

# Trattamenti innovativi per la MRC e continuità delle cure

La maggiore disponibilità di farmaci sempre più efficaci, rende cruciale aumentare la consapevolezza dell'importanza della MRC tra i cittadini ed anche tra i medici non-nefrologi per promuovere una ricerca attiva della malattia ed il suo trattamento tempestivo ed efficace.

I MMG sono attori principali, in quanto seguono gran parte dei pazienti a rischio

**Mariacristina Gregorini<sup>1</sup>, Stefano Bianchi<sup>2</sup>, Luca De Nicola<sup>3</sup>**

*Segretario<sup>1</sup>, Presidente in carica<sup>2</sup>, Presidente eletto della Società Italiana di Nefrologia<sup>3</sup> (SIN)*

La Malattia Renale Cronica (MRC), definita dalla presenza di un danno renale persistente da almeno tre mesi, è un problema di salute pubblica per la sua elevata prevalenza (10-15% della popolazione mondiale, 7-10% in Italia), per i pesanti costi sanitari nelle sue fasi più avanzate (il trattamento dialitico richiede da 30.000 a 50.000 euro/paziente/anno) e, soprattutto, per la forte correlazione con la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Si prevede che entro il 2040 la MRC possa diventare la quinta causa di morte nel mondo<sup>1,2</sup> e si stima che riuscire a rallentarne la progressione anche nei pazienti in fase avanzata, ritardando di 5 anni l'inizio della dialisi, permetterebbe al Servizio Sanitario Nazionale un enorme risparmio economico, nell'ordine di milioni di euro all'anno. È fondamentale, pertanto, da una parte investire in attività di prevenzione, primaria e secondaria, della MRC e, dall'altra, implementare le strategie terapeutiche in grado di rallentarne la progressione e la comparsa di complicanze<sup>2-4</sup>. La maggior parte delle malattie renali potrebbe essere adeguatamente curata se diagnosticata precocemente, tenendo conto che la presenza di danno renale si identifica

facilmente con l'esecuzione di due semplici esami, disponibili ovunque e poco costosi: l'esame dell'urina e la determinazione della creatinemia. La ricerca del danno renale nei pazienti a maggior rischio (in particolare diabetici, ipertesi, obesi, cardiopatici), risulta determinante ed è una attività fondamentale del Mmg che potrà inviare al nefrologo per co-gestione i pazienti con caratteristiche che ne aumentano il rischio (almeno un fattore di rischio tra i seguenti: familiarità per malattia renale, GFR stimato  $<45$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, proteinuria  $\geq 500$  mg/L o mg/24 ore o mg/g creatinina, albuminuria  $\geq 300$  mg/L o mg/24 ore o mg/g creatinina, ematuria all'esame urine in assenza di infezioni urinarie o patologie urologiche note, declino rapido di GFR  $>4$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>3</sup>. Oggi sono disponibili nuovi farmaci che, accanto ai classici ACE inibitori, sartani e antialdosteronici di vecchia generazione (inibitori del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone, RAASi), sono in grado di ridurre il danno renale, rallentando di conseguenza la progressione della MRC e le sue complicanze, con un netto vantaggio in termini di riduzione della morbilità cardiovascolare e della mortalità per tutte le cause.

Le Linee Guida più recenti raccomandano una strategia terapeutica personalizzata, utilizzando più classi di farmaci in grado di agire in modo sinergico per ridurre il rischio cardiovascolare residuo nel singolo individuo. I farmaci con dimostrato effetto nefro e cardioprotettivo comprendono, oltre agli storici RAASi, i più recenti antagonisti selettivi del recettore mineralcorticoide (MRAs) come il finerenone, gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2i), gli agonisti del recettore GLP-1 (GLP-1 RA) e gli antagonisti del recettore di tipo A dell'endotelina (ERAs)<sup>3,4</sup>.

## ► Antagonisti del recettore mineralcorticoide

Gli **MRAs** sono efficaci nel ridurre la pressione arteriosa e l'albuminuria nei pazienti con MRC<sup>5</sup>, e sono raccomandati per lo scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione<sup>6</sup>. Il finerenone ha una azione nefro e cardioprotettiva in pazienti con nefropatia diabetica in terapia con ACE-inibitori o sartani e potrebbe potenziare la protezione determinata dagli SGLT-2i. I trial FIGARO-DKD e FIDELIO-DKD (entrambi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo) hanno valutato l'uso del finere-

none per la protezione renale e cardiaca nei pazienti con MRC e diabete mellito tipo II (T2D)<sup>7,8</sup>. In particolare, FIGARO-DKD ha valutato l'efficacia del farmaco nella riduzione degli eventi cardiovascolari, mentre FIDELIO-DKD l'efficacia nella riduzione della progressione della MRC. Entrambi gli studi hanno dimostrato che finerenone può ridurre in modo significativo il rischio di eventi renali e cardiovascolari in questa coorte di pazienti ad alto rischio. Il finerenone è stato pertanto approvato da FDA ed EMA per il trattamento della MRC stadio 3 e 4 con albuminuria in adulti con T2D; le linee guida attuali ne suggeriscono l'utilizzo negli adulti con T2D, GFR >25 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, potassiemia nella norma e presenza di albuminuria (>30 mg/g [>3 mg/mmol]), nonostante una terapia in atto con RAASi alla dose massima tollerata<sup>3,4</sup>.

### ► SGLT-2 inibitori e agonisti del recettore GLP-1

Gli **SGLT2i** e i **GLP-1 RA** sono farmaci efficaci nel ridurre l'insorgenza di eventi cardiovascolari e la progressione della MRC nei pazienti affetti da T2D, riducendo anche la mortalità<sup>9,10</sup>. Le linee guida internazionali KDIGO 2024 raccomandano l'uso di SGLT2i in associazione di RAASi alla massima dose tollerata nei pazienti affetti da MRC non dialitica e albuminuria, con o senza T2D.

I **GLP-1 RA** sono in grado di migliorare il controllo glicemico, ridurre il peso corporeo e la morbilità cardiovascolare in pazienti con MRC, rappresentando dunque un'ottima strategia terapeutica nei pazienti con T2D. Nello studio FLOW in pazienti con T2D e MRC albuminurica, semaglutide alla dose di 1.0 mg/settimana sc riduceva del 24% il rischio di eventi renali maggiori e migliorava la prognosi cardiovascolare<sup>11</sup>.

### ► Antagonisti del recettore di tipo A dell'endotelina (ERAs)

Anche gli **ERAs** hanno un effetto nefroprotettivo nella MRC con proteinuria, ma il loro utilizzo è ancora limitato dall'insorgenza frequente di sodio-ritenzione ed espansione di volume. Studi sperimentali su modelli di malattie glomerulari hanno dimostrato effetti benefici in particolare in senso anti-infiammatorio e anti-fibrotico, con protezione a livello dei podociti<sup>12</sup>. Ulteriori benefici sono stati dimostrati utilizzando l'associazione di RAASi ed ERAs in modelli preclinici e in pazienti con nefropatie diabetiche e non diabetiche<sup>13</sup>.

La co-somministrazione di SGLT-2i potrebbe migliorare il profilo di sicurezza degli ERAs riducendo il problema della sodio-ritenzione e potenzialmente favorendo la nefroprotezione. Il trial ZENITH-CKD ha infatti evidenziato come l'associazione tra SGLT-2i (dapaglifozin) ed ERAs (zibotentan) in pazienti con MRC possa ridurre la proteinuria e rallentare la progressione del danno renale, oltre che ridurre la pressione arteriosa, il colesterolo LDL e l'emoglobina glicata (HbA1c)<sup>14</sup>. L'utilizzo di ERAs altamente selettivi per il recettore A di endotelina e l'associazione con SGLT-2i potrebbe consentire di ridurre l'accumulo di liquidi mediato dagli ERAs; pertanto, una combinazione a dose fissa di zibotentan e dapagliflozin potrebbe essere la migliore strategia per contrastare il sovraccarico idrosalino in individui suscettibili<sup>15</sup>.

Sparsentan è un nuovo ERAs capace di antagonizzare anche il recettore dell'angiotensina II sottotipo 1<sup>16</sup>. Nello studio DUET, trial randomizzato di fase 2, controllato e in doppio cieco, si è dimostrato più potente dell'irbesartan nel ridurre la proteinuria in pazienti con glomeruloscle-

rosi focale e segmentale (FSGS), senza effetti collaterali significativi<sup>17</sup>. Una maggiore efficacia antiprotei-nurica dello sparsentan rispetto ad irbesartan al massimo dosaggio è stata dimostrata anche in pazienti affetti da nefropatia da IgA (IgAN) nel trial PROTECT<sup>18</sup>; nelle 110 settimane di follow-up è stata inoltre evidenziata una minore riduzione del GFR nei pazienti trattati con sparsentan rispetto ad irbesartan, dimostrando una maggiore capacità di preservare la funzione renale.

### ► Terapia di associazione

È fondamentale definire il fenotipo del paziente per scegliere e ottimizzare la combinazione di più farmaci attivi su diversi target, partendo da una terapia di fondo che comprenda un RAASi ed un SGLT-2i. È noto che gli SGLT-2i riducono la pressione intraglomerulare, gli MRAs non steroidei riducono infiammazione e fibrosi, i GLP1-RA correggono le anomalie metaboliche tipiche del T2D e riducono la progressione del danno aterosclerotico e gli ERAs ischemia e fibrosi. La terapia di associazione con le tre classi di farmaci, SGLT2i, GLP-1 RA ed MRAs non steroidei in aggiunta ai RAASi, ha già dimostrato la massima protezione sia dal punto di vista renale che cardiovascolare in pazienti con malattia renale diabetica<sup>19</sup>. Ulteriori studi verificheranno se l'aggiunta di ERA a questi pilastri della nuova terapia della malattia renale cronica possa consentire ulteriori benefici.

Le linee guida KDIGO raccomandano per ora un approccio progressivo per la gestione del T2D e della MRC, iniziando con RAASi e SGLT-2i (terapia di prima linea) e successivamente GLP-1 RA e MRAs non steroidei per una ulteriore protezione cardiorenale<sup>3</sup>.

### ► Prospettive future

Diversi studi sono tuttora in corso per confermare ulteriormente i vantaggi della terapia di combinazione per prevenire l'evoluzione della MRC. Una sfida attuale è poter verificare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti in maniera più rapida, visto che i trial di fase 3 richiedono spesso tempi lunghi. L'utilizzo dei cosiddetti "trial di piattaforma", in grado di definire in maniera più rapida il successo o il fallimento dei trattamenti testandone diversi contemporaneamente ed eliminando i farmaci risultati non efficaci o non tollerati, potrà dare risposte in tempi minori<sup>20-24</sup>. Tra questi il CAPTIVATE (The Chronic kidney disease Adaptive Platform Trial Investigating Various Agents for Therapeutic Effect) è il primo trial su piattaforma per la MRC (multicentrico, di fase 3, adattativo, randomizzato e controllato) che prevede, al momento, un braccio con finerenone ed uno con un GLP-1 RA (semaglutide); possibile in futuro un ulteriore braccio con un ERA. Il progetto PRIME-CKD (Personalized drug Response: Implementation and Evaluation in CKD), finanziato dalla Comunità Europea-Horizon 2022, punta a creare una rete a livello europeo per identificare una strategia personalizzata di trattamento per i singoli pazienti, mettendo a punto,

fra l'altro, l'identificazione e la validazione clinica di biomarcatori che permettano un uso efficace ed efficiente di farmaci già esistenti. L'uso di tali biomarcatori dovrebbe permettere la reale attuazione di una terapia personalizzata, identificando il farmaco giusto, alla dose più opportuna e al giusto momento di somministrazione, tenendo conto delle differenze legate al genere, all'età, all'etnia e alla severità della malattia.

### ► Il ruolo del MMG

Il ruolo del MMG nella gestione della MRC è fondamentale, per l'identificazione precoce dei soggetti a rischio di sviluppare danno renale e per la gestione dei pazienti lungo tutto il percorso di cura, come per ogni malattia cronica. L'interazione tra MMG e Nefrologi è l'altro punto fondamentale, in modo da realizzare quanto più possibile una gestione integrata dei pazienti con MRC; in quest'ottica i pazienti con danno iniziale, dopo un inquadramento diagnostico nefrologico, resteranno in carico al MMG, mentre i pazienti con stadi avanzati di MRC, con quadri rapidamente progressivi, con necessità di terapia etiologica mirata come nelle glomerulonefriti o comunque quando sia necessaria una terapia sostitutiva della funzione renale, saranno presi in carico dal nefrologo.

### La comunicazione e l'interazione tra MMG e nefrologi è oggi sempre di più un fattore determinante per un percorso di cura ottimale.

Infine, a fronte dei successi terapeutici che i nuovi farmaci e gli studi renderanno sempre più possibili, dobbiamo ricordare che senza una adeguata ricerca del danno renale attraverso semplici esami, la battaglia contro la MRC, nemico silenzioso e subdolo, non potrà mai essere completamente vinta.

Pertanto, bisogna aumentare la consapevolezza dell'importanza della MRC tra i cittadini ed anche tra i medici non-nefrologi, per promuovere una ricerca attiva della malattia ed il suo trattamento tempestivo ed efficace.

La pianificazione di screening per individuare la MRC nei soggetti a maggior rischio, ossia gli ipertesi (75% dei pazienti con MRC), i diabetici (30%), i cardiopatici (18%) e gli obesi (39%)<sup>25</sup> è uno degli obiettivi che oggi la Società Italiana di Nefrologia si pone. I Medici di Medicina Generale sono attori principali, in quanto seguono gran parte dei pazienti a rischio; gli ambulatori degli MMG, ma anche le farmacie, ambiti di semplice e comune accesso ai cittadini diffusi sull'intero territorio nazionale, dovranno essere sempre di più luoghi deputati alla prevenzione delle malattie renali.

### BIBLIOGRAFIA

- Jager KJ, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1803-5.
- Francis A, et al. *Nat Rev Nephrol* 2024; 20: 473-85.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney Int* 2024; 105: S117-S314.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. *Kidney Int* 2022; 102: S1-S127.
- Currie G, et al. *BMC Nephrol* 2016; 17: 127.
- McDonagh TA, et al. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 4-131.
- Pitt B, et al. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252-63.
- Bakris GL, et al. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-29.
- Sattar N, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653-62.
- Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. *Lancet* 2022; 400: 1788-801.
- Perkovic V, et al. *N Engl J Med* 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
- Kohan DE, Barton M. *Kidney Int* 2014; 86: 896-904.
- Provenzano M, et al. *Expert Opin Investig Drugs* 2021; 30: 253-62.
- Heerspink HJL, et al. *Lancet* 2023; 402: 2004-17.
- Smeijer JD, et al. *J Am Soc Nephrol* 2024. doi: 10.1681/ASN.0000000000000436.
- Chiu AW, et al. *Ann Pharmacother* 2024; 58: 645-56.
- Mishra A, et al. *Kidney Med* 2024; 6: 100844.
- Rovin BH, et al. *Lancet* 2023; 402: 2077-90.
- Neuen BL, et al. *Circulation* 2024; 149: 450-62.
- Angus DC, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 797-807.
- Woodcock J, et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 62-70.
- Bhatt DL, Mehta C. *N Engl J Med* 2016; 375: 65-74.
- <https://www.captivatetrial.org/> (ultimo accesso il 14 agosto 2024)
- <https://www.prime-ckd.com/> (ultimo accesso il 14 agosto 2024)
- De Nicola L, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 806-14.