

Finerenon s empagliflozinem u chronického onemocnění ledvin a diabetu 2. typu

Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, et al.; CONFIDENCE Investigators. Finerenone with Empagliflozin in Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes.

N Engl J Med 2025;393:533–543.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetes – empagliflozin – finerenon – chronické onemocnění ledvin – studie CONFIDENCE

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2) a finerenon mají důkazy o prospěšnosti u pacientů s onemocněním ledvin a diabetem 2. typu (DM2). Nebylo však zatím prokázáno, jestli je jejich kombinace prospěšná a bezpečná. Studie CONFIDENCE (Combination Effect of Finerenone and Empagliflozin in Participants with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Using a Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio Endpoint = Kombinovaný účinek finerenonu a empagliflozinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu na poměr albumin/kreatinin v moči – NCT05254002) zařadila pacienty starší 18 let s chronickým onemocněním ledvin (CKD) s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 30–90 ml/min/1,73 m² (0,5–1,5 ml/s/1,73 m²), albuminurií 100–5 000 mg/g (11,3–565 mg/mmol) a diabetem 2. typu, kteří již užívali inhibitor renin-angiotenzinového systému. Cílem studie bylo testovat hypotézu, že kombinace finerenonu a empagliflozinu sníží poměr albumin/kreatinin (ACR) více než každý z těchto léků samostatně. Studie byla sponzorována společností Bayer.

Uspořádání studie a úvodní charakteristiky pacientů byly již publikovány samostatně.^{1,2} Kromě výše zmíněných kritérií ohledně renální funkce museli mít pacienti hodnotu glykosylovaného hemoglobinu < 11 % (97 mmol/mol). Dále měli v době screeningu déle než měsíc užívat maximální tolerovanou dávku inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo sartanu, ale ne jejich kombinaci.

Vylučovacími kritérii byly diagnóza diabetu 1. typu, jaterní insuficience, krevní tlak vyšší než 160/100 mm Hg nebo systolický tlak nižší než 90 mm Hg a koncentrace draslíku v séru 4,8 mmol/l a vyšší. Dále byli vyřazeni pacienti s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí s perzistentními symptomy a jedinci, kteří prodělali

mozkovou příhodu nebo infarkt méně než 90 dnů před screeningovou návštěvou nebo byli v tomto časovém intervalu hospitalizováni pro zhoršení srdečního selhání. Pacienti nesměli v posledních osmi týdnech před screeningem užívat finerenon, inhibitory SGLT2 nebo inhibitory SGLT1/SGLT2, antagonisty mineralokortikoidních receptorů, inhibitory reninu, doplňky draslíku, diuretika šetřící draslík, vazače draslíku nebo kombinované inhibitory receptoru pro angiotenzin II a neprilysin, které nemohly být vysazeny osm týdnů před screeningem a po celou dobu studie. Léčba agonistou receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1 RA) byla povolena, pokud šlo o stabilní dávku čtyři týdny před screeningem. V průběhu studie bylo povoleno tuto dávku snížit, ale ne zvýšit nebo GLP-1 RA nově nasadit.

Podle protokolu absolvovali pacienti screeningovou návštěvu, randomizační návštěvu, dále kontrolu po 14, 30, 90 a 180 dnech od randomizace. Podávání studijních léků bylo ukončeno 180. den od randomizace a poslední návštěva následovala 30 dnů po vysazení léků. Screeningový poměr albumin/kreatinin v moči se hodnotil jako průměr ze tří ranních výsledků, při dalších návštěvách už se používal průměr ze dvou měření. Při každé návštěvě se vyšetřovala koncentrace draslíku v séru, hodnota kreatininu a měřil se krevní tlak v ordinaci. Z kreatininu se počítala eGFR podle vzorce Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 2009 s modifikací pro japonské pacienty (vynásobeno koeficientem 0,813).³

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k podávání finerenonu 10 nebo 20 mg + empagliflozinové placebo, empagliflozinu 10 mg/den + finerenonové placebo nebo k léčbě kombinací těchto léků. Finerenon byl podáván v dávce 20 mg/den u pacientů s eGFR 60 ml/min/1,73 m² a vyšší a v dávce 10 mg/den u pacientů s eGFR pod touto hranicí.

Primárním výsledným parametrem byla relativní změna logaritmické transformace poměru albumin/kreatinin ve 180 dnech v poměru k základní hodnotě. Sekundární výsledné parametry zahrnovaly změnu mezi koncem léčby a 30 dny po vysazení, změnu mezi úvodní hodnotou a hodnotou naměřenou 30 dnů po vysazení léčby a relativní snížení albuminurie podle prespecifikovaných hranic (více než 30 %, více než 40 % nebo více než 50 % ve 180 dnech). Bezpečnostní výsledky zahrnovaly změnu glomerulární filtrace od základní hodnoty do dne 30 a její reverzibilitu po vysazení léčby, akutní poškození ledvin, hyperkalemii, změnu koncentrace draslíku ve srovnání s úvodní, symptomatickou hypotenzi, ketoacidózu, těžkou hypoglykemií a genitální mykotické infekce. Plánované podskupiny byly členěny podle zeměpisné oblasti (Asie, Evropa, Severní Amerika), eGFR při randomizaci, ACR při randomizaci, anamnézy aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění, koncentrace kreatininu v séru, systolického krevního tlaku, pohlaví a věku.

Screening proběhl od 23. 6. 2022 do 14. 8. 2024. Z 1 664 pacientů bylo po screeningové návštěvě randomizováno 818 jedinců. Poslední studijní návštěva se uskutečnila 14. 3. 2025. Čtyři pacienti byli randomizováni chybně a nedostali ani jednu dávku léku. Čtrnáct pacientů z jednoho centra bylo vyloučeno pro porušení protokolu v jiné studii.

Celkem 269 pacientů bylo randomizováno k léčbě kombinací léků, 264 k léčbě finerenonem a 267 k terapii empagliflozinem. Průměrná eGFR byla $54,2 \pm 17,1$ ml/min/1,73 m², medián ACR 579 mg/g (65,43 mg/mmol) (mezikvartilový rozsah 292–1 092 mg/mmol, 33–123,4 mg/mmol). Průměrný věk dosahoval $66,5 \pm 10,3$ roku a 198 (24,8 %) zařazených tvořily ženy.

Kombinace léků snížila ACR na 0,48 (95% interval spolehlivosti [CI] 0,44–0,54) ve skupině s kombinací léků, 0,68 (95% CI 0,61–0,76) ve skupině s finerenonem a 0,71 (95% CI 0,64–0,79) ve skupině s empagliflozinem. Třicet dnů od vysazení léčby kombinací přetrvával pokles ACR alespoň o 30 % téměř u poloviny pacientů, zatímco ve skupině s finerenonem to bylo u 30,4 % a ve skupině s empagliflozinem u 39,7 % pacientů. V kombinované skupině se zvýšila koncentrace draslíku o 0,27 mmol/l (95% CI 0,22–0,32), ve skupině s finerenonem samotným o 0,19 mmol/l (95% CI 0,14–0,24) a ve skupině empagliflozinu nedošlo ke změně. Hyperkalemie (více než

5,5 mmol/l nebo $> 5,5$ a $\leq 6,0$ mmol/l při kombinované terapii) byla přibližně o 15–20 % nižší než při podávání finerenonu samotného. Kalemie více než 6 mmol/l se ve skupině s kombinací i ve skupině s finerenonem vyskytla u 12 (4,6 %) pacientů, ve skupině s empagliflozinem u 7 (3,9 %) pacientů.

Třicet dnů od vysazení léků se draslík vrátil na původní hodnoty. Pokles glomerulární filtrace po nasazení medikace nastal u všech skupin a po 30 dnech od vysazení se vrátil k původním hodnotám. V kombinované skupině také poklesl systolický tlak o 7,4 mm Hg oproti vstupním hodnotám, monoterapie vedly k poklesu zhruba polovičnímu a tlak se vrátil zpět po vysazení medikace. Hodnota glykosylovaného hemoglobinu se v průběhu studie prakticky nezměnila.

Množství závažných nežádoucích příhod bylo ve všech skupinách srovnatelné. Pokles glomerulární filtrace o více než 30 % nastal u 6,3 % pacientů v kombinované skupině, u 3,8 % pacientů ve skupině s finerenonem a u 1,1 % pacientů ve skupině s empagliflozinem. K akutnímu poškození ledvin (AKI) došlo u pěti pacientů v kombinované skupině a u tří ve skupině s finerenonem. Genitální infekce se vyskytly u čtyř pacientů v kombinované skupině a ve skupině s empagliflozinem, v každé z těchto dvou skupin bylo po jednom případě pyelonefritidy/urosepsy.

Autoři uzavírají, že kombinace finerenonu s empagliflozinem má aditivní účinek na pokles ACR a většina tohoto účinku je patrná už po 30 dnech od zahájení léčby. To by mohlo vést ke zlepšení prognózy pacientů s onemocněním ledvin. Současné nasazení léčiv by mohlo zlepšit rychlost dosažení poklesu proteinurie na rozdíl od jejich postupného přidávání. Kombinace je zároveň bezpečná.

Za limitaci studie považují autoři použití náhradního parametru (albuminurie) a krátkou dobu studie, která neumožnila adekvátně hodnotit rozdíl v kardiovaskulárních nebo renálních výsledných parametrech. Silnou stránkou studie je vysoký podíl těch, kteří studii dokončili, a zařazení pacientů z velkého počtu zemí, což podporuje možnost zevšeobecnění pro diabetiky celosvětově.

Závěr komentovaného článku tedy zní, že studie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, albuminurií a DM2 prokázala, že kombinace finerenonu a empagliflozinu snížila ACR během 180 dnů účinněji než každá z těchto látek samostatně.

KOMENTÁŘ

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

Silná i slabá místa studie shrnulí autoři sami a jejich vyjádření odpovídá skutečnosti. Kombinace obou léků je účinnější ve smyslu snížení albuminurie a nemá více nežádoucích účinků než jednotlivé složky. Studie zahrnuje pacienty z více geografických oblastí celého světa, výsledky lze tedy dobře zobecnit pro různé populace. Dlouhodobé studie musejí prokázat zlepšení „tvrdých“ dat.

Přestože užívání ACEI nebo sartanu bylo podmínkou studie, při zahájení je užívalo jen 787 (98,4 %) pacientů. Důvod této situace autoři nijak nevysvětlili. Je pravda, že výsledky to neovlivnilo, protože šlo ve všech skupinách jen o jednotky pacientů.

Tím, co nebylo zmíněno, je relativně malý podíl žen – necelá čtvrtina. Minimálně v Evropě a ve Spojených státech americké

kých je prevalence diabetu u mužů a u žen téměř stejná.^{4,5} Při řádově stovkách zařazených pacientů a množství diabetiků v populaci by jistě nebylo obtížné vyhledat dostatek žen, aby studie byla v tomto směru vyvážená. Z tabulky S3 v suplementu článku vyplývá trend k vyššímu účinku finerenonu a kombinace u žen. Subanalýza studie FIDELITY,⁶ kde bylo také zařazeno jen o něco více než čtvrtina žen, i když v počtu téměř 4 000, však ukázala trend spíše opačný. Lze tedy pravděpodobně předpokládat, že výsledky se u žen a mužů příliš neliší.

Pacienti s CKD G4 nebyli do studie zařazeni. Ve studii FIDELITY subanalýza⁷ u 890 pacientů s CKD G4 prokázala, že vliv na proteinurii a pokles glomerulární filtrace byly podobné jako u pacientů s nižšími stadii poklesu renální funkce, ale efekt na slo-

žený renální výsledný parametr byl nekonzistentní v průběhu času. Nebylo však pozorováno vyšší riziko podávání finerenonu u těchto pacientů, a další studie by je tedy pravděpodobně mohly zařadit. Podle SPC léku (souhrnu údajů o přípravku) se podávání finerenonu může zahájit u pacientů s glomerulární filtrací (GF) vyšší než 25 ml/min/1,73 m² (0,42 ml/s/1,73 m²)⁸ a podávání empagliflozinu u pacientů s GF vyšší než 20 ml/min/1,73 m² (ml/s/1,73 m²).⁹ Vliv současně nasazené kombinace by však musel být u těchto pacientů teprve prověřen.

Překlady názvů a převody jednotek na SI provedla autorka článku s pomocí MediCalc (https://scymed.com/en/smnxps/psdjb222_c.htm) a <https://www.ikem.cz/cs/prepocty-jednotek-stanoveni-glykovaneho-hemoglobinu-hba1c/a-2182/>

LITERATURA

- Green JB, Mottl AK, Bakris G, et al. Design of the COmbination effect of FInerenone and EmpaglifloziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR End-point study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:894–903.
- Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, et al. COmbination effect of FInerenone and EmpaglifloziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint (CONFIDENCE) trial: baseline clinical characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2025;40:1559–1569.
- Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis* 2010;56:32–38.
- U.S. Center for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. Online. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html>. [citováno 2025-08-30].
- Český statistický úřad. Online. Dostupné z: <https://csu.gov.cz/zdravotni-stav-obyvatelstva#data-a-casove-rady-vybrana-onemocneni-v-cesku>. [citováno 2025-08-30].
- Bansal S, Canziani MEF, Birne R, et al. Finerenone cardiovascular and kidney outcomes by age and sex: FIDELITY post hoc analysis of two phase 3, multicentre, double-blind trials. *BMJ Open* 2024;14:e076444.
- Sarafidis P, Agarwal R, Pitt B, et al.; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Outcomes with Finerenone in Participants with Stage 4 CKD and Type 2 Diabetes: A FIDELITY Subgroup Analysis.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Online. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_cs.pdf. [citováno 2025-09-01].
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Online. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_cs.pdf. [citováno 2025-09-01].