

REVIEW

## Finerenone: un nuovo approccio al trattamento della malattia renale cronica nei pazienti con diabete di tipo 2

### Finerenone: a new approach to the treatment of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes

Maria Maddalena D'Errico<sup>1</sup>, Antonio Mirijello<sup>1</sup>, Salvatore De Cosmo<sup>1</sup>, Pamela Piscitelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC di Medicina Interna-Endocrinologia, IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo (FG).

Corresponding author: [ap.piscitelli@operapadrepio.it](mailto:ap.piscitelli@operapadrepio.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

### Abstract

Chronic kidney disease (CKD) represents one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, being diabetes its first cause. Besides the strict management of risk factors (i.e. hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia), several pharmacological strategies aiming at reducing the progression of CKD, including ACE-inhibitors, have been proposed.

Finerenone is the first non-steroidal selective mineralocorticoid receptor antagonist (ns-MRA) drug developed for the treatment of diabetic kidney disease (DKD) in patients with type 2 diabetes (T2D). Its properties include a high selectivity for MRs with a lower incidence of side effects such as gynecomastia and hyperkalemia with respect to older steroidal MRAs. In addition, a significant reduction of fibrosis, inflammation and hypertrophy both on myocardium and kidney has been observed.

At present, several studies demonstrating the efficacy and safety of finerenone on clinical outcomes have been published. In the phase III studies, FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD, finerenone significantly reduced the combined primary endpoints (progression of chronic kidney disease, renal failure or renal death for renal outcomes, and cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke or hospitalisation for heart failure for cardiovascular outcomes) when compared to placebo and added to the standard of care.

A pooled-analysis (FIDELITY) performed on a prespecified pool of patients derived from the combination of the previous two studies confirmed the ability of finerenone to significantly reduce both the incidence or progression of DKD and cardiovascular events. A higher incidence of hyperkalemia in patients treated with finerenone compared to placebo was confirmed. However, the incidence of adverse events with clinical impact was low, and only 1,7% of finerenone-treated patients versus 0,6% of placebo-treated patients discontinued treatment during a 3-year follow-up.

**Citation** D'Errico MM, Mirijello A, De Cosmo S, Piscitelli P. Finerenone: un nuovo approccio al trattamento della malattia renale cronica nei pazienti con diabete di tipo 2. *JAMD* 25:235–243, 2022.

**DOI** 10.36171/jamd22.25.4.5

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** November, 2022

**Accepted** December, 2022

**Published** February, 2023

**Copyright** © 2022 M.M. D'Errico. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

Finerenone broadly demonstrates an effective renal and cardiovascular protective capacity in patients with T2D and DKD in the presence of good safety in its use.

**KEY WORDS:** diabetic nephropathy; cardiovascular disease; end stage renal disease; type 2 diabetes.

## Riassunto

La malattia renale cronica (MRC) rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello mondiale, con il diabete sua prima causa. Oltre alla gestione rigorosa dei fattori di rischio (iperglicemia, ipertensione e dislipidemia), diverse strategie farmacologiche mirano a ridurre la progressione della MRC, tra cui i farmaci inibenti il sistema renina-angiotensina (SRA).

Il finerenone è il primo antagonista selettivo non steroideo del recettore mineralcorticoide (ns-ARM) sviluppato per il trattamento della MRC nei pazienti con diabete di tipo 2 (DT2). Le sue proprietà includono un'elevata selettività per i recettori dei mineralcorticoidi (RM) con una minore incidenza di effetti collaterali come ginecomastia e iperkaliemia rispetto ai ARM steroidei. Inoltre, ha mostrato una significativa riduzione della fibrosi, infiammazione e ipertrofia sia del miocardio che del rene.

Attualmente sono stati pubblicati due trial che dimostrano l'efficacia sugli outcome clinici nelle persone con DT2. Negli studi di fase III, FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, il finerenone ha ridotto in maniera significativa gli endpoint primari renali e cardiovascolari (progressione della malattia renale cronica, insufficienza renale o morte per causa renale oppure mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale o ricovero in ospedale per insufficienza cardiaca) rispetto al placebo e in aggiunta allo standard di cura.

Una analisi condotta su un pool prespecificato di pazienti arruolati nei due studi precedenti (FIDELITY) ha confermato la capacità del finerenone di ridurre in modo significativo sia l'incidenza e la progressione della MRC sia l'incidenza degli eventi cardiovascolari. È stata confermata una maggiore incidenza di iperkaliemia nei pazienti trattati con finerenone rispetto al placebo. Tuttavia, l'incidenza di eventi avversi con impatto clinico è stata bassa, e solo l'1,7% dei pazienti trattati con finerenone rispetto allo 0,6% dei pazienti trattati con placebo ha interrotto il trattamento durante il trattamento durante i 3 anni di follow-up.

Il finerenone dimostra in generale un'efficace capacità protettiva renale e cardiovascolare nei pazienti affetti da DT2 e MRC in presenza di una buona sicurezza d'uso.

**PAROLE CHIAVE:** nefropatia diabetica; malattia cardiovascolare; malattia renale allo stadio terminale; diabete di tipo 2.

## Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) rappresenta una sindrome clinica associata al cambiamento definitivo della funzione e/o della struttura del rene e si caratterizza per la sua irreversibilità e la sua lenta nonché progressiva evoluzione<sup>(1)</sup>. La MRC, diagnosticata in base alla presenza di ridotta velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con o senza aumento persistente dell'escrezione urinaria di albumina (albuminuria), colpisce fino al 17% della popolazione generale nei paesi europei<sup>(2)</sup>, e rappresenta un fattore di rischio indipendente di morbilità cardiovascolare, mortalità e riduzione della qualità di vita. Inoltre, la sua progressione esita nell'end stage kidney disease (ESKD, malattia renale allo stadio terminale), condizione irreversibile e fatale in assenza di terapia renale sostitutiva<sup>(3)</sup>. Sia lievi riduzioni del eGFR che la presenza di albuminuria si associano a un aumentato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare e a una ridotta sopravvivenza globale<sup>(4)</sup>. Per tali ragioni, la MRC è riconosciuta come la dodicesima causa di mortalità globale, con circa 1,2 milioni di decessi/anno<sup>(5)</sup>. DT2 rappresenta la principale causa di MRC e di ESKD<sup>(6)</sup>. Quasi la metà dei soggetti affetti da DT2 presenta anche MRC, e questa condizione conferisce loro un rischio dieci volte maggiore di mortalità per tutte le cause rispetto al solo DT2<sup>(7)</sup> (Figura 1).

Per tali ragioni diventa doveroso un approccio maggiormente aggressivo ed interventistico alla MRC nel DT2, includendo l'educazione e la consapevolezza allo screening e follow-up dei soggetti affetti, in virtù anche della disponibilità di nuove terapie che potrebbero prevenirne efficacemente la progressione. I fattori di rischio per MRC possono essere concettualmente classificati come fattori di suscettibilità (ad esempio, età, sesso, razza/etnia e storia familiare), fattori di esordio (iperglicemia e insufficienza renale acuta) e fattori di progressione (ipertensione, fattori dietetici e obesità). La progressione della MRC

è guidata dagli effetti combinati di fattori metabolici, emodinamici, infiammatori e fibrotici<sup>(8)</sup>.

Le raccomandazioni farmacologiche attuali per la gestione della MRC nel DT2 includono il controllo dell'iperglicemia e dell'ipertensione arteriosa, e la riduzione del rischio cardiovascolare globale attraverso la correzione della dislipidemia (per es., tramite l'utilizzo di statine), l'utilizzo di ACE inibitori o bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB) e più recentemente, l'utilizzo degli SGLT2 inibitori (SGLT2i) o degli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RA)<sup>(6)</sup>.

Gli ACE-inibitori e gli ARB sono raccomandati allo scopo di preservare la funzionalità renale in tutti i soggetti con DT2 e albuminuria, cioè rapporto albumina-creatinina urinaria (UACR) persistentemente >30 mg/g. Gli ACE inibitori e gli ARB sono potenti agenti antipertensivi che contrastano gli effetti vasocostrittori dell'angiotensina II, causando selettivamente maggiore vasodilatazione delle arteriole efferenti glomerulari, riducendo quindi la pressione intraglomerulare, fornendo protezione renale indipendentemente dal controllo della pressione arteriosa<sup>(9,10)</sup>.

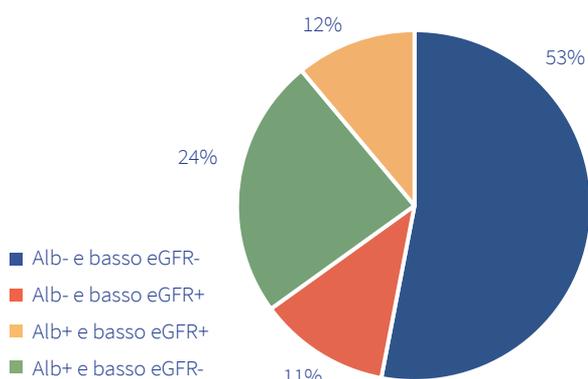
La terapia con SGLT2i e GLP-1RA ha dimostrato, in diversi trial clinici, una riduzione del rischio di progressione della MRC nei soggetti con DT2<sup>(11)</sup>. Il miglioramento degli outcomes renali nei soggetti con

DT2, eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, e anamnesi positiva per pregresso evento cardiovascolare o fattori di rischio cardiovascolare<sup>(1)</sup>, risulta essere indipendente dal controllo glicemico<sup>(12)</sup>. Oggi gli SGLT2i sono raccomandati come farmaci anti-iperglicemizzanti di prima linea, con o senza metformina, e indipendentemente da livelli di controllo glicemico, nelle persone con MRC e DT2<sup>(6,13)</sup>. Inoltre, trial recenti hanno mostrato effetti benefici renali anche nei pazienti senza diabete. Il meccanismo proposto per gli SGLT2i è il miglioramento dell'emodinamica intrarenale, che proteggerebbe il glomerulo dai danni da alta pressione. Ciò avviene tramite feedback tubulo-glomerulare dalla macula densa, che porta ad una costrizione dell'arteriola afferente<sup>(14)</sup>.

I GLP-1 RA sono invece raccomandati nei pazienti con DT2 e MRC come terapia di seconda linea, da preferire in base ad eventuale intolleranza a SGLT2i, ad eventuali comorbidità e al valore di eGFR, riducendo essi il rischio di progressione di MRC, di eventi cardiovascolari e di eventi ipoglicemici<sup>(13)</sup>.

Nonostante gli attuali approcci alla gestione del diabete e dell'ipertensione, l'uso di ACE-inibitori e ARB, di SGLT2i e GLP-1RA, esiste ancora un ampio rischio residuo di sviluppare MRC. Nuovi agenti che hanno come target i meccanismi eziopatogenetici, quali l'iperfiltrazione glomerulare, l'infiammazione e la fibrosi, sono stati un importante obiettivo per lo sviluppo di nuovi trattamenti<sup>(15)</sup>.

Disfunzione renale in una ampia coorte di pazienti con diabete di tipo 2 (n = 120.903)



Pazienti reclutati presso 203 centri di diabetologia italiani

**Figura 1** | Percentuale dei pazienti con diabete mellito tipo 2 con e senza malattia renale cronica. Tra i pazienti affetti da malattia renale cronica, il 24% avevano albuminuria e eGFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, l'11% eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in assenza di albuminuria ed infine il 12% eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e albuminuria (modificata da: 7).

## Ruolo dell'aldosterone nella fisiopatologia del danno nefro-vascolare

L'iperattivazione cronica del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) in patologie come il diabete mellito e la MRC è fortemente coinvolta nello sviluppo di complicanze tali da determinare danni irreversibili sia a livello cardiaco che a livello renale<sup>(16,17)</sup>. La sua iperattivazione determina nelle cellule epiteliali, quali ad es. quelle renali, un eccessivo riassorbimento di acqua e sodio con escrezione di potassio, con conseguente incremento pressorio. Inoltre l'attivazione dei recettori per i mineralcorticoidi stimola l'infiammazione e la fibrosi con conseguenti lesioni glomerulari, vasocostrizione renale e proteinuria. L'infiammazione e la fibrosi si ripercuotono anche su tessuti non epiteliali, come il miocardio e i vasi, con conseguente maggiore rigidità aggravando lo stato ipertensivo.

Per contrastare gli effetti dell'iperattivazione del SRAA possono essere somministrati farmaci come ACE inibitori o ARB, con riduzione dell'effetto proinfiammatorio e profibrotico<sup>(17,18)</sup> (Figura 2). Tuttavia, in un sottogruppo di pazienti l'utilizzo a lungo termine di tali farmaci può comportare un fenomeno chiamato "escape dell'aldosterone", con conseguente ulteriore peggioramento dell'ipertensione arteriosa, dell'ipertrofia ventricolare sinistra e dell'albuminuria<sup>(19,20)</sup> e progressivo declino della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR)<sup>(21,22)</sup>.

Questo fenomeno di *escape* può essere attenuato aggiungendo agli ACE-inibitori o agli ARB un'altra classe di farmaci ad azione diretta sui recettori dell'aldosterone, quale gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, che oggi comprende spironolattone ed eplerenone. Lo spironolattone è considerato un diuretico risparmiatore di potassio da utilizzare in combinazione con i diuretici tiazidici nei pazienti con ipertensione. È stata dimostrata anche la capacità di ridurre l'albuminuria in pazienti affetti da diabete complicato da MRC già in terapia con ACE-inibitori o ARB, in studi sia a breve che lungo termine, con una migliore preservazione della funzione renale, in termini di riduzione dell'eGFR. Inoltre riduce anche l'indice di massa ventricolare sinistra con effetti modesti o neutri sulla pressione arteriosa<sup>(21, 23-31)</sup>.

Spironolattone ed eplerenone hanno dimostrato una efficace riduzione della morbilità e mortalità CV in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra<sup>(32,33)</sup>. L'utilizzo dello spironolattone è associato ad effetti collaterali legati alla affinità per i re-

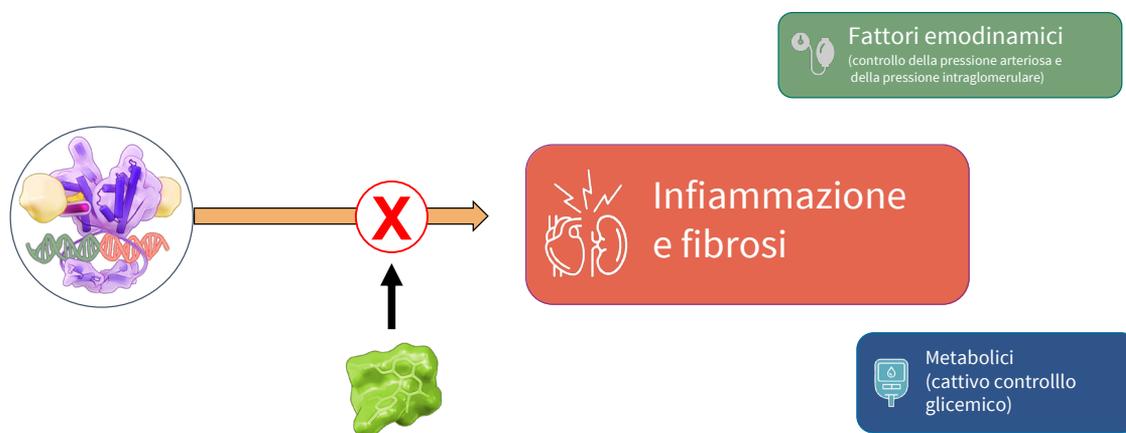
cettori degli ormoni sessuali, come ginecomastia, deficit erettile, tensione mammaria e irregolarità mestruali. Inoltre è stato dimostrato che il suo utilizzo in pazienti diabetici comporta un aumento del cortisolo e dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c)<sup>(34,35)</sup>.

Anche l'eplerenone è un farmaco ad azione antipertensiva sia usato singolarmente che associato ad ACE-inibitori, con il vantaggio di avere minori effetti collaterali per la minor affinità per i recettori degli ormoni sessuali. L'eplerenone deve essere usato con cautela in associazione con i farmaci che interferiscono con il CYP-450, in quanto è metabolizzato da questo sistema<sup>(36)</sup>.

Un effetto collaterale di una certa importanza sia dello spironolattone che dell'eplerenone è l'iperkaliemia che tende a peggiorare soprattutto in caso di associazione ad ACE-inibitori o ARB e che può richiedere la sospensione del farmaco<sup>(36)</sup>.

## Un nuovo anti aldosteronico: il finerenone

Il finerenone (BAY-94-8862) è un farmaco ad azione anti aldosteronica non steroideo capace di inibire la trascrizione di geni ipertrofizzanti, proinfiammatori e profibrotici<sup>(37,38)</sup>. Il finerenone possiede una maggiore affinità per il recettore mineralcorticoide rispetto agli altri recettori steroidei<sup>(39,40)</sup>. Questa specificità riduce il rischio di effetti collaterali tra cui ginecomastia e deficit erettile. Inoltre, il finerenone, per effetto sull'incremento della frequenza cardiaca e la bioattività vascolare sui reni, può contribuire



**Figura 2** | Meccanismo d'azione del finerenone: bloccando selettivamente i recettori dei mineralcorticoidi blocca la cascata infiammatoria e fibrotica coinvolta nella progressione della malattia renale cronica.

alla riduzione dell'incidenza e/o della gravità di iperkaliemia associata all'impiego degli antagonisti del recettore mineralcorticoide (ARM)<sup>(41)</sup>.

In studi preclinici condotti nell'animale il finerenone pare avere un maggior potenziale protettivo renale rispetto agli ARM steroidei. I meccanismi attraverso i quali si verificano i benefici renali del finerenone sono prevalentemente la ridotta infiammazione e fibrosi glomerulare, come dimostrato da studi sperimentali che documentano la sua capacità di ridurre l'espressione di biomarker proinfiammatori e profibrotici nel rene con conseguente protezione glomerulare, e un conseguente miglioramento della proteinuria<sup>(41-43)</sup>. Inoltre, confrontato con una dose equinatriuretica di eplerenone, il finerenone ha dimostrato una riduzione più efficace dell'ipertrofia cardiaca, della proteinuria e dell'infiammazione e fibrosi nei reni in modelli di roditori<sup>(38,41,44)</sup>. Sono stati condotti studi sia su roditori con insufficienza renale indotta da iperaldosteronismo che su ratti ipertesi e si è evidenziato che la somministrazione di finerenone riduceva sia la proteinuria che il danno renale, in quantità maggiore rispetto all'eplerenone. In modelli animali di nefrectomia subtotale con insufficienza renale cronica, inoltre, l'uso di finerenone ha ridotto lo sviluppo di disfunzione cardiaca diastolica<sup>(41,45,46)</sup>.

Sempre studi preclinici dimostrano anche un ridotto rischio di iperkaliemia<sup>(18)</sup>. Questo fenomeno può essere correlato alla distinta modalità di antagonismo sul recettore dei mineralcorticoidi del finerenone e al successivo reclutamento di cofattori trascrizionali, alla sua breve emivita plasmatica e alla mancanza di metaboliti attivi, nonché alle ca-

ratteristiche di distribuzione tissutale del finerenone, che ha un'uguale distribuzione al cuore e reni, in contrasto con spironolattone ed eplerenone, che mostrano un maggiore accumulo nel rene<sup>(41,47)</sup> (Figura 3).

## Studi nell'uomo: FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD

Per valutare l'efficacia e la sicurezza del finerenone nel ridurre la progressione della malattia renale cronica, gli eventi cardiovascolari e la mortalità ad essi associati in pazienti con MRC e DT2, sono stati condotti nell'uomo due trial di fase 3, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, il Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) ed il Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD)<sup>(48,49)</sup>.

Lo studio FIDELIO ha arruolato 5734 pazienti, affetti da DT2 e MRC in terapia con la dose massima tollerata di ACE-inibitore o ARB. La MRC era definita secondo due criteri:

- 1) presenza di albuminuria espressa come UACR da 30 a < 300 mg/g e un eGFR, stimato con CKD-EPI, compreso tra 25 e 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (stadio 2-4 MRC);
- 2) storia di retinopatia diabetica oppure un UACR tra 300 e 5000 mg/g ed un eGFR da 25 a meno di 75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (stadio 1-2 MRC).

Il potassio sierico al momento dello screening non doveva superare i 4,8 mmol/l. Dopo lo screening i

	Antagonisti dell'Aldosterone		Finerenone
	Spironolattone	Eplerenone	Finerenone
Proprietà strutturali	Piatta (steroidica)	Piatta (steroidica)	Non piatta (non steroidica)
Potenza su RM	Alta	Moderata	Alta
Selettività su RM	Bassa	Moderata	Alta
Penetrazione nel SNC	Sì	Sì	No in base a dati di studi preclinici
Ginecomastia	Sì	Meno dello spironolattone	Nessuna segnale in studi di fase II
Iperkaliemia	Sì	Sì	Moderatamente aumentato
Distribuzione tissutale	Rene > cuore (almeno 6 volte)	Rene > cuore (~3 volte)	Bilanciato rene: cuore (1:1)

**Figura 3** | Differenze tra antagonisti steroidei del recettore dei mineralcorticoidi e finerenone.

pazienti venivano randomizzati e potevano ricevere finerenone fino alla dose target di 20 mg al giorno o placebo. Durante il follow up era essenziale il monitoraggio del potassio sierico: il trattamento veniva sospeso per valori di potassio superiori a 5,5 mmol/l, con possibilità di reintroduzione con riduzione di tali valori <5 mmol/l (placebo o finerenone secondo la precedente randomizzazione). L'outcome primario era un composito di:

- a) insufficienza renale, cioè malattia renale in fase terminale (intesa come inizio della dialisi per  $\geq 90$  gg o trapianto di rene) o eGFR <15ml/min/1,73m<sup>2</sup>;
- b) una riduzione del 40% dell'eGFR basale per almeno 4 settimane;
- c) morte per cause renali.

L'outcome secondario era un composito di morte per cause CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ricovero per insufficienza cardiaca. Altri outcome considerati erano: la morte per qualsiasi causa, ospedalizzazioni per qualsiasi causa, variazioni di UACR basale al 4° mese e un composito di insufficienza renale, riduzione di almeno il 57% dell'eGFR basale per almeno 4 settimane consecutive o morte per insufficienza renale.

L'incidenza dell'outcome primario composito è risultata significativamente inferiore nel gruppo finerenone rispetto al placebo: HR 0,82; IC 95%, 0,73 – 0,93; P = 0,001. L'efficacia veniva confermata anche studiando i vari sottogruppi prespecificati. Inoltre i pazienti trattati con finerenone avevano anche un rischio significativamente minore di incidenza di outcome secondario (HR: 0,86; IC 95%, 0,75 – 0,99; P = 0,03). Inoltre il finerenone era associato ad una significativa riduzione (31%) dell'UACR al 4° mese rispetto al valore basale. Nei pazienti trattati con finerenone si è registrata una incidenza significativamente maggiore di iperkaliemia, ma solo il 2,3% dei pazienti ha dovuto interrompere l'assunzione del farmaco.

Il disegno dello studio FIGARO-DKD è simile a quello del FIDELIO-DKD. In questo studio sono stati arruolati 7437 pazienti affetti da MRC e DT2 trattati con farmaco inibitore del SRA alla massima dose tollerata (ACE-i oppure ARB). La MRC in questo studio era definita secondo i seguenti criteri: presenza di albuminuria espressa come UACR da 30 a < 300 mg/g ed un eGFR compreso tra 25 a 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (stadio 2-4 MRC) oppure un UACR tra 300 e 5000 mg/g e un eGFR di  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (stadio 1-2 MRC). Inoltre i livelli di potassio sierico non dovevano su-

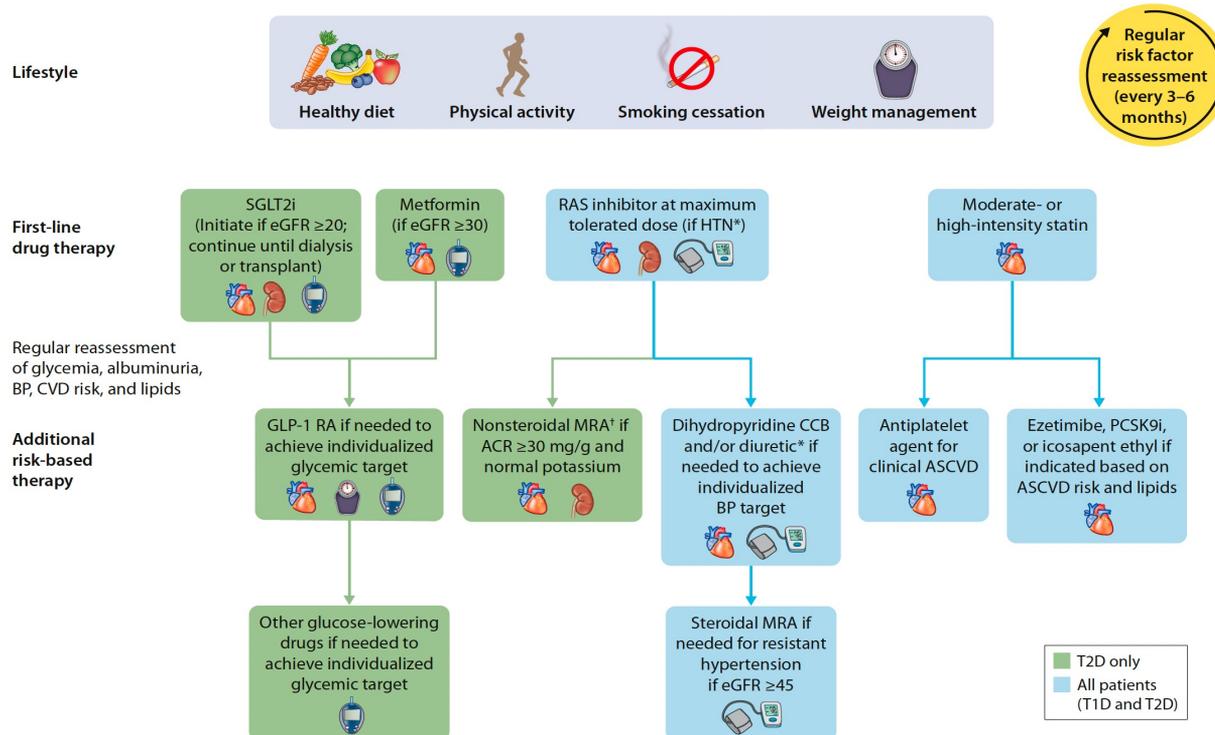
perare 4,8 mmol/l nella fase di screening. Tra i criteri di esclusione invece erano riportati la presenza di insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta. I pazienti arruolati ricevevano una dose target di finerenone di 20 mg al giorno o placebo dopo la randomizzazione. Durante il follow up era monitorato il potassio sierico. Anche in questo studio il trattamento veniva sospeso se il potassio sierico superava i 5,5 mmol/l, con possibilità di reintroduzione con valori < 5 mmol/L.

L'endpoint primario dello studio FIGARO-DKD era un composito di mortalità CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ricovero per insufficienza cardiaca, mentre l'endpoint secondario coincideva con l'endpoint primario dello studio FIDELIO-DKD. Altri endpoint secondari comprendevano decessi e ricoveri ospedalieri per qualsiasi causa, lo studio della pendenza della riduzione del eGFR e della qualità di vita seguendo un questionario europeo.

Durante il follow-up l'incidenza dell'outcome primario è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con finerenone rispetto al gruppo placebo (HR:0,87; IC 95%, 0,756- 0,98; P=0,03). Non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi per l'endpoint renale secondario. Laddove però nell'endpoint renale composito il decremento del 40% dell'eGFR basale veniva sostituito con una riduzione dell'eGFR del 57% (corrispondente al raddoppio della creatinina serica) la riduzione del rischio diventava significativa.

Inoltre, è stata evidenziata una minore incidenza di decessi per cause renali, minor incidenza di malattia renale terminale, così come minor ospedalizzazione per qualunque causa e di morte per qualsiasi causa. Infine, nei pazienti trattati con finerenone è stato evidenziato un miglioramento degli altri parametri renali, tra cui la riduzione dell'UACR e un minor numero di cali dell'eGFR. Anche in questo studio è stata dimostrata una incidenza di iperkaliemia più alta con il finerenone rispetto al placebo, con pochi pazienti che hanno necessitato della sospensione del farmaco (1,2%).

Lo studio Finerenone in chronic kidney diseases and type 2 diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis (FIDELITY) propone invece una *pooled* analisi dei due studi precedenti. I risultati confermano la capacità del finerenone di ridurre in maniera significativa sia l'incidenza e la progressione del danno renale che di eventi CV. Si conferma la maggiore incidenza di iperkaliemia nei pazienti in trattamento con finerenone rispetto al placebo. Purtroppo, l'incidenza di eventi avversi con impatto clinico è stata bassa, e solo



**Figura 4** | Algoritmo proposto dalle linee guida KDIGO del trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica (da: <sup>51</sup>).

l'1,7% dei pazienti trattati con finerenone ha interrotto il trattamento durante un follow-up di 3 anni, rispetto allo 0,6% dei pazienti riceventi placebo<sup>(50)</sup>.

## Conclusioni

La MRC ha un'elevata prevalenza nei pazienti con DT2. Negli ultimi anni farmaci antiiperglicemici innovati, i.e. inibitori dell'SGLT2 e gli agonisti recettoriale del GLP-1, hanno dimostrato una significativa capacità protettiva del danno renale nei pazienti con DT2. Esiste però un rischio residuo rilevante che si traduce in un chiaro *unmet need*. Il finerenone ha dimostrato nei due grandi trial presentati in questa rassegna un'importante capacità protettiva sia renale che cardiovascolare in pazienti con DT2 e MRC in presenza di un buon profilo di sicurezza.

Recentemente è stata pubblicata una Consensus congiunta dall'American Diabetes Association e dalla KDIGO sul trattamento del diabete nei pazienti con MRC <sup>(51)</sup>. La raccomandazione che viene

data a proposito dell'utilizzo del finerenone è quella di utilizzare un ns-ARM con comprovata efficacia nel proteggere il rene e l'apparato cardiovascolare in pazienti con DT2, eGFR >25 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup>, normale concentrazione sierica di potassio ed albuminuria residua (UACR ≥30 mg/g), nonostante un dosaggio massimo tollerato di inibitori del RAS (Figura 4).

## Bibliografia

1. National Kidney Foundation. K-DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(2 Suppl 1):1-266, 2002.
2. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. European CKD Burden Consortium. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol* 27:2135–47, 2016.
3. Abbasi M, Chertow G, Hall Y. End-stage renal disease. *Am Fam Physician* 82:1512, 2010.
4. Benzing T, Salant D. Insights into Glomerular Filtration and Albuminuria. *N Engl J Med* 384:1437-46, 2021.

5. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 395:709-33, 2020.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 98:S1-115, 2020.
7. De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, Lucisano G, Bacci S, Gentile S, et al. AMD-Annals Study Group. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 29:657-62, 2014.
8. Taal MW. Risk factors and chronic kidney disease. In: Brenner and Rector's *The Kidney*, 10th Ed., edited by Skorecki K, Amsterdam, Elsevier 669-692.e7, 2015.
9. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the hope study and MICRO-HOPE substudy. heart outcomes prevention evaluation study Investigators. *Lancet* 355:253-59, 2000.
10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-60, 2001.
11. Lo KB, Gul F, Ram P, et al. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med* 10:1-10, 2020.
12. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 383:1436-46, 2020.
13. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 44:S151-67, 2021.
14. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 17:319-34, 2021.
15. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease. Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 2032-45, 2017.
16. Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY et al. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiorenal diseases: comparison at bench and bedside. *Handb Exp Pharmacol* 243:271-305 16, 2017.
17. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 10.1093/eurheartj/ehaa736, 2020.
18. Ma FY, Han Y, Nikolic-Paterson DJ et al. Suppression of rapidly progressive mouse glomerulonephritis with the non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BR-4628. *PLoS One* 2015; 10: e0145666.
19. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 3:486-92, 2007.
20. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Int Med Res* 29:13-21, 2001.
21. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 41:64-8, 2003.
22. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 47:1936-39, 2004.
23. Saklayen MG, Gyebi LK, Tasosa J, Yap J. Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Investig Med* 56:714-19, 2008.
24. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol*: 1:256-62, 2006.
25. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 28:2106-12, 2005.
26. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Rossing P, Tarnow L, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 68:2829-36, 2005.
27. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 70:536-42, 2006.
28. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 70:2116-23, 2006.
29. Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K, Mikami S, Kaneko T, Okada N, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. *Hypertens Res* 31:59-67, 2008.
30. Guney I, Selcuk NY, Altintepe L, Atalay H, Basarali MK, Buyukbas S. Antifibrotic effects of aldosterone receptor blocker (spironolactone) in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 31:779-84, 2009.
31. Morales E, Millet VG, Rojas-Rivera J, Huerta A, Gutierrez E, Gutierrez-Solis E, et al. Renoprotective effects of mineralocorticoid receptor blockers in patients with proteinuric kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 28:405-12, 2013.
32. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM; TOP-CAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 370:1383-92, 2014.
33. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 364:11-21, 2011.
34. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1c levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 160: 915-21, 2010.

35. Zhao JV, Xu L, Lin SL et al. Spironolactone and glucose metabolism, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Hypertens* 10:671-82, 2016.
36. Lytvyn Y, Godoy LC, Scholtes RA, van Raalte DH, Cherney DZ. Mineralocorticoid Antagonism and Diabetic Kidney Disease. *Curr Diab Rep.* 19:4, 2019.
37. Amazit L, Le Billan F, Kolkhof P et al. Finerenone impedes aldosterone-dependent nuclear import of the mineralocorticoid receptor and prevents genomic recruitment of steroid receptor coactivator-1. *J Biol Chem* 290:21876-89, 2015.
38. Grune J, Beyhoff N, Smeir E et al. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity. *Hypertension* 71: 599-608, 2018.
39. Kolkhof P, Nowack C, Eitner F. Nonsteroidal antagonists of the mineralocorticoid receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 24:417-24, 2015.
40. Wang EB, Chaudhary A, Waterhouse TH, Dickinson GL. Population pharmacokinetics of LY2623091 in patients with hypertension and chronic kidney disease. *J Clin Pharmacol* 57:739-46, 2017.
41. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, Steinke W, Hartmann E, Barfacker L, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 64:69-78, 2014.
42. Lattenist L, Lechner SM, Messaoudi S et al. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone protects against acute kidney injury-mediated chronic kidney disease: role of oxidative stress. *Hypertension* 69: 870-878, 2017.
43. Barrera-Chimal J, Estrela GR, Lechner SM et al. The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling. *Kidney Int* 93:1344-55, 2018.
44. Grune J, Benz V, Brix S et al. Steroidal and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists cause differential cardiac gene expression in pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 67: 402-11, 2016.
45. Bramlage P, Swift SL, Thoenes M, Minguet J, Ferrero C, Schmieider RE. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of cardiovascular and renal disease. *Eur J Heart Fail* 18:28-37, 2016.
46. Bonnard B, Pieronne-Deperrois M, Djerada Z, Elmoghrabi S, Kolkhof P, Ouvrard-Pascaud A, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism improves diastolic dysfunction in chronic kidney disease in mice. *J Mol Cell Cardiol.* 121:24-33.
47. Agarwal R, Anker SD, Bakris G, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, Ruilope L, Gebel M, Kolkhof P, Nowack C, Joseph A, FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant* 37:1014-23, 2022.
48. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 383:2219-29, 2020.
49. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM, FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 385:2252-63, 2021.
50. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Gebel M, Ruilope LM, Bakris GL; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 43:474-84, 2022.
51. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. Kidney Int* 102:S1-127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008, 2022.