

# Pacient s diabetes mellitus 2. typu hemodynamicky a metabolicky stabilizovaný, napriek liečbe progresia chronickej choroby obličiek postupuje. Aké máme ďalšie možnosti? Kazuistika

The patient with type 2 diabetes is hemodynamically and metabolically stable, despite treatment, the progression of chronic kidney disease proceeds. What other options do we have? A case report

Zbynek Schroner

Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

## Súhrn

Kazuistika opisuje pacienta, ktorý je hemodynamicky a metabolicky stabilizovaný, no napriek liečbe progresia chronickej choroby obličiek (Chronic Kidney Disease – CKD) postupuje. Blokovanie nadmernej aktivácie mineralokortikoidného receptora (MR) selektívnym nesteroidným antagonistom MR finerenónom môže spomaliť progresiu CKD sprostredkovanú zápalovými a fibrotickými mechanizmami, ktoré súčasné terapie väčšinou neriešia, a tým ovplyvníme tretí faktor progresie CKD a diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Od 1. 4. 2023 na Slovensku hrazená liečba finerenónom sa môže indikovať dospelým pacientom na liečbu CKD s eGFR  $\geq 25$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $\geq 0,42$  až  $< 1$  ml/s/1,73 m<sup>2</sup>) a s albuminúriou UACR  $\geq 30$  až  $\leq 5\,000$  mg/g ( $\geq 3$  až  $\leq 500$  mg/mmol) spojenej s DM2T, ktorí sú liečení maximálnou tolerovanou dávkou ACEi alebo ARB.

**Kľúčové slová:** chronická obličková choroba – diabetes mellitus 2. typu – finerenón

## Summary

The case report describes a patient, which is hemodynamically and metabolically stable, despite treatment, the progression of CKD proceeds. Blocking of increased the mineralocorticoid receptor (MR) by selective, nonsteroidal MR antagonist – finerenone can slow down the progression of CKD, mediating by inflammation and fibrotic mechanisms, which current therapies do not solve, and by that, we can influence the third factor of progression of CKD and type 2 diabetes mellitus (T2DM). From 1<sup>st</sup> April 2023 in Slovakia finerenone reimbursed therapy is indicated to adult patients for the treatment of CKD with eGFR  $\geq 25$ - $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $\geq 0,42$ - $< 1$  ml/s/1,73 m<sup>2</sup>) and with albuminuria UACR  $\geq 30$ - $\leq 5\,000$  mg/g ( $\geq 3$ - $\leq 500$  mg/mmol) associated with T2DM, which are treated with a maximally tolerated dose of ACEi or ARB.

**Key words:** chronic kidney disease – type 2 diabetes mellitus – finerenone

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 17. 3. 2023

Prijaté po recenzii | Accepted 6. 4. 2023

## Kazuistika

### Anamnéza pacienta, priebeh ochorenia a jeho doterajší manažment

Jedná sa t.č. o 69-ročnú ženu s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s diagnózou stanovenou vo februári 2008. Pacientka je už dôchodkyňa, predtým pracovala ako učiteľka, má pozitívnu rodinnú anamnézu: matka mala DM2T.

### Chronické komplikácie diabetes mellitus 2. typu mikrovaskulárne

- diabetická polyneuropatia dolných končatín, senzitivne motorická (od roku 2010)
- diabetická retinopatia neproliferatívna (od roku 2011)
- chronická choroba obličiek (Chronic Kidney Disease – CKD) – KDIGO G3bA2 kombinovanej genézy (diabetická nefropatia, vaskulárna nefroskleróza)

### makrovaskulárne (KVO asociované s DM2T)

- ischemická choroba srdca (ICHS): od roku 2007
- chronické srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou (CHHFpEF) 52 %, New York Heart Association (NYHA) II

### Významné sprievodné ochorenia

- artériová hypertenzia: od roku 2000
- hyperlipoproteinémia (HLP) kombinovaný typ: od roku 2000
- ortopedické diagnózy: približne od roku 1998

### Klinické, laboratórne údaje (február 2023)

- glykovaný hemoglobín ( $HbA_{1c}$ ): 7,2 % (DCCT – The Diabetes Control and Complications Trial)
- glykémia na lačno (GNL): 6,9 mmol/l
- postprandiálna glykémia (PPG): 10,2 mmol/l
- index telesnej hmotnosti (BMI): 28 kg/m<sup>2</sup>
- hmotnosť: 71 kg
- obvod pása: 87 cm
- tlak krvi (TK): 125/80 mm Hg
- celkový cholesterol: 4,9 mmol/l | lipoproteín s nízkou hustotou (LDL-C): 1,5 mmol/l | lipoproteín s vysokou hustotou (HDL-C): 1,1 mmol/l | triacylglyceroly (Tg): 1,5 mmol/l
- odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR): 42 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> | albuminúria (pomer albumínu a kreatinínu v moči – UACR): 24 mg/mmol
- hepatálne parametre v norme
- krvný obraz v norme
- klinicky kardiopulmonálne kompenzovaná

## Ako sa dá ovplyvniť progresia CKD pri DM2T?

- diétna a režimové opatrenia (diéta s obmedzením bielkovín, pravidelná fyzická aktivita – pravidelné prechádzky)
- kontrola glykémie (konvenčný inzulínový režim 2-krát denne koformulácia inzulínu degludek a inzulínu aspartát, metformín v redukovanej dávke, inhibítor sodíko-glukózového kotransportéra 2 – SGLT2i)
- liečba artériovej hypertenzie (ACEi – inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu, diuretikum, selektívny betablokátor), ischemickej choroby srdca a chronického srdcového zlyhávanie
- liečba dyslipoproteinémie (kombinácia statín, ezetimib)

## Aké máme ďalšie možnosti zníženia progresie CKD u danej pacientky s DM2T?

Progresia CKD a DM2T je riadená kombinovaným účinkom metabolických, hemodynamických, zápalových a fibrotických faktorov. Je tiež spojená so zvýšením kardiovaskulárneho (KV) rizika. Súčasné terapie u pacientov s CKD a DM2T sa zameriavali hlavne na hemodynamické a metabolické faktory. Nadmerná aktivácia mineralokortikoidných receptorov (MR) prispieva k zápalu a fibróze a je potenciálnym cieľom liečby. Blokovanie nadmernej aktivácie MR selektívnym nesteroidným antagonistom MR finerenónom môže spomaliť progresiu CKD sprostredkovanú zápalovými a fibrotickými mechanizmami, ktoré súčasné terapie väčšinou neriešia, a tým ovplyvníme tretí faktor progresie CKD a DM2T [1–8]. S finerenónom boli uskutočnené viaceré štúdie fázy II aj III [9–14]. FIDELITY je predšpecifikovaná metaanalýza dát zo štúdií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD [12–14]. Boli analyzované dáta u 13 026 pacientov. Pacienti mali široké spektrum kategórií CKD s priemernou eGFR 58 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a mediánom UACR 515 mg/g na začiatku sledovania. 99 % pacientov bolo liečených maximálne tolerovanými dávkami inhibítora renín angiotenzínového systému (RAS). Adherencia k liečbe bola vysoká (~ 92 % v ramenách s finerenónom aj s placebo). Finerenón podľa údajov analýzy FIDELITY viedol k 14 % zníženiu rizika morbidity a mortality pre KV-príčiny (HR = 0,86; 95% CI 0,78–0,95; p = 0,0018), zároveň štatisticky významne o 23 % znížil aj riziko progresie CKD (HR = 0,77; 95 % CI 0,67–0,88; p = 0,0002) v porovnaní s placebo. Výsledky metaanalýzy FIDELITY potvrdili, že finerenón je účinný v kardiovaskulárnej a renálnej prevencii u pacientov s CKD v štádiách 1–4 a s DM2T [14].

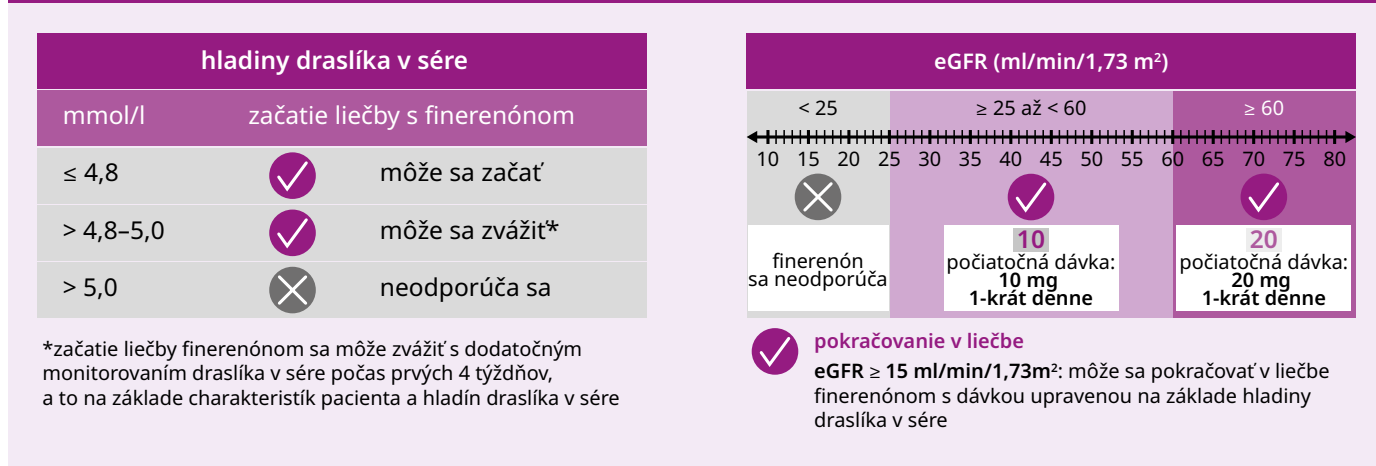
## Záver pre klinickú prax

Finerenón predstavuje ďalšiu možnosť liečby pacientov s CKD (s albuminúriou) a DM2T, teda aj u pacientov, u ktorých doterajšie možnosti liečby boli obmedzené. Finerenón rozširuje naše portfólio liečby pacienta

s CKD a DM2T a poskytuje tiež významný kardioprotektívny a renoprotektívny účinok.

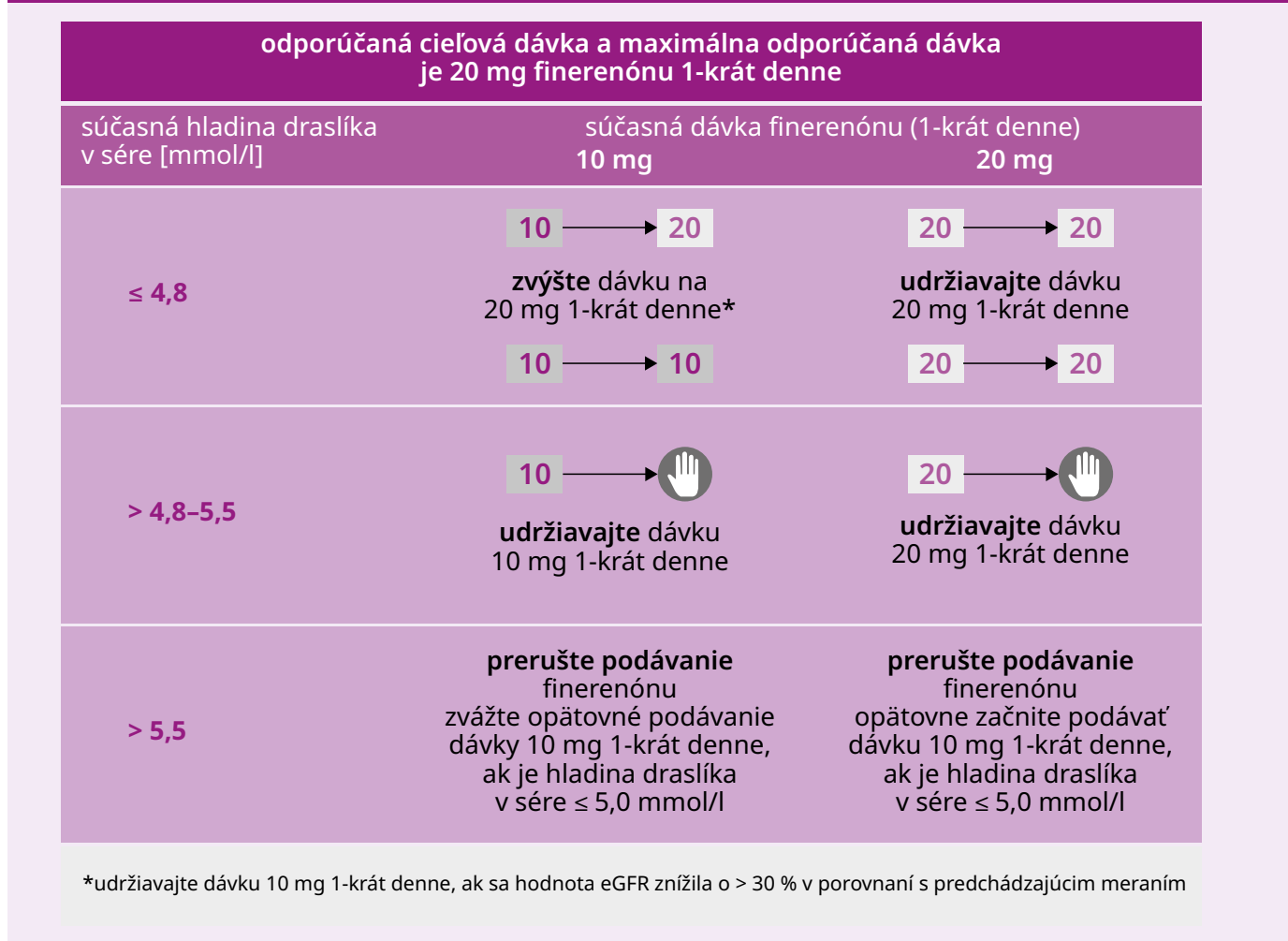
Finerenón je zahrnutý aj v najnovších odporúčanách Americkej diabetologickej asociácie (ADA) [15], Americkej asociácie klinickej endokrinológie (AAE) [16],

**Obr. 1 | Zahájenie liečby finerenómom. Upravené podľa [19]**



eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate/odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie

**Obr. 2 | Pokračovanie v liečbe finerenómom a úprava dávky. Upravené podľa [19]**



eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate/odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie

konsenze ADA/KDIGO [17], ako aj v odporúčaníach Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), [18]. KDIGO 2022 odporúčajú finerenón s preukázaným prínosom pre obličky a KVO pre pacientov s DM2T, eGFR  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, s normálnou koncentráciou draslíka v sére a albuminúriou ( $\geq 30$  mg/g |  $\geq 3$  mg/mmol) pretrvávajúcou napriek maximálnej tolerovanej dávke inhibítora RAS [18]. Európska lieková agentúra (EMA) schválila terapeutickú indikáciu pre finerenón u dospelých pacientov na liečbu CKD (s albuminúriou) spojenej s DM2T [19]. Od 1. 4. 2023 na Slovensku hrazená liečba finerenómom sa môže indikovať dospelým pacientom na liečbu CKD s eGFR  $\geq 25$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $\geq 0,42$  až  $< 1$  ml/s/1,73 m<sup>2</sup>) a s albuminúriou UACR  $\geq 30$  až  $\leq 5\,000$  mg/g ( $\geq 3$ – $\leq 500$  mg/mmol) spojenej s DM2T, ktorí sú liečení maximálnou tolerovanou dávkou ACEi alebo ARB. Preskripčné obmedzenie: DIA (diabetológ); INT (internista); KAR (kardiológ); NEF (nefrológ); GER (geriater) [20]. Na stanovenie toho, či je možné začať liečbu finerenómom, sa musia zmerať hladiny draslíka v sére a eGFR. Ak je hladina draslíka v sére  $\leq 4,8$  mmol/l, liečba finerenómom sa môže začať, ak je  $> 4,8$  až  $5,0$  mmol/l, liečba sa môže zväziť, ak je však  $> 5,0$  mmol/l, vtedy sa finerenón neodporúča. Odporúčaná počiatočná dávka finerenónu vychádza z hodnoty eGFR. Ak je v rozmedzí  $\geq 25$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, je odporúčaná počiatočná dávka 10 mg 1-krát denne (obr. 1).

Hladiny draslíka v sére a eGFR sa musia znovu zmerať 4 týždne po začatí liečby, opätovnom začatí liečby a zvýšení dávky. Potom sa majú hladiny draslíka v sére pravidelne a podľa potreby znovu merať, a to na základe charakteristík pacienta a hladín draslíka v sére. Ak sú hladiny draslíka v sére po 4 týždňoch po začatí liečby  $\leq 4,8$  mmol/l, a ak sa hodnota eGFR neznížila o  $> 30\%$  v porovnaní s predchádzajúcim meraním zvýšime dávku finerenónu na 20 mg 1-krát denne (obr. 2). Ak sú hodnoty draslíka  $> 4,8$ – $5,5$  mmol/l, vtedy udržujeme dávku finerenónu 10 mg 1-krát denne. Ak sú však hodnoty draslíka v sére  $> 5,5$  mmol/l, vtedy je nutné prerušiť podávanie finerenónu [19].

Spolupráca diabetológa s nefrológom je v prevencii a liečbe CKD pri diabete veľmi dôležitá. Výhodou je, že diabetológ môže odporučiť liečbu finerenómom už v iníciaálnom štádiu CKD (s mikroalbuminúriou), takže môže veľmi skoro oddialiť progresiu CKD u pacienta s DM2T.

Článok bol podporený spoločnosťou Bayer (číslo schválenia: PP-KER-SK-0089-1, 03/2023).

## Literatúra

1. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR et al. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clin J Am Soc Nephrol 2017;

12(12): 2032–2045. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11491116>.

2. Buonaferri M, Bonnard B, Jaisse F et al. Mineralocorticoid receptor and cardiovascular disease. Am J Hypertension 2018; 31(11): 1165–1174. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpy120>.

3. Kolkhof P, Jaisse F, Kim SY et al. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiorenal disease. Comparison at bench and bedside. Handb Exp Pharmacol 2017; 243: 271–305. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/164\_2016\_76>.

4. Bauersachs J, Jaisse F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal disease. Hypertension 2015; 65(2): 257–263. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04488>.

5. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. Compr Physiol 2014; 4(3): 965–994. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c130044>.

6. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. Nat Rev Nephrol 2013; 9(8): 459–469. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2013.110>.

7. Biwer LA, Wallingford MC, Jaffe IZ. Vascular mineralocorticoid receptor: evolutionary mediator of wound healing turned harmful by our modern lifestyle. Am J Hypertension 2019; 32(2): 123–134. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpy158>.

8. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisse F et al. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. Kidney Int 2019; 96(2): 302–319. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.030>.

9. Pitt B, Kober L, Ponikowski P et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. Eur Heart J 2013; 34(31): 2453–2463. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs187>.

10. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2015; 314(9): 884–894. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.10081>.

11. Filippatos G, Anker SD, Böhm M et al. A randomized controlled study of finerenone vs eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. Eur Heart J 2016; 37(27): 2105–2114. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw132>.

12. 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(23): 2219–2229. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.

13. 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(24): 2252–2263. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.

14. 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; 43(6): 474–484. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>. Erratum in Corrigendum to: Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. [No authors listed]. Eur Heart J 2022; 43(20): 1989. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab886>.

15. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl 1): S175–S184. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc22-S011>. Erratum in Erratum. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl 1): S175–S184. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care 2022; 45(3): 758.

Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc22-er03>>. Addendum. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1): S175-S184. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2022; 45(9): 2182–2184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc22-ad08a>>.

**16.** 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; 28(10): 923–1049. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>>. Erratum in Corrigendum regarding American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2022 Update. [No authors listed]. *Endocr Pract* 2023; 29(1): 80–81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.12.005>>.

**17.** de Boer IH, Khunti K, Sadosky 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; 45(12): 3075–3090. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci22-0027>>.

**18.** Rossing P, Caramori ML, Chan JC 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(5): 990–999. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.013>>.

**19.** Kerendia 10 mg/Kerendia 20 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné z WWW: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_sk.pdf)>.

**20.** Zoznam kategorizovaných liekov 1. 4. 2023 – 30. 4. 2023. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202304>>.