997; 3. Bauersachs J, et al. *Hypertension* 2015;65:257–263;

4. Wolf G & Ziyadeh FN. *Kidney Int* 1999;56:393-405

Diagnóza CKD u pacientů s T2DM

CKD je definováno jako abnormality ve struktuře nebo funkci ledvin, přítomné déle než 3 měsíce, které mají dopad na zdraví¹

Včasná detekce selhání ledvin usnadňuje vhodnou diagnostiku a léčbu CKD²

Klinická diagnóza CKD u pacienta s diabetem je založena na ¹⁻⁴:



Přítomnost albuminurie*
(UACR ≥ 30 mg/g)

a/nebo



Snížení renální funkce
(eGFR < 60 ml/min/1.73 m²)

při absenci známek nebo symptomů jiných primárních příčin poškození ledvin

*Zvýšené UACR by mělo být potvrzeno v nepřítomnosti infekce močových cest dvěma dalšími vzorky ranní moči odebranými během následujících 2 měsíců
CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; T2D, type 2 diabetes; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–163; 2. Levey AS, et al. *JAMA* 2015;313:837–846 3. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007;49(Suppl 2):S1–S180; 4. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S135–S151

UACR (ACR) a snížená eGFR jsou nezávislé prediktory KV úmrtí u pacientů s diabetes mellitus*,¹

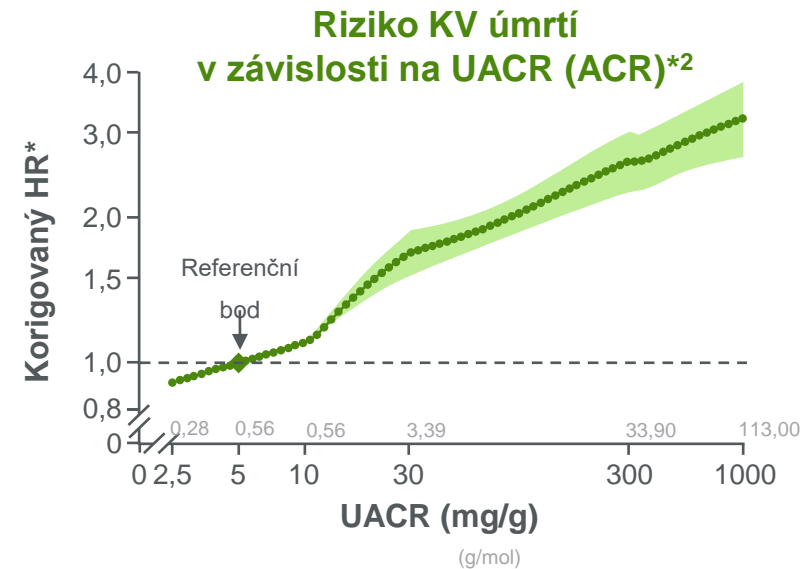
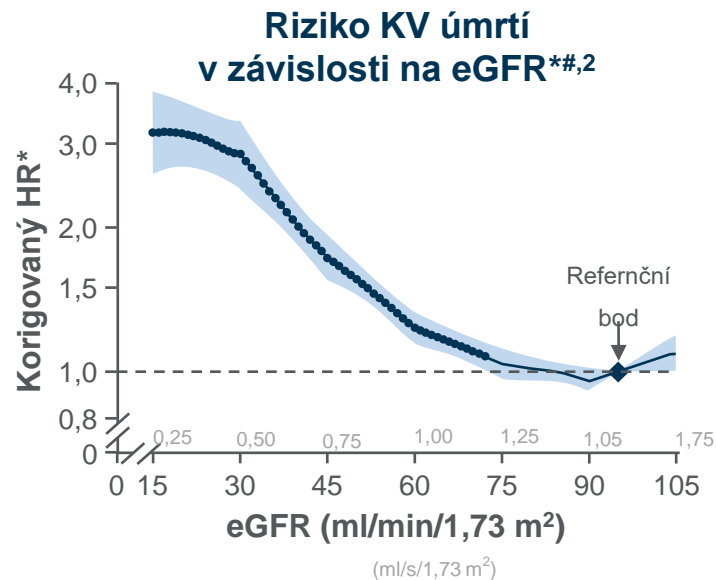


CKD = eGFR <60 ml/min/1,73 m²
(<1 ml/s/1,73 m²)
déle >3 měsíce¹

a
anebo



CKD = albuminurie UACR (ACR) >30 mg/g
(>3,39 g/mol)
déle >3 měsíce¹



Riziko KV úmrtí se významně zvyšuje při snížení eGFR pod 75 ml/min/1,73 m² (pod 1,25 ml/s/ 1,73 m²)

Riziko KV úmrtí sa významně zvyšuje při zvýšení UACR (ACR) nad 10 mg/g (and 1,13 g/mol)

Reference: 1. Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int 2013;3:1–150; 2. Matsushita K et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:514–525

*Upraveno podle věku, pohlaví, rasy nebo etnického původu, kouření tabáku, SBP, antihipertenzní medikace, diabetu, hladiny celkového a HDL cholesterolu a albuminurie (UACR nebo proužkový test) nebo eGFR, dle situace.

#Obrázek podle Matsushita K et al. 2015

KV – kardiovaskulární; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; HR – poměr rizik; CKD – chronické onemocnění ledvin; SBP – systolický krevní tlak; DM2 - diabetes mellitus 2. typu; UACR (ACR) – poměr albuminu ke kreatininu v moči

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

[Doporučení a stanoviska - Česká společnost klinické biochemie \(cskb.cz\)](#)

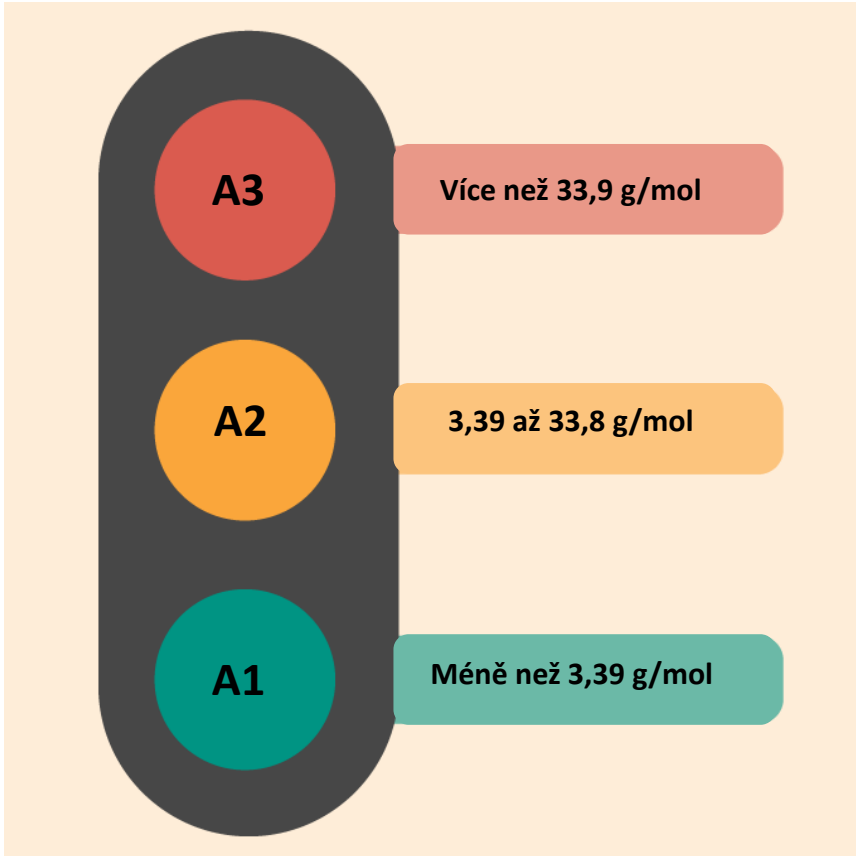
www.cskb.cz/doporuzeni/

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

Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin 2021

Pelikánová T., Viklický O., Rychlík I., Saudek F., Tesař V., Haluzík M., Kvapil M., Racek 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.



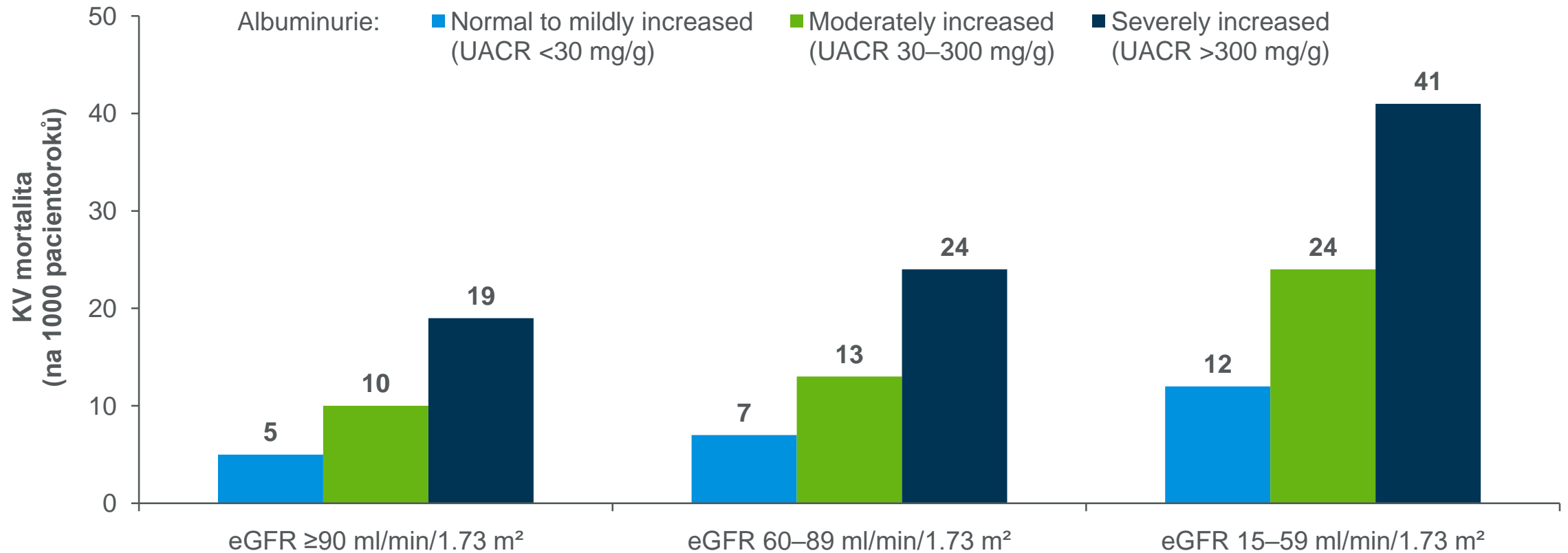
Albuminurie vyjádřená pomocí UACR (mg/mol)

Diagnostika chronického onemocnění ledvin

se zaměřením na pacienty s diabetes mellitus

Nárůst albuminurie je spojen s vyšším rizikem KV mortality ve všech kategoriích eGFR

KV mortalita podle rozsahu eGFR a albuminurie u 14586 dospělých, 1988–2000*

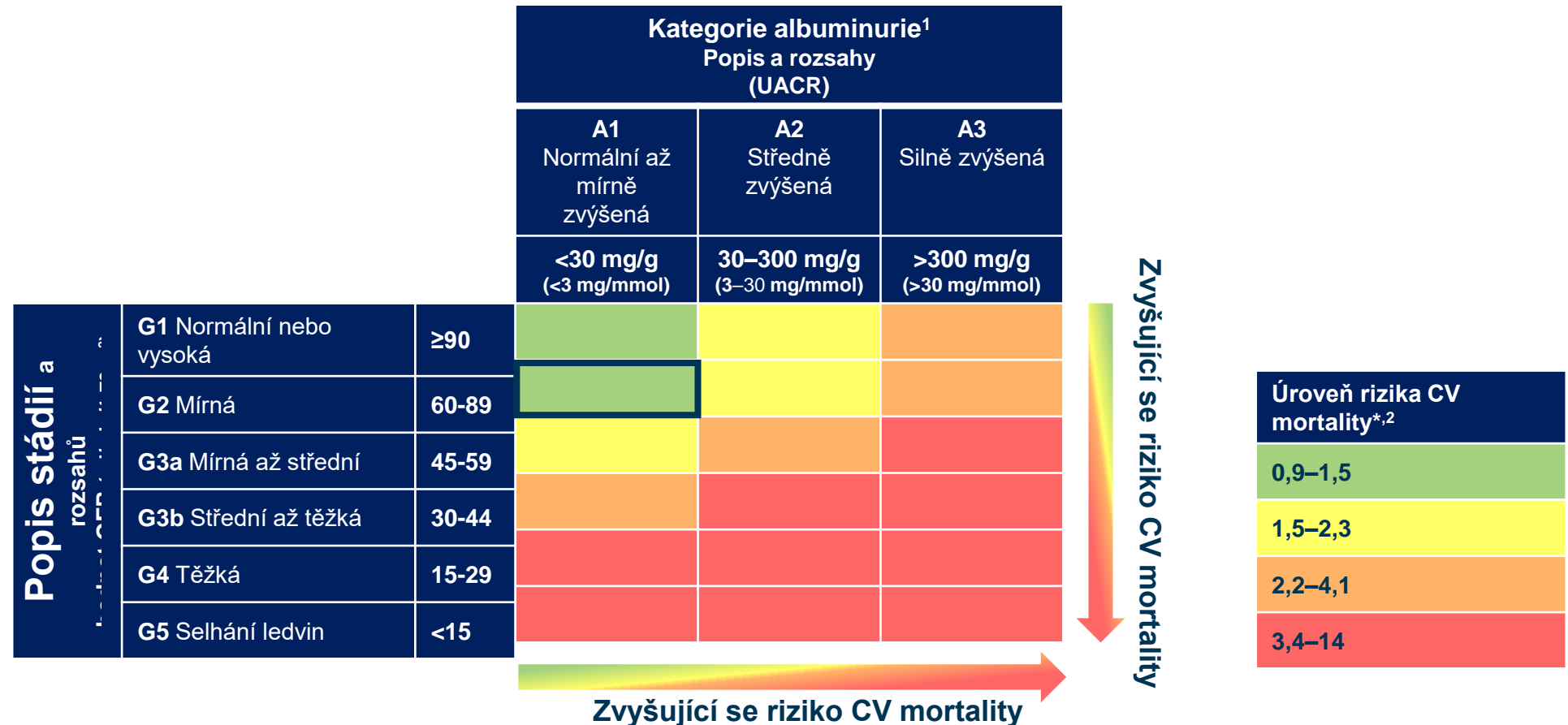


KV, kardiovaskulární; eGFR, odhadovaná glomerulární filtrace; UACR, poměr albumin ku kreatininu v moči

Astor BC, et al. *Am J Epidemiol* 2008;167:1226–1234

Samotná eGFR poskytuje u pacientů s CKD neúplný obrázek o riziku KV mortality

Přesnější predikci rizika KV mortality umožňuje kombinace eGFR a UACR



Klasifikace chronického onemocnění ledvin (CKD) ADA/KDIGO Consensus Report 2022

Prognóza CKD podle GFR a kategorie albuminurie

Kategorie albuminurie (mg albumin/g kreatininu)*

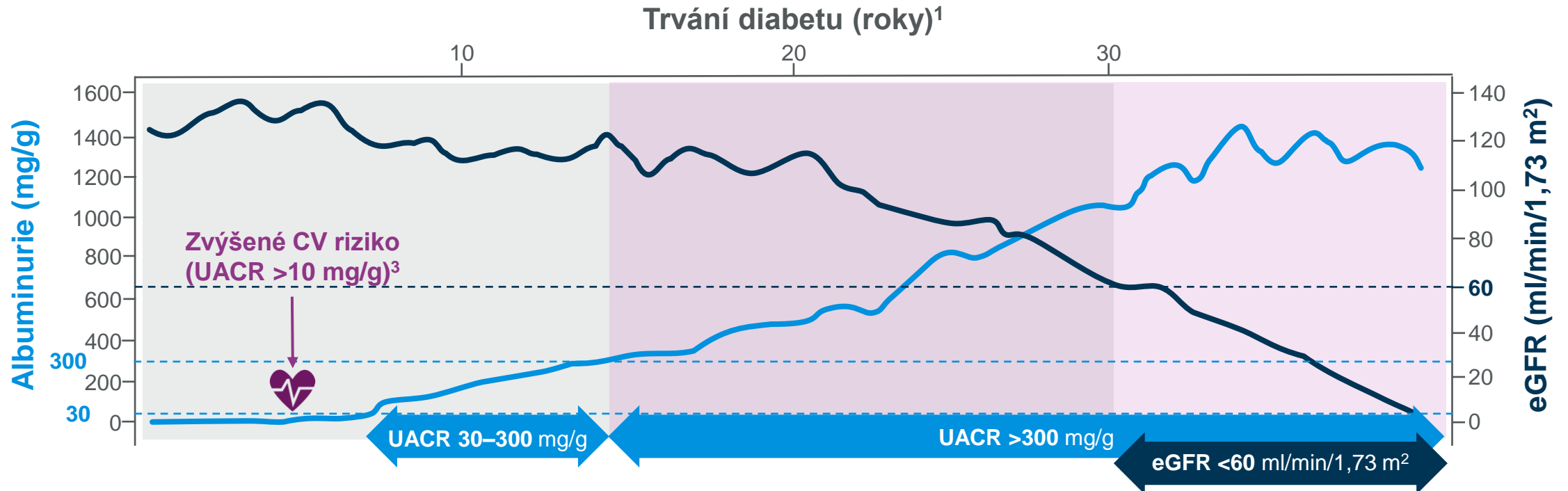
| GFR kategorie | | | A1 | A2 | A3 |
|---------------|----------------------------|-------|---|---|---|
| | | | Normální až mírně zvýšená | Středně zvýšená | Výrazně zvýšená |
| | | | <30 mg/g <3 mg/mmol | 30–299 mg/g 3–29 mg/mmol | ≥300 mg/g ≥30 mg/mmol |
| G1 | Normální až vysoká | ≥90 | Skríning Monitoring 1x ročně | Léčba Monitoring 1x ročně | Léčba a doporučení k NEF Monitoring 3x ročně |
| G2 | Mírně snížená | 60–89 | Skríning Monitoring 1x ročně | Léčba Monitoring 1x ročně | Léčba a doporučení k NEF Monitoring 3x ročně |
| G3a | Mírně až středně snížená | 45–59 | Léčba Monitoring 1x ročně | Léčba Monitoring 2x ročně | Léčba a doporučení k NEF Monitoring 3x ročně |
| G3b | Středně až výrazně snížená | 30–44 | Léčba Monitoring 2x ročně | Léčba a doporučení k NEF Meranie 3x ročne | Léčba a doporučení k NEF Monitoring 3x ročně |
| G4 | Výrazně snížená | 15–29 | Léčba a doporučení k NEF Monitoring 3x ročně | Léčba a doporučení k NEF Monitoring 3x ročně | Léčba a doporučení k NEF Monitoring 4+ |
| G5 | Selhání ledvin | <15 | Léčba a doporučení k NEF Monitoring 4+ | Léčba a doporučení k NEF Monitoring 4+ | Léčba a doporučení k NEF Monitoring 4+ |

- Nízké riziko (pokud nejsou žádné jiné markery onemocnění ledvin, bez CKD)
- Středně zvýšené riziko
- Vysoké riziko
- Velmi vysoké riziko

*Doporučené frekvence monitorování od 1x za rok po 4x anebo více za rok (t.j. každé 1–3 měsíce) podle rizika progresu CKD a komplikací CKD
CKD, chronické onemocnění ledvin; GFR, odhadovaná rychlost glomerulární filtrace, barva políček vyjadřuje riziko progresu nefropatie; NEF, nefrolog
Upraveno podle 1. de Boer IH, et al. Diabetes Care 2022;doi:10.2337/dci22-0027

K časnému stanovení diagnózy CKD je nutné vyšetření albuminurie i eGFR

Albuminurie často představuje časnější marker CKD a zvýšeného KV rizika než pokles eGFR^{1–3}



- Podle klasického modelu progresu onemocnění CKD při T2D předchází poklesu eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² (tj. CKD ve stádiu 3) nástup středně až silně zvýšené albuminurie^{1,2}
 - V současné klinické praxi ovšem u 33–67 % pacientů dochází k poklesu eGFR <60 ml/min/1,73 m², aniž by se vyskytla / dříve než se vyskytne albuminurie^{4–6}

KV, kardiovaskulární; eGFR, odhadovaná glomerulární filtrace; UACR, poměr albumin ku kreatininu v moči

Podle mezinárodních pokynů se u pacientů s diabetem doporučuje screening dysfunkce ledvin nejméně jednou ročně



Podle pokynů **ADA**, **KDIGO** a **ESC/EASD** se doporučuje screening dysfunkce ledvin laboratorním vyšetřením:

UACR

eGFR



Podle pokynů **ADA**, **KDIGO** a **ESC/EASD** se doporučuje screening UACR a eGFR u všech pacientů s T2D nejméně jednou ročně, bez ohledu na léčbu¹⁻³

KDIGO: Častější screening u pacientů s vyšším rizikem progresu CKD, např. jednou za 3–12 měsíců

ADA: Screening dvakrát ročně, je-li UACR ≥ 300 mg/g a/nebo eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²



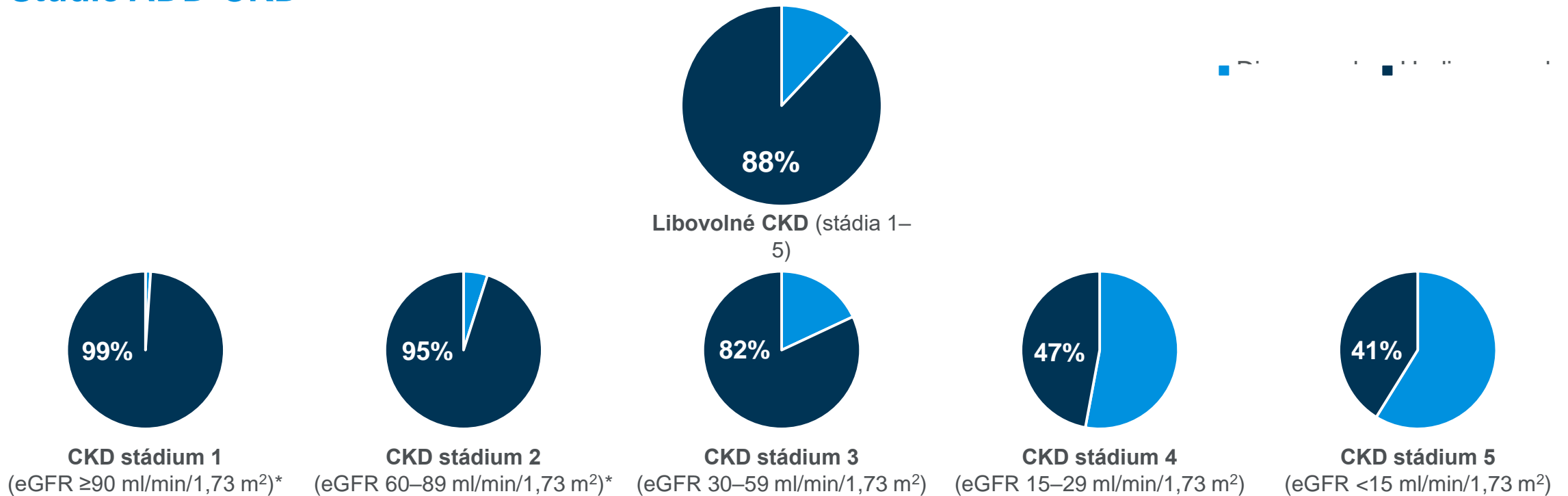
Vylučování albuminu močí a eGFR se u lidí v průběhu času liší; abnormální výsledky je potřeba za účelem stanovení stádia

U pacientů s CKD s UACR ≥ 300 mg/g doporučuje **ADA** snížení UACR o 30 % nebo více ke zpomalení progresu CKD¹

1. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):S175–S184; 2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes *Kidney Int* 2020;98(4S):S1–S115; 3. Cosentino F, et al. *Eur Heart J* 2020;41:255–323

Přes uvedená doporučení je CKD u pacientů s T2D poddiagnostikováno a testování CKD se nevyužívá dostatečně

V jaké míře je CKD diagnostikováno lékařem u 5036 pacientů s T2D a CKD:
Studie ADD-CKD

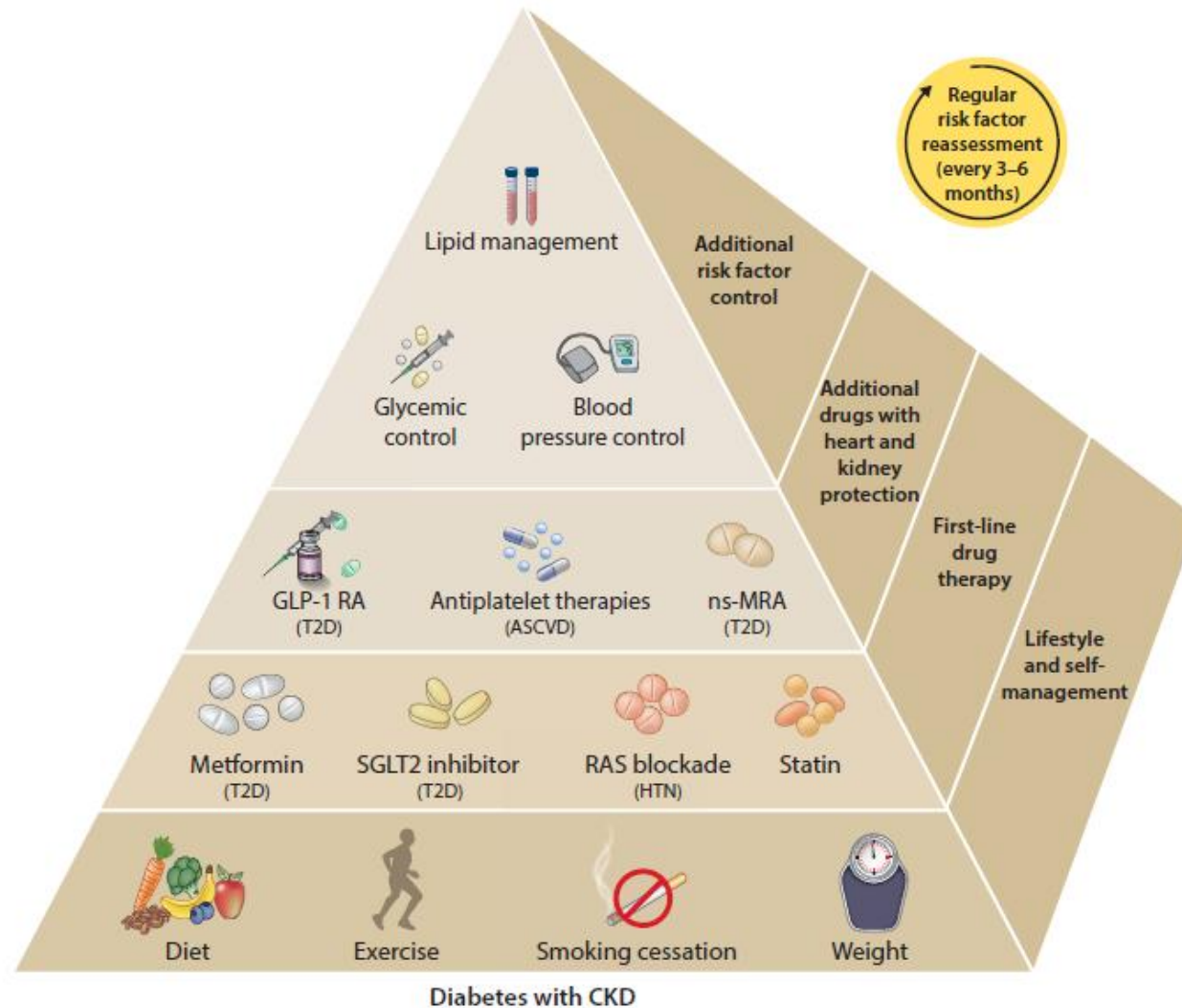


U 85 % byla během 15 měsíců před účastí ve studii vyhodnocena eGFR, hodnota UACR byla ale vyšetřena pouze u 47 %

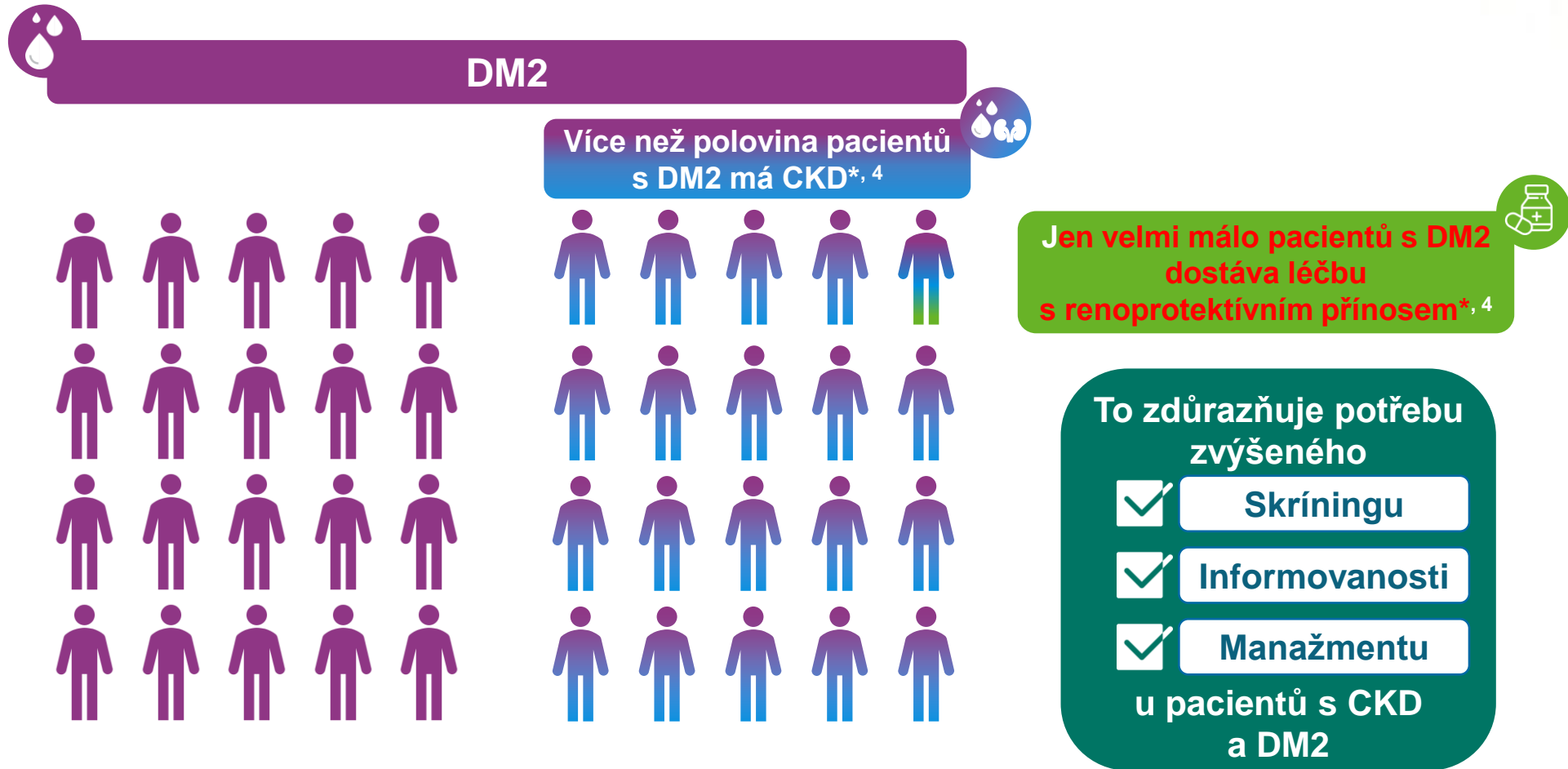
Proč máme diagnostikovat ?

Protože prognózu pacientů s CKD lze ovlivnit

KDIGO a ADA doporučení 2022 pro management CKD při T2DM



Navzdory terapeutickým doporučením^{1, 2} může být pozdní odeslání ke specialistovi příčinou toho, že pacienti s DM2 nedostávají v reálné klinické praxi renoprotektivní terapii³



* Na základě analýzy německých registrů DIVE a DPV, do kterých jsou zařazení pacienti s DM2 (N = 396 719)

CKD, chronické onemocnění ledvin, DIVE – Diabetes-Versorgungs-Evaluation (hodnocení starostlivosti o diabetiky), DM2 – diabetes mellitus 2. typu, DPV – Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (dokumentace anamnézy pacientů s diabetem)

1. Americká diabetologická společnost. *Diabetes Care*, 2023, č. 46 (dodatek 1): S191 – S202; 2. Vassalotti J. A. a kol. *Am J Med*, 2016, č. 129: 153 – 162;

3. Garreta-Rufas A. a kol. ERA 2022, abstrakt [MO369]; 4. van Mark G. a kol. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2020, č. 11: doi: 10.1177/2042018820958296

Současné terapie pro pacienty s CKD a DM2 primárně ovlivňují hemodynamické a metabolické faktory

Čím je ovlivněna progresa CKD u T2D?¹⁻³

ACEi a ARB^{4,5}
Thiazid-like diuretika a
dihydropyridinové
blokátory Ca²⁺ kanálu^{4,5}
SGLT-2 inhibitory⁶⁻⁹

Haemodynamické faktory^{1,2}
(zvýšený TK a/nebo intraglomerulární tlak)

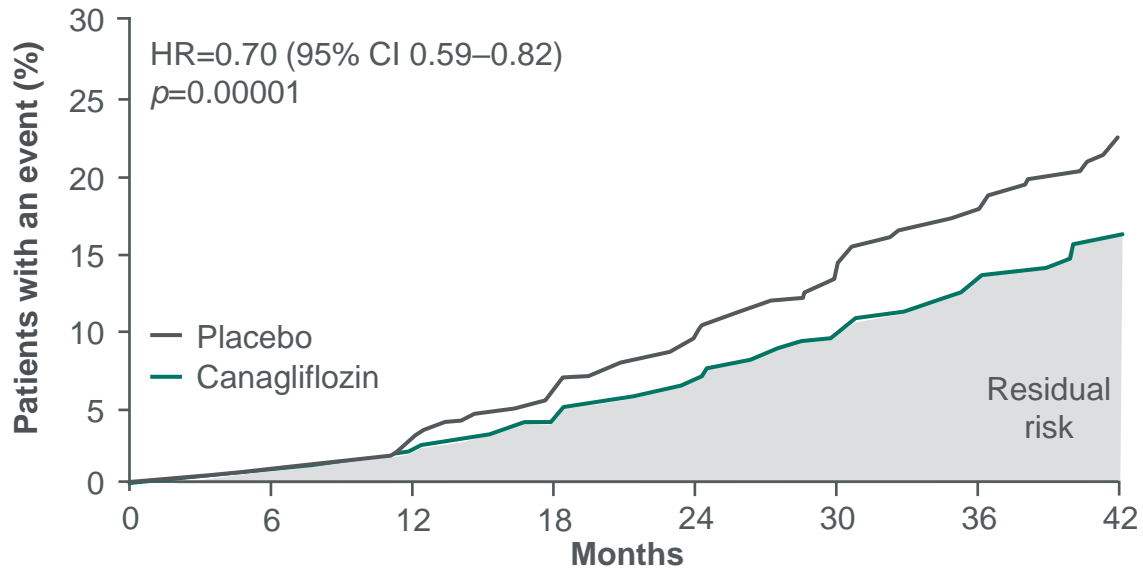
SGLT-2 inhibitory^{9,10}
GLP-1RAs¹⁰
Metformin¹⁰
Jiná anti-hyperglykemická
léciva¹⁰


Metabolické faktory^{1,2}
(špatná kontrola glykémie)


1. Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032–2045; 2. Mora-Fernández C, et al. *J Physiol* 2014;18:3997; 3. Bauersachs J, et al. *Hypertension* 2015;65:257–263; 4. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43:S135–151; 5. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43:S111–1340; 6. Kidokoro K, et al. *Circulation* 2019;140:303–315; 7. Zelniker TA & Braunwald E. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1845–1855; 8. Heerspink HJ, et al. *Circulation* 2016;134:752–772; 9. Zelniker TA & Braunwald E. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:422–434; 10. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43:S98–S110; 11. Alicic RZ, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:1941–191. 12. Kolkhof P, et al. *J Cardiovasc Pharm* 2014;64:69–78; 13. Grune J, et al. *Hypertension* 2018;71:599–608

Despite RAS blockade and SGLT-2 inhibition, patients with T2D and advanced CKD are at risk of CKD progression

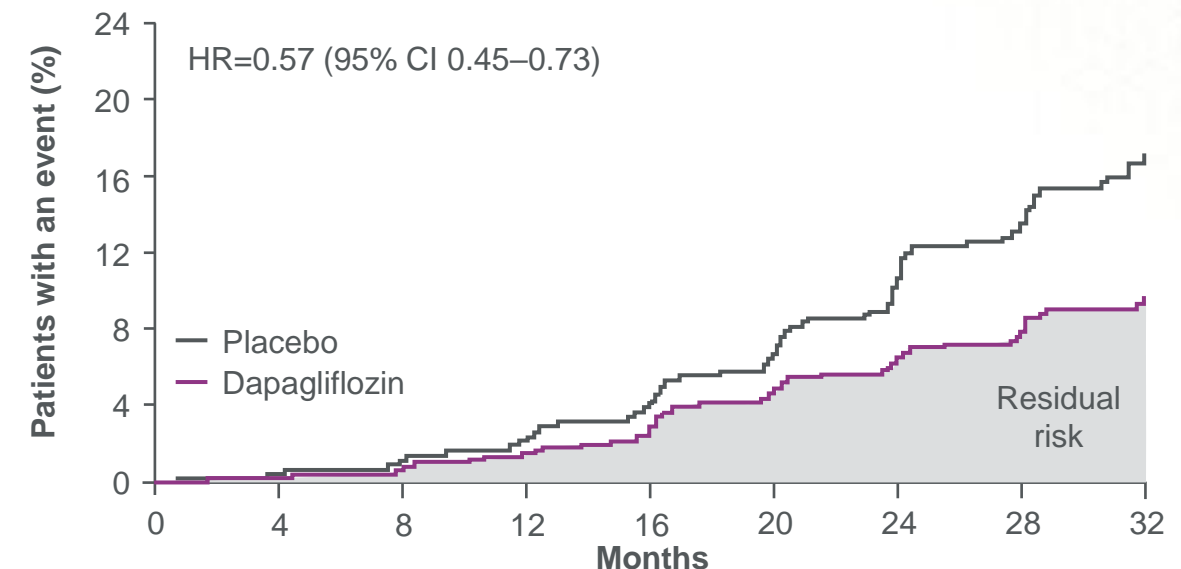
CRENDENCE: Canagliflozin (+ ACEi/ARB) vs placebo¹





 Patients with moderately increased albuminuria: 11%
Patients with severely increased albuminuria: 88%
Median UACR: 927 mg/g

 **Primary composite outcome:**
Kidney failure, doubling of SCr or death from kidney/CV causes

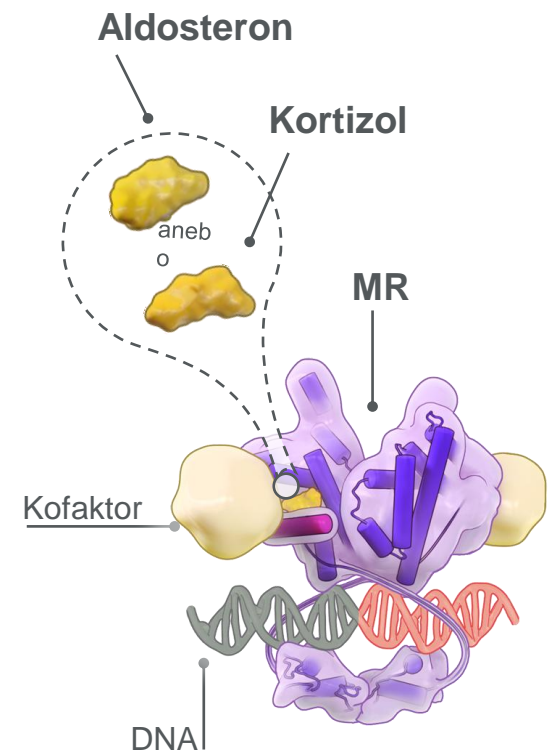
DAPA-CKD: Dapagliflozin (+ACEi/ARB) vs placebo (T2D subgroup)²



 Patients with severely increased albuminuria: 89.7%
Median UACR: 949 mg/g

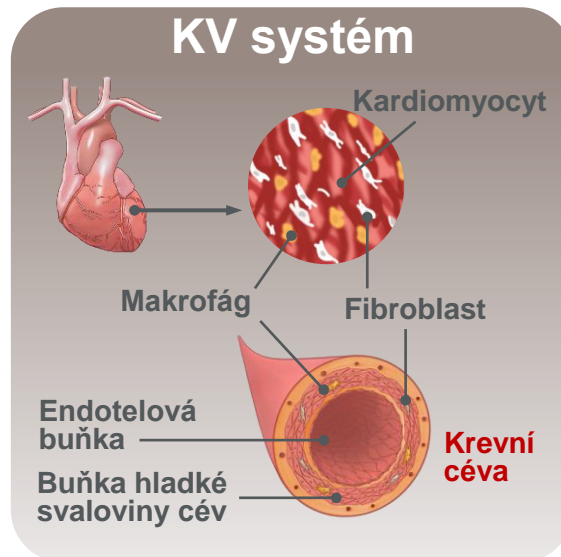
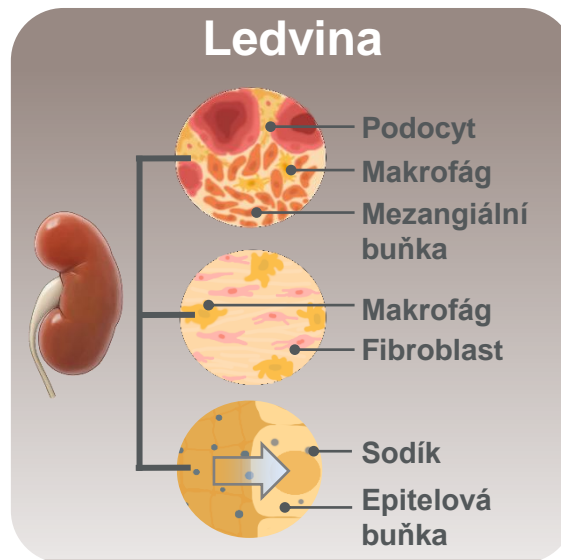
 **Secondary composite renal outcome:**
Sustained ≥50% eGFR decline, ESKD or renal death

Nadměrná aktivace MR je patofyziologický mechanismus při KV onemocněních, na který může být selektivně cílený finerenon¹

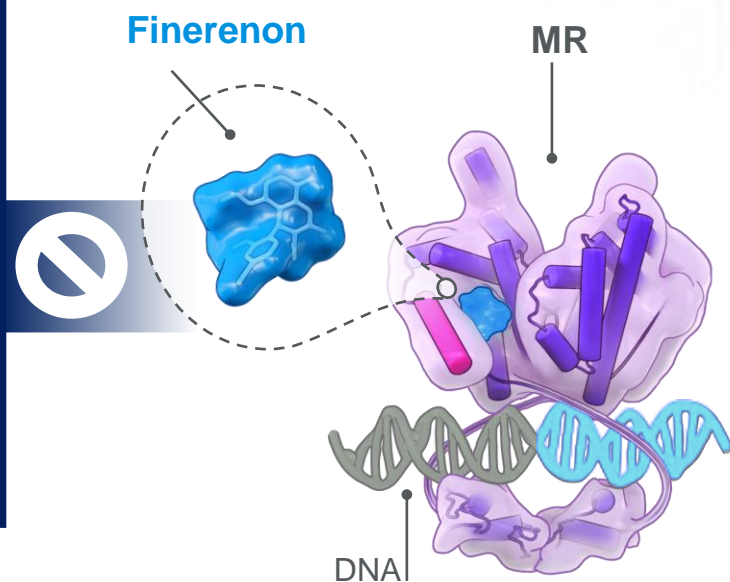


Nadměrná aktivace MR

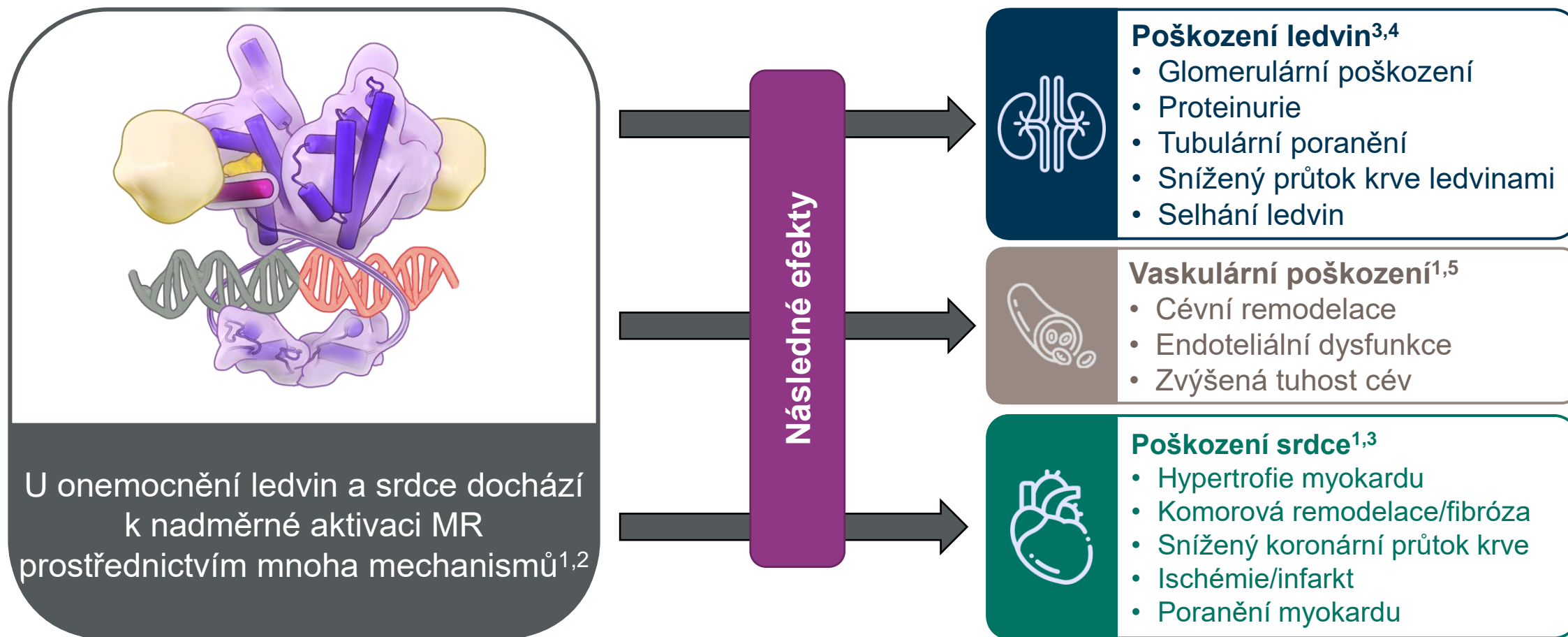
Patofyziologická retence sodíku, remodelace/hypertrofie, zánět a fibróza



Blokování nadměrné aktivity MR

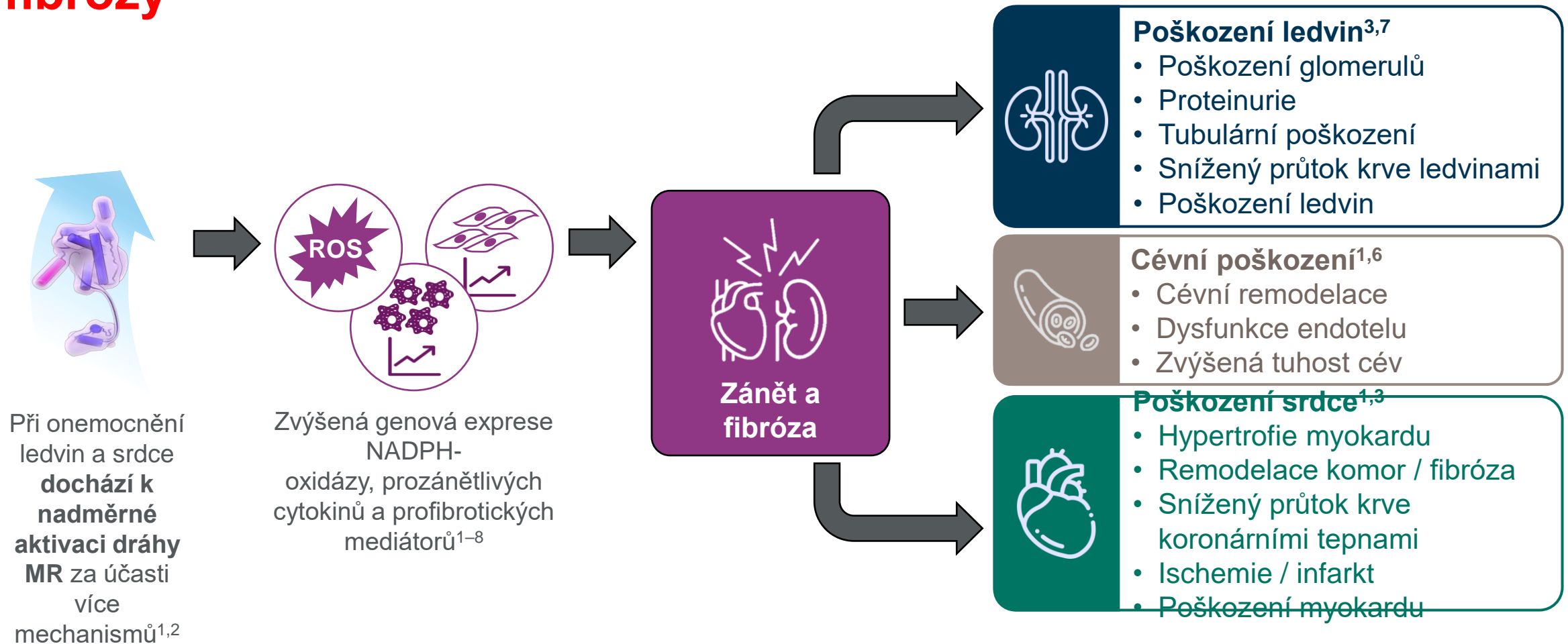


Nadměrná aktivace MR způsobuje poškození ledvin a kardiovaskulárního systému



1. Buonafina M, et al. *Am J Hypertension* 2018;31:1165–1174; 2. Kolkhof P, et al. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:271–305; 3. Bauersachs J, et al. *Hypertension* 2015;65:257–263; 4. Barrera-Chimal J, et al. *Kidney Int* 2019;96:302–319; 5. Biwer LA, et al. *Am J Hypertension* 2019;32:123–134

Nadměrná aktivace MR způsobuje renální a kardiovaskulární poškození prostřednictvím zánětu a fibrózy



1. Buonafile M, et al. *Am J Hypertension* 2018;31:1165–1174; 2. Kolkhof P, et al. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:271–305; 3. Bauersachs J, et al. *Hypertension* 2015;65:257–263; 4. Gomez-Sanchez E & Gomez-Sanchez CE. *Compr Physiol* 2014;4:965–994; 5. Brown NJ. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:459–469; 6. Biber LA, et al. *Am J Hypertension* 2019;32:123–134; 7. Barrera-Chimal J, et al. *Kidney Int* 2019;96:302–319; 8. van de Heijden CDCC, et al. *Cardiovasc Res* 2018;114:944–953

Finerenon, selektivní nesteroidní MRA interaguje s MR jiným způsobem ve srovnání se steroidními MRA

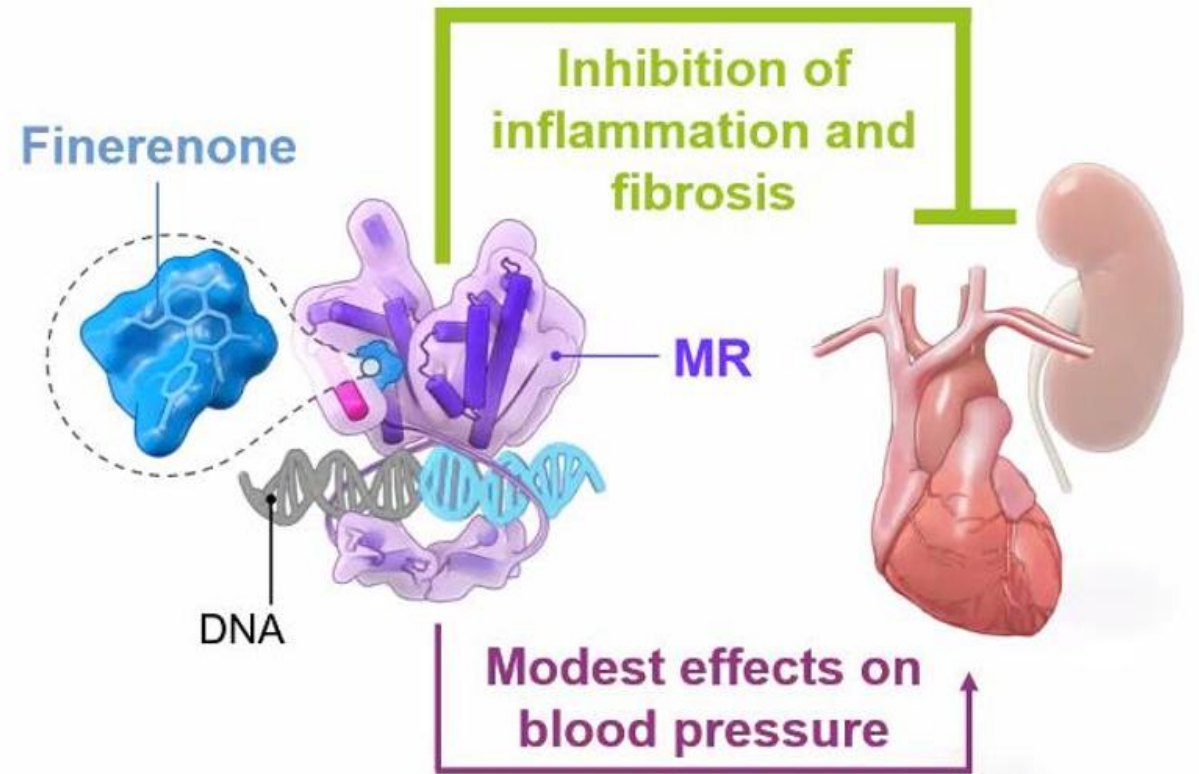


Finerenon - nesteroidní, selektivní MRA

Finerenon blokuje nadměrnou aktivaci MR, která přispívá k zánětu a fibróze vedoucí k renálnímu a KV poškození

Finerenon má jiný způsob navázání a distribuce ve srovnání s steroidními MRA = účinnost, selektivita a odlišný efekt na navázání kofaktorů MR

FIDELIO DKD – finerenon prokázal zpomalení progresse CKD a zlepšení KV výsledků u pacientů s CKD a T2DM

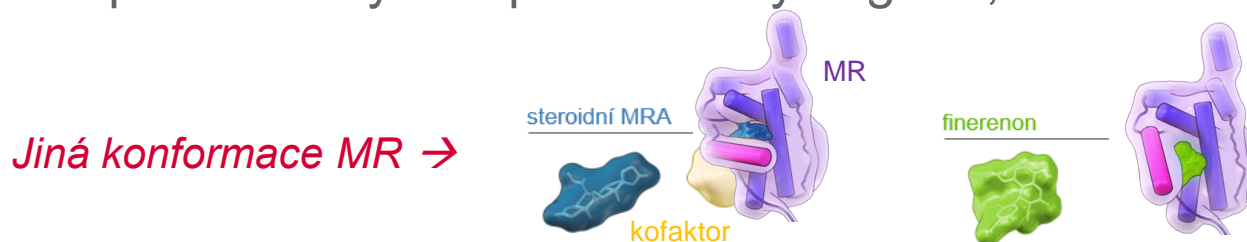


Antagonisté mineralokortikoidního receptoru (MRA)

- Mechanismus účinku:¹⁻² svou vazbou na mineralokortikoidní receptor (MR) blokují jeho funkci = brání navázání aldosteronu nebo jiných molekul (např. kortizolu)







Rozdíly:

- U finerenonu však z důvodu objemnosti molekuly dochází taktéž k zablokování vazby **kofaktorů**, které spouští genovou expresi prozánětlivých a profibrotických genů; finerenon blokuje nadměrnou aktivaci MR³⁻⁴



- Finerenon je selektivní nesteroidní MRA (tzn. neovlivňuje jiné receptory), výskyt tzv. sexuálních nežádoucích účinků byl porovnatelný placebem⁵⁻⁷
- **Rozdílné indikace!**¹⁻² – MRA nelze mezi sebou zaměňovat
 - spironolakton – především léčba srdečního selhání (NYHA III-IV a LVEF ≤ 35 %) a hypertenze
 - eplerenon – léčba srdečního selhání (NYHA II a LVEF ≤ 30 %)
→ oba doporučení 1A u pacientů s HFrEF⁸

MRA – specifika

| | Aldosterone antagonists | | Finerenone |
|------------------------------|---|--|--|
| |   Spironolactone |   Eplerenone |   Finerenone |
| Structural properties | Flat (steroidal) | Flat (steroidal) | Bulky (nonsteroidal) ^{1,5} |
| Potency to MR | High ^{4,10} | Moderate ^{1,4,10} | High ^{1,2,10} |
| Selectivity to MR | Low ^{4,10} | Moderate ^{4,10} | High ^{1,2,10} |
| CNS penetration | Yes | Yes | No based on preclinical data ³ |
| Sexual side effects | Yes (gynecomastia) ⁴ | Less than spironolactone ⁴ | No signal in phase II studies ⁷⁻⁹ |
| Hyperkalaemia | Yes ⁴ | Yes ⁴ | Moderately increased ^{*,7-9} |
| Tissue distribution | Kidney > heart (at least 6-fold) ^{6,10} | Kidney > heart (~3-fold) ^{6,10} | Balanced kidney : heart (1:1) ^{6,10} |

MR, mineralocorticoid receptor

1. Bärfacker L, et al. *ChemMedChem* 2012;7:1385–1403; 2. Pitt B, et al. *Eur J Heart Fail* 2012;14:668–675; 3. Kolkhof P, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:69–78; 4. Sica DA. *Heart Fail Rev* 2005;10:23–29; 5. Amazit L, et al. *J Biol Chem* 2015;290:21876–21889; 6. Kolkhof P, et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:417–424; 7. Pitt B, et al. *Eur Heart J* 2013;34:2453–2463; 8. Bakris GL, et al. *JAMA* 2015;314:884–894; 9. Filippatos G, et al. *Eur Heart J* 2016;37:2105–2114; 10. kolkhof P, et al. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:271-305

Based on preclinical data and ARTS phase II programme

Současné terapie pro pacienty s CKD a DM2 primárně ovlivňují hemodynamické a metabolické faktory

Čím je ovlivněna progresa CKD u T2D?¹⁻³

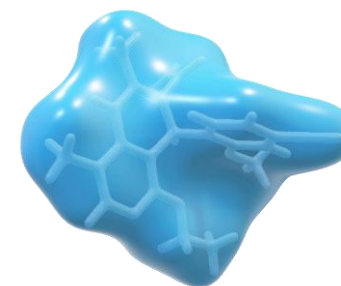
ACEi a ARB^{4,5}
Thiazid-like diuretika a
dihydropyridinové
blokátory Ca²⁺ kanálu^{4,5}
SGLT-2 inhibitory⁶⁻⁹

Haemodynamické faktory^{1,2}
(zvýšený TK a/nebo
intraglomerulární tlak)

SGLT-2 inhibitory^{9,10}
GLP-1RAs¹⁰
Metformin¹⁰
Jiná anti-hyperglykemická
léčiva¹⁰

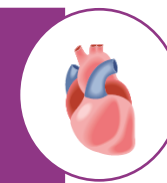
Metabolické faktory^{1,2}
(špatná kontrola
glykémie)

**Zánět a
fibróza¹⁻³**



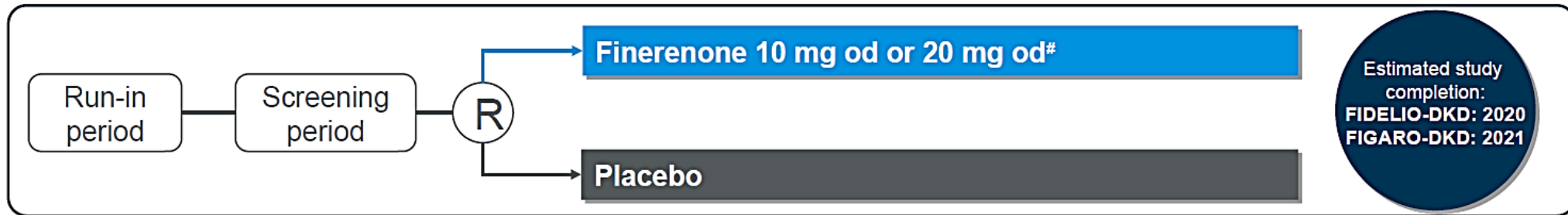
Finerenon
Blokují nadměrnou aktivaci
MR¹¹⁻¹³





**Renoprotektivní a
kardiovaskulární
přínos¹¹⁻¹³**



1. Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032–2045; 2. Mora-Fernández C, et al. *J Physiol* 2014;18:3997; 3. Bauersachs J, et al. *Hypertension* 2015;65:257–263; 4. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43:S135–151; 5. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43:S111–1340; 6. Kidokoro K, et al. *Circulation* 2019;140:303–315; 7. Zelniker TA & Braunwald E. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1845–1855; 8. Heerspink HJ, et al. *Circulation* 2016;134:752–772; 9. Zelniker TA & Braunwald E. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:422–434; 10. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43:S98–S110; 11. Alicic RZ, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:1941–191. 12. Kolkhof P, et al. *J Cardiovasc Pharm* 2014;64:69–78; 13. Grune J, et al. *Hypertension* 2018;71:599–608

Do studií s finerenonem byli zařazeni pacienti s CKD a DM2 na standardní terapii



| | FIDELIO-DKD ¹ | FIGARO-DKD ² |
|---|---|---|
| Clinical efficacy primary endpoint |  Composite endpoint: time to onset of kidney failure* or decrease of eGFR ≥40% from baseline or death due to kidney disease |  Composite endpoint: time to CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke or hospitalisation for HF |
| Key secondary endpoints |  Same as primary endpoint in FIGARO-DKD |  Same as primary endpoint in FIDELIO-DKD |

Do studií s finerenonem byli zařazeni pacienti s CKD a DM2 na standardní terapii



N=13 026



Kategorie albuminurie
(mg albuminu/g kreatininu)⁴

| | | A1 Normální až mírně zvýšená 0–<30 | A2 Středně zvýšená 30-300 | A3 Silně zvýšená >300–≤5000 |
|----------------|-----------|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| Kategorie eGFR | G1 ≥90 | | | |
| | G2 60–89 | | | |
| | G3a 45-59 | | | |
| | G3b 30-44 | | | |
| | G4 15-29 | | | |
| G5 <15 | | | | |

Kategorie albuminurie
(mg albuminu/g kreatininu)⁴

| | | A1 Normální až mírně zvýšená 0–<30 | A2 Středně zvýšená 30-300 | A3 Silně zvýšená >300–≤5000 |
|----------------|-----------|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| Kategorie eGFR | G1 ≥90 | | | |
| | G2 60–89 | | | |
| | G3a 45-59 | | | |
| | G3b 30-44 | | | |
| | G4 15-29 | | | |
| G5 <15 | | | | |

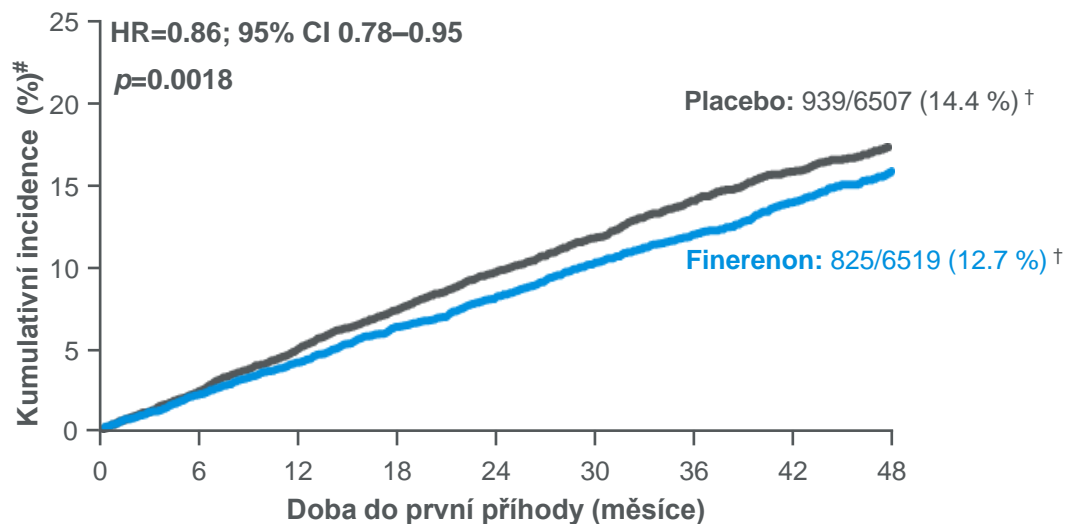
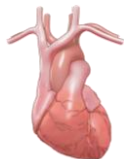
Kategorie albuminurie
(mg albuminu/g kreatininu)⁴

| | | A1 Normální až mírně zvýšená 0–<30 | A2 Středně zvýšená 30-300 | A3 Silně zvýšená >300–≤5000 |
|----------------|-----------|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| Kategorie eGFR | G1 ≥90 | | | |
| | G2 60–89 | | | |
| | G3a 45-59 | | | |
| | G3b 30-44 | | | |
| | G4 15-29 | | | |
| G5 <15 | | | | |

Finerenon významně snížil riziko výskytu KV a renálních příhod

KV kompozit

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

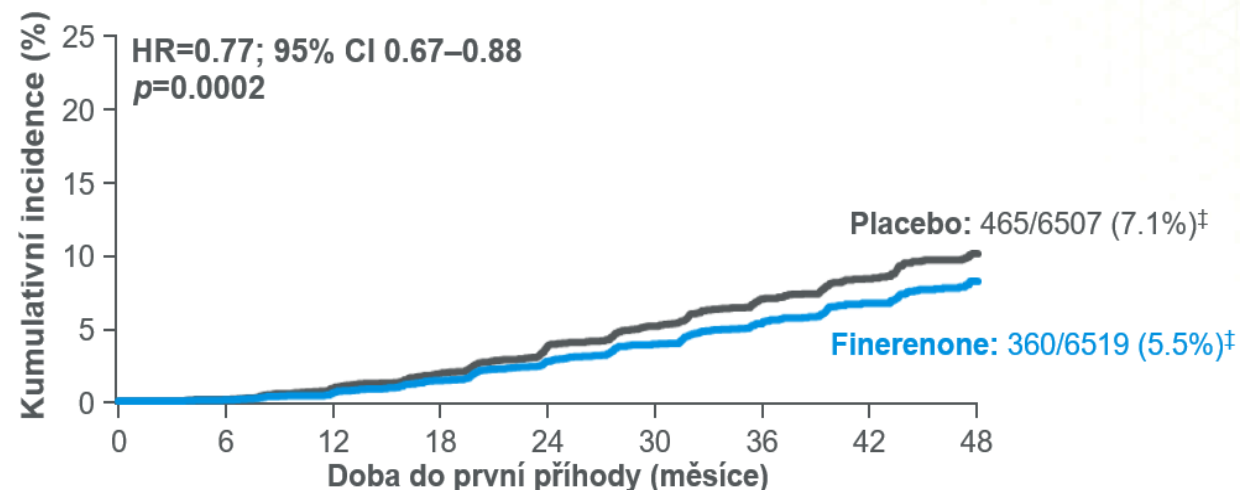


14%
RRR

KV morbidita a mortalita
vs placebo

Renální kompozit

Doba do selhání ledvin,* přetrvávající $\geq 57\%$ pokles eGFR od úvodu nebo úmrtí z renálních příčin[‡]



23%
RRR

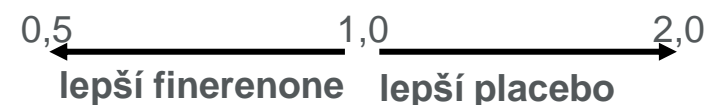
progrese CKD
vs placebo

*ESKD nebo 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 vypočtená 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
Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484

Finerenon významně snížil incidenci všech složek ledvinového kompozitního výsledku včetně ESKD (kromě renal. úmrtí*)

| Cíl | Finerenon | Placebo | HR (95% CI) | p-hodnota |
|---|-----------|-----------|-------------|-----------|
| | (n=6519) | (n=6507) | | |
| | n (%) | n (%) | | |
| eGFR 57% renální kompozit | 360 (5.5) | 465 (7.1) | | 0.0002 |
| Selhání ledvin | 254 (3.9) | 297 (4.6) | | 0.039 |
| ESKD# | 151 (2.3) | 188 (2.9) | | 0.040‡ |
| eGFR <15 ml/min/1.73 m ² ¶ | 195 (3.0) | 237 (3.6) | | 0.026‡ |
| ≥57% snížení eGFR oproti výchozímu stavu¶ | 257 (3.9) | 361 (5.5) | | <0.0001 |
| Renální úmrtí | 2 (<0.1) | 4 (<0.1) | | – |

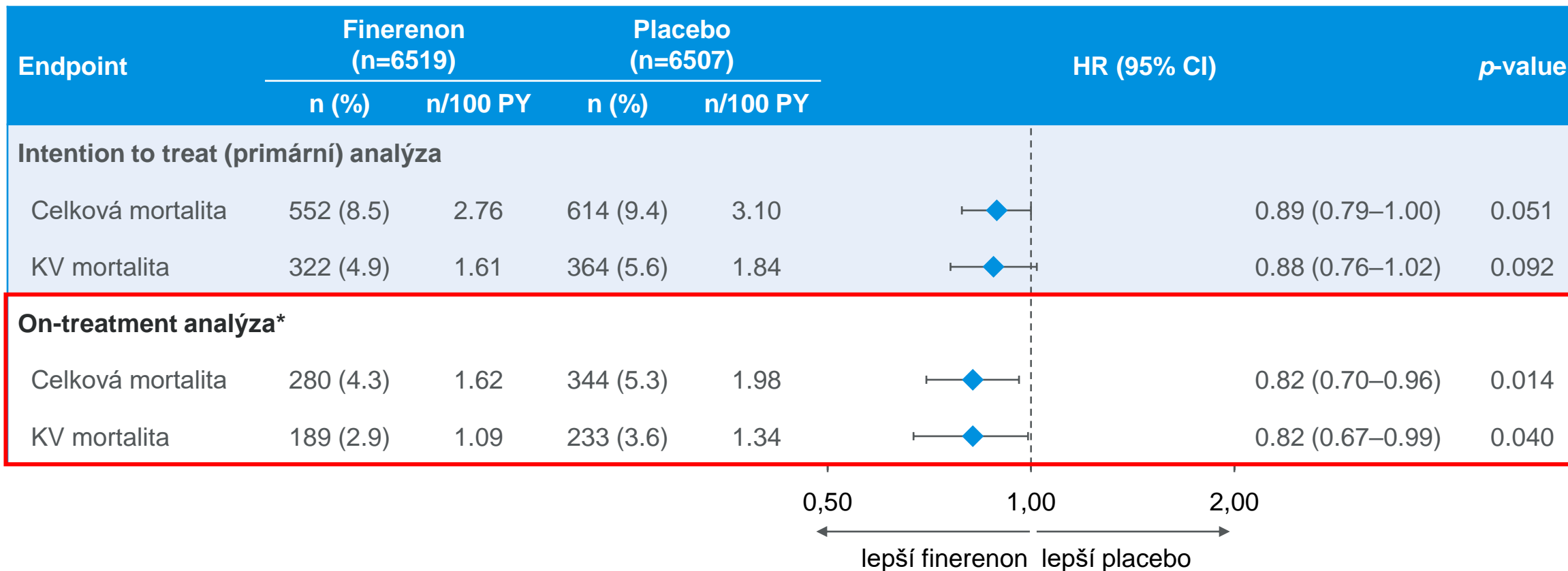
≥57% snížení eGFR odpovídá zdvojnásobení sérového kreatininu



*Pouze u 6 pacientů došlo k úmrtí ledvin; #iniciace chronické dialýzy po dobu ≥90 dnů nebo transplantace ledvin; ‡analýza p-hodnot není předem určena; ¶potvrzeno dvěma měřeními eGFR ≥s odstupem 4 týdnů, CI, interval spolehlivosti; eGFR, odhadovaná rychlost glomerulární filtrace; ESKD, konečné stadium onemocnění ledvin; HR, poměr rizik
Agarwal R, et al. Eur Heart J 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab777

Finerenon oproti placebu významně snížil celkovou a KV mortalitu

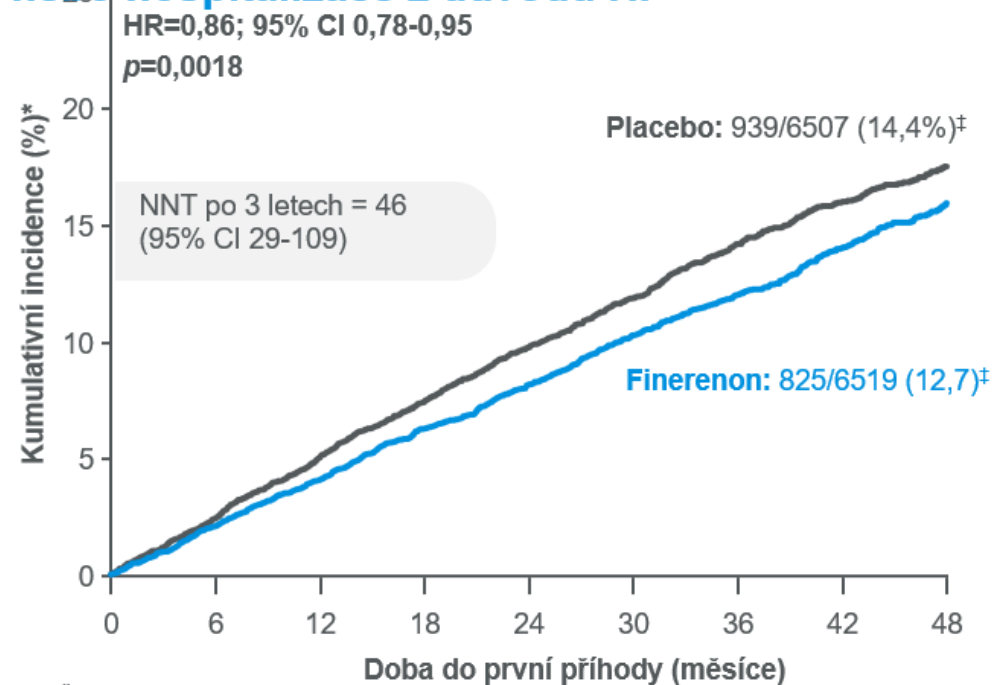
Riziko celkové mortality a KV mortality



*Časový rámec analýzy během léčby byl omezen na 30 dní po posledním užití studovaného léku
 CI, konfidenční interval; KV, kardiovaskulární; HR, poměr rizik; PY, pacientoroky
 Filippatos G, *et al.* European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy (2023) 9, 183–191.

Vliv finerenonu na KV příhody

Doba do úmrtí z CV příčin, nefatálního MI, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu HF



Počet s rizikem[#]

| | Finerenon | 6519 | 6360 | 6202 | 6009 | 5273 | 4207 | 3065 | 2187 | 1087 |
|---------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo | 6507 | 6330 | 6125 | 5938 | 5184 | 4147 | 2969 | 2135 | 1082 | |

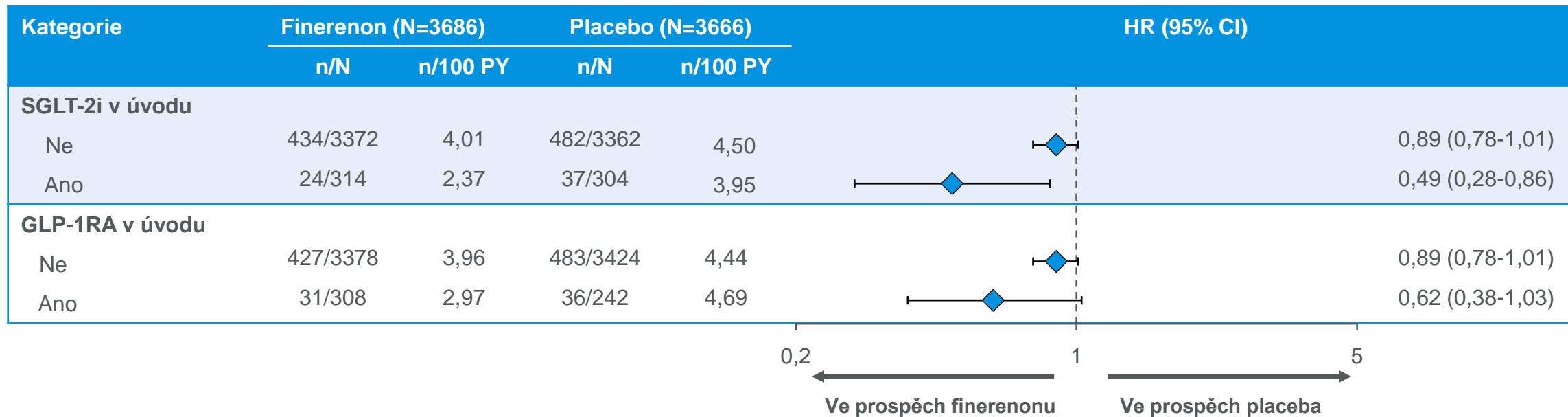
*Kumulativní incidence byla vypočtena pomocí Aalen-Johansenova odhadu, kdy úmrtí z jiných příčin představovala kompetitivní riziko; [#]pacienti s rizikem byli vypočtení na začátku časového bodu; [‡]počet pacientů s příhodou v průběhu mediánu 3,0 let následného sledování; [§]složený výskyt doby do prvního nástupu úmrtí z CV příčin, nefatálního MI, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu HF
Filippatos G, *et al.* ESC 2021; abstract 7161

| Výsledek | Finerenon | Placebo | Poměr rizik (95% CI) | Hodnota p |
|--|-------------------|-------------------|-------------------------|---------------|
| | (N=6519) | (n=6507) | | |
| | n (%) | n (%) | | |
| Složený CV výsledek[§] | 825 (12,7) | 939 (14,4) | 0,86 (0,78-0,95) | 0,0018 |
| Úmrtí z CV příčin | 322 (4,9) | 364 (5,6) | 0,88 (0,76-1,02) | 0,0922 |
| Nefatální MI | 173 (2,7) | 189 (2,8) | 0,91 (0,74-1,12) | 0,3601 |
| Nefatální cévní mozková příhoda | 198 (3,0) | 198 (3,0) | 0,99 (0,82-1,21) | 0,9460 |
| Hospitalizace z důvodu HF | 256 (3,9) | 325 (5,0) | 0,78 (0,66-0,92) | 0,0030 |

0,5 1 2

Ve prospěch finerenonu Ve prospěch placeba

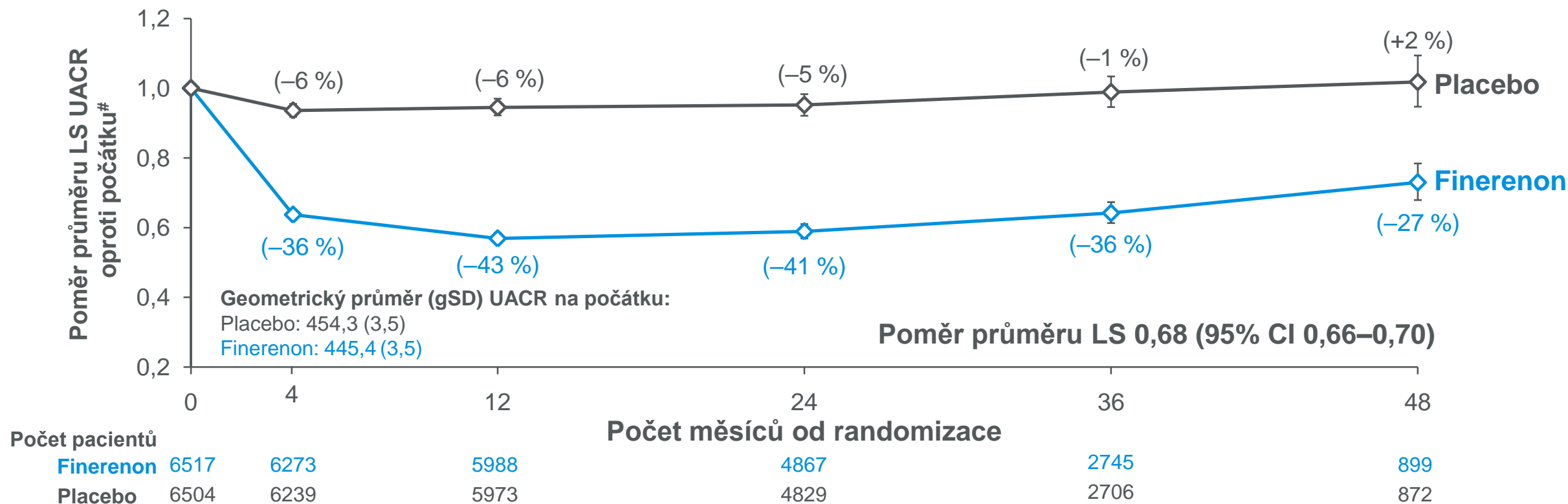
Účinky finerenonu na primární výsledek byly konzistentní bez ohledu na užívání SGLT-2i nebo GLP-1RA v úvodu



Podle pravidel *N Engl J Med* podléhají hodnoty *p* pro interakce léčby podle podskupin multiplicitě a tudíž se neuvádějí
 CI, interval spolehlivosti; GLP-1RA, agonista receptorů pro glucagon-like peptid 1; HR, poměr rizik; PY, pacientoroky; SGLT-2i, inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru-2
 Pitt B, *et al. N Engl J Med* 2021. [submitted]

FIDELITY: Finerenon vedl ke snížení UACR o 32 % od randomizace do 4. měsíce vs. placebo *

Nižší průměrná hodnota UACR v případě finerenonu vs. placebo zůstala zachována po celou dobu studie

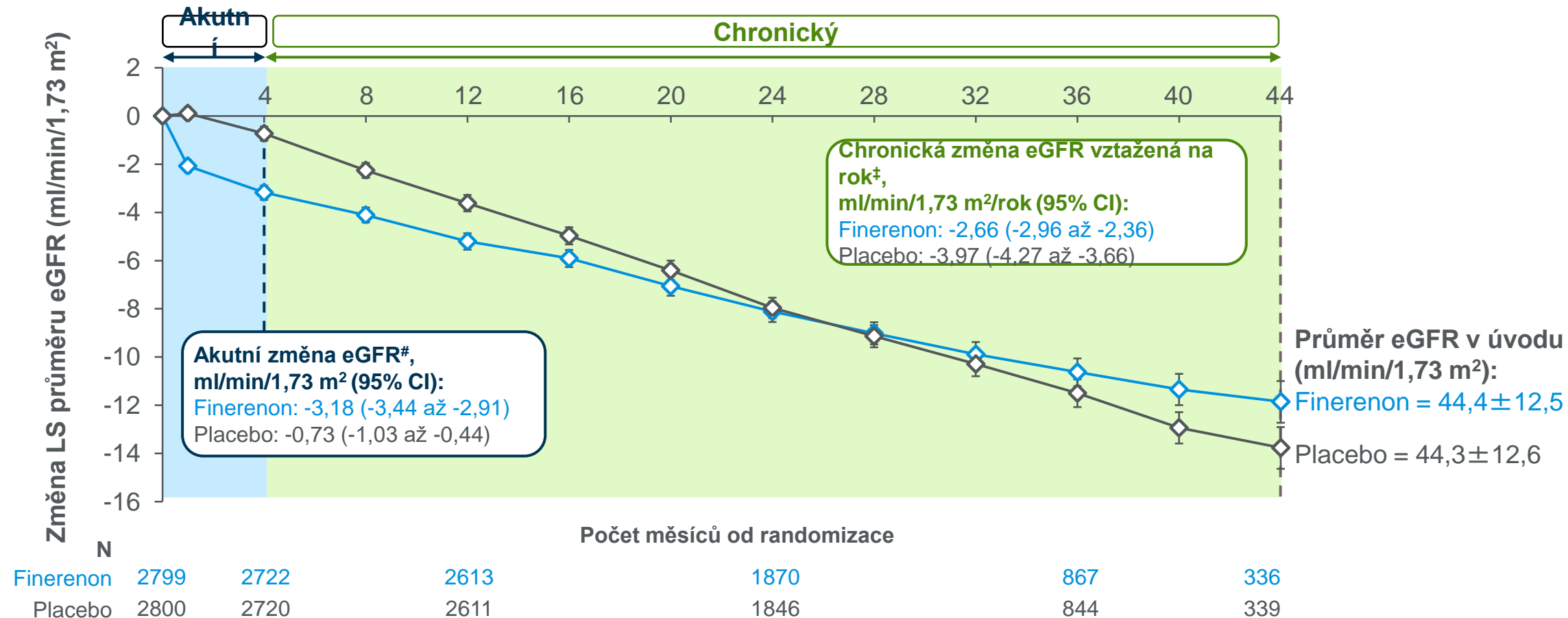


Data v závorkách představují průměrnou změnu oproti počátku; *Soubor pro úplnou analýzu. Smíšený model se zahrnutím faktorů léčebné skupiny, regionu, kategorie eGFR při screeningu, typu albuminurie při screeningu, času, doby léčby a času jako logaritmičké úvodní hodnoty jako kovariáty. Pro každou léčebnou skupinu jsou odhadnuty samostatné nestrukturované charakteristiky kovariance;

#Data představují průměry LS/95% CI. CI, interval spolehlivosti; eGFR, odhadovaná glomerulární filtrace; gSD, geometrická směrodatná odchylka; LS, metoda nejmenších čtverců; UACR, poměr albumin / kreatinin v moči



Akutní účinek finerenonu spočívá v poklesu eGFR, ovšem jeho dlouhodobým účinkem je zpomalení snižování eGFR*



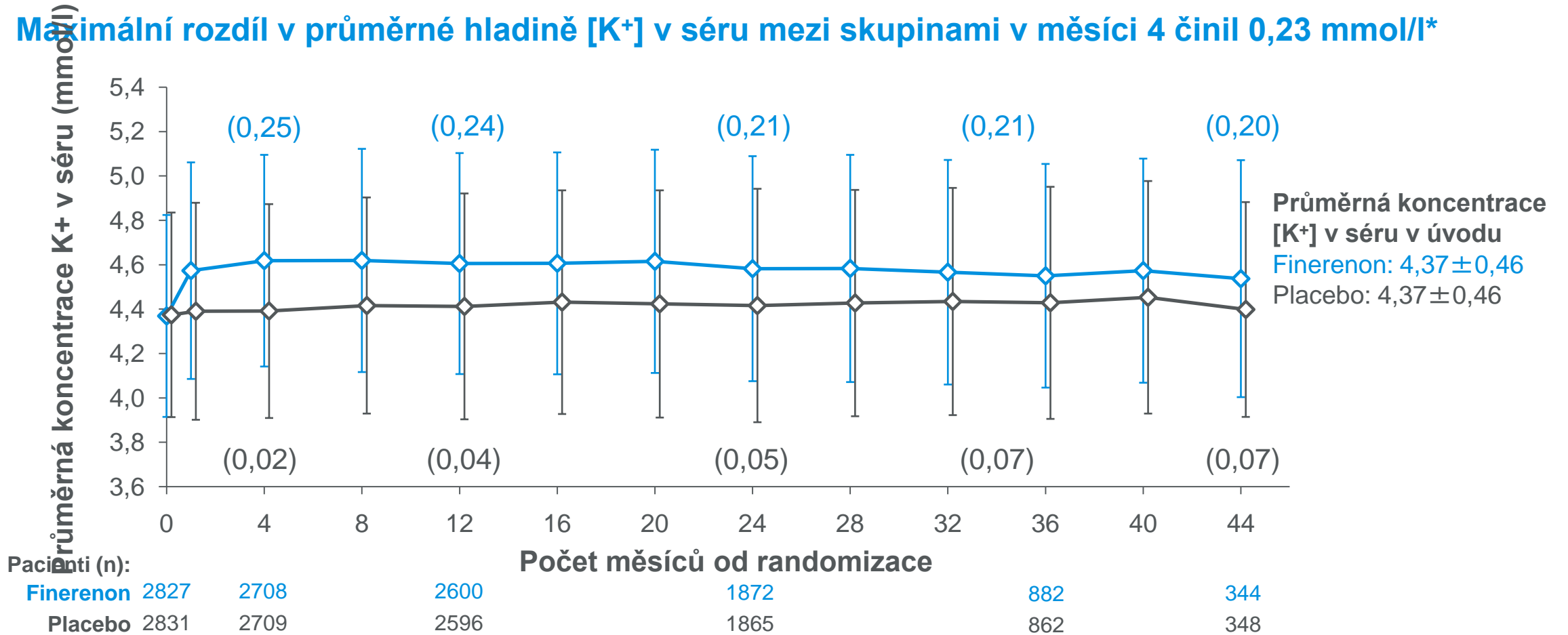
*Analýza eGFR v průběhu času pomocí smíšeného modelu. Soubor pro úplnou analýzu; [#]Změna LS průměru směrnic eGFR od úvodu do měsíce 4; [‡]Změna LS průměru směrnic eGFR od měsíce 4

do trvalého ukončení léčby nebo návštěvy na konci studie
 CI, interval spolehlivosti; eGFR, odhadovaná glomerulární filtrace; LS, nejmenší čtverce

Bakris GL, et al. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2025845

Finerenon měl na hladinu draslíku v séru predikovatelný vliv

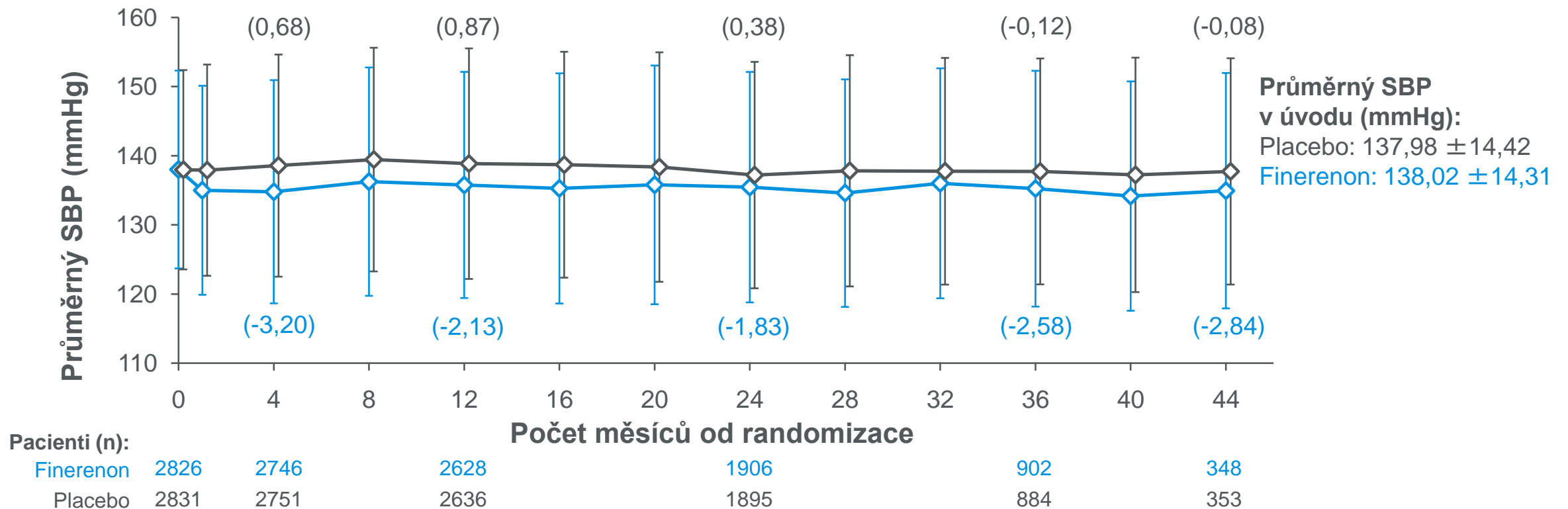
Maximální rozdíl v průměrné hladině [K⁺] v séru mezi skupinami v měsíci 4 činil 0,23 mmol/l*



Údaje v závorkách vyjadřují změnu od úvodu, chybové úsečky vyjadřují směrodatnou odchylku
 *Na základě průměrné změny 0,25 mmol/l ve skupině s finerenonem a 0,02 mmol/l ve skupině s placebem
 Bakris GL, et al. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2025845

Finerenon měl malý vliv na krevní tlak

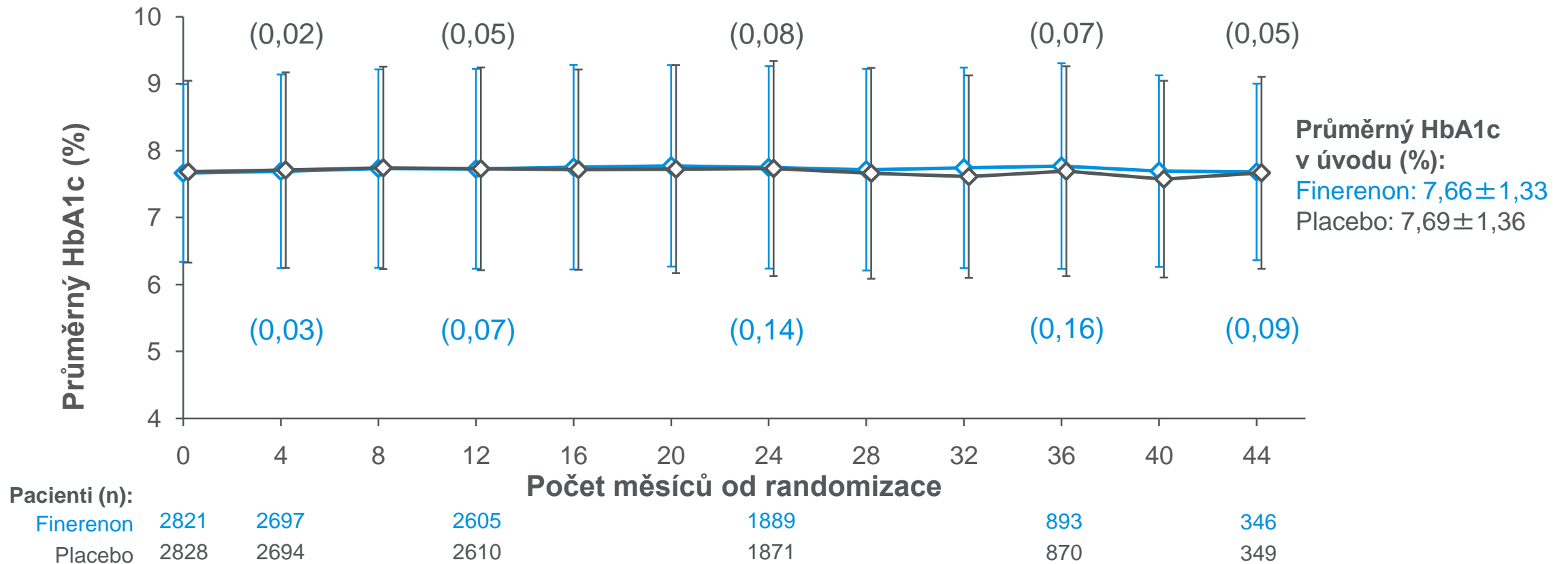
Rozdíl v průměrném SBP mezi skupinami činil -2,9 mmHg v měsíci 1 a -3,0 mmHg v měsíci 12[#]



Údaje v závorkách vyjadřují průměrnou změnu oproti úvodu; chybové úsečky vyjadřují směrodatnou odchylku

*Analýza souboru pro bezpečnost; #průměrná změna systolického krevního tlaku od úvodu do měsíce 1 a 12 činila -3,0, resp. -2,1 mmHg a -0,1, resp. 0,9 mmHg v případě placeba. SBP, systolický krevní tlak

Finerenon neměl žádný vliv na HbA1c



Údaje v závorkách vyjadřují průměrnou změnu oproti úvodu; chybové úsečky vyjadřují směrodatnou odchylku HbA1c, glykovaný hemoglobin

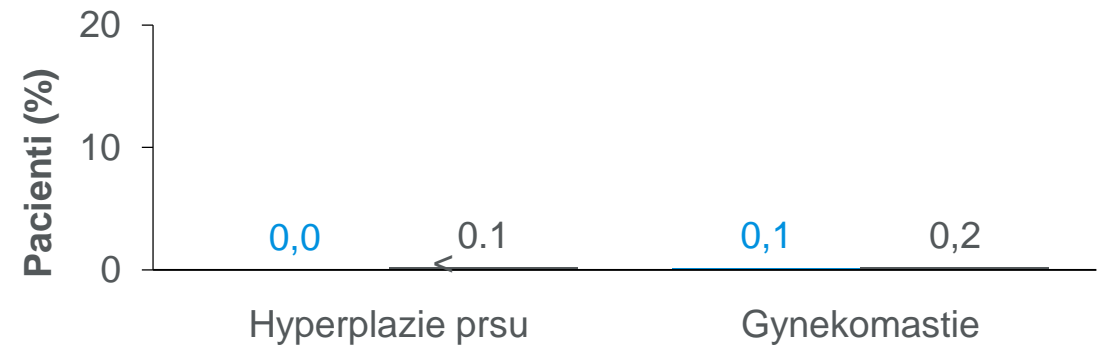
Finerenon vykazoval nízký vliv na SBP a žádné sexuální nežádoucí účinky. Došlo sice ke zvýšení hyperkalemie, klinický dopad byl ale nízký

Nízký vliv na systolický krevní tlak

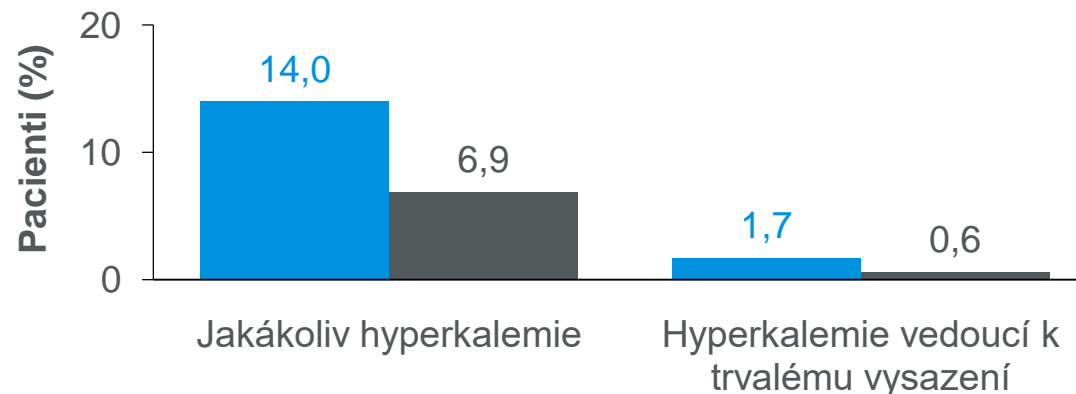


Změna průměrného SBP
s korekcí na placebo
-3,7 mmHg po 4
měsících

Žádné sexuální nežádoucí účinky



Zvýšení hyperkalemie s minimálním dopadem



Finerenon (n=6510)
Placebo (n=6489)

Profil bezpečnosti finerenonu byl u různých pacientů s KVO v anamnéze nebo bez něj konzistentní



- Finerenon byl **dobře snášen**
- Většina nežádoucích příhod byla **mírné až střední** intenzity, **bez ohledu na CVD v anamnéze**



- Finerenon vykazoval **nevýrazný vliv** na krevní tlak, **bez ohledu na KVO v anamnéze**



- **Bez ohledu na KVO v anamnéze** finerenon zvyšoval výskyt hyperkalemie, jeho **klinický dopad byl ale minimální**

Kerendia jako pilíř pro léčbu pacientů s CKD a DM2

**METABOLICKÁ
CESTA^{1,2}**

Metformin, SGLT2i

**HEMODYNAMICKÁ
CESTA^{1,2}**

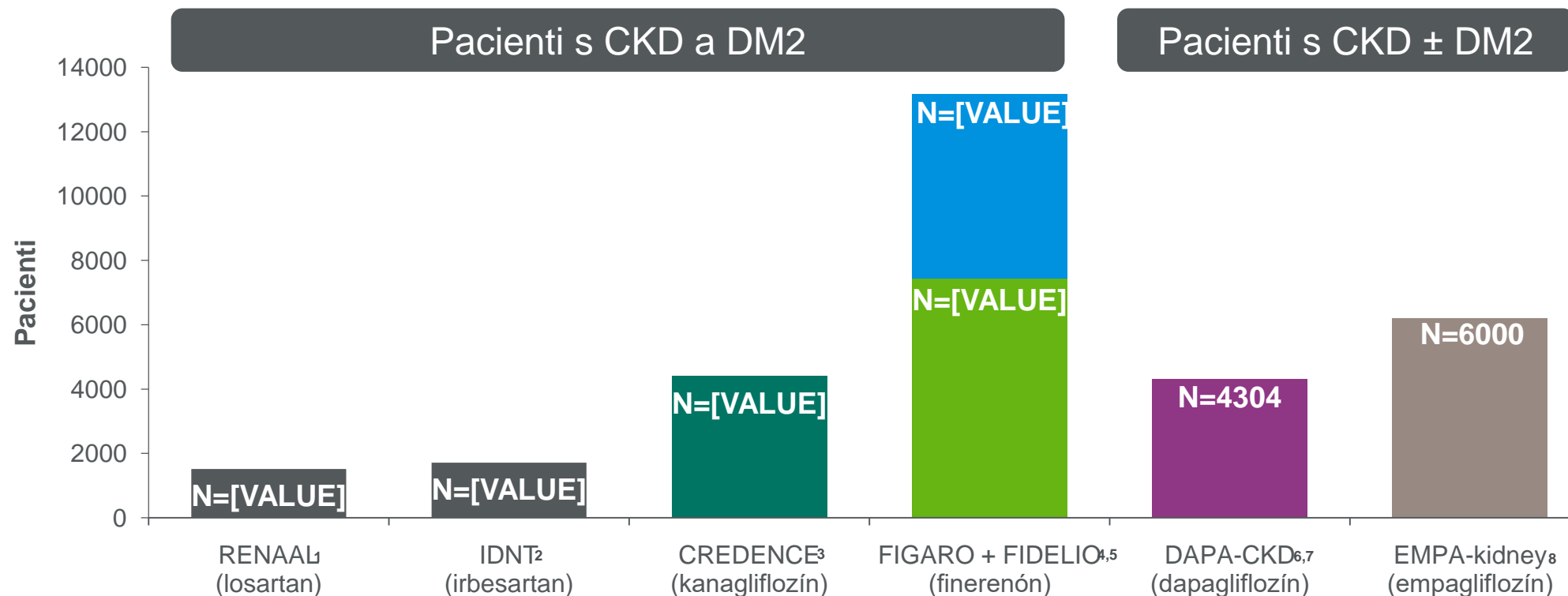
ACEi nebo ARB

Kerendia[®]
finerenone

**ZÁNĚT
A
FIBRÓZA^{3,4}**

nesteroidní MRA

Finerenon se sledoval v rámci doted' největšího programu s CKD a DM 2. typu¹⁻⁸



Klinické studie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD společně zahrnuli dostatečné množství pacientů na to, aby bylo možné rozsáhlé sledování účinku finerenonu na ledviny a KV výsledky v rámci celého spektra závažnosti CKD a DM2^{4,5}

CKD, chronické onemocnění ledvin; DM2, diabetes mellitus 2. typu

1. Brenner B, a kol. *N Engl J Med* 2001;345:861–869; 2. Lewis EJ, a kol. *N Engl J Med* 2001;345:851–860; 3. Perkovic V, a kol. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306;

4. Bakris GL, a kol. *Am J Nephrol* 2019;50:333–344; 5. Ruilope LM, a kol. *Am J Nephrol* 2019;50:345–356; 6. Heerspink HJL, a kol. *Nephrol Dialy Transplant* 2020;35:274–282;

7. AstraZeneca <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036150> [Datum prezretia: 24. júna 2020]; 8. Boehringer Ingelheim, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110> [Datum náhledu: 24. června 2020]

Program fáze III navázal na úspěšné projekty fáze II

Program fáze II (N=2347*)

ARTS¹ (N=458)

Pacienti s HFeEF
a CKD

Dobře tolerován při
**nižším výskytu
hyperkalemie**
vs. spironolakton

ARTS-DN² (N=823)

Pacienti s T2D
a CKD (albuminurie)

Míra **snížení albuminurie**
závislá na dávce, při
podobných nežádoucích
příhodách jako u placebo

ARTS-HF³ (N=1066)

Pacienti s HFrEF
a CKD a/nebo T2D

Dobrá snášenlivost při
srovnatelné bezpečnosti
jako eplerenon

Program fáze III (N=13,171) – dokončené studie



FIDELIO-DKD⁴

Snížení výskytu **selhání ledvin a progresse
onemocnění** pomocí finerenonu u pacientů s CKD
a T2D
(N=5734)



FIGARO-DKD⁵

Snížení výskytu **kardiovaskulární mortality a
morbidity** pomocí finerenonu u pacientů s CKD a
T2D
(N=7437)

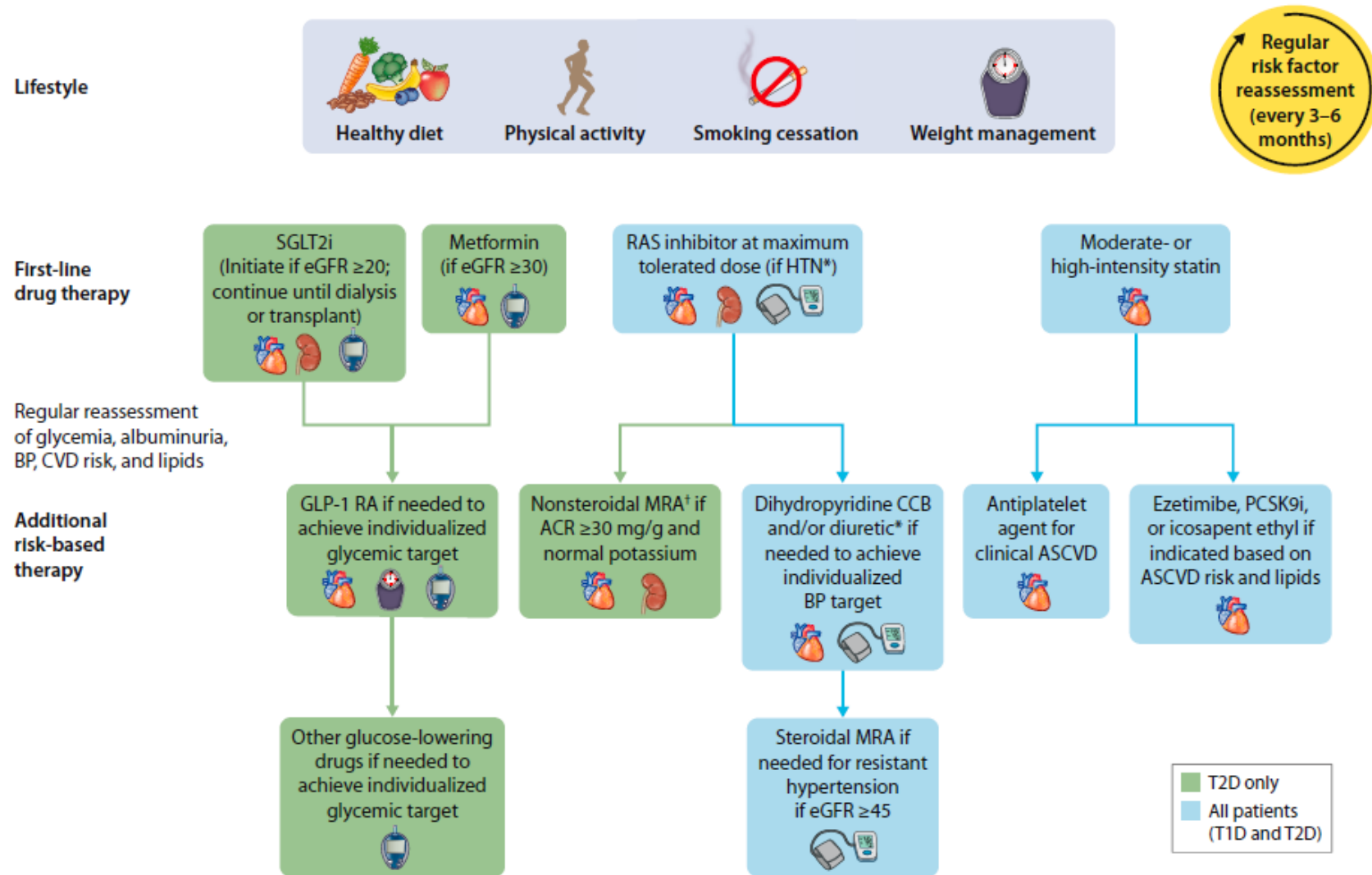
1. Pitt B, et al. *Eur Heart J* 2013;34:2453–2463; 2. Bakris GL, et al. *JAMA* 2015;314:884–894; 3. Filippatos G, et al. *Eur Heart J* 2016;37:2105–2114;
4. Bakris GL, et al. *Am J Nephrol* 2019;50:333–344; 5. Ruilope LM, et al. *Am J Nephrol* 2019;50:345–356

| Doporučení/konsenzus | | Třída doporučení |
|---|--|--------------------|
| 2022 KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes ¹ | Nesteroidní MRA s prokázaným přínosem pro ledviny a KV systém se doporučuje u pacientů s DM2, eGFR >25 ml/min/1,73 m ² , normální sérovou koncentrací draslíku a albuminurií (ACR >30 mg/g) navzdory maximální tolerované dávce inhibitoru RAS. | 2A |
| 2023 ADA American Diabetes Association ¹ | U pacientů s chronickým onemocněním ledvin a albuminurií, kteří mají zvýšené riziko KV příhod nebo progresu CKD se doporučuje nesteroidní antagonistu MRA, který v klinických studiích prokázal účinnost v redukci progresu CKD a KV udalostí. | A |
| 2022 AACE American Association of Clinical Endocrinology ² | Nesteroidní MRA (finerenon) s prokázaným přínosem pro ledviny a KV onemocnění se doporučuje osobám s DM2, eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m ² , normální sérovou koncentrací draslíku a albuminurií (ACR ≥ 30 mg/g) navzdory maximální tolerované dávce inhibitoru RAS. | A BEL 1 |
| 2022 Consensus ADA / KDIGO^{*,3} | Nesteroidní MRA s prokázaným přínosem pro ledviny a KV systém se doporučuje u pacientů s DM2, eGFR >25 ml/min/1,73 m ² , normální sérovou koncentrací draslíku a albuminurií (ACR >30 mg/g) navzdory maximální tolerované dávce inhibitoru RAS. | |
| 2023 ESC European Society of Cardiology ⁴ | Přidání finerenonu k léčbě ACEi nebo ARB je doporučeno u pacientů s DM2 a eGFR >60 ml/min/1,73 m ² s UACR ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) nebo eGFR 25-60 ml/min/1,73 m ² a UACR ≥3 mg/mmol (≥ 30 mg/g) k redukci výskytu kardiovaskulárních příhod a selhání ledvin. | 1A |

*Zatímco <10 % účastníků bylo léčeno SGLT2i nebo GLP-1RA, výsledky analýz subpopulace naznačují, že přínosy finerenonu byly podobné s a bez souběžné léčby SGLT2i nebo GLP-1 RA.

CKD, chronické onemocnění ledvin, DM2, diabetes mellitus 2. typu, eGFR, odhadovaná rychlost glomerulární filtrace, MRA, antagonistu mineralokortikoidního receptoru; SGLT-2i, inhibitor sodíkového-glukózoového kotransportéru typu 2, GLP-1RA, agonista receptorů GLP-1, ACR (UACR), poměr albumin/kreatinin v moči, RAS, renin angiotenzin aldosteronový systém; ACEi, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB, blokátor angiotenzinového receptoru (sartan)

KDIGO a ADA doporučení 2022 pro management CKD při T2DM



Hlavní aktualizace v ESC 2023 guidelines

ESC guidelines pro léčbu KV onemocnění u pacientů s diabetem 2023¹

CKD a diabetes

Doporučení stupně 1A IA

Finerenon se doporučuje spolu s ACEi nebo ARB u pacientů s T2D a eGFR >60 ml/min/1,73 m² s UACR ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) nebo eGFR 25–60 ml/min/1,73 m² a UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) ke snížení rizika KV příhod a selhání ledvin

2023 Focused Update 2021 ESC guidelines pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání²

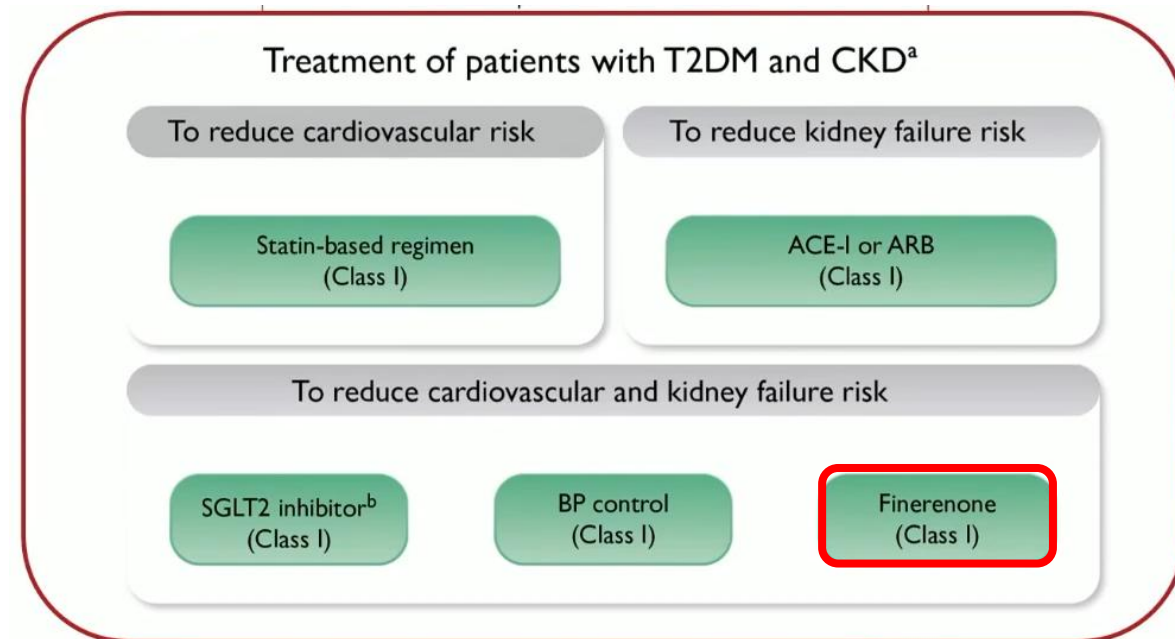
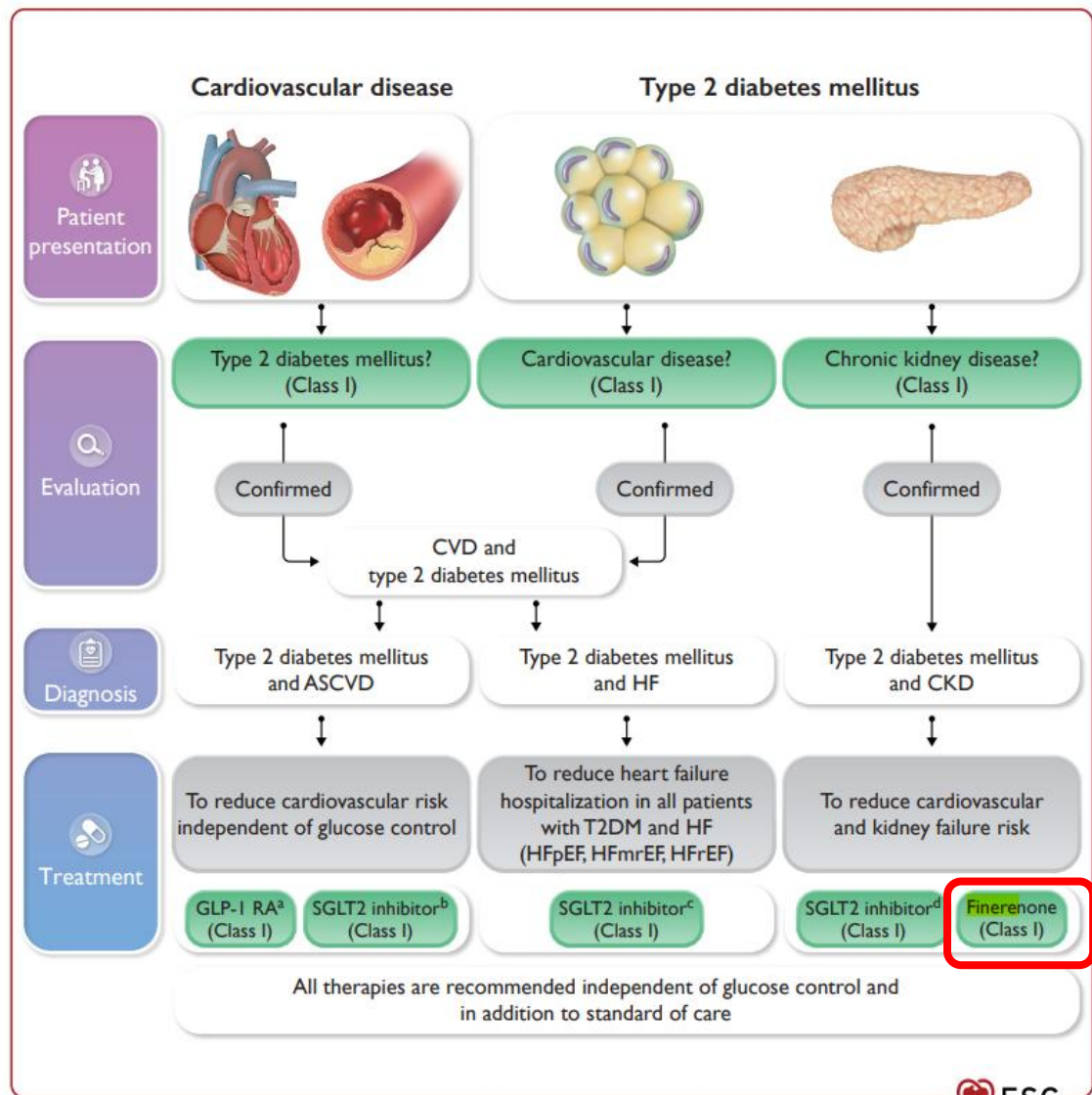
Doporučení pro prevenci srdečního selhání u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin

Doporučení stupně 1A IA

U pacientů s T2DM a CKD* se doporučuje finerenon ke snížení rizika hospitalizace z důvodu HF.

*CKD byla definována následovně: UACR 30–300 mg/g a diabetická retinopatie nebo eGFR 25–<75 ml/min/1,73 m² a poměr albuminu ke kreatininu v moči 300–5000 mg/g, ve studii FIDELIO-DKD3 a eGFR 25–90 ml/min/1,73 m² a poměr albuminu a kreatininu UACR 30 až <300 mg/g nebo eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² a UACR 300–5000 mg/g ve FIGARO-DKD⁴

ESC guidelines pro léčbu KV onemocnění u pacientů s diabetem 2023

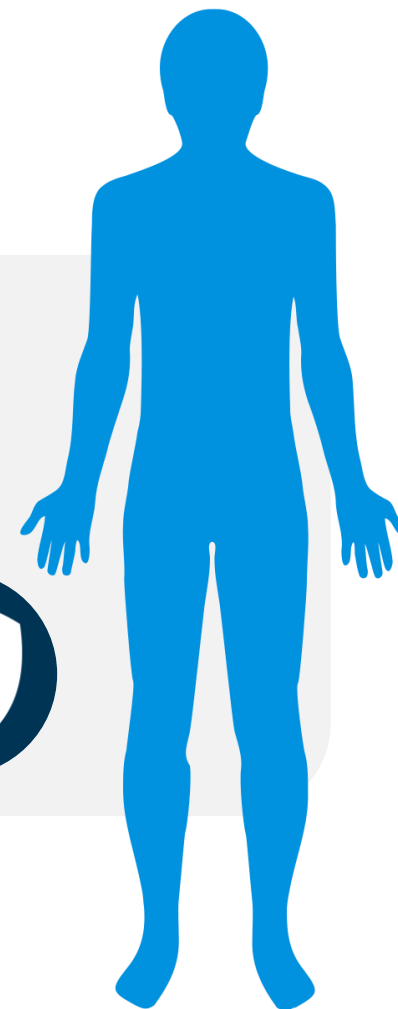


^a Léčba statiny snížila KV riziko u CKD, zatímco ACE-I nebo ARB snížili riziko selhání ledvin; Inhibitory SGLT2, kontrola BP a finerenon snižují jak KV riziko, tak riziko selhání ledvin. Inhibitory SGLT2, inhibitory RAS a finerenon jsou zvláště účinné při snižování rizika selhání ledvin, pokud je přítomna albuminurie [např. UACR ≥3 mg/mmol (30 mg/g); stadium A2 a A3]. ^bCanagliflozin, empagliflozin nebo dapagliflozin

Terapeutická indikace



Přípravek Kerendia[®] je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů.



Preskripční omezení: E/NEF, DIA, INT

Indikační omezení úhrady přípravku Kerendia[®] od 1. 9. 2023¹

P: 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 25 až méně než 60 ml/min/1,73m² a albuminurií (alespoň 33,9 g/mol, odpovídá 300 mg/g, kreatininu), kteří jsou**

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

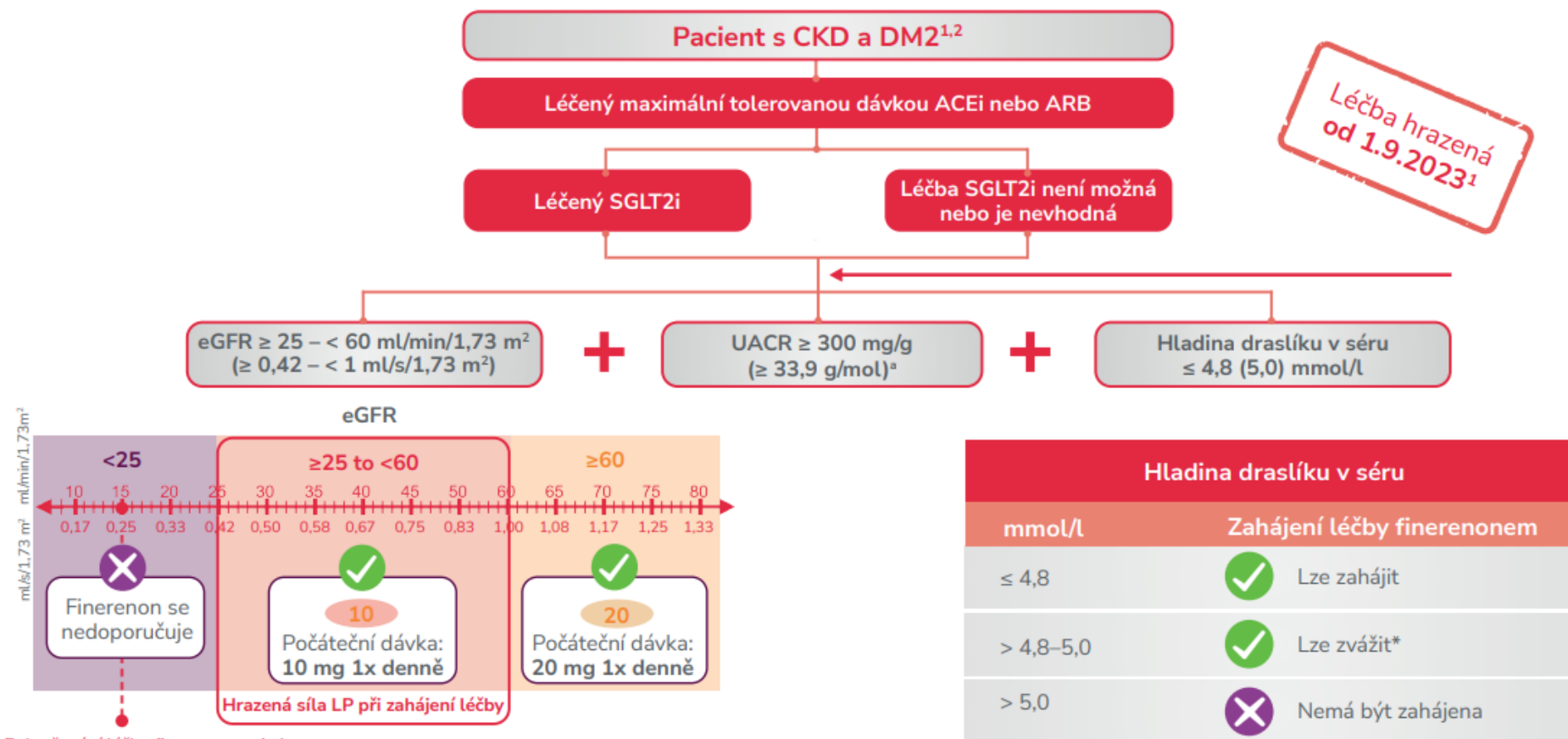
Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně 1 tableta denně. **Léčba finerenonem je hrazena do poklesu eGFR pod 15 ml/min/1,73m² nebo do transplantace ledviny.**

| SUKL kód | Lék | Doplněk názvu | Maximální úhrada ze zp | Doplatek pro pacienta |
|----------|----------|-----------------|------------------------|-----------------------|
| 0255475 | Kerendia | 10MG TBL FLM 28 | 1 580,95 Kč | 0 |
| 0255480 | Kerendia | 20MG TBL FLM 28 | 1 605,78 Kč | 0 |

P, vykazovací limit (indikační omezení úhrady)¹; E, preskripční omezení (Léčivý přípravek s tímto preskripčním omezením může předepsat k úhradě ze zdravotního pojištění pouze odborný lékař, který je uveden v preskripčním omezení a má s pojišťovnou uzavřenou smlouvu o poskytování této odborné zdravotní péče. Preskripci nemůže delegovat na jiného lékaře.)¹; NEF, nefrolog; DIA, diabetolog; INT, internista; zp, zdravotní pojištění

Profil pacienta vhodný na zahájení léčby finerenonem

(v souladu s indikačním omezením úhrady přípravku Kerendia®)



Léčba hrazená od 1.9.2023¹

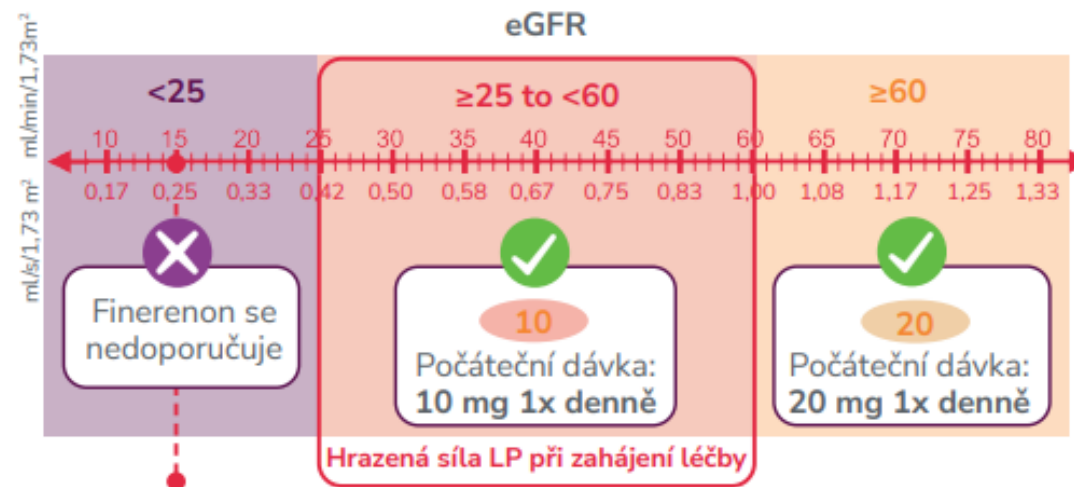
Pokračování léčby finerenonem je hrazeno do poklesu eGFR pod 15 ml/min/1,73m² nebo do transplantace ledviny.

* Zahájení léčby finerenonem lze zvážit při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů založeném na charakteristikách pacienta a hladinách draslíku v séru.
^a V registrační studii FIDELIO-DKD byli pacienti vybíráni na základě prokázané perzistentní albuminurie, UACR > 30 mg/g - 5 000 mg/g (3,39 g/mol - 565 g/mol).³
 CKD, chronické onemocnění ledvín; DM2, diabetes mellitus 2. typu; eGFR, odhadovaná rychlost glomerulární filtrace; UACR,(ACR), poměr albuminu ke kreatininu v moči; ACEi, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB, blokátor angiotenzinových receptorů; SGLT2i, inhibitory sodíko-glukozového kotransportéru typu 2; LP, léčivý přípravek
 Upraveno dle: 1. www.sukl.cz; 2. SPC přípravku Kerendia® , dostupné z: https://www.bayer.com/sites/default/files/Kerendia_SPC.pdf; 3. Bakris GL, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229.

Zahájení léčby

- Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba **stanovit hladinu draslíku v séru a eGFR.**

| Hladina draslíku v séru | |
|-------------------------|-----------------------------|
| mmol/l | Zahájení léčby |
| ≤4.8 | ✓ Lze zahájit |
| >4.8–5.0 | ✓ Lze zvážit zahájení* |
| >5.0 | ✗ Nedoporučuje se zahajovat |



V léčbě finerenonem lze pokračovat až do hladiny K⁺ v séru < 5,5 mmol/l

V léčbě finerenonem lze pokračovat až do eGFR 15 ml/min/1.73 m²













* Zahájení léčby finerenonem lze zvážit při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů založeném na charakteristikách pacienta a hladinách draslíku v séru. eGFR, odhadovaná rychlost glomerulární filtrace

Pokračování léčby a úprava dávky



- Hladina draslíku v séru a eGFR musí být znovu stanovena za 4 týdny po:
 - zahájení nebo
 - opětovném zahájení léčby finerenonem nebo
 - zvýšení dávky
- Poté je třeba kontrolovat sérovou hladinu draslíku v pravidelných intervalech a dále také v případě potřeby na základě charakteristik pacienta a hladin draslíku v séru.

Doporučená cílová a maximální dávka je 20 mg finerenonu 1x/d.

| Aktuální hladina draslíku (mmol/l) | Aktuální dávka finerenonu | |
|------------------------------------|---|--|
| | 10 mg 1x/d | 20 mg 1x/d |
| ≤4.8 |  →  Zvyšte dávku na 20 mg 1x/d* |  →  Ponechejte dávku 20 mg 1x/d |
| >4.8–5.5 |  →  Ponechejte dávku 10 mg 1x/d |  →  Ponechejte dávku 20 mg 1x/d |
| >5.5 |  →  Přerušete léčbu finerenonem. Zvažte opětovné zahájení léčby dávkou 10 mg jednou denně, pokud je hladina draslíku v séru ≤ 5,0 mmol/l. |  →  Přerušete léčbu finerenonem. Znovu zahajte léčbu dávkou 10 mg jednou denně, pokud je hladina draslíku v séru ≤ 5,0 mmol/l. |

Důležité informace při léčbě přípravkem Kerendia®¹

| Kontraindikace finerenonu | Pacienti s poruchou funkce ledvin: | Pacienti s poruchou funkce jater | Zvláštní upozornění a opatření pro použití |
|--|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4, jako je např.: intrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, kobicistat, klarithromycin, telitromycin a nefazodon• Addisonova nemoc• Hypersenzitivita na léčivou/ léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku | <p>Zahájení léčby:</p> <ul style="list-style-type: none">• eGFR \geq 25 ml/min/1,73m²: léčba finerenonem může být zahájena• eGFR $<$ 25 ml/min/1,73m²: léčba finerenonem nemá být zahájena <p>Pokračování léčby:</p> <ul style="list-style-type: none">• eGFR \geq 15 ml/min/1,73m²: může se pokračovat v léčbě finerenonem za předpokladu úpravy dávkování na základě hladiny draslíku v séru• Progrese do ESRD (eGFR $<$ 15 ml/min/1,73m²: léčba se má přerušit | <ul style="list-style-type: none">• Mírná porucha funkce jater: není nutná úprava počáteční dávky• Středně těžká porucha funkce jater: není nutná úprava počáteční dávky (má se zvážit další sledování hladiny draslíku v séru a přizpůsobit sledování charakteristikám pacienta)• Těžká porucha funkce jater: léčba finerenonem nemá být zahájena | <ul style="list-style-type: none">• Finerenon se nemá podávat souběžně s:<ul style="list-style-type: none">» diuretiky šetřícími draslík (např. amilorid, triamterén)» jinými MRA, (napr. eplerenon, esaxerenon, spironolakton, kanrenon)• Finerenon má být používán s opatrností a hladiny draslíku v séru se mají sledovat při souběžném užívání s:<ul style="list-style-type: none">» doplňky draslíku» trimetoprimem nebo trimetoprimem/ sulfamethoxazolem (může být potřebné dočasné přerušování léčby finerenonem)• Souběžně s léčbou finerenonem se nemá konzumovat grapefruit nebo grapefruitový džus, protože se předpokládá, že grapefruit zvyšuje plazmatické koncentrace finerenonu v důsledku inhibice CYP3A4• Souběžné užívání finerenonu se nedoporučuje se silnými a středně silnými induktory CYP3A4 |

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU KERENDIA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: Kerendia 10 mg potahované tablety, Kerendia 20 mg potahované tablety

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje finerenonum 10 mg nebo 20 mg.

Indikace: Přípravek Kerendia je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů. Pro výsledky studie s ohledem na ledvinové a kardiovaskulární příhody viz bod 5.1.

Dávkování a způsob podání: Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). U pacientů s hodnotou eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 20 mg jednou denně; s hodnotou eGFR ≥ 25 až < 60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 10 mg jednou denně. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně. Pokud je hladina draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l, lze zahájit léčbu finerenonem, při hladině draslíku v séru $> 4,8$ až 5,0 mmol/l, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů. Léčba finerenonem nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru $> 5,0$ mmol/l, u pacientů s eGFR < 25 ml/min/1,73 m² a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s hodnotou eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² může léčba finerenonem pokračovat za předpokladu úpravy dávkování založené na hladině draslíku v séru. Pokud je hladina draslíku v séru $> 5,5$ mmol/l, léčbu finerenonem je nutno přerušit. Jakmile je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/l, lze opět zahájit léčbu finerenonem v dávce 10 mg jednou denně. Vynechanou dávku je třeba užít, jakmile si to pacient uvědomí, ale pouze ve stejný den. Pacient nemá užít 2 dávky, aby nahradil vynechanou dávku. Zvláštní populace viz SPC. Tablety lze zapít sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se nemají užívat s grapefruitem nebo grapefruitovým džusem.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 (jako je např. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, kobicistat, klarithromycin, telitromycin, nefazodon), Addisonova nemoc.

Zvláštní upozornění a opatření: U pacientů léčených finerenonem byla pozorována hyperkalémie. Rizikové faktory zahrnují nízkou eGFR, vyšší hladinu draslíku v séru a předchozí epizody hyperkalémie. U těchto pacientů je třeba zvážit častější sledování. Hladina draslíku v séru a eGFR musí být u všech pacientů stanovena znovu za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem nebo zvýšení dávky finerenonu. Vzhledem k omezeným klinickým údajům má být léčba finerenonem přerušena u pacientů, jejichž onemocnění ledvin pokročilo do konečného stadia (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²). Přípravek Kerendia obsahuje laktózu.

Fertilita, těhotenství a kojení: Finerenon se během těhotenství nemá podávat bez pečlivého posouzení prospěšnosti léčby pro matku a rizika pro plod. Jestliže žena během užívání finerenonu otěhotní, má být informována o možných rizicích pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem používaly účinnou antikoncepci. Ženy mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem nekojily.

Interakce: Finerenon se nemá podávat souběžně s kalium šetřícími diuretiky, s jinými antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) a se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Finerenon má být používán s opatrností a je nutné sledovat hladinu draslíku v séru, pokud je užíván souběžně s doplňky, které obsahují draslík, trimethoprimem nebo trimethoprimem/sulfamethoxazolem, se středně silnými a slabými inhibitory CYP3A4 a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater.

Nežádoucí účinky: velmi časté: hyperkalémie, časté: hyponatrémie, hypotenze, svědění, pokles glomerulární filtrace, méně časté: pokles hemoglobinu.

Podmínky uchovávání: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Držitel rozhodnutí o registraci: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo

Registrační číslo: EU/1/21/1616/001-005 (Kerendia 10 mg potahované tablety), EU/1/21/1616/006-010 (Kerendia 20 mg potahované tablety)

Datum poslední revize textu: 6.2.2023.

Výdej přípravků Kerendia 10 mg a 20 mg potahované tablety je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.** Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

Děkuji za pozornost