

Il Finerenone nella cura dei pazienti con insufficienza renale cronica

In Depth Review

Michele Provenzano¹, Luca De Nicola², Loreto Gesualdo³, Gaetano La Manna¹

1 Nephrology, Dialysis and Renal Transplant Unit, IRCCS—Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Alma Mater Studiorum University of Bologna, Bologna, Italy

2 Nephrology-Dialysis Unit, Department of Advanced Medical and Surgical Sciences, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy

3 Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy



Michele Provenzano

Corrispondenza a:

Prof. Gaetano La Manna

Policlinico S'Orsola - IRCCS

Alma Mater Studiorum-Università di Bologna

Via Massarenti 9, 40138 Bologna

Email: gaetano.lamanna@unibo.it

ABSTRACT

L'insufficienza renale cronica (CKD) è una condizione clinica associata ad un elevato rischio di eventi cardiovascolari (CV), mortalità e progressione verso la fase terminale della malattia, anche nota come kidney failure (KF). La CKD è caratterizzata da una ampia variabilità di progressione, che dipende in parte da una variabilità di risposta individuale ai trattamenti nefroprotettivi. Da ciò ne consegue che un consistente numero di pazienti presenta un elevato rischio residuo sia CV che renale, confermato dal fatto che circa il 70% dei pazienti seguiti dal nefrologo ha proteinuria elevata. Tra i nuovi farmaci, che sono stati sviluppati proprio con lo scopo di minimizzare tale rischio residuo, una classe di particolare interesse è rappresentata dai nuovi antagonisti recettoriali dei mineralocorticoidi non steroidei (MRA non-steroidi). Tali farmaci esercitano un importante effetto anti-fibrotico e anti-proteinurico e, a differenza degli MRA steroidei, sono associati ad un'incidenza di effetti avversi nettamente inferiore. La molecola MRA non-steroidica di cui sono disponibili più dati è il finerenone, che è potente ed estremamente selettivo e questo ne spiega in parte le differenze in termini di efficacia e sicurezza rispetto agli MRA steroidei. Nei trials clinici, il finerenone ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di progressione verso la KF. Inoltre, ci sono anche evidenze che la combinazione degli MRA non-steroidi insieme agli inibitori dei canali SGLT2 possa rappresentare una valida opzione terapeutica per ridurre il rischio residuo nei pazienti CKD. Date queste evidenze, gli MRA non-steroidi stanno acquisendo slancio nella cura, ed in particolare nella cura individualizzata, dei pazienti con CKD.

PAROLE CHIAVE: CKD, epidemiologia, aldosterone, iperpotassiemia, insufficienza renale, rischio cardiovascolare

Introduzione

La malattia renale cronica (nota su larga scala come Chronic Kidney Disease, CKD) è una condizione clinica definita da una o più delle seguenti alterazioni confermate e persistenti per almeno 3 mesi: una riduzione del tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) <60 mL/min/1.73m², un livello anomalo di albuminuria (o proteinuria) > 30 mg/die alla raccolta delle urine delle 24 ore (30 mg/g se misurata attraverso il rapporto albuminuria-creatininuria o ACR, sulle urine del mattino in estemporanea), una anomalia di funzione o struttura dei reni diagnosticata con esami strumentali o clinici [1, 2]. L'eGFR e la albuminuria sono cruciali nella definizione e quindi nella diagnosi della CKD e sono anche conosciute, data la loro importanza prognostica come "kidney measures" o "fattori di rischio non tradizionali" per distinguerle da altri fattori di rischio cardiovascolare tradizionale quali possono essere l'età, il fumo di sigaretta o i livelli di pressione arteriosa sistolica [3]. La presenza di CKD espone il paziente ad una prognosi sfavorevole, intesa come un aumento significativo del rischio di incidenza di eventi cardiovascolari (CV) fatali e non fatali (infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco, vasculopatia periferica), rapida progressione del danno renale verso la kidney failure (KF) che viene definita come lo stadio più avanzato della CKD con ricorso alla terapia sostitutiva, e la mortalità da ogni causa [4, 5]. Tali eventi sono complessivamente considerati "eventi maggiori", sia nella pratica che nella ricerca clinica, in quanto condizionano in modo sostanziale la qualità della vita. I pochi dati fin qui riportati acquistano ancora maggiore enfasi se si considera che la CKD ha una prevalenza in netto aumento nella popolazione generale a livello globale [6]. Per arginare tale fenomeno, il cui trend in ascesa è già da tempo evidente, un grande sforzo è stato rivolto all'individuazione di trattamenti farmacologici in grado di minimizzare il rischio sia di progressione renale che di eventi CV. I primi trattamenti che hanno portato ad una riduzione della progressione della CKD sono stati gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi), in particolare gli ACE inibitori ed i sartani [7]. Tuttavia, circa il 40% dei pazienti con CKD non risponde a questi farmaci, rimanendo ad un rischio elevato di eventi futuri sfavorevoli cardiovascolari e renali [8, 9].

Tra il 2010 e il 2020, sono stati condotti altri studi clinici randomizzati che hanno testato nuovi trattamenti farmacologici come gli inibitori degli SGLT2 (es. dapagliflozin, canagliflozin), gli antagonisti recettoriali delle endoteline (ERA es. atrasentan), e i nuovi antagonisti non steroidei dei recettori dei mineralocorticoidi (MRA, es. finerenone). I rispettivi studi di intervento hanno dimostrato un effetto additivo significativo di questi farmaci se combinati con i RAASi, che ad oggi sono considerati lo standard-of-care nel rallentare la progressione della CKD sia in presenza che in assenza di diabete. In questa *Review* prendiamo in esame i nuovi MRA. Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, presenteremo il razionale di utilizzo degli MRA, **378982** l'entità dell'effetto nefro- e cardio-protettivo nel contesto della complessità del paziente con CKD.

Epidemiologia e prognosi della CKD

La CKD ha acquisito nelle ultime decadi le caratteristiche di un problema di Sanità Pubblica globale [10]. Sulla base dei Registri disponibili, la prevalenza della CKD nella popolazione generale varia tra il 7% e il 13%, corrispondente ad una frequenza che spesso supera quella del diabete tipo 2 [11]. Inoltre, osservando i dati del Global Burden of Disease (GBD), che riporta il trend epidemiologico tra il 1990 e il 2016, la prevalenza e l'incidenza della CKD sono aumentate globalmente dell'87% e 89%, rispettivamente, in questo arco temporale, con un tasso di mortalità da cause renali quasi raddoppiato [6]. Inoltre, la CKD è, tra le malattie non trasmissibili, quella a più rapido incremento di incidenza. Il trend epidemiologico della CKD è in parte spiegato dalle modifiche epidemiologiche globali. Da una parte si è osservato, negli ultimi anni, una riduzione della mortalità generale da cause CV. Considerando il 1940 come anno di riferimento, la mortalità annua per infarto del miocardio e

ictus si è ridotta del 56% e del 70% alla fine degli anni '90 [12]. Tale riduzione del rischio di morte da cause CV è stata attribuita all'introduzione di terapie preventive come le statine e ad un migliore controllo dei fattori di rischio tradizionali come il fumo di sigaretta e la pressione arteriosa. Parimenti, la mortalità associata a malattie infettive si è ridotta con il miglioramento delle terapie antibiotiche e dei vaccini, garantendo un incremento medio della durata della vita media di circa 20 anni [13]. La diffusione, quasi pandemica, della CKD è anche in linea con l'incremento della dimensione globale del diabete tipo 2. Nel 2019, circa 463 milioni di persone (9.3 % della popolazione globale) era affetto da diabete, di cui il 90% era rappresentato dal diabete tipo 2. È stato stimato che circa 2 pazienti su 5 affetti da diabete tipo 2 siano allo stesso tempo affetti da CKD [14]. L'incidenza di CKD associata al diabete (anche nota come 'diabetic kidney disease' DKD) è aumentata negli ultimi 30 anni in tutte le fasce di età [15]. Tale evidenza è ancora più allarmante se si considera che il diabete tipo 2, per il coinvolgimento di specifici meccanismi eziopatogenetici, è la principale causa di CKD e di KF, complessivamente. Di per sé, l'incidenza di KF, a differenza del positivo trend di morte CV, non si è ridotta negli ultimi anni, restando una condizione che espone il paziente ad alto rischio di morte. Ciò è vero in particolare per i pazienti affetti da diabete tipo 2, dei quali meno del 50% sopravvive a distanza di 5 anni dall'inizio del trattamento emodialitico sostitutivo [16].

La CKD è riconosciuta come un fattore di rischio indipendente di mortalità ed eventi CV oltre che di progressione verso la KF. Il termine indipendente fa riferimento in particolare, a fattori come l'età, il sesso e la presenza di altre comorbidità [17, 18]. È stato ampiamente dimostrato che la presenza di albuminuria, è associata indipendentemente allo sviluppo di eventi CV e progressione della CKD nel tempo [19]. Ancora più intrigante è l'osservazione che non vi sia un vero e proprio cut-off di albuminuria al di sopra del quale il rischio di progressione della CKD (ed anche il rischio CV) aumenti. In una meta-analisi del CKD-Prognosis Consortium, che includeva i dati di quasi 1.000.000 di soggetti di popolazione generale o ad alto rischio CV, il rischio di progressione della CKD verso la KF era già 5 volte aumentato per un livello di ACR di 30 mg/g, ed aumentava di oltre 13 volte per un livello di ACR di 300 mg/g [20]. Degno di nota è che i livelli di 30 e 300 mg/g sono considerati i limiti, inferiore e superiore, della categoria di proteinuria definita come moderatamente aumentata dalle linee guida KDIGO [1]. In uno studio osservazionale che includeva 3.957 pazienti con CKD seguiti dallo specialista Nefrologo in Italia, il rischio di KF aumentava di 2-3 volte passando da un livello di proteinuria 0.5 a 1.0 g/24h, con un rischio leggermente più alto nello stadio G3 rispetto al G4 [21]. Una simile associazione è stata osservata tra la proteinuria e gli eventi CV fatali e non fatali [22]. Il eGFR è per definizione la somma dei tassi di filtrazione di tutti i nefroni funzionanti e rappresenta il principale marcatore di funzione renale [23]. Negli studi prognostici, il eGFR rappresenta il più robusto predittore di progressione renale ed eventi CV. Infatti, al ridursi dei livelli di eGFR < 75 mL/min/1.73m², il rischio di KF è di circa 30 volte più alto per livelli di 45 mL/min/1.73m², e di circa 400 volte aumentato per livelli di 15 mL/min/1.73m² [20]. L'associazione tra eGFR ed eventi CV ha un andamento simile seppure con una minore forza di associazione [22]. Albuminuria e eGFR sono considerati due parametri fondamentali sia per la stratificazione del rischio dei pazienti con CKD che per monitorare la risposta ai trattamenti. Una riduzione della albuminuria a 6 mesi di tempo, di circa il 30% rispetto al livello basale, si associa ad una riduzione del rischio di poco meno del 30% di progressione della CKD [24]. La riduzione del eGFR del 40% e quella del 50% sono considerati due surrogati di KF sia negli studi osservazionali che di intervento [25]. Nonostante la robustezza e affidabilità delle 'kidney measures', altri fattori di rischio tengono conto della scarsa prognosi dei pazienti con CKD.

È noto che la CKD è una condizione patologica multifattoriale dove più fattori di rischio rendono conto dell'outcome cardiorenale del paziente. Tra questi, accanto a eGFR e albuminuria, ipertensione arteriosa, iperpotassiemia, alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, anemia, acidosi metabolica e dislipidemia sono quelli più noti [26].

Variabilità prognostica nella CKD: il problema del rischio residuo

Una delle caratteristiche principali della CKD risiede nella sua variabilità, concetto discusso già in varie pubblicazioni [8, 27–30]. La variabilità, nel contesto della CKD, ha un duplice significato: prognostico e predittivo. Per variabilità prognostica si intende che pazienti con lo stesso grado di severità della malattia (ad es. livelli basali di proteinuria e eGFR) hanno una progressione ed un rischio CV completamente diversi. Questo concetto è insito nella eterogeneità della patogenesi del danno renale. In alcuni pazienti l'insorgenza di diabete tipo 2 è di per sé sufficiente, dopo un certo intervallo di tempo dalla sua comparsa, a generare un danno renale progressivo e severo. In questo caso il diabete è una causa sufficiente della CKD. In alcuni pazienti, la presenza del diabete tipo 2 incide meno sullo sviluppo della CKD che, se presente, si manifesta in genere in forma più lieve ed è secondaria perlopiù al danno da nefroangiosclerosi [2]. In questo caso, il diabete tipo 2 è una causa componente (ma non sufficiente) per lo sviluppo del danno renale cronico. Dunque, il peso di un fattore di rischio non è lo stesso in soggetti diversi. Per variabilità predittiva si intende che non tutti i pazienti rispondono ugualmente agli stessi farmaci. Nell'ambito della CKD è stato già dimostrato che una proporzione notevole di soggetti (circa il 30-40%) non risponde ai RAASi [31, 32]. Una variabilità di risposta tra pazienti è presente verso gli SGLT2i, in termini di riduzione della emoglobina glicosilata, peso corporeo, pressione arteriosa e proteinuria con circa la metà dei pazienti che non mostra una riduzione di almeno il 30% della proteinuria nei primi mesi di trattamento [33]. Similmente, ci sono evidenze di variabilità di risposta interindividuale anche verso gli ERA, in particolare atrasentan, dipendendo questa da fattori come la biodisponibilità del farmaco che è variabile e dal profilo di rischio CV del paziente [34]. Questo vuol dire che una quota significativa di pazienti continua ad avere proteinuria nel tempo e di conseguenza un alto rischio residuo di eventi CV e renali.

I dati sul rischio residuo sono attualmente allarmanti. In uno studio di coorte che ha arruolato 2.174 pazienti CKD seguiti negli ambulatori di Nefrologia in Italia, e tutti in terapia con RAASi al massimo dosaggio tollerato, Minutolo et al. hanno dimostrato che il 70% dei pazienti aveva una proteinuria >0.150 g/die, rimanendo ad elevato rischio sia CV (tasso di incidenza: 4.86 per 100 pazienti/anno) che di progressione verso la KF (tasso di incidenza: 5.26 per 100 pazienti/anno) (Figura 1) [35]. Questo dato è più che allarmante se si considera che i pazienti riferiti al nefrologo sono in generale quelli più intensivamente trattati (e con dimostrato beneficio) per le complicanze e la progressione della CKD [2, 36]. Il dato del rischio residuo emerge anche dagli studi randomizzati più recenti. Nello studio SONAR, che ha testato l'efficacia dell'ERA atrasentan, in aggiunta al trattamento con RAASi, nei pazienti con CKD e diabete tipo 2, il tasso di incidenza di eventi cardiorenali (composito di KF, raddoppio della creatinina, morte CV, infarto del miocardio e ictus), era di 5.2 per 100 pazienti/anno nel gruppo atrasentan e di 6.1 per 100 pazienti/anno del gruppo placebo [37]. A discapito della significatività dell'effetto del trattamento, è evidente che anche nel gruppo trattato con il farmaco sperimentale il rischio assoluto di eventi resta molto alto. Similmente, nello studio DAPA-CKD, il tasso di incidenza dell'outcome primario (declino del 50% di eGFR, KF, morte da cause renali o CV) era di 4.6 per 100 pazienti/anno, molto lontano dal considerarsi minimo o abolito. Complessivamente, nonostante l'effetto significativo sulla prognosi renale, gli SGLT2i lasciano il 61% di rischio residuo sugli endpoint renali [38]. Questo dato collima con una analisi post-hoc del CREDENCE, la quale evidenziava che il 60% dei pazienti nel braccio trattato con canaglifozin non mostrava una riduzione di almeno il 30% della albuminuria nei primi 6 mesi del trial, e maggiore era la albuminuria al mese 6 maggiore era il rischio renale [39].

L'impressione collettiva è che si è raggiunto un buon successo in termini di rallentamento della progressione della CKD e del rischio CV ad essa associato, ma che allo stesso tempo questo alto rischio residuo sia la spia del fatto che non si sta accuratamente trattando la malattia di base con il farmaco più appropriato e indicato possibile [7].

Come fase successiva della ricerca, ci si è quindi concentrati da una parte sulla individuazione di nuovi trattamenti, e dall'altra sulla possibilità di individuare su base scientifica rigorosa, quale sia il farmaco giusto per ogni singolo paziente data l'ampia, già descritta, variabilità.

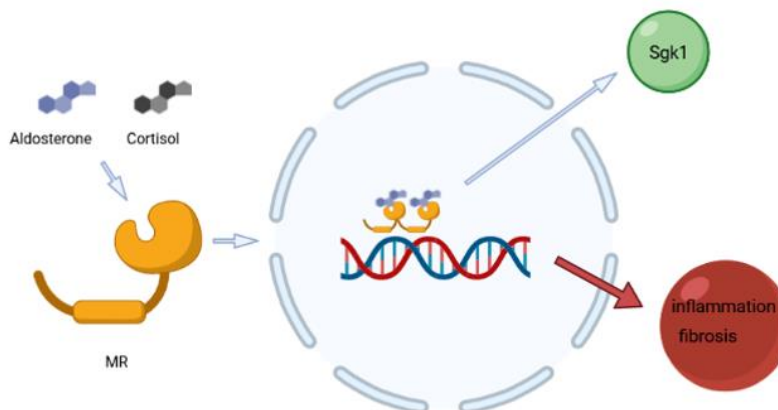


Figura 1: Meccanismi fisiopatologici associati all'iperattivazione del recettore dei mineralocorticoidi. Il pathway che coinvolge la serum glucocorticoid kinase-1 (Sgk1) conduce alla regolazione della ritenzione di sodio e dell'efflusso di potassio dalle cellule tubulari renali. La regolazione genica alterata in risposta ad eccessivi livelli di aldosterone conduce alla generazione di stimoli pro-infiammatori e pro-fibrotici.

I nuovi antagonisti recettoriali dei mineralocorticoidi

Una classe di farmaci che ha suscitato interesse nell'effetto di rallentamento della progressione della CKD è rappresentata dagli MRA. Questi farmaci agiscono antagonizzando essenzialmente l'azione dell'aldosterone, ormone sintetizzato dalla zona glomerulosa del corticosurrene che promuove, dopo stimolazione diretta da parte dell'angiotensina II, la ritenzione di sodio e la perdita di potassio e magnesio [40]. Il trasporto del sodio attraverso le cellule epiteliali nella porzione distale del nefrone è il principale meccanismo in cui è coinvolto l'aldosterone attraverso il recettore dei mineralocorticoidi (MR) e la cascata di fattori ad esso associati. Il recettore dei MR appartiene alla sottofamiglia dei recettori nucleari che agiscono sia come recettori intranucleari che come fattori di trascrizione dopo traslocazione nel nucleo cellulare [41]. L'attivazione del MR porta alla espressione di geni target, tra cui quello chiave è serum glucocorticoid kinase (Sgk1). Sgk1 fosforila ed inattiva la ubiquitin ligasi Nedd4-2 che regola a sua volta la degradazione dei canali ENaC tramite il sistema dei proteasomi. In presenza dell'aldosterone, l'attività di Nedd4-2 è bloccata da Sgk1 che quindi porta ad una aumentata espressione e funzione degli ENaC sulla membrana dalle cellule tubulari renali. Quando invece i livelli plasmatici di aldosterone sono ridotti (fisiologicamente o per blocco farmacologico), la degradazione degli ENaC è aumentata. Oltre al trasporto del sodio, il MR regola anche l'escrezione di potassio e idrogeno sia tramite un meccanismo passivo di cariche elettroneutre associato al trasporto del sodio sia attraverso stimolazione diretta della N^+/K^+ ATPasi e i canali renal outer medullary potassium channel (ROMK) [42]. Oltre al suo ruolo fisiologico, è stato dimostrato che l'attivazione anomala del MR sia associata ad una serie di meccanismi fisiopatologici che interessano vari organi tra cui il rene (Figura 1). Livelli incrementati di aldosterone, infatti, promuovono il generarsi di fibrosi a livello del cuore, dei vasi sanguigni e del rene. La scoperta dell'effetto pro-fibrotico degli ormoni mineralocorticoidi risale alla dimostrazione, nel 1943, che la somministrazione di desossicorticosterone acetato nel topo, in combinazione con un altro introito di sale nella dieta, conduceva allo sviluppo clinico di ipertensione maligna e alla comparsa di nefroangiosclerosi e ipertrofia cardiaca [43]. Inoltre, successivi studi hanno dimostrato che l'iperaldosteronismo associato all'ipertensione arteriosa era in grado di promuovere ipertrofia

cardiaca con coinvolgimento dei fibroblasti cardiaci [44]. Riguardo ai meccanismi molecolari che conducono alla fibrosi, sembra che l'aldosterone sia in grado di promuovere la sintesi di citochine pro-infiammatorie, come ad esempio l'osteopontina 1, l'espressione macrofagica di TGF- β 1 ed il PAI-1 (prothrombotic protein plasminogen activator inhibitor-1), essendo quest'ultimo coinvolto direttamente nella deposizione di collagene nella matrice extracellulare e nell'iniziare la fibrosi interstiziale [45]. Tali meccanismi assumono un'importanza fondamentale se si considera che i fattori scatenanti l'infiammazione e la fibrosi sono i principali target delle terapie di rallentamento della progressione della CKD, nel futuro [46]. Inoltre, ancora da un punto di vista fisiopatologico, è noto che nonostante il blocco del RAAS attraverso l'utilizzo degli ACE e ARB, non tutta l'attività dell'aldosterone è abolita (fenomeno di "escape" dell'aldosterone), fattore che perpetua l'effetto pro-infiammatorio e pro-fibrotico di questo ormone [47].

Sulla base di questi meccanismi, l'antagonismo farmacologico dei MR rappresenta di per sé un importante bersaglio farmacologico. La prima molecola appartenente alla classe MRA, sviluppata nel 1957, fu lo spironolattone. Successivamente, fu sviluppato l'eplerenone. Sia eplerenone che spironolattone vengono classificati, in base alla loro struttura molecolare, come MRA steroidei. I primi studi clinici randomizzati, il RALES con l'aldosterone e poi l'EPHESUS e l'EMPHASIS-HF con eplerenone, avevano dimostrato che questi due MRA conferivano una protezione dal rischio di morte nei pazienti affetti da scompenso cardiaco o cardiopatia ischemica [48–50]. Studi meno corposi, in termini di numerosità campionaria, condotti su pazienti CKD avevano mostrato che lo spironolattone riduceva i livelli di proteinuria e pressione arteriosa nei pazienti affetti da CKD [51]. Tuttavia, gli MRA steroidei sono associati ad una serie di effetti collaterali potenzialmente gravi come l'iperpotassiemia, la ginecomastia e l'impotenza. Il rischio di iperpotassiemia associato all'uso di MRA è raddoppiato nei pazienti in CKD non in dialisi ed aumenta di ben tre volte nei pazienti in trattamento dialitico [52]. Questo ha spinto la ricerca e l'industria farmaceutica allo sviluppo di MRA potenti ma più selettivi, quindi con un miglior profilo di 'safety'. Le nuove tecnologie di biologia molecolare hanno, in particolare, reso possibile lo sviluppo di una nuova classe di MRA, gli MRA non steroidei. Due molecole appartenenti a questa nuova classe di farmaci sono l'esaxerenone, introdotto in Giappone per la cura dell'ipertensione arteriosa, ed il finerenone, del quale sono disponibili le più ampie evidenze sia sperimentali che cliniche. Il finerenone blocca il MR in modo potente e selettivo a differenza degli MRA steroidei come spironolattone (blocco potente ma non selettivo) ed eplerenone (blocco meno potente ma più selettivo di eplerenone) (Figura 2) [52].

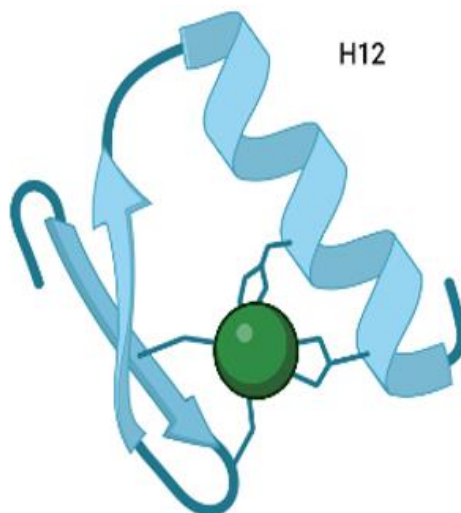


Figura 2: Meccanismo d'azione specifico degli MRA non-steroidi. L'interazione ligando-recettore porta alla protrusione dell' α -elica 12 (H12) del MR e questo ne determina la sua destabilizzazione e degradazione. L'interazione ligando-recettore coinvolge la formazione di legami idrogeno con residui specifici del MR come Ala773 e Ser810.

Questa differenza nel meccanismo molecolare di antagonismo, insieme ad altre differenze nella distribuzione tissutale e nella farmacocinetica, spiegano la differente risposta clinica tra gli MRA steroidei e non. Le differenze dettagliate tra le due classi sono riportate in Tabella 1.

	MRA steroidei		MRA non steroidei
Meccanismo molecolare di antagonismo del recettore mineralcorticoide (MR)	<i>Spironolattone</i> (prima generazione) Non selettivo e potente Passivo	<i>Eplerenone</i> (seconda generazione) Meno selettivo e potente dello spironolattone	<i>Finerenone</i> Selettivo e potente Passivo e ingombrante
Distribuzione tissutale in modelli animali	<i>Spironolattone</i> Rene > cuore	<i>Eplerenone</i> Rene > cuore	<i>Finerenone</i> Rene = cuore
Farmacocinetica	<i>Spironolattone</i> Profarmaco di numerosi metaboliti attivi; lunga emivita	<i>Eplerenone</i> No metaboliti attivi; emivita 4-6 ore	<i>Finerenone</i> No metaboliti attivi; breve emivita
Effetto in vitro sul reclutamento del cofattore in assenza di aldosterone	<i>Spironolattone ed eplerenone</i> Agonisti parziali nel reclutamento del cofattore		<i>Finerenone</i> Agonista inverso
Effetto in vitro sul reclutamento del cofattore in presenza di aldosterone	<i>Spironolattone ed eplerenone</i> Inibiscono il reclutamento del cofattore		<i>Finerenone</i> Più potente ed efficace dell'eplerenone nel bloccare il legame con il cofattore del MR e indurre il legame con il corepressore.
Effetto sulla mutazione (S810L) del MR in vitro	<i>Spironolattone ed eplerenone</i> Agonisti		<i>Finerenone</i> Antagonista
Effetto sull'infiammazione e sulla fibrosi in modelli di cuore murino	<i>Eplerenone</i> Effetto poco significativo sull'infiammazione e sulla fibrosi		<i>Finerenone</i> Inibisce significativamente l'infiammazione e la fibrosi
Effetto sull'infiammazione e sulla fibrosi renale nel modello murino "salt-deoxycorticosterone acetate" con malattia renale cronica	<i>Eplerenone</i> Significativa riduzione della pressione arteriosa; meno efficace nella riduzione della proteinuria e del danno renale		<i>Finerenone</i> Significativa riduzione della pressione arteriosa solo ad alte dosi; significativa riduzione dell'espressione di fattori profibrotici, proinfiammatori e del danno renale.

Tabella 1: Principali differenze tra MRA steroidei e non steroidei.

Esperimenti in modelli animali hanno mostrato come il finerenone si distribuisca, a livello tissutale, equamente tra cuore e rene, a differenza di eplerenone e spironolattone che invece hanno una maggiore concentrazione a livello del rene comportando un maggiore effetto sul bilancio di sodio e potassio [53, 54]. Inoltre, il finerenone confrontato con gli MRA steroidei ha una breve emivita e non ha metaboliti attivi [55]. Lo spironolattone invece è pro-farmaco di metaboliti attivi, tra cui il canrenone, che possono essere individuati nelle urine fino a 4 settimane dopo la sospensione del trattamento ed essere attivi farmacologicamente fino a circa 2 settimana dopo la sospensione. Ciò spiegherebbe in parte la persistenza dell'effetto iperpotassiemico dopo interruzione dello spironolattone, con un profilo di maneggevolezza decisamente a favore di finerenone. È interessante osservare come ci siano delle differenze anche nella farmacodinamica tra MRA steroidei e non. Il finerenone, a differenza degli MRA steroidei, inibisce il reclutamento di cofattori ai vari domini del MR (che in genere dipende dai livelli di aldosterone) ed in questo modo riduce l'espressione di geni pro-infiammatori e pro-fibrotici [56]. Quindi la cascata di segnali a valle del recettore evocata da MRA steroidei e non steroidei è differente. Confrontato con eplerenone, il finerenone a parità di dose ha un maggiore effetto anti-fibrotico ed ha azione antifibrotica anche a dosaggi non ancora sufficienti a ridurre la pressione arteriosa [53]. Il finerenone è di fatto l'unico farmaco tra gli MRA che combina una eccezionale potenza e selettività. La IC₅₀, cioè la concentrazione di farmaco richiesta per inibire del 50% l'attivazione del recettore, è pari a 17.8 per finerenone, ed è più bassa sia rispetto a spironolattone (24) che eplerenone (990).

Peraltro, lo spironolattone ha una IC_{50} bassa anche per il legame con il recettore degli androgeni (77 vs > 10.000 di finerenone) e i glucocorticoidi (2410 vs >10.000 di finerenone). Invece la EC_{50} , cioè la concentrazione di farmaco richiesta per attivare il 50% del recettore del progesterone, è pericolosamente più bassa per lo spironolattone (740 vs >10.000 di finerenone). Questi parametri spiegano, nell'insieme, come mai lo spironolattone sia un farmaco molto potente ma poco selettivo [57, 58].

Il finerenone nella realtà clinica del paziente con CKD

Gli MRA non steroidei hanno compiuto ampia strada nell'ambito della ricerca clinica raggiungendo la fase III della sperimentazione con gli studi Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) e Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD) [59, 60]. Nel FIDELIO-DKD, sono stati arruolati pazienti affetti da DKD albuminurici e già in trattamento con RAASi. Lo studio ha dimostrato per la prima volta nella storia degli MRA una diminuzione del 18% dell'endpoint composito primario (KF, riduzione persistente di almeno il 40% del GFR, morte da causa renale) nel corso dei 2.6 anni di follow up, e con un basso number-needed-to-treat, associata ad un marcato e persistente effetto antialbuminurico associato al trattamento (31% di riduzione rispetto al placebo dopo 4 mesi di terapia). Dal punto di vista nefrologico il trial risponde al principale "medical need" nella DKD, ossia come ridurre la progressione della nefropatia, e ha arruolato popolazione tipicamente presente negli ambulatori di Nefrologia, con l'86% di pazienti con eGFR compreso tra 60 e 25 mL/min/1.73m² e albuminuria già in terapia con RAASi. Inoltre, lo studio è long-term consentendo pertanto una maggiore affidabilità sulla analisi della "effectiveness". Va notato inoltre che il trial è stato dimensionato sulla nefroprotezione; pertanto, si è definita una dimensione campionaria sufficiente per ottenere il 90% di potenza nella discriminazione del rischio dell'endpoint primario (progressione malattia renale). Ciò nonostante, è risultata significativa anche la riduzione del 14% nel rischio dell'endpoint secondario cardiovascolare (composito di eventi cardiovascolari fatali e non-fatali e ospedalizzazione per scompenso cardiaco). I dati di 'safety' testimoniano una buona tollerabilità del finerenone con una simile incidenza di eventi avversi nonostante la popolazione in esame sia per definizione fragile e ad alto rischio. D'altra parte, è stata registrata una maggiore incidenza di uscita dal trial a causa dell'iperkalemia, seppure bassa in assoluto, nel braccio finerenone (2.3% vs 0.9%). Il maggiore rischio di iperkalemia con finerenone, seppure inferiore rispetto agli MRA steroidei, era quindi un dato atteso.

Un ulteriore dato di interesse per la comunità Nefrologica deriva dall'analisi post-hoc dei 254 pazienti dello studio che ricevevano finerenone "on top" non solo di anti-Angiotensina II ma anche di inibitori di SGLT2 [61]. Tale analisi, seppure limitata dal basso numero di pazienti, suggerisce un effetto nefroprotettivo nel lungo termine simile tra pazienti trattati e non trattati con inibitori di SGLT2 (p dell'effetto di interazione: 0.21). Altrettanto rilevante è il dato sulla risposta antiproteinurica, anch'essa simile tra i due gruppi (p dell'effetto di interazione: 0.31). Una ulteriore analisi pooled degli studi FIGARO-DKD e FIDELIO-DKD (FIDELITY in più di 13.000 pazienti con malattia renale diabetica), ha confermato l'efficacia del finerenone, indipendente dall'uso di inibitori di SGLT2 [62]. Il FIGARO-DKD ha testato l'efficacia del finerenone in aggiunta a trattamento con RAASi nel ridurre il rischio di eventi CV, essendo l'endpoint primario misurato il composito di morte CV, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Il trial ha dimostrato, in un follow-up di 3.4 anni, una riduzione del rischio significativa, del 13%, dell'endpoint primario nel gruppo finerenone rispetto al placebo. L'incidenza di iperpotassiemia era maggiore nel gruppo finerenone che nel gruppo placebo (10.8 vs. 5.3%).

I nuovi MRA e la nefrologia di precisione

L'interesse verso i nuovi MRA non-steroidi sta progressivamente aumentando visti i risultati dei primi studi clinici randomizzati. Al contempo, lo sviluppo clinico degli MRA è stato anche portato nell'ambito degli studi di 'medicina di precisione'. La medicina di precisione (o nefrologia di precisione nel caso specifico) è una branca relativamente recente della ricerca che mira ad elaborare dei disegni di studio che forniscano stime, sia prognostiche che di risposta alle terapie, individualizzabili al singolo paziente [8]. Ciò non deve essere confuso con lo studio del singolo individuo. Gli studi di medicina di precisione sono comunque svolti su una moltitudine di soggetti, partendo dal concetto statistico che le stime *frequentiste* (quelle quindi fornite insieme ad un intervallo di confidenza e ad un parametro di variabilità) sono il risultato della sommatoria di tante singole stime individuali. Nel campo nefrologico, gli avanzamenti più recenti, da questo punto di vista, sono essenzialmente due: il miglioramento dei disegni degli studi clinici randomizzati, ad esempio attraverso l'inclusione di pazienti più omogenei e/o la randomizzazione di coloro che rispondono efficacemente al trattamento sperimentale (es. i disegni di studio adattivi) [37]; l'acquisizione, anche da altre branche della medicina, degli studi cross-over: questi particolari disegni di studio consistono nell'esporre uno stesso paziente a più sequenze di trattamento intervallate da sequenze libere dal farmaco (wash-out) [26]. È stato di recente completato uno studio cross-over in pazienti affetti da CKD, diabetica e non, che ha incluso l'MRA eplerenone, lo studio ROTATE-3 [63]. Nel ROTATE-3 sono stati arruolati con eGFR compreso tra 30 e 90 mL/min, albuminuria ≥ 100 mg/24h, ed in trattamento con RAASi. I pazienti sono stati randomizzati, dopo un breve periodo di run-in mirato a confermare la stabilità della albuminuria, a ricevere in tre successivi periodi di trattamento delle durate di quattro settimane ciascuno (intervallati da quattro settimane di wash-out) eplerenone 50 mg/die, dapagliflozin 10 mg/die oppure la combinazione di eplerenone 50 mg/die + dapagliflozin 10 mg/die. L'endpoint primario dello studio è stato quello di valutare l'entità di risposta in termini di riduzione della albuminuria in base al tipo di farmaco somministrato, ed inoltre comprendere se i pazienti rispondessero similmente ai farmaci somministrati. Lo studio ha mostrato che la albuminuria si riduceva in media del 20% in seguito alla somministrazione di dapagliflozin, del 34% in seguito a eplerenone e di ben il 53% in seguito alla combinazione dei due trattamenti. Questa osservazione è stata importante in quanto per la prima volta si è compreso l'entità della risposta antialbuminurica di un MRA in associazione ad un inibitore di SGLT2, entrambi in aggiunta allo standard of care (RAASi). Inoltre, altro risultato importante dello studio è stata l'assenza di correlazione significativa tra le risposte alle tre fasi di trattamento. Questo dimostra che gli stessi pazienti non rispondono contemporaneamente al MRA ed al SGLT2 che hanno un meccanismo di azione differente e, ancora più importante, che coloro che non rispondono ad un farmaco, possono rispondere all'altro. L'assenza di correlazione spiega quindi la maggiore efficacia antialbuminurica quando usati in contemporanea. Il ROTATE-3 si inserisce negli studi di combinazione farmacologica, studi sempre più evocati nel setting della CKD vista, come detto nelle precedenti sezioni, la necessità di modificare più target di trattamento contemporaneamente. Le combinazioni di più farmaci con diverso meccanismo di azione hanno un rationale scientifico robusto in CKD [64]. Gli MRA, sia steroidei che non, hanno un effetto opposto sulla potassiemia rispetto agli inibitori di SGLT2, i primi associandosi ad un incremento dei livelli mentre i secondi ad una riduzione per inibizione del riassorbimento tubulare. Nello studio ROTATE-3 il trattamento di combinazione eplerenone+dapagliflozin era associato ad un numero di episodio di iperpotassiemia significativamente inferiore rispetto al trattamento con eplerenone da solo ($p=0.003$), portando quindi non solo ad un aumento dell'efficacia antialbuminurica ma anche ad una riduzione dell'incidenza di uno dei più temibili effetti avversi. Inoltre MRA e SGLT2i hanno effetti sinergici di nefroprotezione riducendo entrambi la glomerulosclerosi e la progressione del danno renale. Simili effetti sinergici sono presenti tra MRA e ERA e tra ERA e SGLT2i (Tabella 2).

Classe del farmaco	Meccanismo di azione	Reazioni avverse	Effetto sinergico con ERA
ERA (agonisti selettivi del recettore dell'endotelina tipo A)	Aumentano il flusso renale, riducono le alterazioni dei podociti, lo stress ossidativo, la sclerosi glomerulare e l'infiammazione.	Ritenzione di liquidi o ipervolemia e anemia.	
RAASi (inibitori del sistema renina angiotensina aldosterone)	Riducono la pressione intraglomerulare tramite la vasodilatazione delle arteriole efferenti e l'incremento della produzione di prostaglandine. Riducono la glomerulosclerosi, la proliferazione cellulare, la fibrosi tubulo-interstiziale e l'infiammazione.	Aumento dei livelli creatinina sierica, iperkaliemia, anemia e tosse.	Sia l'ATII che l'endotelina (ET) -1 causano un aumento della produzione della matrice extracellulare e della fibrosi tubulo interstiziale. L'ATII e l'aldosterone stimolano la produzione di ET-1 nei dotti collettori. Aldosterone e ET-1 hanno un effetto opposto a livello dell'Enac. Negli studi di fase due il trattamento combinato con ERA e RAASi ha dimostrato una migliore efficacia nel controllo della proteinuria rispetto al trattamento con solo RAASi.
SGLT2i (inibitori del cotrasporto sodio glucosio)	Riducono il riassorbimento di sodio e glucosio nel tratto prossimale del tubulo renale. Aumentano l'apporto di sodio alla macula densa con conseguente normalizzazione del feedback tubulo glomerulare e riduzione dell'iperfiltrazione.	Infezioni del tratto genito-urinario, amputazione degli arti inferiori, cheto acidosi e insufficienza renale acuta.	La natriuresi indotta dagli SGLT2i può controbilanciare la ritenzione di fluidi (effetto avverso frequente del trattamento con ERA). Sia gli ERA che gli SGLT2i riducono la rigidità vascolare, la disfunzione endoteliale, la sclerosi glomerulare, lo stress ossidativo e l'infiammazione.
Antagonisti del recettore mineralcorticoide (MRA) non steroidei	Presentano una maggiore selettività e affinità per il recettore mineralcorticoide rispetto agli MRA steroidei. Promuovono la degradazione e l'inattivazione dell'ENac con conseguente natriuresi.	Iperkaliemia.	Gli MRA non steroidei e gli ERA causano rispettivamente un incremento e una riduzione dell'attività dell'ENac. La somministrazione sinergica potrebbe quindi ridurre la probabile ritenzione di fluidi conseguente al trattamento con ERA. Sia gli ERA che gli MRA non steroidei determinano una riduzione della fibrosi e dell'infiammazione renale.

Tabella 2: Meccanismo di azione e potenziale effetto sinergico degli ERA in associazione con RAASi, SGLT2i e MRA non steroidei.

L'implementazione degli studi di associazione farmacologica in pazienti CKD sarà nel prossimo futuro una tappa importante per la ricerca clinica. Relativamente ai nuovi MRA, è già in corso uno studio, il Combination effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using an UACR Endpoint study (CONFIDENCE), che valuterà l'efficacia antiproteinurica della combinazione finerenone+empagliflozin rispetto ai singoli trattamenti, in pazienti con CKD nelle fasi iniziali di malattia [65].

Conclusioni

La progressione verso la KF è uno dei principali "unmet clinical need" nella CKD, anche rispetto al rischio cardiovascolare che, negli ultimi anni, ha mostrato una progressiva diminuzione secondaria

alla introduzione di terapie cardiovascolari più efficaci. Il mancato miglioramento della prognosi renale dei pazienti con CKD è da attribuirsi in larga parte alla assenza in questi anni di nuovi farmaci nefroprotettivi. Il rischio residuo nei pazienti trattati con la terapia standard, cioè i RAASi, resta infatti molto alto. Ai RAASi, di recente, si sono aggiunti gli inibitori di SGLT2. Tuttavia, anche dopo uso combinato di queste due diverse classi di farmaci, il rischio di progressione della nefropatia verso la fase dialitica permane ancora significativo.

Il finerenone rappresenta un importante avanzamento nella storia della nefroprotezione in quanto va a riempire il vuoto della terapia mirata *in primis* a ridurre l'infiammazione e la fibrosi nella CKD con la minimizzazione degli eventi avversi tipici dei MRA steroidei, in particolare l'iperpotassiemia. I dati del FIDELIO-DKD dimostrano l'efficacia di finerenone sulla nefroprotezione a lungo termine in pazienti diabetici e con CKD ad alto rischio di progressione verso la fase dialitica anche se trattati con RAASi e inibitori di SGLT2.

BIBLIOGRAFIA

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes Work Group (2013). Chapter 4: other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD. *Kidney Int. Suppl.* 3, 91–111. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.67>
2. De Nicola L, Provenzano M, Chiodini P, Borrelli S, Garofalo C, Pacilio M, Liberti ME, Saggiocca A, Conte G, Minutolo R. Independent Role of Underlying Kidney Disease on Renal Prognosis of Patients with Chronic Kidney Disease under Nephrology Care. *PLoS One.* 2015 May 20;10(5):e0127071. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127071>
3. Ballew SH, Matsushita K. Cardiovascular Risk Prediction in CKD. *Semin Nephrol.* 2018 May;38(3):208-216. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.02.002>
4. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2021 Aug 28;398(10302):786-802. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00519-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00519-5).
5. Provenzano M, Coppolino G, De Nicola L, Serra R, Garofalo C, Andreucci M, Bolignano D. Unraveling Cardiovascular Risk in Renal Patients: A New Take on Old Tale. *Front Cell Dev Biol.* 2019 Dec 3;7:314. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00314>.
6. Xie Y., Bowe B., Mokdad A. H., Xian H., Yan Y., Li T. et al. (2018). Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011>.
7. De Zeeuw D, Heerspink HJL. Time for clinical decision support systems tailoring individual patient therapy to improve renal and cardiovascular outcomes in diabetes and nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Mar 1;35(Suppl 2):ii38-ii42. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa013>.
8. Provenzano M, De Nicola L, Pena MJ, Capitoli G, Garofalo C, Borrelli S, Gagliardi I, Antolini L, Andreucci M. Precision Nephrology Is a Non-Negligible State of Mind in Clinical Research: Remember the Past to Face the Future. *Nephron.* 2020;144(10):463-478. <https://doi.org/10.1159/000508983>.
9. Mayer G. Editorial: precision medicine in nephrology. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jun 22;36(Suppl 2):1-2. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa366>.
10. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5).
11. Provenzano M, Mancuso C, Garofalo C, De Nicola L, Andreucci M. [Temporal variation of Chronic Kidney Disease's epidemiology]. *G Ital Nefrol.* 2019 Apr;36(2):2019-vol2. Italian. PMID: 30983174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30983174/>
12. Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., et al. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of disease study 2010. *Lancet* 380, 2095–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0).
13. Murray C. J., and Lopez A. D. (2013). Measuring the global burden of disease. *N. Engl. J. Med.* 369, 448–457. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1201534>
14. International Diabetes Federation 2019. *IDF Diabetes Atlas*, 9th edn. <https://diabetesatlas.org/en/> [accessed 18 May 2020]; 2. Wu B, et al. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016;4:e000154
15. Deng Y, Li N, Wu Y, et al. Global, Regional, and National Burden of Diabetes-Related Chronic Kidney Disease From 1990 to 2019. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jul 1;12:672350. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.672350>.
16. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2019. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2021. <https://www.era-online.org/en/registry/publications/annual-reports/>
17. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ.* 2013 Jan 29;346:f324. <https://doi.org/10.1136/bmj.f324>.
18. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M. et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* 2011 Jun;79(12):1331-40. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.550>.
19. Provenzano M, Garofalo C, Chiodini P, Mancuso C, Barbato E, De Nicola L, Andreucci M. Ruolo della proteinuria nella ricerca clinica: per ogni vecchia risposta, una nuova domanda [Role of proteinuria in clinical research: for each old-answer, a new key-question.]. *Recenti Prog Med.* 2020 Feb;111(2):74-81. Italian. <https://doi.org/10.1701/3309.32797>.
20. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney

- outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011 Jul;80(1):93-104. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.531>.
21. Provenzano M, Chiodini P, Minutolo R, Zoccali C, Bellizzi V, Conte G, Locatelli F, Tripepi G, Del Vecchio L, Mallamaci F, Di Micco L, Russo D, Heerspink HJL, De Nicola L. Reclassification of chronic kidney disease patients for end-stage renal disease risk by proteinuria indexed to estimated glomerular filtration rate: multicentre prospective study in nephrology clinics. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Jan 1;35(1):138-147. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy217>.
 22. Matsushita K, Coresh J, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jul;3(7):514-25. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00040-6).
 23. Waijer SW, de Vries ST, Busch R, Xie D et al. Large Between-Patient Variability in eGFR Decline before Clinical Trial Enrollment and Impact on Atrasentan's Efficacy: A Post Hoc Analysis from the SONAR Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Nov;32(11):2731-2734. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021040498>.
 24. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, Chan TM, Hou FF, Lewis JB, Locatelli F, Praga M, Schena FP, Levey AS, Inker LA; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Feb;7(2):128-139. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30314-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30314-0).
 25. Lambers Heerspink HJ, Weldegiorgis M, Inker LA, Gansevoort R, Parving HH, Dwyer JP, Mondal H, Coresh J, Greene T, Levey AS, de Zeeuw D. Estimated GFR decline as a surrogate end point for kidney failure: a post hoc analysis from the Reduction of End Points in Non-Insulin-Dependent Diabetes With the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) study and Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT). *Am J Kidney Dis.* 2014 Feb;63(2):244-50. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.09.016>.
 26. Provenzano M, Rotundo S, Chiodini P, Gagliardi I, Michael A, Angotti E, Borrelli S, Serra R, Foti D, De Sarro G, Andreucci M. Contribution of Predictive and Prognostic Biomarkers to Clinical Research on Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 14;21(16):5846. <https://doi.org/10.3390/ijms21165846>.
 27. Perco P, Pena M, Heerspink HJL, Mayer G. Multimarker panels in diabetic kidney disease: the way to improved clinical trial design and clinical practice?. *Kidney Int Rep.* 2018 Dec; 4(2): 212–21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775618/>
 28. Mayer G, Heerspink HJ, Aschauer C, Heinzl A, Heinze G, Kainz A, et al. Systems biology-derived biomarkers to predict progression of renal function decline in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40(3): 391–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28077457/>
 29. De Vries JK, Levin A, Loud F, Adler A, Mayer G, Pena MJ. Implementing personalized medicine in diabetic kidney disease: stakeholders' perspectives. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(Suppl 3): 24–9, <https://doi.org/10.1111/dom.13412>.
 30. Pena MJ, Stenvinkel P, Kretzler M, Adu D, Agarwal SK, Coresh J, et al. Strategies to improve monitoring disease progression, assessing cardiovascular risk, and defining prognostic biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017 Oct; 7(2): 107–13. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.07.005>.
 31. Schievink B, de Zeeuw D, Parving H, Rossing P, Lambers Heerspink HJ. The renal protective effect of Angiotensin Receptor Blockers depends on intra- individual response variation in multiple risk markers. *Br J Clin Pharmacol* 2015;n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/bcp.12655>.
 32. Petrykiv SI, de Zeeuw D, Persson F, Rossing P, Gansevoort RT, Laverman GD, Heerspink HJL. Variability in response to albuminuria-lowering drugs: true or random? *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jun;83(6):1197-1204 <https://doi.org/10.1111/bcp.13217>.
 33. Provenzano M, Maritati F, Abenavoli C, Bini C, Corradetti V, La Manna G, Comai G. Precision Nephrology in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 May 20;23(10):5719. <https://doi.org/10.3390/ijms23105719>.
 34. Koomen JV, Stevens J, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, Kitzman DW, Kohan D, Makino H, McMurray JJV, Parving HH, Perkovic V, Tobe SW, de Zeeuw D, Heerspink HJL. Inter-individual variability in atrasentan exposure partly explains variability in kidney protection and fluid retention responses: A post hoc analysis of the SONAR trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Feb;23(2):561-568. <https://doi.org/10.1111/dom.14252>.
 35. Minutolo R, Gabbai FB, Provenzano M, Chiodini P, Borrelli S, Garofalo C, Sasso FC, Santoro D, Bellizzi V, Conte G, De Nicola L. Cardiorenal prognosis by residual proteinuria level in diabetic chronic kidney disease: pooled analysis of four cohort studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Nov 1;33(11):1942-1949. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy032>.
 36. Minutolo R, Lapi F, Chiodini P, Simonetti M, Bianchini E, Pecchioli S, Cricelli I, Cricelli C, Piccinocchi G, Conte G, De Nicola L. Risk of ESRD and death in patients with CKD not referred to a nephrologist: a 7-year prospective

- study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep 5;9(9):1586-93. <https://doi.org/10.2215/CJN.10481013>.
37. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, Bakris G et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1937-1947. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30772-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30772-X).
 38. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. The residual cardiorenal risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Feb 5;20(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01229-2>.
 39. Oshima M, Neuen BL, Li J, Perkovic V et al. Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A PostHoc Analysis from the CREDENCE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Dec;31(12):2925-2936. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050723>.
 40. Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, Filippatos G, Nowack C, Pitt B. Steroidal and Novel Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure and Cardiorenal Diseases: Comparison at Bench and Bedside. *Handb Exp Pharma-col*. 2017;243:271-305. https://doi.org/10.1007/164_2016_76.
 41. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol* 2014;4:965-994. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130044>.
 42. Rogerson FM, Fuller PJ. Mineralocorticoid action. *Steroids*. 2000 Feb;65(2):61-73. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(99\)00087-2](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(99)00087-2).
 43. Selye H, Hall CE, Rowley EM. Malignant Hypertension Produced by Treatment with Desoxycorticosterone Acetate and Sodium Chloride. *Can Med Assoc J*. 1943 Aug;49(2):88-92. PMID: 20322846; PMCID: PMC1827836. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20322846/>
 44. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991 Jun;83(6):1849-65. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.6.1849>.
 45. Chun TY, Pratt JH (2005) Aldosterone increases plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in rat cardiomyocytes. *Mol Cell Endocrinol* 239:55-61. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.03.016>.
 46. Provenzano M, Andreucci M, Garofalo C, Faga T, Michael A, Ielapi N, Grande R, Sapienza P, Franciscis S, Mastroberto P, Serra R. The Association of Matrix Metalloproteinases with Chronic Kidney Disease and Peripheral Vascular Disease: A Light at the End of the Tunnel? *Biomolecules*. 2020 Jan 17;10(1):154. <https://doi.org/10.3390/biom10010154>.
 47. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol*. 1981 Dec;91(3):457-65. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0910457>.
 48. Wei L, Struthers AD, Fahey T, Watson AD, Macdonald TM. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *BMJ* 2010;340: c1768-c1768, <https://doi.org/10.1136/bmj.c1768>.
 49. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-1321. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>.
 50. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>.
 51. Charytan DM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Raj DS et al. Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebocontrolled, multiple dosage trial. *Kidney Int* 2019;95:973-982. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.034>.
 52. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, Zannad F. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. 2021 Jan 7;42(2):152-161. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa736>.
 53. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, Steinke W, Hartmann E, Ba"rfacker L, Eitner F, Albrecht-Ku"pper B, Scha"fer S. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:69-78. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000091>.
 54. Platt D, Pauli H. Studies on organ- and subcellular distribution of 3H-spiro-nolactone in animals. *Arzneimittelforschung* 1972;22:1801-1802. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4677078/>
 55. Heinig R, Kimmeskamp-Kirschbaum N, Halabi A, Lentini S. Pharmacokinetics of the Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone (BAY 94-8862) in Individuals With Renal Impairment. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016 Nov;5(6):488-501. <https://doi.org/10.1002/cpdd.263>.
 56. Grune J, Beyhoff N, Smeir E, Chudek R, Blumrich A, Ban Z, Brix S, Betz IR, Schupp M, Foryst-Ludwig A, Klopffleisch R, Stawowy P, Houtman R, Kolkhof P, Kintscher U. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity. *Hypertension* 2018;71:599-608. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10360>.
 57. B"arfacker L, Kuhl A, Hillisch A, Grosser R, Figueroa-P"erez S, Heckroth H, Nitsche A, Erg"uden JK, Gielen-Haertwig H, Schlemmer KH,

- Mittendorf J, Paulsen H, Platzek J, Kolkhof P. Discovery of BAY 94-8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases. *ChemMedChem*. 2012 Aug;7(8):1385-403. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201200081>.
58. Fagart J, Hillisch A, Huyet J, Bärfacker L, Fay M, Pleiss U, Pook E, Schäfer S, Rafestin-Oblin ME, Kolkhof P. A new mode of mineralocorticoid receptor antagonism by a potent and selective nonsteroidal molecule. *J Biol Chem*. 2010 Sep 24;285(39):29932-40. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.131342>.
59. 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*. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
60. 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*. 2021 Dec 9;385(24):2252-2263. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.
61. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney Int Rep*. 2021 Oct 14;7(1):36-45. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.10.008>.
62. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Ruilope LM, Birkenfeld AL, McGill JB, Rosas SE, Joseph A, Gebel M, Roberts L, Scheerer MF, Bakris GL, Agarwal R. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care*. 2022 Aug 15:dc220294. <https://doi.org/10.2337/dc22-0294>.
63. Provenzano M, Puchades MJ, Garofalo C, Jongs N, D'Marco L, Andreucci M, De Nicola L, Gorris JL, Heerspink HJL; ROTATE-3 study group; ROTATE-3 study group members. Albuminuria-Lowering Effect of Dapagliflozin, Eplerenone, and Their Combination in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Crossover Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Aug;33(8):1569-1580. <https://doi.org/10.1681/ASN.2022020207>.
64. Provenzano M, Andreucci M, Garofalo C, Minutolo R, Serra R, De Nicola L. Selective endothelin A receptor antagonism in patients with proteinuric chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021 Mar;30(3):253-262. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356648/>.
65. Green JB, Mottl AK, Bakris G, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Nangaku M, Rossing P, Scott C, Gay A, Agarwal R. Design of the COMbination effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using an UACR Endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Jun 14:gfac198. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac198>.