

## FINERENONE ED ESITI CORRELATI ALLA NEFROPATIA NEL DM2

### BACKGROUND

Il diabete di tipo 2 (DM2) è la causa principale di insufficienza renale cronica (IRC) in tutto il mondo. Le linee guida (1) raccomandano il controllo dell'ipertensione e dell'iperglicemia, così come l'uso di farmaci che bloccino il sistema renina-angiotensina (RAS) e, alla luce delle recenti evidenze, anche un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2). Tuttavia, nei soggetti affetti da DM2 e IRC il rischio di progressione del danno renale rimane elevato e sono necessarie pertanto nuove terapie.

È stato recentemente proposto l'uso di antagonisti del recettore dei mineral-corticoidi (MRA) per influenzare la IRC, partendo dal razionale che i livelli di aldosterone sono inversamente proporzionali alla velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) e sono anche associati all'infiammazione (2). In una meta-analisi del 2008 è stato osservato che l'uso di MRA riduceva la proteinuria senza provocare iperpotassiemia o ridurre l'eGFR (3). Un recente studio randomizzato e controllato su pochi pazienti (4) ha confrontato l'eplerenone con il *placebo* in pazienti con IRC e ha osservato un beneficio in termini di ridotta progressione.

Tutto ciò ha permesso di ipotizzare l'utilizzo degli MRA nei pazienti con DM2 e IRC, considerando anche che questi farmaci possono contrastare l'effetto pro-infiammatorio e pro-fibrotico esercitato dall'aldosterone oltre che sui reni anche sul cuore, con possibili benefici sul rischio cardio-vascolare (CV), che in questa categoria di pazienti si presenta elevato.

Tuttavia, gli MRA hanno un basso profilo di sicurezza, specialmente nei pazienti con IRC, a causa dell'elevata incidenza di iperpotassiemia. Recentemente è stata sviluppata una nuova generazione di MRA non steroidei (aparenone, esaxerenone, finerenone), che determinano meno frequentemente iperpotassiemia grazie a un blocco selettivo del recettore e si presentano quindi come più adatti alla somministrazione nei pazienti con IRC. In particolare, il finerenone si è dimostrato capace di ridurre il rapporto tra albumina e creatinina urinarie nei pazienti con IRC e DM2 trattati con farmaci bloccanti il RAS, determinando allo stesso tempo effetti minori sulla potassiemia rispetto allo spironolattone (5). Rimaneva da capire se il farmaco avesse effetti sugli esiti CV e renali a lungo termine.

### LO STUDIO (6)

Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello **studio di fase 3 in doppio cieco FIDELIO-DKD. 5734 pazienti adulti con IRC e DM2**, in trattamento con ACE-inibitori o sartanici alla massima dose tollerata, sono stati randomizzati 1:1 a **finerenone vs placebo** (6). I pazienti idonei avevano, in alternativa:

- rapporto tra albuminuria (in mg) e creatinuria (in g) compreso tra 30 e 300, eGFR compresa tra 25 e 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> e retinopatia diabetica;
- rapporto albuminuria/creatinuria 300-5000 ed eGFR 25-75 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>.

### Efficacia

L'incidenza dell'**end-point composito primario** (valutato in un'analisi del tempo all'evento e rappresentato da insufficienza renale, diminuzione sostenuta di almeno il 40% dell'eGFR rispetto al basale, morte per cause renali) era **significativamente inferiore nel gruppo finerenone** rispetto al gruppo *placebo*, essendosi verificato rispettivamente in 504/2833 pazienti e 600/2841 pazienti (17.8% vs 21.1%, *hazard ratio* – HR – 0.82, intervallo di confidenza – IC – 95% 0.73-0.93, *p* = 0.001). Anche l'incidenza dei singoli componenti dell'*end-point* primario era costantemente inferiore nel gruppo finerenone rispetto al gruppo *placebo*. Il numero di pazienti che dovevano essere trattati con finerenone (**NNT**) per prevenire un evento dell'*end-point* primario era **29** (IC 95% 16-166).

I pazienti trattati con finerenone avevano anche un rischio significativamente inferiore per l'*end-point* secondario composito più importante (valutato anch'esso in un'analisi del tempo all'evento e rappresentato da morte per cause CV, infarto miocardico non fatale, *ictus* non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca): rispettivamente 367 vs 420 pazienti (13.0% vs 14.8%, HR 0.86, IC 95% 0.75-0.99, *p* = 0.03). Anche l'incidenza dei singoli componenti era inferiore nel gruppo finerenone rispetto al gruppo *placebo*, ad eccezione dell'*ictus* non fatale, che aveva un'incidenza simile nei due gruppi. Inoltre, l'**NNT** per prevenire un evento di tali *end-point*



secondari era 42 (IC 95% 22-397).

Considerando gli altri *end-point* secondari:

- non c'era alcuna differenza significativa tra i gruppi nel rischio di morte per qualsiasi causa;
- il trattamento con finerenone era associato a una riduzione del rapporto albuminuria/creatininuria, dal basale al 4° mese, del 31% maggiore rispetto al *placebo* (HR 0.69, IC 95% 0.66-0.71), e successivamente il rapporto si manteneva sempre minore nel gruppo finerenone;
- un *end-point* renale composito (rappresentato da insufficienza renale, diminuzione sostenuta  $\geq 57\%$  dell'eGFR – equivalente al raddoppio della creatininemia – rispetto al basale, morte per cause renali) si verificava in 252 pazienti che ricevevano finerenone e in 326 pazienti in *placebo* (8.9% vs 11.5%, HR 0.76, IC 95% 0.65-0.90).

Nelle analisi di sensibilità "in trattamento" pre-specified, che includevano tutti gli eventi dalla randomizzazione fino a 30 giorni dopo l'ultima dose di finerenone o *placebo*, il rischio di un evento di *end-point* sia primario che secondario era  $< 22\%$  con finerenone.

### Sicurezza

L'incidenza degli eventi avversi durante il periodo di trattamento era simile nei gruppi finerenone e *placebo*. Eventi avversi gravi si sono verificati nel 31.9% dei pazienti nel gruppo finerenone e nel 34.3% nel gruppo *placebo*.

Gli eventi avversi complessivi correlati all'**iperpotassiemia** erano due volte più frequenti con il finerenone rispetto al *placebo*: totali 18.3% vs 9.0%, con necessità di interrompere il trattamento 2.3% vs 0.9%. Non sono stati comunque riportati eventi avversi fatali per iperpotassiemia. I pazienti che ricevevano finerenone avevano un valore medio di potassiemia maggiore rispetto al *placebo*, con una differenza massima di 0.23 mmol/L al 4° mese, che poi rimaneva sostanzialmente stabile. L'incidenza di valori di potassiemia  $> 5.5$  mmol/L e  $> 6.0$  mmol/L era, rispettivamente, 21.7% e 4.5% nel gruppo finerenone vs 9.8% e 1.4% nel gruppo *placebo*.

L'ipopotassiemia era meno comune tra i pazienti che ricevevano finerenone rispetto a quelli in *placebo* (1.0% vs 2.2%).

### COMMENTO

Il presente studio ha esaminato gli effetti a lungo termine del finerenone sui principali esiti renali e CV in pazienti con IRC avanzata (quasi il 55% dei pazienti aveva eGFR basale  $< 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) e DM2, dimostrando un beneficio di finerenone rispetto al *placebo*. Il **beneficio CV** è stato evidente sin dall'inizio (**meno di 30 giorni**), mentre il **beneficio relativo ai reni** è stato osservato **dopo 1 anno**, ma entrambi si sono mantenuti nel tempo.

Va rilevato che l'entità della differenza tra i gruppi nel rischio di un evento dell'*end-point* primario era inferiore rispetto a quella recentemente riportata nello studio CREDENCE, in cui era valutata l'efficacia di canagliflozin (7). Le ragioni di questo possono essere varie, come la diversità nel disegno dello studio, nella popolazione selezionata e nel diverso meccanismo dei farmaci valutati. Inoltre, gli inibitori SGLT-2 erano consentiti nel presente studio, mentre i pazienti trattati con MRA erano stati esclusi dallo studio CREDENCE.

Occorre inoltre notare che lo studio in esame ha alcune **limitazioni**, che inducono cautela nel generalizzare i risultati, tra cui il fatto che la maggior parte dei pazienti aveva IRC avanzata e che sono stati esclusi i pazienti con IRC non albuminurica e IRC non dovuta a DM2.

Va comunque sottolineato che i benefici osservati durante lo studio FIDELIO-DKD sono clinicamente significativi e sono stati ottenuti in un contesto di trattamento in accordo con le linee guida (blocco del RAS con la dose massima di farmaco tollerata e livelli ben controllati di HbA1c e pressione arteriosa).

Ulteriori informazioni sull'efficacia cardio-renale e sulla sicurezza del finerenone nei pazienti con DM2 e IRC meno avanzata saranno fornite da un nuovo studio in corso, denominato "FIGARO-DKD".

### BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. Diabetes Care [2020, 43 Suppl 1: S135-51](#).
2. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. Kidney Int [2019, 96: 302-19](#).
3. Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. Am J Kidney Dis

[2008, 51: 199-211.](#)

4. Minakuchi H, Wakino S, Urai H, et al. The effect of aldosterone and aldosterone blockade on the progression of chronic kidney disease: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep* [2020, 10: 16626.](#)
5. 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: 884-94.](#)
6. 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: 2219-29.](#)
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* [2019, 380: 2295-306.](#)