



## **REPORT**

# **ANNALI AMD 2022**

### **Focus su:**

**Applicabilità degli studi clinici  
con antagonisti non steroidei  
del recettore dei  
mineralcorticoidi nella  
popolazione degli Annali AMD**

**Comitato Editoriale:** Riccardo Candido, Salvatore De Cosmo, Paolo Di Bartolo, Graziano Di Cianni, Giuseppe Lucisano, Valeria Manicardi, Antonio Nicolucci, Roberto Pontremoli, Alberto Rocca, Maria Chiara Rossi, Giuseppina Russo.



## AMD Associazione Medici Diabetologi

**Consiglio Direttivo AMD:** Graziano Di Cianni (Presidente), Riccardo Candido (Vice Presidente), Stefano De Riu, Maurizio Di Mauro, Marco Gallo, Annalisa Giancaterini, Giacomo Guaita, Elisa Manicardi, Lelio Morviducci, Paola Ponzani, Elisabetta Torlone (Consiglieri), Elisa Forte (Coordinatore della Consulta), Maria Calabrese (Segretario), Fabio Baccetti (Tesoriere).

**Fondazione AMD:** Paolo Di Bartolo (Presidente), Mariano Agrusta, Vera Frison, Valeria Manicardi, Maria Chantal Ponziani (Componenti CDA), Basilio Pintaudi (Coordinatore Rete Ricerca AMD).

**Gruppo Annali AMD:** Giuseppina Russo (Coordinatore), Alberto Rocca (Coordinatore Operativo), Valeria Manicardi (Fondazione AMD), Francesco Andreatti, Massimiliano Cavallo, Elena Cimino, Danilo Conti, Isabella Crisci, Andrea Da Porto, Fabrizio Diacono, Riccardo Fornengo, Antonella Guberti, Emanuela Lapice, Patrizia Li Volsi, Andrea Michelli, Cesare Miranda, Monica Modugno, Luisa Porcu, Giovanna Saraceno, Natalino Simioni, Emanuele Spreafico, Concetta Suraci. Referenti CDN: Riccardo Candido, Elisa Manicardi, Elisabetta Torlone.

**Consulenti:** Gennaro Clemente, Domenico Cucinotta, Alberto De Micheli, Danila Fava, Carlo Bruno Giorda, Roberta Manti, Antonio Nicolucci, Paola Pisanu, Maria Chiara Rossi, Giacomo Vespasiani.



## Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara

Antonio Nicolucci (Direttore), Maria Chiara Rossi, Giuseppe Lucisano, Michele Sacco, Giorgia De Berardis, Rosalia Di Lallo, Alessandra Di Lelio, Giusi Graziano, Riccarda Memmo, Cristina Puglielli, Clara Santavenere.



## INDICE

Introduzione .....	5
Obiettivi .....	11
Materiali e metodi .....	12
Risultati .....	19
Popolazioni in studio .....	19
1. Scenario studio FIDELIO .....	22
2. Scenario studio FIGARO .....	33
3. Scenario popolazione con approvazione EMA all'uso di finerenone .....	44
4. Eventi evitati .....	56
Conclusioni .....	57
Bibliografia .....	58

## INTRODUZIONE

A cura di Giuseppina Russo

### La malattia renale cronica nel diabete mellito

La malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) costituisce un importante problema di Sanità Pubblica, per il costante incremento sia della incidenza che della prevalenza, che secondo il Global Burden of Disease (GBD), sono aumentate di oltre l'85% tra il 1990 ed il 2016 [1].

La CKD è definita dalla presenza, per almeno 3 mesi, di bassi valori di filtrazione glomerulare (estimated glomerular filtration rate, eGFR <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e/o di albuminuria (o proteinuria > 30 mg/die nella raccolta delle urine delle 24 ore o di un rapporto albuminuria-creatininuria, ACR>30 mg/g sulle urine del mattino), e/o di un'alterazione nella funzione o nella struttura dei reni, diagnosticata tramite l'esecuzione di esami clinici o strumentali [2].

L'attuale stadiazione della CKD secondo le linee guida KDIGO tiene conto della presenza e severità dell'albuminuria e/o della riduzione del filtrato glomerulare, prevedendo 6 classi a rischio cardio-renale ingravescente in base ai valori di eGFR (G1, G2, G3a, G3b, G4, G5) e 3 categorie di albuminuria (A1, A2, A3) [3].

La presenza di CKD espone infatti il paziente ad un aumentato rischio di progressione verso l'insufficienza renale terminale (end stage renal disease, ESRD), ma anche di sviluppare eventi cardiovascolari (CVD) fatali e non fatali (infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco, vasculopatia periferica), oltre ad essere gravata da un'aumentata mortalità generale e da malattie CVD [4].

Il diabete mellito è la principale causa di insufficienza renale nei paesi industrializzati, e la micro-macroalbuminuria è stata storicamente considerata il suo segno distintivo, definendo la diagnosi di nefropatia diabetica (DN) [5, 6].

La DN è una complicanza frequente sia del diabete mellito di tipo 1 (DM1) che di tipo 2 (DM2); in particolare, circa il 40 e il 50% dei soggetti affetti da DM2 sviluppa, nel corso della vita, una qualche forma di malattia renale, che è gravata da una elevata mortalità, soprattutto per patologie CVD, tanto da superare, soprattutto negli stadi più avanzati, la possibilità di giungere alla dialisi [7].

La patogenesi della DN è complessa e non legata esclusivamente al danno glomerulare che, come dimostrato da eleganti studi biotipici, riguarda circa 1/3 dei pazienti con DM2 e microalbuminuria [8].

A queste osservazioni miliari, che sono state seguite dal riconoscimento del ruolo svolto dalle lesioni extra-glomerulari ed interstiziali nella patogenesi della malattia renale nei pazienti con DM, si aggiunge un numero

sempre più corposo di dati epidemiologici che hanno mostrato la variabilità dei quadri fenotipici associati alla CKD, identificando in particolare un fenotipo caratterizzato dalla progressiva riduzione dello eGFR, senza il riscontro di albuminuria, un fenotipo che oggi rappresenta la forma prevalente negli USA [9].

Il termine di malattia renale diabetica (Diabetic kidney disease, DKD) è stato quindi recentemente introdotto per descrivere la varietà della patogenesi, del quadro istologico e clinico legata alla riduzione di eGFR e/o alla presenza di micro-macroalbuminuria nei pazienti con DM1 e DM2 [10,11].

D'altra parte, sia l'albuminuria che la riduzione dell'eGFR in assenza di albuminuria sono associati ad un aumento del rischio di progressione della malattia renale, così come ad un aumento del rischio CVD e di mortalità nei pazienti con DM2 [12, 13].

Ad oggi, pochi trattamenti si sono dimostrati in grado di rallentare la progressione della malattia renale nel DM e di ridurre la morbilità e mortalità CVD ad essa associata.

Tra i primi trattamenti che hanno portato ad una riduzione della progressione della CKD ci sono stati gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi), in particolare gli ACE inibitori ed i sartani, oggi il gold standard di trattamento nei pazienti albuminurici, sebbene una quota consistente di pazienti non risponda adeguatamente a questa terapia [14,15].

Più recentemente, gli inibitori del cotrasportatore 2 di sodio/glucosio (SGLT2) hanno dimostrato, negli studi iniziali di safety CVD in pazienti con DM2, non solo la loro efficacia nel ridurre la mortalità cardiovascolare e l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, ma anche, tra gli end-points secondari pre-specificati, una riduzione fino al 40% del rischio di progressione della malattia renale [16, 17, 18, 19]. Sebbene la coorte di pazienti con DM2 inclusa in questi studi iniziali avesse una funzione renale per lo più preservata, sia in termini di albuminuria che di filtrato glomerulare, questo stesso beneficio è stato successivamente dimostrato in studi randomizzati controllati (RCT) specificamente disegnati per valutare endpoint renali primari, su pazienti con vari gradi di compromissione renale basale e albuminuria più elevata, con e senza DM2.

Tra questi, lo studio CREDENCE (Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy), è stato il primo ad includere pazienti con DM2 e CKD (eGFR da 30 a <90 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> e macroalbuminuria (rapporto albumina-creatinina urinaria [UACR] da >300 a 5.000 mg / g [33-565 mg / mmol]) [20].

Successivamente, lo studio DAPA-CKD (Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) ha dimostrato l'efficacia del trattamento con dapagliflozin vs placebo, in add-on ad inibitori del RAAS, in pazienti con CKD (eGFR da 25 a <75 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>; eGFR medio 43,1 ± 12,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, con circa il 15% che presentavano valori <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e albuminuria (UACR 200-5.000 mg / g [22-565 mg / mmol]), con o senza DM2 [21]. Più recentemente, lo studio EMPA-KIDNEY (Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) ha valutato gli effetti di empagliflozin sulla progressione della CKD in pazienti con o senza DM2, con valori di eGFR ancora più bassi (fino a 20-45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) indipendentemente dalla presenza di

albuminuria o eGFR 45-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> con UACR ≥200 mg/g (22 mg/mmol) sempre in add-on a inibitori del RAAS, ampliando così il range di funzione renale dei pazienti che hanno tratto beneficio dalla terapia con SGLT2i [22,23].

Sebbene gli end-points renali differissero da uno studio all'altro, questi studi hanno globalmente dimostrato l'efficacia degli SGLT2i nei pazienti con CKD, con o senza DM2, così come riassunto in una recente meta-analisi che ha coinvolto 13 studi con oltre 90.000 pazienti e valori di eGFR basale da 37-85 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, di cui l'82,7% con DM2, che ha dimostrato una riduzione del rischio di progressione della malattia renale del 37%, indipendentemente dallo stato del diabete e della malattia renale sottostante nei pazienti trattati con SGLT2i. Inoltre, la stessa metanalisi ha mostrato una riduzione del rischio di danno renale acuto (acute kidney injury, AKI) del 23% e del rischio di morte CVD o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 23% [24].

Gli antagonisti del recettore delle endoteline (abbreviati ERA, dall'inglese *endothelin receptor antagonist*), come atrasentan e avosentan, sono una classe di farmaci che, bloccando il recettore delle endotelina, ha dimostrato effetti benefici sulla riduzione della proteinuria in pazienti con DM2, ma ad oggi il loro uso appare limitato dai potenziali effetti avversi [25].

Al di là dell'introduzione degli SGLT2i, il cui beneficio è oramai acclarato e degli antagonisti recettoriali delle endoteline (ERAs), per i quali si attendono ulteriori conferme cliniche, la grande novità nel trattamento della malattia renale nel DM2 è rappresentata dagli antagonisti dei mineralcorticoidi non steroidei.

## I nuovi antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi: il finerenone

I nuovi antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi (MRA) sono una nuova classe di farmaci che si è dimostrata in grado di rallentare la progressione della CKD in add-on agli inibitori del RAAS. Al contrario degli MRA steroidei, come spironolattone ed eplerenone, che avevano dimostrato una protezione dal rischio di morte nei pazienti affetti da scompenso cardiaco o cardiopatia ischemica e, nei pazienti con CKD, la riduzione dei livelli di proteinuria e pressione arteriosa [26], i nuovi MRA non steroidei, più selettivi, senza metaboliti attivi e con una più breve emivita sono meno gravati da effetti collaterali potenzialmente gravi come l'iperpotassiemia, la ginecomastia e l'impotenza [27].

Questi farmaci agiscono antagonizzando l'azione dell'aldosterone sul recettore dei mineralcorticoidi (MR), soprattutto nella porzione distale del nefrone, deputato al trasporto del sodio [28, 29]. Il recettore dei MR appartiene alla sottofamiglia dei recettori nucleari, che, traslocando nel nucleo, porta alla espressione di geni target, tra cui quello chiave è il serum glucocorticoid kinase (Sgk1), in grado di fosforilare ed inattivare la ubiquitin ligasi Nedd4-2 che regola a sua volta la degradazione dei canali ENaC. L'inibizione dell'azione dell'aldosterone determina una aumentata degradazione degli ENaC, con conseguente aumento

dell'escrezione di sodio a livello tubulare; mentre l'escrezione di potassio ed idrogeno, attraverso altri meccanismi, viene inibita [30].

Tuttavia, oltre al loro ruolo a livello renale, gli MRA non steroidei sono deputati alla regolazione di altri meccanismi fisiopatologici sia a livello renale che cardiaco, che comportano anche un'azione anti-fibrotica [31].

Gli studi di fase III con la molecola principale di questa classe, il finerenone, lo studio Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) e lo studio Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD) [32,33], hanno inoltre dimostrato i vantaggi clinici di questa classe di farmaci nei pazienti con DM2 e diversi gradi di CKD.

Lo studio FIDELIO-DKD [32], che ha arruolato pazienti DM2 albuminurici già in trattamento con RAASi, ha dimostrato una diminuzione del 18% dell'endpoint composito primario (kidney failure, riduzione persistente di almeno il 40% del eGFR, morte da causa renale) nel corso dei 2,6 anni di follow up, e con un basso number-needed-to-treat, associato ad un marcato e persistente effetto antialbuminurico con una riduzione del 31% rispetto al placebo dopo 4 mesi di terapia, oltre ad una riduzione del 14% nel rischio dell'endpoint secondario cardiovascolare composito (eventi cardiovascolari fatali e non-fatali e ospedalizzazione per scompenso cardiaco). Come atteso, il braccio in trattamento con finerenone mostrava una maggior incidenza di iperpotassiemia (2,3% vs. 0,9%), senza un eccesso di altri eventi avversi rispetto al braccio placebo.

Lo studio FIGARO-DKD [33], che ha incluso 7.437 pazienti con CKD e DM2 che sono stati randomizzati a ricevere finerenone orale 10 mg o 20 mg una volta al giorno o placebo, ha testato l'efficacia del finerenone in aggiunta a trattamento con RAASi nel ridurre il rischio dell'end-point composito primario di morte CVD, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco, dimostrando dopo un follow-up di 3,4 anni, una significativa riduzione del 13% di tale endpoint primario nel gruppo in trattamento con finerenone rispetto al placebo.

L'efficacia del finerenone è stata confermata anche in add-on agli SGLT2i oltre che di RAASi, in una analisi post-hoc dello studio FIDELIO su 254 pazienti DM2 [34] e nella analisi pooled degli studi FIGARO-DKD e FIDELIO-DKD (studio FIDELITY), che ha incluso più di 13.000 pazienti con malattia renale diabetica, che ha anch'essa confermato l'efficacia del finerenone, indipendente dall'uso di SGLT2i [35].

Da notare come gli studi FIDELIO e FIGARO abbiano reclutato pazienti con DM2 e vari stadi di malattia renale cronica. In particolare, lo studio FIDELIO ha reclutato pazienti con albuminuria (A2/A3) ed eGFR  $\geq 25$ - $< 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, mentre la popolazione dello studio FIGARO presentava sempre albuminuria stadio A2 o A3, ma con un range di eGFR più ampio (eGFR  $\geq 25$ - $\leq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Alla luce di queste evidenze appare chiaro come la malattia renale associata al diabete sia estremamente eterogenea, così come sono eterogenei i pazienti che ne sono affetti. Grazie agli attuali potenziali benefici



offerti dai nuovi trattamenti nel rallentare la progressione di questa temibile complicanza del diabete e vista la necessità di personalizzare sempre di più il trattamento della CKD nel DM2, appare necessario identificare, nella real life, i diversi fenotipi di malattia renale cronica che possano maggiormente beneficiare di farmaci che hanno dimostrato la loro efficacia in studi registrativi.

A tale riguardo, lo scopo di questa analisi è quello di verificare la prevalenza e le caratteristiche cliniche dei pazienti con DM2 ed un profilo di malattia renale cronica che risponda ai criteri di inclusione degli studi FIDELIO e FIGARO, rispettivamente, e che pertanto siano potenziali target del trattamento con finerenone.

Per far questo, l'analisi è stata condotta su un ampio database clinico che raccoglie i dati di una numerosa coorte di pazienti con DM2 in Italia: gli Annali AMD.

## Gli Annali AMD

L'iniziativa degli Annali AMD è un'indagine osservazionale a tutt'oggi in corso promossa dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD). Si basa su una rete pubblica che coinvolge oltre 1/3 delle cliniche diabetologiche italiane, gestite da specialisti che forniscono conferma diagnostica, prevenzione e cura del diabete e delle sue complicanze.

Gli Annali AMD rappresentano una pubblicazione periodica che ha permesso dal 2006 ad oggi di valutare annualmente i profili assistenziali di oltre 500.000 pazienti con DM1 e DM2, seguiti presso i servizi di diabetologia italiani.

Più in dettaglio, un ampio network di servizi di diabetologia dotati di una cartella clinica informatizzata usata per la normale gestione dei pazienti in carico dispone di un software fornito da AMD che permette l'estrazione di un set standardizzato di informazioni cliniche (File Dati AMD).

Il database ottenuto è utilizzato per il calcolo degli indicatori di qualità della cura sia a livello centralizzato sia a livello locale. In questo modo viene promossa un'attività di benchmarking basata sul confronto della propria performance con quella registrata a livello nazionale (approccio best performers).

Questa attività, perfettamente in linea con quanto raccomandato dal Piano Nazionale Diabete, ha prodotto negli anni un miglioramento sistematico di tutti gli indicatori considerati e si è rivelata cost-effective.

Ma il database degli Annali rappresenta anche una fonte preziosa di dati di ricerca osservazionale, con particolare riguardo alla malattia renale associata al diabete.

L'analisi del dataset degli annali AMD ha infatti dato un importante contributo, sia a livello nazionale che internazionale, sulle caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da malattia renale nel DM2, e sulle loro implicazioni prognostiche e terapeutiche. In primo luogo, ha descritto la compromissione renale non albuminurica quale fenotipo clinico predominante, che, sebbene sia associato ad un minor rischio di

progressione rispetto all'albuminuria conclamata, contribuisce in modo significativo al carico della morbilità della malattia renale allo stadio terminale. In secondo luogo, questi studi hanno evidenziato come il controllo ottimale della pressione arteriosa fornisca una protezione renale significativa ma incompleta, dal momento che riduce l'albuminuria, ma con una potenziale curva J per valori molto bassi [36, 37, 38, 39].

Inoltre, ha indagato il ruolo predittivo di fattori di rischio “non convenzionali” quali l'iperuricemia e la dislipidemia aterogena (trigliceridi elevati e colesterolo HDL basso), forti predittori indipendenti dell'insorgenza di CKD, sebbene con meccanismi patogenetici ancora da chiarire [40,41], oltre ad aver posto l'accento sul ruolo predittivo della variabilità nel tempo dei singoli fattori di rischio, piuttosto che del loro valore puntuale [42]. Questi dati hanno contribuito a chiarire la storia naturale della CKD nei pazienti con DM2 e forniscono un importante background per la progettazione di studi epidemiologici e di intervento. Infine, il database Annali ha consentito di sviluppare e validare un modello per la previsione della perdita di eGFR a 5 anni nei pazienti con DM2 e funzione renale conservata al basale [43].

## OBIETTIVI

Questa analisi epidemiologica ha lo scopo di stimare la prevalenza e le caratteristiche cliniche dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) potenzialmente eleggibili al trattamento con il finerenone in Italia attraverso l'utilizzo degli Annali AMD.

I pazienti con malattia renale cronica (CKD) e DM2 hanno un'elevata morbilità e mortalità cardiorenale residua, nonostante le attuali terapie; i rischi di progressione verso l'insufficienza renale e gli eventi cardiovascolari aumentano con la gravità e lo stadio della CKD.

Finerenone è un nuovo antagonista non steroideo del MR (MRA) che blocca il riassorbimento di sodio mediato da MR e l'iperattivazione di MR; il farmaco ha dimostrato effetti antinfiammatori e antifibrotici in modelli preclinici di malattie renali e cardiovascolari. Gli studi di fase III "Finerenone in reducing kiDnEy faiLure and dIsease prOgression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD)" [32] e "Finerenone in reducinG cArdiovascular moRtality and mOrbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD)" [33] sono complementari in termini di disegno ed endpoint. Insieme formano il più vasto programma sugli esiti cardiorenali nella malattia renale cronica (MCR), essendo molto ampio il valore di eGFR nei pazienti reclutati nel DM2 fino ad oggi, in quanto hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del finerenone, oltre alla massima inibizione del sistema renina-angiotensina tollerata, sugli outcome renali e cardiovascolari. Nello studio FIDELIO-DKD, il finerenone ha ridotto significativamente il rischio dell'outcome primario composito renale e dell'outcome secondario composito cardiovascolare nei pazienti con CKD prevalentemente in stadio 3-4, con micro o macroalbuminuria e DM2.

Gli studi complementari FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD in pazienti DM2 e CKD hanno esaminato gli esiti cardiovascolari e renali in diversi stadi sovrapposti di CKD. Lo studio FIDELITY rappresenta in aggiunta una pooled analysis prespecificata sui dati dei singoli pazienti in un ampio spettro di gradi di insufficienza renale cronica, per fornire stime più solide sulla sicurezza e sull'efficacia del finerenone rispetto al placebo. Questa analisi ha dimostrato che il finerenone riduce il rischio di esiti cardiovascolari clinici e di progressione della malattia renale in un'ampia gamma di pazienti con malattia renale cronica e diabete di tipo 2.

È quindi necessario chiarire quanti siano e quali caratteristiche abbiano i pazienti che possono trarre beneficio da questo approccio terapeutico e come questi risultati, ottenuti da trial RCT, possano essere applicati in una popolazione reale di soggetti con DM2.

## MATERIALI E METODI

### Selezione dei centri

Per poter partecipare all'iniziativa, i centri devono essere dotati di sistemi informativi (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD. Quest'ultimo rappresenta lo strumento conoscitivo di base, poiché fornisce tutte le informazioni necessarie per la descrizione degli indicatori di processo e di outcome considerati.

Una premessa fondamentale riguarda l'inevitabile sovrapposizione fra qualità dell'assistenza e qualità dei dati raccolti. In altre parole, una valutazione attendibile della qualità dell'assistenza non può prescindere da un uso corretto e completo della cartella informatizzata. Infatti, la registrazione solo parziale dei dati dell'assistenza porta di fatto all'impossibilità di distinguere la mancata esecuzione di una determinata procedura dalla sua mancata registrazione sulla cartella.

### Selezione della popolazione

Questa analisi riguarda i pazienti con diabete di tipo 2 (DM2) "attivi" nell'anno 2019, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno indice e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa.

Inoltre, per la finalità del seguente studio, sono stati considerati solo i pazienti con dati disponibili sulla funzionalità renale (eGFR e albuminuria) e, in un caso particolare, anche sul monitoraggio del fundus oculi.

## Dati descrittivi generali

I dati sono presentati per l'anno 2019 separatamente per i tre seguenti scenari:

- **POPOLAZIONE STUDIO FIDELIO:**  
eGFR  $\geq 25$ - $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ed albuminuria A2 ( $\geq 30$ - $< 300$  mg/g) e con retinopatia diabetica  
oppure  
eGFR  $\geq 25$ - $< 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ed albuminuria A3 ( $\geq 300$ - $\leq 5000$  mg/g)
- **POPOLAZIONE STUDIO FIGARO:**  
eGFR  $\geq 25$ - $\leq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ed albuminuria A2 ( $\geq 30$ - $< 300$  mg/g)  
oppure  
eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ed albuminuria A3 ( $\geq 300$ - $\leq 5000$  mg/g)
- **POPOLAZIONE CON APPROVAZIONE EMA PER L'USO DI FINERENONE:**  
Malattia renale cronica stadi 1-4 ed albuminuria A2-3 ( $\geq 30$ - $\leq 5000$  mg/g) associata a diabete di tipo 2

I dati analizzati riguardano caratteristiche sociodemografiche e cliniche e di volume di attività.

Il valore di HbA1c non ha subito alcun processo matematico di normalizzazione, vista la comparabilità dei metodi analitici raggiunta dai diversi laboratori nazionali.

Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedwald. Il colesterolo LDL è stato calcolato solo se nella cartella erano presenti i valori di colesterolo totale, HDL e trigliceridi determinati nella stessa data e se i valori di trigliceridi non eccedevano i 400 mg/dl.

Il filtrato glomerulare (GFR) è stato stimato con la formula CKD-EPI.

I trattamenti farmacologici sono desunti dai codici ATC delle prescrizioni registrate in cartella, mentre le complicanze dai codici ICD9-CM.

## Selezione degli indicatori

Questo rapporto è basato su un numero consistente dell'attuale Lista Indicatori adottata - Revisione 8 del 19 giugno 2019, disponibile sul sito web degli Annali AMD.

La lista include i seguenti indicatori:

### *Indicatori descrittivi generali*

Fra gli indicatori descrittivi generali, sono stati valutati i seguenti:

- Distribuzione per classificazione tipo di diabete
- Distribuzione per sesso della popolazione assistita
- Età media della popolazione assistita

### *Indicatori di volume di attività*

Sono stati valutati:

- Soggetti con diabete visti nel periodo
- Numero primi accessi
- Numero nuove diagnosi

### *Indicatori di processo*

Fra gli indicatori di processo, sono stati valutati i seguenti:

- Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c
- Soggetti con almeno una valutazione del profilo lipidico
- Soggetti con almeno una misurazione della pressione arteriosa (PA)
- Soggetti monitorati per albuminuria
- Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c e del profilo lipidico e della microalbuminuria e una misurazione della PA nel periodo
- Soggetti monitorati per creatininemia
- Soggetti monitorati per il piede
- Soggetti monitorati per retinopatia diabetica

### *Indicatori di outcome intermedio*

Gli indicatori, favorevoli e sfavorevoli, utilizzati per descrivere gli esiti della cura sono stati i seguenti:

- HbA1c media e deviazione standard (d.s.)
- Andamento per 8 classi della HbA1c (<=6,0, 6,1-6,5, 6,6-7,0, 7,1-7,5, 7,6-8,0, 8,1-8,5, 8,6-9,0, >9,0%)  
(<=42, 43-48, 49-53, 54-58, 60-64, 65-69, 70-75, >75 mmol/mol)
- Soggetti con HbA1c <=7,0% (53 mmol/mol)
- Soggetti con HbA1c > 8,0% (64 mmol/mol)
- Colesterolo totale medio e d.s.
- Colesterolo LDL (C-LDL) medio e d.s.
- Colesterolo HDL (C-HDL) medio e d.s.

- Trigliceridi medi e d.s.
- Andamento per 5 classi del colesterolo LDL (C-LDL) (<70,0, 70,0-99,9, 100,0-129,9, 130,0-159,9, >=160 mg/dl)
- Soggetti con C-LDL < 100 mg/dl
- Soggetti con C-LDL >= 130 mg/dl
- Pressione arteriosa sistolica (PAS) media e d.s.
- Pressione arteriosa diastolica (PAD) media e d.s.
- Andamento per 7 classi della PAS (<=130, 131-135, 136-140, 141-150, 151-160, 161-199, >=200 mmHg)
- Andamento per 6 classi della PAD (<=80, 81-85, 86-90, 91-100, 101-109, >=110 mmHg)
- Soggetti con PA < 140/90 mmHg
- Soggetti con PA >=140/90 mmHg
- Soggetti con HbA1c <= 7,0% (53 mmol/mol) e con C-LDL < 100 e con PA <= 140/90
- Andamento per 7 classi del BMI (<18,5; 18,5-25,0, 25,1-27,0, 27,1-30,0, 30,1-34,9, 35,0-39,9, >=40,0 Kg/m<sup>2</sup>);
- Soggetti con BMI >=30 Kg/m<sup>2</sup>
- Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (GFR) (<30,0; 30,0-59,9; 60,0-89,9; >=90,0 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- Soggetti con GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- Soggetti con albuminuria (micro/macroalbuminuria)
- Soggetti fumatori

Per tutti gli indicatori considerati il denominatore è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. In caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, per la valutazione degli indicatori di esito intermedio sono state valutate le rilevazioni più recenti.

#### *Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico*

Gli indicatori utilizzati sono stati i seguenti:

- Distribuzione dei pazienti per gruppo di trattamento anti-iperglicemico (solo dieta, iporali e/o agonisti GLP1, iporali e/o agonisti GLP1 +insulina, insulina)
- Distribuzione dei pazienti per classe di farmaco anti-iperglicemico (metformina, secretagoghi, glitazonici, inibitori DPP-4, agonisti GLP1, inibitori alfa glicosidasi, inibitori SGLT2, insulina, insulina basale, insulina rapida)

- Distribuzione dei pazienti per intensità di trattamento anti-iperglicemico (solo dieta, monoterapia non insulinica, doppia terapia orale, tripla terapia orale o più, associazioni che includono terapia iniettiva con agonisti GLP-1, iporali + insulina, solo insulina)
- Soggetti con valori di HbA1c  $\leq 7,0\%$  (53 mmol/mol) in sola dieta
- Soggetti in sola dieta nonostante valori di HbA1c  $> 8,0\%$  (64 mmol/mol)
- Soggetti non trattati con insulina nonostante valori di HbA1c  $\geq 9,0\%$  (75 mmol/mol)
- Soggetti con HbA1c  $\geq 9,0\%$  (75 mmol/mol) nonostante il trattamento con insulina
- Soggetti trattati con ipolipemizzanti
- Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di C-LDL  $\geq 130$  mg/dl
- Soggetti con C-LDL  $\geq 130$  mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti
- Soggetti trattati con antiipertensivi
- Soggetti non trattati con antiipertensivi nonostante valori di PA  $\geq 140/90$  mmHg
- Soggetti non trattati con ACE-inibitori e/o Sartani nonostante la presenza di albuminuria (micro/macroalbuminuria)
- Soggetti con evento CV pregresso (infarto / ictus / rivascolarizzazione coronarica o periferica / by pass coronarico o periferico) in terapia antiaggregante piastrinica

Inoltre, sono stati valutati il BMI medio e d.s. e l'uso delle singole classi di ipolipemizzanti (statine, fibrati, omega-3, ezetimibe) ed antiipertensivi (ACE-Inibitori, sartani, diuretici, beta-bloccanti e calcio-antagonisti).

Le diverse classi di farmaci sono state identificate sulla base dei codici ATC.

#### *Indicatori di esito*

Tali indicatori, di grande rilevanza per questo tipo di iniziativa, includono:

- Distribuzione dei pazienti per grado di severità della retinopatia diabetica su totale monitorati per retinopatia (assente, non proliferante, preproliferante, proliferante, laser-trattata, oftalmopatia diabetica avanzata, cecità da diabete; maculopatia)
- Soggetti con ulcera / gangrena / osteomielite del piede verificatasi nel periodo
- Soggetti con storia di infarto del miocardio
- Soggetti con storia di amputazione minore
- Soggetti con storia di amputazione maggiore
- Soggetti con storia di ictus
- Soggetti in dialisi



Inoltre è stato valutato l'indicatore "Soggetti con storia di malattia cardiovascolare" ovvero i soggetti con un evento CV pregresso (infarto / ictus / rivascolarizzazione coronarica o periferica / by pass coronarico o periferico).

Tali patologie sono classificate utilizzando i codici ICD9-CM.

#### *Indicatori di qualità di cura complessiva*

La valutazione della qualità di cura complessiva è stata effettuata attraverso lo score Q, un punteggio sintetico già introdotto negli Annali dal 2010. Lo score Q è stato sviluppato nell'ambito dello studio QuED [44] e successivamente applicato nello studio QUASAR [45]. Il punteggio viene calcolato a partire da misure di processo ed esito intermedio, facilmente desumibili dal File Dati AMD, relative a HbA1c, pressione arteriosa, colesterolo LDL e microalbuminuria (misurazione negli ultimi 12 mesi, raggiungimento di specifici target e prescrizione di trattamenti adeguati). Per ogni paziente viene calcolato un punteggio tra 0 e 40 come indice crescente di buona qualità di cura ricevuta. Lo score Q si è dimostrato in grado di predire l'incidenza successiva di eventi cardiovascolari quali angina, IMA, ictus, TIA, rivascolarizzazione, complicanze arti inferiori e mortalità. In particolare, nello studio QUASAR [45], a conferma di quanto già evidenziato nello studio QuED [44], il rischio di sviluppare un evento cardiovascolare dopo una mediana di 2,3 anni era maggiore dell'84% nei soggetti con score <15 e del 17% in quelli con score di 20-25, rispetto a quelli con score >25.

Inoltre, lo studio QuED [44] ha evidenziato come pazienti seguiti da centri che presentavano una differenza media di 5 punti dello score Q avevano una differenza del 20% nel rischio di sviluppare un evento cardiovascolare. Questi dati indicano che lo score Q può rappresentare un utile strumento sintetico per descrivere la performance di un centro e per eseguire analisi comparative fra centri/aree diverse.

Negli Annali AMD, lo score Q è utilizzato sia come misura continua (punteggio medio e deviazione standard) che come misura categorica (<15, 15-25, >25).

**Tabella 1:** Componenti dello score Q

Indicatori di qualità della cura	Punteggio
Valutazione dell'HbA1c < 1 volta/anno	5
HbA1c ≥ 8,0%	0
HbA1c < 8,0%	10
Valutazione della pressione arteriosa < 1 volta/anno	5
PA ≥ 140/90 mmHg a prescindere dal trattamento	0
PA < 140/90 mmHg	10
Valutazione del profilo lipidico < 1 volta/anno	5
LDL-C ≥ 130 mg/dl a prescindere dal trattamento	0
LDL-C < 130 mg/dl	10
Valutazione dell'albuminuria < 1 volta/anno	5
Non trattamento con ACE-I e/o ARBs in presenza di MA	0
Trattamento con ACE-I e/o ARBs in presenza di MA oppure MA assente	10
Score range	<b>0 – 40</b>
<i>PA = pressione arteriosa; MA = micro/macroalbuminuria</i>	

## Rappresentazione dei dati

Gli indicatori di qualità della cura per il 2019 sono riportati separatamente per i tre scenari (FIDELIO, FIGARO e TARGET) e sono espressi come media e deviazione standard (ds) o percentuale.

## RISULTATI

### Popolazioni in studio

Anno e popolazione	Definizione	N
2019 attivi e con dato disponibile sulla funzionalità renale	Pazienti con almeno una prescrizione e una rilevazione del peso o della pressione arteriosa nel 2019 e con dati relativi all'eGFR e all'albuminuria	343.037
2019 attivi e con dato disponibile sulla funzionalità renale e sul monitoraggio del fundus oculi	Pazienti con almeno una prescrizione e una rilevazione del peso o della pressione arteriosa nel 2019 e con dati relativi all'eGFR, all'albuminuria e al monitoraggio del fundus oculi	138.612

Complessivamente, 282 Servizi di diabetologia italiani hanno fornito i dati per questa report degli Annali AMD.

Sulla base della definizione tradizionale di pazienti attivi adottata negli Annali AMD, nel corso del 2019 i pazienti con dato disponibile sulla funzionalità renale sono risultati pari a 343.037, mentre i pazienti per i quali era disponibile anche il dato sul monitoraggio del fundus oculi sono risultati pari a 138.612.

## Distribuzione della malattia renale nella popolazione ANNALI AMD

eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	N	%
≥90	93213	27,17
60-89	151457	44,15
45-59	46436	13,54
30-44	28085	8,19
15-29	9760	2,85
<15	14086	4,11
TOTALE	343037	100

Albuminuria (mg/g)	N	%
<30 mg/g	223454	65,14
≥30-<300 mg/g	90493	26,38
≥300 mg/g	29090	8,48
TOTALE	343037	100

Il 28,69 % dei pazienti con DM2 partecipanti agli Annali presenta un filtrato glomerulare stimato <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; il 34,86% presenta micro- o macroalbuminuria.

Distribuzione dei pazienti partecipanti agli Annali AMD in base alla classificazione KDIGO.

					Persistent albuminuria categories		
					Description and range		
					A1	A2	A3
					Normally to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
					<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Description and range	G1	Normally or high	≥90	19,31	6,57	1,29
		G2	Mildly decreased	60-89	30,47	11,01	2,68
		G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	8,04	4,01	1,48
		G3b	Moderately to severely decreased	30-44	4	2,73	1,46
		G4	Severely decreased	15-29	0,97	0,96	0,92
		G5	Kidney failure	<15	2,35	1,11	0,65

## 1. SCENARIO STUDIO FIDELIO

La prevalenza di pazienti con le caratteristiche individuate per questo scenario è pari al 5,4% se si considera la popolazione di pazienti attivi e con dato disponibile sulla funzionalità renale (eGFR e albuminuria). Sale invece al 13,3% se si considera la popolazione anche con dato disponibile sul monitoraggio del fundus oculi.

### Indicatori descrittivi generali e di volume di attività

	<b>FIDELIO</b>
<b>N</b>	18.481
<b>Numero primi accessi (%)</b>	4,3
<b>Numero nuove diagnosi (%)</b>	2,1
<b>Distribuzione per sesso della popolazione assistita (%)</b>	
<i>Donne</i>	30,1
<i>Uomini</i>	69,9
<b>Età (anni) (media±ds)</b>	74,2±9,0

La tabella riassume le principali caratteristiche dei soggetti con DM2 partecipanti agli Annali che rispondevano ai criteri di inclusione dello studio FIDELIO.

I dati documentano come nel 4,3% si tratti di pazienti visitati per la prima volta dal servizio di diabetologia, e nello 2,1% tali criteri siano presenti in caso di una nuova diagnosi di diabete. Tra i pazienti inclusi in questo sottogruppo vi era una predominanza del sesso maschile (circa il doppio) e di pazienti anziani (età media di 74 anni).

Distribuzione della malattia renale nella popolazione ANNALI AMD che risponde ai criteri di inclusione dello studio FIDELIO

eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	%
≥90	-
60-89	24,35
45-59	34,75
30-44	32,7
15-29	8,2
<15	-
<b>ALBUMINURIA (mg/g)</b>	
≥30-<300 mg/g	13,8
≥300 mg/g	86,2

Distribuzione della micro- e macroalbuminuria nella popolazione ANNALI AMD che risponde ai criteri di inclusione dello studio FIDELIO stratificata in base ai valori di filtrato glomerulare.

eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Albuminuria (mg/g)	
	≥30-<300 mg/g (N=2548)	≥300 mg/g (N=15933)
≥90	-	-
60-89	0	100
45-59	20,8	79,2
30-44	17,2	82,8
15-29	11,4	88,6
<15	-	-

In base ai criteri di inclusione, tutti i pazienti presentavano un valore di eGFR <90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e, di questi, il 75,65 % aveva valori di eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

L'albuminuria era presente nel 100% dei pazienti con valori di filtrato tra 60 e 89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (per disegno dello studio), e tra i pazienti con progressiva riduzione di filtrato, invece, prevale la macroalbuminuria.

## Indicatori di processo

	<b>FIDELIO</b>
<b>N</b>	18.481
<b>Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c (%)</b>	98,9
<b>Soggetti con almeno una valutazione del profilo lipidico (%)</b>	86,5
<b>Soggetti con almeno una misurazione della pressione arteriosa (PA) (%)</b>	89,8
<b>Soggetti monitorati per albuminuria (%)</b>	100,0
<b>Soggetti monitorati per creatininemia (%)</b>	100,0
<b>Soggetti monitorati per il piede (%)</b>	24,0
<b>Soggetti monitorati per retinopatia diabetica (%)</b>	46,2
<b>Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c e del profilo lipidico e della microalbuminuria e una misurazione della PA nel periodo (%)</b>	76,9

La tabella sugli Indicatori di processo relativi al 2019, documenta come i pazienti che rispondevano ai criteri dello studio FIDELIO presentavano, oltre che il 100% di monitoraggio di albuminuria ed eGFR, così come da criteri di inclusione in questa analisi, anche una ottima percentuale di monitoraggio dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Fa eccezione il carente monitoraggio del piede diabetico e, in parte, della retinopatia diabetica che veniva monitorata in quasi la metà dei pazienti.

## Indicatori di esito intermedio

	<b>FIDELIO</b>
<b>N</b>	18.481
<b>HbA1c % (ultimo valore) (media±ds)</b>	7,5±1,3
<b>HbA1c % - Solo dieta</b>	6,3±0,6
<b>HbA1c % - Iporali</b>	7,0±0,9
<b>HbA1c % - Insulina+Iporali</b>	7,9±1,4
<b>HbA1c % - Solo insulina</b>	7,9±1,3
<b>Andamento per 8 classi della HbA1c (%)</b>	



	<b>&lt;=6,0</b>	7,8
	<b>6,1-6,5</b>	13,9
	<b>6,6-7,0</b>	18,3
	<b>7,1-7,5</b>	18,4
	<b>7,6-8,0</b>	13,7
	<b>8,1-8,5</b>	10,8
	<b>8,6-9,0</b>	6,7
	<b>&gt; 9</b>	10,3
<b>Soggetti con HbA1c &lt;= 7,0% (53 mmol/mol) (%)</b>		40,0
<b>Soggetti con HbA1c &gt; 8,0% (64 mmol/mol) (%)</b>		27,9
<b>Colesterolo Totale (mg/dl) (media±ds)</b>		163,4±39,9
<b>Colesterolo LDL (mg/dl) (media±ds)</b>		86,6±32,3
<b>Colesterolo HDL (mg/dl) (media±ds)</b>		45,8±12,5
<b>Trigliceridi (media±ds)</b>		156,5±93,2
<b>Andamento per 5 classi del colesterolo LDL (C-LDL) (%)</b>		
	<b>&lt;70,0</b>	33,5
	<b>70,0-99,9</b>	37,0
	<b>100,0-129,9</b>	19,7
	<b>130,0-159,9</b>	6,9
	<b>&gt;=160</b>	2,8
<b>Soggetti con C-LDL &lt; 100 mg/dl (%)</b>		70,5
<b>Soggetti con C-LDL &gt;= 130 mg/dl (%)</b>		9,8
<b>PAS (mmHg) (media±ds)</b>		139,8±19,9
<b>PAD (mmHg) (media±ds)</b>		76,3±10,0
<b>Andamento per 7 classi della PAS (%)</b>		
	<b>&lt;=130</b>	40,6
	<b>131-135</b>	3,5
	<b>136-139</b>	1,0
	<b>140-150</b>	32,3
	<b>151-160</b>	11,1
	<b>161-199</b>	10,6
	<b>&gt;=200</b>	0,9
<b>Andamento per 6 classi della PAD (%)</b>		

	<b>&lt;=80</b>	81,3
	<b>81-85</b>	5,4
	<b>86-89</b>	1,2
	<b>90-100</b>	11,3
	<b>101-109</b>	0,3
	<b>&gt;=110</b>	0,5
<b>Soggetti con PA &gt;= 140/90 mmHg (%)</b>		56,0
<b>Soggetti con HbA1c &lt;= 7,0% (53 mmol/mol)/ C-LDL &lt; 100/PA &lt; 140/90 (%)</b>		13,9
<b>BMI (media±ds)</b>		29,8±5,5
<b>Andamento per 7 classi del BMI (%)</b>		
	<b>0-18,4</b>	0,5
	<b>18,5-25</b>	18,3
	<b>25,1-27</b>	14,0
	<b>27,1-30</b>	23,7
	<b>30,1-34,9</b>	27,7
	<b>35,0-39,9</b>	11,0
	<b>&gt;=40</b>	4,7
<b>Soggetti con BMI &gt;= 30 Kg/m<sup>2</sup> (%)</b>		43,5
<b>Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (GFR) (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (%)</b>		
	<b>&lt;30,0</b>	8,2
	<b>30,0-59,9</b>	67,4
	<b>60,0-89,9</b>	24,4
	<b>&gt;=90,0</b>	-
<b>Soggetti con albuminuria (micro/macroalbuminuria) (%)</b>		100,0
<b>Soggetti fumatori (%)</b>		18,2

Dai dati emerge come in questo sottogruppo di pazienti con malattia renale, assimilabili a quelli inclusi nello studio FIDELIO, il grado di controllo dei principali fattori di rischio cardiovascolare fosse ancora insufficiente. In particolare, solo il 40% raggiungeva valori target di emoglobina glicata (HbA1c media di 7,5%), con oltre il 27% dei soggetti con valori >8%.

Riguardo al profilo lipidico, anche se i valori medi delle singole frazioni apparivano accettabili, il 70,5% di questi pazienti aveva valori di LDL<100 mg/dl, ma solo il 33,5% raggiungeva un colesterolo LDL<70 mg/dl.

Anche per la pressione arteriosa (PA), il 40,6% mostrava valori di PA sistolica <140 mmHg e l'81,3% valori di PA diastolica <80 mmHg, ma ben il 56% dei pazienti mostrava valori pressori fuori target (PA  $\geq$ 140/90 mmHg). Solo meno del 14% dei pazienti era a "target" per HbA1c, LDL-C e PA. Inoltre, il 43,5% dei pazienti era obeso ed il 18,2% era fumatore corrente.

Per quanto riguarda la distribuzione in classi del filtrato glomerulare e di albuminuria, la maggior parte dei pazienti inclusi mostrava valori di eGFR 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e l'8,2% <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, mentre per disegno dell'analisi nessun paziente aveva valori di filtrato >90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, mentre tutti presentavano micro-o macroalbuminuria.

### Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico

	FIDELIO
<b>N</b>	18.481
<b>Distribuzione dei pazienti per gruppo di trattamento ipoglicemizzante (%)</b>	
<i>Solo dieta</i>	2,5
<i>Schemi con GLP1-RA</i>	11,8
<i>Monoterapia orale</i>	15,0
<i>Dual oral</i>	15,1
<i>&gt;=triple oral</i>	5,1
<i>Insulina+Iporali</i>	23,1
<i>Insulina</i>	27,4
<b>Distribuzione dei pazienti per classe di ipoglicemizzanti (%)</b>	
<b>Iporali (%)</b>	69,5
<b>Metformina (%)</b>	47,5
<b>Sulfanilurea (%)</b>	14,2
<b>Glinide (%)</b>	4,2
<b>Glitazone (%)</b>	3,6
<b>Acarbose (%)</b>	3,0
<b>DPPIVi (%)</b>	26,2
<b>SGLT2i (%)</b>	7,2
<b>GLP1-RA (%)</b>	11,8
<b>Insulina (%)</b>	57,2
<b>Rapida (%)</b>	38,0

Premix (%)	1,8
Lenta (%)	50,4
Soggetti trattati con ipolipemizzanti (%)	71,1
<i>Statine (%)</i>	93,1
<i>Fibrati (%)</i>	5,5
<i>Omega3 (%)</i>	14,5
<i>Ezetimibe (%)</i>	17,2
Soggetti trattati con antiipertensivi (%)	86,3
<i>Diuretici (%)</i>	56,4
<i>ACE-Inibitori (%)</i>	42,6
<i>Sartani (%)</i>	40,6
<i>Beta-bloccanti (%)</i>	50,0
<i>Calcio antagonisti (%)</i>	42,4
<i>Antiadrenergici (%)</i>	2,7
<b>Appropriatezza/intensità di cura</b>	
Soggetti non trattati con insulina nonostante valori di HbA1c $\geq$ 9,0% (75 mmol/mol) (%)	11,5
Soggetti con HbA1c $\geq$ 9,0% (75 mmol/mol) nonostante il trattamento con insulina (%)	17,4
Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di C-LDL $\geq$ 130 mg/dl (%)	36,0
Soggetti con C-LDL $\geq$ 130 mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti (%)	8,7
Soggetti non trattati con antiipertensivi nonostante valori di PA $\geq$ 140/90 mmHg (%)	12,8
Soggetti con PA $\geq$ 140/90 mmHg nonostante il trattamento con antiipertensivi (%)	56,5
Soggetti non trattati con ACE-inibitori e/o Sartani nonostante la presenza di albuminuria (micro/macroalbuminuria) (%)	30,5
Soggetti con evento CV pregresso (infarto e/o ictus) in terapia antiaggregante piastrinica (%)	75,7
Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di C-LDL $\geq$ 130 mg/dl (%)	36,0

I dati relativi al trattamento farmacologico mostrano come nei pazienti con DM2 e malattia renale, che rispondevano ai criteri di inclusione dello studio FIDELIO, il 69,5% fosse in trattamento con ipoglicemizzanti orali, di cui il 47,5% con metformina e 26,2% con DPP4i; solo il 7,2% con SGLT2i e 11,8% con GLP-1RAs. Molti pazienti erano in trattamento insulinico (57,2%), di cui 23,1% in associazione con ipoglicemizzanti orali ed il 27,4% con sola terapia insulinica.

Il 71% era in trattamento con farmaci ipolipemizzanti, di cui il 93% con statine e solo una minoranza faceva uso di ezetimibe (17,2%).

L'86,3% era in terapia antiipertensiva: 42,6% ACEi e 40,6% sartani e diuretici 56,4%.

Riguardo agli indicatori di appropriatezza/intensità di cura, alcuni destano particolare preoccupazione come il riscontro del 36% dei pazienti non trattati con statine nonostante valori di LDL-C elevati, il 56,5 % di pazienti che non raggiunge target pressori nonostante il trattamento ed ancora il 30,5% dei soggetti non trattati con ACE o ARBs nonostante la presenza di albuminuria.

## Indicatori di esito finale

	FIDELIO
<b>N</b>	18.481
<b>Distribuzione dei pazienti per grado di severità della retinopatia diabetica (%)</b>	
<i>Assente</i>	47,0
<i>Retinopatia non proliferante</i>	37,7
<i>Retinopatia pre-proliferante</i>	4,2
<i>Retinopatia proliferante</i>	4,1
<i>Retinopatia laser-trattata</i>	6,2
<i>Cecità</i>	0,5
<i>Oftalmopatia</i>	0,3
<b>Maculopatia (%)</b>	6,9
<b>Soggetti con ulcera del piede verificatasi nel periodo (%)</b>	2,9
<b>Soggetti con storia di amputazione minore (%)</b>	1,8
<b>Soggetti con storia di amputazione maggiore (%)</b>	0,4
<b>Soggetti in dialisi da malattia diabetica (%)</b>	0,1
<b>Soggetti con storia di infarto del miocardio (%)</b>	12,6
<b>Soggetti con storia di ictus (%)</b>	5,2
<b>Evento cardiovascolare pregresso (%)</b>	26,6

Riguardo alla prevalenza di complicanze micro- e macroangiopatiche tra i pazienti che rispondevano ai criteri dello studio FIDELIO, il 53% dei pazienti con malattia renale, come definita dallo studio FIDELIO, presentavano anche una retinopatia diabetica, nella maggior parte dei casi in forma iniziale (37,3% non proliferante); la

maculopatia era presente nel 6,9% dei casi. Una storia di ulcera era presente in circa il 3% di questi pazienti, mentre le amputazioni maggiori riguardavano lo 0,4%.

Il 26% dei pazienti con malattia renale inclusi in questa analisi già presentava un evento CVD pregresso, in larga parte a carico del distretto coronarico (12,6% IMA).

### Indicatori di qualità di cura complessiva

	FIDELIO
<b>N</b>	18.481
<b>Score Q medio nella popolazione assistita</b>	26,9±8,7
<b>Soggetti con Score Q &lt; 15 (%)</b>	7,1
<b>Soggetti con Score Q &gt; 25 (%)</b>	56,4

Analizzando la qualità di cura complessiva, secondo lo score Q, il 7,1% dei pazienti presentava uno score indicativo di una bassa qualità di cura, mentre questa era adeguata (score Q>25) nel 56% dei pazienti.

## Commento a

### “Stima dei pazienti eleggibili al trattamento con finerenone in Italia: Scenario studio FIDELIO”

a cura di Salvatore De Cosmo e Roberto Pontremoli

Lo studio FIDELIO si è concentrato sul rischio di progressione della CKD nei pazienti con DM2 nefropatici, dimostrando l'efficacia e la sicurezza del nuovo antialdosteronico non steroideo, finerenone, in una popolazione ad alto rischio di ESRD.

Nella casista degli Annali abbiamo visto che, sebbene in termini percentuali i pazienti che presentano le caratteristiche eleggibili dello studio non siano molti (5,4% o 13,3% nei pazienti con dato anche della retinopatia), in termini assoluti sono tutt'altro che trascurabili (oltre 18.000). Questi pazienti sono più anziani (75 anni) rispetto a quelli dello studio (65 anni) con una simile maggiore prevalenza dei maschi.

Sappiamo che questi sono pazienti ad alto rischio di progressione di danno renale oltre che di eventi cardiovascolari, per i quali deve essere massima la nostra attenzione soprattutto in termini di intensificazione della terapia finalizzata al controllo dei fattori di rischio renali e cardiovascolari. Quello che invece emerge dall'analisi dei dati presentati in questo report è che c'è un largo margine di miglioramento in questo senso. Se ci concentriamo sul controllo glico-metabolico vediamo che l'HbA1c media è pari a 7,5% (7,7% nel FIDELIO), valore che in considerazione dell'età dei pazienti (75 anni) e della presenza di comorbidità, può essere considerato buono. La metà dei pazienti analizzati ha però valori superiori a 7,5% e su questa popolazione forse si può mirare ad una intensificazione del trattamento anti-iperglicemico.

Il problema però dello scarso controllo dei fattori di rischio cardio-renali emerge maggiormente se consideriamo il controllo pressorio ed il controllo lipidico.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa, i valori medi della PAS sono pari a  $140 \pm 20$  mmHg, rispetto a 138 mmHg del FIDELIO. Il 60% circa dei pazienti ha però valori di PAS  $>130$  mmHg. La PAD media è pari a  $76 \pm 10$  mmHg con il 20% circa dei pazienti con valori superiori a 80 mmHg. A questo proposito vi è da sottolineare che ben il 30% di pazienti con CKD non effettuava terapia con farmaci inibenti il sistema renina-angiotensina. Per i lipidi, solo il 33,5% ha un valore di colesterolo LDL  $<70$  mg/dl mentre circa il 10% ha un valore  $>130$  mg/dl.

Se inoltre consideriamo un outcome composito che combina pazienti a “target” per HbA1c, LDL-C e PA, questi erano meno del 14%.

Un'altra considerazione da fare è la bassa percentuale di pazienti in terapia con i farmaci cosiddetti innovativi: GLP1-RA e soprattutto SGLT2i. Quest'ultimi sono infatti indicati dalle linee-guida nazionali ed internazionali come farmaco di prima linea in pazienti con DM2 e nefropatia. Nella popolazione di pazienti inclusa negli

Annali e che corrispondeva allo studio FIDELIO, solo il 7,2% assumeva SGLT2i e l'11,8% GLP1-RA. Queste percentuali peraltro sono leggermente più elevate di quelle dello studio. In effetti vi è da dire che la popolazione degli Annali di riferimento è quella vista nei nostri ambulatori nel 2019, quando esistevano limiti legati al valore di eGFR sulla possibilità prescrittiva degli SGLT2i ed era ancora particolarmente limitato l'utilizzo di questi farmaci in generale. Negli ultimi anni vi è stato un significativo incremento del loro utilizzo con percentuali significativamente più elevate per entrambe le classi di farmaco. Rimane la necessità di un ulteriore ampliamento del loro utilizzo, in particolare degli SGLT2i pensando a pazienti con DM2 e nefropatia. Infine, i pazienti con storia di eventi CV erano circa 26%, inferiori al 45% ed oltre dei pazienti del Fidelio. Questa differenza è probabilmente spiegata da una diversa classificazione degli eventi CV oltre che una possibile sottostima nella casistica Annali dovuta ad una non completa registrazione degli eventi.



## 2. SCENARIO STUDIO FIGARO

La prevalenza di pazienti con le caratteristiche individuate per questo scenario è pari al 22,3%.

### Indicatori descrittivi generali e di volume di attività

	<b>FIGARO</b>
<b>N</b>	76.489
<b>Numero primi accessi (%)</b>	5,5
<b>Numero nuove diagnosi (%)</b>	3,5
<b>Distribuzione per sesso della popolazione assistita (%)</b>	
<i>Donne</i>	35,1
<i>Uomini</i>	64,9
<b>Età (anni) (media±ds)</b>	72,6±9,6

La tabella riassume i dati relativi alle modalità di accesso dei soggetti con DM2 partecipanti agli Annali che rispondevano ai criteri di inclusione dello studio FIGARO.

I dati documentano come nel 5,5% si tratti di pazienti visitati per la prima volta dal servizio di diabetologia, e nello 3,5% tali criteri siano presenti in caso di una nuova diagnosi di diabete. Tra i pazienti inclusi in questo sottogruppo vi era una predominanza del sesso maschile (circa il doppio) e di pazienti anziani (età media di 73 anni).

### Distribuzione della malattia renale nella popolazione ANNALI AMD che risponde ai criteri di inclusione dello studio FIGARO

eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	%
≥90	5,79
60-89	61,36
45-59	18,23
30-44	12,39
15-29	2,22
<15	-
Albuminuria (mg/g)	
≥30-<300 mg/g	81,8
≥300 mg/g	18,2

### Distribuzione di micro- o macroalbuminuria nella popolazione ANNALI AMD che risponde ai criteri di inclusione dello studio FIGARO stratificata in base ai valori di eGFR

eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Albuminuria	
	≥30-<300 mg/g (N=62559)	≥300 mg/g (N=13930)
≥90	0	100
60-89	80,4	19,6
45-59	98,7	1,3
30-44	98,8	1,2
15-29	98,4	1,6
<15	-	-

Tra i soggetti che rispondevano ai criteri di inclusione dello studio FIGARO, il 32,84 % aveva valori di eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; il 100% presentava albuminuria e di questi l'81,8% aveva microalbuminuria.

L'albuminuria era presente nel 100% dei pazienti con valori di filtrato  $\geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (per disegno dello studio), tra i pazienti con progressiva riduzione di filtrato, invece, prevale la microalbuminuria.

## Indicatori di processo

	<b>FIGARO</b>
<b>N</b>	76.489
<b>Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c (%)</b>	98,9
<b>Soggetti con almeno una valutazione del profilo lipidico (%)</b>	88,5
<b>Soggetti con almeno una misurazione della pressione arteriosa (PA) (%)</b>	90,3
<b>Soggetti monitorati per albuminuria (%)</b>	100,0
<b>Soggetti monitorati per creatininemia (%)</b>	100,0
<b>Soggetti monitorati per il piede (%)</b>	22,2
<b>Soggetti monitorati per retinopatia diabetica (%)</b>	40,0
<b>Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c e del profilo lipidico e della microalbuminuria e una misurazione della PA nel periodo (%)</b>	79,2

La tabella sugli Indicatori di processo relativi al 2019, documenta come i pazienti che rispondevano ai criteri dello studio FIGARO presentavano, oltre che il 100% di monitoraggio di albuminuria ed eGFR, così come da criteri di inclusione in questa analisi, anche una ottima percentuale di monitoraggio dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Fa eccezione il carente monitoraggio del piede diabetico (22,2%) e, in parte, della retinopatia diabetica (40,0%).

## Indicatori di esito intermedio

	<b>FIGARO</b>
<b>N</b>	76.489
<b>HbA1c % (ultimo valore) (media<math>\pm</math>ds)</b>	7,3 $\pm$ 1,2
<b>HbA1c % - Solo dieta</b>	6,3 $\pm$ 0,6
<b>HbA1c % - Iporali</b>	7,0 $\pm$ 0,9
<b>HbA1c % - Insulina+Iporali</b>	7,8 $\pm$ 1,4
<b>HbA1c % - Solo insulina</b>	7,9 $\pm$ 1,3

<b>Andamento per 8 classi della HbA1c (%)</b>		
	<b>&lt;=6,0</b>	9,4
	<b>6,1-6,5</b>	16,8
	<b>6,6-7,0</b>	20,8
	<b>7,1-7,5</b>	18,7
	<b>7,6-8,0</b>	12,7
	<b>8,1-8,5</b>	8,6
	<b>8,6-9,0</b>	5,1
	<b>&gt; 9</b>	7,8
<b>Soggetti con HbA1c &lt;= 7,0% (53 mmol/mol) (%)</b>		47,1
<b>Soggetti con HbA1c &gt; 8,0% (64 mmol/mol) (%)</b>		21,5
<b>Colesterolo Totale (mg/dl) (media±ds)</b>		163,3±37,6
<b>Colesterolo LDL (mg/dl) (media±ds)</b>		87,4±31,2
<b>Colesterolo HDL (mg/dl) (media±ds)</b>		47,5±12,6
<b>Trigliceridi (media±ds)</b>		142,9±83,4
<b>Andamento per 5 classi del colesterolo LDL (C-LDL) (%)</b>		
	<b>&lt;70,0</b>	31,6
	<b>70,0-99,9</b>	37,7
	<b>100,0-129,9</b>	21,1
	<b>130,0-159,9</b>	7,2
	<b>&gt;=160</b>	2,4
<b>Soggetti con C-LDL &lt; 100 mg/dl (%)</b>		69,3
<b>Soggetti con C-LDL &gt;= 130 mg/dl (%)</b>		9,6
<b>PAS (mmHg) (media±ds)</b>		137,1±18,7
<b>PAD (mmHg) (media±ds)</b>		76,4±9,7
<b>Andamento per 7 classi della PAS (%)</b>		
	<b>&lt;=130</b>	45,8
	<b>131-135</b>	4,0
	<b>136-139</b>	1,0
	<b>140-150</b>	31,3
	<b>151-160</b>	9,6
	<b>161-199</b>	7,9
	<b>&gt;=200</b>	0,5

<b>Andamento per 6 classi della PAD (%)</b>	
	<b>&lt;=80</b> 81,7
	<b>81-85</b> 5,7
	<b>86-89</b> 1,2
	<b>90-100</b> 10,7
	<b>101-109</b> 0,3
	<b>&gt;=110</b> 0,4
<b>Soggetti con PA &gt;= 140/90 mmHg (%)</b>	50,5
<b>Soggetti con HbA1c &lt;= 7,0% (53 mmol/mol) e con C-LDL &lt; 100 e con PA &lt; 140/90 (%)</b>	17,8
<b>BMI (media±ds)</b>	29,4±5,4
<b>Andamento per 7 classi del BMI (%)</b>	
	<b>0-18,4</b> 0,6
	<b>18,5-25</b> 20,1
	<b>25,1-27</b> 15,3
	<b>27,1-30</b> 24,1
	<b>30,1-34,9</b> 26,2
	<b>35,0-39,9</b> 9,7
	<b>&gt;=40</b> 4,1
<b>Soggetti con BMI &gt;= 30 Kg/m<sup>2</sup> (%)</b>	40,1
<b>Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (GFR) (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (%)</b>	
	<b>&lt;30,0</b> 2,2
	<b>30,0-59,9</b> 30,6
	<b>60,0-89,9</b> 61,4
	<b>&gt;=90,0</b> 5,8
<b>Soggetti con albuminuria (micro/macroalbuminuria) (%)</b>	100,0
<b>Soggetti fumatori (%)</b>	17,9

L'analisi degli Indicatori di esito intermedio nei pazienti che rispondevano ai criteri di inclusione dello studio FIGARO, mostrava un controllo dei principali fattori di rischio cardiovascolare ancora insufficiente. In particolare, il target di HbA1c <7% è raggiunto solo nel 47,1% dei soggetti, mentre il 21,5% ha valori >8%. Riguardo al profilo lipidico, il 69,3% dei soggetti ha valori di LDL<100 mg/dl, e solo il 31,6 % raggiungeva un colesterolo LDL<70 mg/dl. La metà dei pazienti inclusi in questa sotto-analisi aveva valori di pressione

arteriosa (PA) fuori target (PA>140/90 mmHg) ed il target composito (HbA1c, LDL-C e PA) non veniva raggiunto neanche dal 20% dei pazienti.

Il 40,1% dei pazienti era obeso ed il 17,9 % era fumatore corrente.

Come da criteri di inclusione, il 100% dei soggetti presentava micro- o macroalbuminuria, mentre per quanto riguarda la distribuzione in classi del filtrato glomerulare e di albuminuria, la maggior parte dei pazienti inclusi mostrava valori di eGFR 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, solo il 2,2% aveva un eGFR<30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, mentre un valore di eGFR>90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> veniva registrato nel 5,8% dei casi.

### Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico

	<b>FIGARO</b>
<b>N</b>	76.489
<b>Regime terapeutico (%)</b>	
<i>Solo dieta</i>	3,3
<i>Schemi con GLP1-RA</i>	11,8
<i>Monoterapia orale</i>	21,7
<i>Dual oral</i>	21,8
<i>&gt;=triple oral</i>	6,8
<i>Insulina+Iporali</i>	20,5
<i>Insulina</i>	14,1
<b>Iporali (%)</b>	82,2
<b>Metformina (%)</b>	69,1
<b>Sulfanilurea (%)</b>	16,7
<b>Glinide (%)</b>	3,0
<b>Glitazone (%)</b>	4,1
<b>Acarbose (%)</b>	2,3
<b>DPPIVi (%)</b>	24,5
<b>SGLT2i (%)</b>	11,5
<b>GLP1-RA (%)</b>	11,8
<b>Insulina (%)</b>	39,9
<b>Rapida (%)</b>	23,7
<b>Premix (%)</b>	1,2
<b>Lenta (%)</b>	34,5
<b>Soggetti trattati con ipolipemizzanti (%)</b>	67,0

	<b>Statine (%)</b>	93,1
	<b>Fibrati (%)</b>	5,4
	<b>Omega3 (%)</b>	11,2
	<b>Ezetimibe (%)</b>	14,8
<b>Soggetti trattati con antiipertensivi (%)</b>		79,3
	<b>Diuretici (%)</b>	50,5
	<b>ACE-Inibitori (%)</b>	44,0
	<b>Sartani (%)</b>	39,4
	<b>Beta-bloccanti (%)</b>	47,0
	<b>Calcio antagonisti (%)</b>	35,8
	<b>Antiadrenergici (%)</b>	1,4
<b>Soggetti non trattati con insulina nonostante valori di HbA1c <math>\geq</math> 9,0% (75 mmol/mol) (%)</b>		20,9
<b>Soggetti con HbA1c <math>\geq</math> 9,0% (75 mmol/mol) nonostante il trattamento con insulina (%)</b>		16,8
<b>Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di C-LDL <math>\geq</math> 130 mg/dl (%)</b>		41,1
<b>Soggetti con C-LDL <math>\geq</math> 130 mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti (%)</b>		8,4
<b>Soggetti non trattati con antiipertensivi nonostante valori di PA <math>\geq</math> 140/90 mmHg (%)</b>		19,0
<b>Soggetti con PA <math>\geq</math> 140/90 mmHg nonostante il trattamento con antiipertensivi (%)</b>		51,5
<b>Soggetti non trattati con ACE-inibitori e/o Sartani nonostante la presenza di albuminuria (micro/macroalbuminuria) (%)</b>		35,0
<b>Soggetti con evento CV pregresso (infarto e/o ictus) in terapia antiaggregante piastrinica (%)</b>		75,5

I dati relativi al trattamento farmacologico mostrano come nei pazienti con DM2 e malattia renale, che rispondevano ai criteri di inclusione dello studio FIGARO, l'82,2% fosse in trattamento con ipoglicemizzanti orali, il 69,1% con metformina e 24,5% con DPP4i; solo l'11,8% con SGLT2i e l'11,5% con GLP-1RAs; ancora circa il 20% era in trattamento con sulfaniluree o glinidi.

Circa il 40% dei pazienti era in terapia insulinica, con il 34,5% di insulina basale ed il 23,7% di rapida.

Il 67% era in trattamento con farmaci ipolipemizzanti, di cui il 93,1% statine e solo una minoranza faceva uso di ezetimibe (14,8%).

Il 79,3% era in trattamento con farmaci anti-ipertensivi: 44,0% ACEi; 39,4% sartani e 50,5% diuretici.

Riguardo alcuni indicatori di appropriatezza/intensità di cura, alcuni destano particolare preoccupazione come ben il 41,1% dei pazienti non trattati con statine nonostante valori di LDL-C elevati, il 51,5 % di pazienti

che non raggiunge target pressori nonostante il trattamento e, ancora il 35,0% dei soggetti non trattati con ACE o ARBs nonostante la presenza di albuminuria.

## Indicatori di esito finale

	FIGARO
<b>N</b>	76.489
<b>Distribuzione dei pazienti per grado di severità della retinopatia diabetica (%)</b>	
<i>Assente</i>	76,0
<i>Retinopatia non proliferante</i>	17,6
<i>Retinopatia pre-proliferante</i>	1,7
<i>Retinopatia proliferante</i>	1,6
<i>Retinopatia laser-trattata</i>	2,5
<i>Cecità</i>	0,2
<i>Oftalmopatia</i>	0,4
<b>Maculopatia (%)</b>	3,5
<b>Soggetti con ulcera del piede verificatasi nel periodo (%)</b>	1,4
<b>Soggetti con storia di amputazione minore (%)</b>	0,8
<b>Soggetti con storia di amputazione maggiore (%)</b>	0,2
<b>Soggetti in dialisi da malattia diabetica (%)</b>	0,0
<b>Soggetti con storia di infarto del miocardio (%)</b>	9,7
<b>Soggetti con storia di ictus (%)</b>	3,7
<b>Evento cardiovascolare pregresso (%)</b>	19,7

Riguardo alla prevalenza di complicanze micro- e macroangiopatiche tra i pazienti che rispondevano ai criteri dello studio FIGARO, il 24% dei pazienti avevano la retinopatia diabetica (17,6% non proliferante); la maculopatia era presente nel 3,5% dei casi. Ulcera e amputazioni erano infrequenti in questo gruppo e nessun paziente era in dialisi. La malattia cardiovascolare era accertata nel 19,7% dei casi, con il 9,7% di IMA ed il 3,7% di ictus.



## Indicatori di qualità di cura complessiva

	<b>FIGARO</b>
<b>N</b>	76.489
<b>Score Q medio nella popolazione assistita</b>	27,7±8,7
<b>Soggetti con Score Q &lt; 15 (%)</b>	6,2
<b>Soggetti con Score Q &gt; 25 (%)</b>	60,5

I dati sulla qualità complessiva della cura (score Q) mostravano una buona qualità (>25%) nel 60,5% dei casi, mentre questa era inaccettabilmente bassa (<15%) nel 6,2% dei pazienti.

## Commento a

### “Stima dei pazienti eleggibili al trattamento con finerenone in Italia: Scenario studio FIGARO”

a cura di Salvatore de Cosmo e Roberto Pontremoli

Lo studio FIGARO si è concentrato sul rischio di eventi cardiovascolari (CV) nei pazienti con DM2 e CKD, dimostrando l'efficacia e la sicurezza del nuovo antialdosteronico non steroideo, il finerenone, in una popolazione ad alto rischio.

I pazienti dello studio FIGARO, in accordo ai criteri di selezione, presentano un quadro di danno renale meno grave di quelli dello studio FIDELIO e nella casistica degli Annali rappresentano il 22,3% di tutta la popolazione, pari ad oltre 76.000 pazienti, quindi una numerosità particolarmente significativa. Anche in questo caso vi è una maggiore rappresentanza del sesso maschile, similmente ai pazienti del FIGARO e con una età media pari a 72,6 anni, più elevata dei pazienti del FIGARO (64 anni).

Così come i pazienti arruolati nello studio FIDELIO, anche i pazienti dello studio FIGARO sono pazienti ad alto rischio CV e di progressione del danno renale, e pur presentando come si diceva, un quadro meno grave di compromissione renale, anche in questi pazienti è mandatorio un controllo intensivo dei fattori di rischio CV. Il grado di controllo glicemico risulta essere buono, pari a 7,3% (7,7% i pazienti del FIDELIO), anche in considerazione dell'età dei pazienti e della presenza di comorbidità. Oltre il 20% presenta però un valore di HbA1c superiore a 8%. In questi pazienti è necessario un intervento più intensivo per il controllo del compenso glicemico.

Anche in questa analisi, il problema però dello scarso controllo dei fattori di rischio CV emerge maggiormente se consideriamo il controllo pressorio ed il controllo lipidico.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa, i valori medi della PAS sono pari a 137+19 mmHg, rispetto a 135 mmHg del FIGARO con oltre la metà dei pazienti con valori >130 mmHg. Peraltro, è da segnalare come una percentuale particolarmente elevata di pazienti, pari al 51%, ha valori di PA  $\geq$ 140/90 mmHg nonostante il trattamento con farmaci antipertensivi, a testimonianza di una inerzia nella titolazione dei farmaci.

La PAD media è pari a 76 $\pm$ 10 mmHg, con circa il 19% dei pazienti con valori superiori a 80 mmHg. A questo proposito sottolineiamo come ben il 35% di pazienti con CKD non effettuava terapia con farmaci inibenti il sistema renina-angiotensina.

Per i lipidi, solo il 33,5% ha un valore di colesterolo LDL <70 mg/dl mentre circa il 10% ha un valore >130 mg/dl.

Se inoltre consideriamo un outcome composito che combina pazienti a “target” per HbA1c, LDL-C e PA, questi erano meno del 20%, a testimonianza della necessità di una maggiore attenzione per il raggiungimento dei target dei fattori di rischio CV.

Anche in questo caso la percentuale di pazienti che assumevano i farmaci innovativi, GLP1-RA e soprattutto SGLT2i, era particolarmente bassa. Gli SGLT2i, indicati dalle linee-guida nazionali ed internazionali come farmaci di prima linea in pazienti con DM2 e nefropatia, in questa popolazione degli Annali erano assunti dall’11,8% dei pazienti, mentre l’11,5% assumeva GLP1-RA. Queste percentuali peraltro sono leggermente più elevate di quelle dello studio FIGARO. Anche qui vale quanto detto precedentemente per lo studio FIDELIO e cioè che la popolazione degli Annali di riferimento è quella vista nei nostri ambulatori nel 2019 quando esistevano limiti del GFR alla possibilità prescrittiva degli SGLT2i e che la percentuale di pazienti che assumono farmaci anti-iperglicemici innovativi è significativamente aumentata negli anni successivi.

Infine, i pazienti con storia di eventi CV erano circa 20%, inferiori al 45% ed oltre dei pazienti del FIGARO. Anche qui probabilmente svolge un ruolo la diversa classificazione degli eventi CV oltre che una possibile sottostima nella casistica Annali, dovuta ad una non completa registrazione degli eventi.

### 3. SCENARIO POPOLAZIONE CON APPROVAZIONE EMA ALL'USO DI FINERENONE

La prevalenza di pazienti con le caratteristiche individuate per questo scenario è pari al 33,1%.

#### Indicatori descrittivi generali e di volume di attività

	TARGET
<b>N</b>	113.565
<b>Numero primi accessi (%)</b>	6,0
<b>Numero nuove diagnosi (%)</b>	4,0
<b>Distribuzione per sesso della popolazione assistita (%)</b>	
<i>Donne</i>	34,5
<i>Uomini</i>	65,5
<b>Età (anni) (media±ds)</b>	70,4±10,9

La tabella riassume i dati relativi alle modalità di accesso dei soggetti con DM2 partecipanti agli Annali potenziali target per il trattamento con finerenone, secondo l'indicazione EMA.

I dati documentano come nel 6,0% si tratti di pazienti visitati per la prima volta dal servizio di diabetologia, e che nel 4,0% tali criteri siano presenti in caso di una nuova diagnosi di diabete. Tra i pazienti inclusi in questo sottogruppo vi era una predominanza del sesso maschile (circa il doppio) e di pazienti anziani (età media di 70 anni).

Distribuzione della malattia renale nella popolazione ANNALI AMD che risponde alla popolazione con approvazione EMA

eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	%
≥90	23,7
60-89	41,3
45-59	16,6
30-44	12,6
15-29	5,7
<15	-
Albuminuria (mg/g)	
≥30-<300 mg/g	76,3
≥300 mg/g	23,7

Distribuzione di micro- o macroalbuminuria nella popolazione ANNALI AMD che risponde alla popolazione con approvazione EMA stratificata in base ai valori di eGFR

eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Albuminuria	
	≥30-<300 mg/g (N=86701)	≥300 mg/g (N=26864)
≥90	83,6	16,4
60-89	80,4	19,6
45-59	73,0	27,0
30-44	65,2	34,8
15-29	50,9	49,1
<15	-	-

Tra i soggetti che rispondevano alla popolazione target secondo EMA, il 34,9 % aveva valori di eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; il 100% presentava albuminuria e di questi il 76,3% aveva microalbuminuria.

La prevalenza di albuminuria era presente nel 100% dei pazienti con valori di filtrato  $\geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (per disegno dello studio), e di questi, l'83,6% era costituita da microalbuminuria. La prevalenza di microalbuminuria rappresenta la forma prevalente in tutte le categorie di eGFR, tuttavia al peggiorare del filtrato glomerulare, aumenta la prevalenza di macroalbuminuria.

Ulteriore stratificazione della distribuzione della popolazione con approvazione EMA con stadio KDIGO 3 e 4 di malattia renale associata al diabete tipo 2

**Prevalenza della malattia renale stadio KDIGO 3a e 3b nella popolazione target**

eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	N	%
G3a	18858	56,77
G3b	14362	43,23

**Prevalenza di micro- e macroalbuminuria nella popolazione target con stadio KDIGO 3a e 3b**

eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Albuminuria	
	≥30-<300 mg/g (N=86701)	≥300 mg/g (N=26864)
45-59 (G3a)	73,0	27,0
30-44 (G3b)	65,2	34,8

**Prevalenza valori bassi di filtrato nella popolazione target con stadio KDIGO 4**

eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	N	%
eGFR ≥15-<25 mL/min/1.73	3433	53,25
eGFR ≥25-29 mL/min/1.73	3014	46,75

Nell'ambito dello stadio KDIGO 3, il 56,77 % dei pazienti era nello stadio 3a ed il 43,23 nello stadio 3b. In entrambi gli stadi prevale la microalbuminuria, tuttavia la prevalenza di macroalbuminuria passa dal 27,0% al 34,8% nello stadio 3b.

Nel range di valori 15-30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> di eGFR, la prevalenza di soggetti con valore di eGFR 15-25 ed eGFR 25-30 era simile.

## Indicatori di processo

	TARGET
<b>N</b>	113.565
<b>Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c (%)</b>	98,9
<b>Soggetti con almeno una valutazione del profilo lipidico (%)</b>	88,4
<b>Soggetti con almeno una misurazione della pressione arteriosa (PA) (%)</b>	90,3
<b>Soggetti monitorati per albuminuria (%)</b>	100,0
<b>Soggetti monitorati per creatininemia (%)</b>	100,0
<b>Soggetti monitorati per il piede (%)</b>	22,3
<b>Soggetti monitorati per retinopatia diabetica (%)</b>	39,8
<b>Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c e del profilo lipidico e della microalbuminuria e una misurazione della PA nel periodo (%)</b>	79,1

La tabella sugli Indicatori di processo relativi al 2019, documenta come i pazienti che rispondevano ai criteri di popolazione target presentavano, oltre che il 100% di monitoraggio di albuminuria ed eGFR, così come da criteri di inclusione in questa analisi, anche una ottima percentuale di monitoraggio dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Fa eccezione il carente monitoraggio del piede diabetico (22,3%) e, in parte, della retinopatia diabetica (39,8%).

## Indicatori di esito intermedio

	TARGET
<b>N</b>	113.565
<b>HbA1c % (ultimo valore) (media±ds)</b>	7,3±1,2
<b>HbA1c % - Solo dieta</b>	6,3±0,6
<b>HbA1c % - Iporali</b>	7,0±1,0
<b>HbA1c % - Insulina+Iporali</b>	7,8±1,4
<b>HbA1c % - Solo insulina</b>	8,0±1,4
<b>Andamento per 8 classi della HbA1c (%)</b>	
	<b>&lt;=6,0</b>
	9,8
	<b>6,1-6,5</b>
	16,7



	<b>6,6-7,0</b>	20,5
	<b>7,1-7,5</b>	18,4
	<b>7,6-8,0</b>	12,5
	<b>8,1-8,5</b>	8,5
	<b>8,6-9,0</b>	5,2
	<b>&gt; 9</b>	8,4
<b>Soggetti con HbA1c ≤ 7,0% (53 mmol/mol) (%)</b>		47,0
<b>Soggetti con HbA1c &gt; 8,0% (64 mmol/mol) (%)</b>		22,1
<b>Colesterolo Totale (mg/dl) (media±ds)</b>		164,6±38,2
<b>Colesterolo LDL (mg/dl) (media±ds)</b>		88,6±31,7
<b>Colesterolo HDL (mg/dl) (media±ds)</b>		47,2±12,6
<b>Trigliceridi (media±ds)</b>		145,0±87,3
<b>Andamento per 5 classi del colesterolo LDL (C-LDL) (%)</b>		
	<b>&lt;70,0</b>	30,3
	<b>70,0-99,9</b>	37,6
	<b>100,0-129,9</b>	21,7
	<b>130,0-159,9</b>	7,7
	<b>≥160</b>	2,7
<b>Soggetti con C-LDL &lt; 100 mg/dl (%)</b>		67,9
<b>Soggetti con C-LDL ≥ 130 mg/dl (%)</b>		10,4
<b>PAS (mmHg) (media±ds)</b>		136,9±18,8
<b>PAD (mmHg) (media±ds)</b>		76,7±9,8
<b>Andamento per 7 classi della PAS (%)</b>		
	<b>≤130</b>	46,5
	<b>131-135</b>	3,9
	<b>136-139</b>	1,0
	<b>140-150</b>	30,9
	<b>151-160</b>	9,4
	<b>161-199</b>	7,8
	<b>≥200</b>	0,5
<b>Andamento per 6 classi della PAD (%)</b>		
	<b>≤80</b>	80,6
	<b>81-85</b>	5,9

	<b>86-89</b>	1,3
	<b>90-100</b>	11,5
	<b>101-109</b>	0,3
	<b>&gt;=110</b>	0,4
<b>Soggetti con PA &gt;= 140/90 mmHg (%)</b>		50,1
<b>Soggetti con HbA1c &lt;= 7,0% (53 mmol/mol) e con C-LDL &lt; 100 e con PA &lt; 140/90 (%)</b>		17,6
<b>BMI (media±ds)</b>		29,6±5,5
<b>Andamento per 7 classi del BMI (%)</b>		
	<b>0-18,4</b>	0,5
	<b>18,5-25</b>	19,4
	<b>25,1-27</b>	14,9
	<b>27,1-30</b>	23,7
	<b>30,1-34,9</b>	26,5
	<b>35,0-39,9</b>	10,3
	<b>&gt;=40</b>	4,7
<b>Soggetti con BMI &gt;= 30 Kg/m<sup>2</sup> (%)</b>		41,5
<b>Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (GFR) (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (%)</b>		
	<b>&lt;30,0</b>	5,7
	<b>30,0-59,9</b>	29,3
	<b>60,0-89,9</b>	41,3
	<b>&gt;=90,0</b>	23,7
<b>Soggetti con albuminuria (micro/macroalbuminuria) (%)</b>		100,0
<b>Soggetti fumatori (%)</b>		20,2

L'analisi degli Indicatori di esito intermedio nei pazienti inclusi in questa analisi, mostrava un controllo dei principali fattori di rischio cardiovascolare ancora insufficiente. In particolare, il target di glicata <7% è raggiunto solo nel 47% dei soggetti, mentre il 22,1% ha valori >8%

Riguardo al profilo lipidico, il 67,9% dei soggetti ha valori di LDL<100 mg/dl, e solo il 30,3 % raggiungeva un colesterolo LDL<70 mg/dl. La metà dei pazienti inclusi in questa sotto-analisi (50,1%) aveva valori di pressione arteriosa (PA) fuori target (PA>140/90 mmHg) ed il target composito (HbA1c, LDL-C e PA) veniva raggiunto appena nel 17,6% dei pazienti.

Il 29,6% dei pazienti era obeso ed il 20,2 % era fumatore corrente.

Come da criteri di inclusione, il 100% dei soggetti presentava micro- o macroalbuminuria, mentre per quanto riguarda la distribuzione in classi del filtrato glomerulare e di albuminuria, il 23,7% dei pazienti inclusi mostrava valori di eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, il 41,3% aveva valori di eGFR 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, il 29,3% aveva un eGFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, e una piccola quota (5,7%) mostrava eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

### Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico

	TARGET
<b>N</b>	113.565
<b>Regime terapeutico (%)</b>	
<i>Solo dieta</i>	3,2
<i>Schemi con GLP1-RA</i>	12,9
<i>Monoterapia orale</i>	21,6
<i>Dual oral</i>	20,8
<i>&gt;=triple oral</i>	6,1
<i>Insulina+Iporali</i>	20,1
<i>Insulina</i>	15,3
<b>Iporali (%)</b>	81,2
<b>Metformina (%)</b>	67,6
<b>Sulfanilurea (%)</b>	15,2
<b>Glinide (%)</b>	2,8
<b>Glitazone (%)</b>	4,0
<b>Acarbose (%)</b>	2,2
<b>DPPIVi (%)</b>	23,6
<b>SGLT2i (%)</b>	12,3
<b>GLP1-RA (%)</b>	12,9
<b>Insulina (%)</b>	41,0
<b>Rapida (%)</b>	24,3
<b>Premix (%)</b>	1,1
<b>Lenta (%)</b>	35,4
<b>Soggetti trattati con ipolipemizzanti (%)</b>	66,3
<i>Statine (%)</i>	92,9
<i>Fibrati (%)</i>	5,5

	<b>Omega3 (%)</b>	11,7
	<b>Ezetimibe (%)</b>	15,2
<b>Soggetti trattati con antiipertensivi (%)</b>		76,8
	<b>Diuretici (%)</b>	49,8
	<b>ACE-Inibitori (%)</b>	44,2
	<b>Sartani (%)</b>	38,6
	<b>Beta-bloccanti (%)</b>	46,6
	<b>Calcio antagonisti (%)</b>	36,4
	<b>Antiadrenergici (%)</b>	1,6
<b>Soggetti non trattati con insulina nonostante valori di HbA1c <math>\geq</math> 9,0% (75 mmol/mol) (%)</b>		21,1
<b>Soggetti con HbA1c <math>\geq</math> 9,0% (75 mmol/mol) nonostante il trattamento con insulina (%)</b>		17,5
<b>Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di C-LDL <math>\geq</math> 130 mg/dl (%)</b>		41,5
<b>Soggetti con C-LDL <math>\geq</math> 130 mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti (%)</b>		9,1
<b>Soggetti non trattati con antiipertensivi nonostante valori di PA <math>\geq</math> 140/90 mmHg (%)</b>		20,4
<b>Soggetti con PA <math>\geq</math> 140/90 mmHg nonostante il trattamento con antiipertensivi (%)</b>		51,8
<b>Soggetti non trattati con ACE-inibitori e/o Sartani nonostante la presenza di albuminuria (micro/macroalbuminuria) (%)</b>		37,6
<b>Soggetti con evento CV pregresso (infarto e/o ictus) in terapia antiaggregante piastrinica (%)</b>		75,8

I dati relativi al trattamento farmacologico mostrano come nei pazienti con DM2 e malattia renale, inclusi in questa analisi, l'81,2% fosse in trattamento con ipoglicemizzanti orali, di cui il 67,6% con metformina e 23,6% con DPP4i; solo il 12,3% con SGLT2i e il 12,9% con GLP-1RAs; ancora il 18% era in trattamento con sulfaniluree o glinidi. Il 41% dei pazienti era in terapia insulinica, con il 35,4% di insulina basale ed il 24,3% di rapida.

Il 66,3% era in trattamento con farmaci ipolipemizzanti, di cui il 92,9% statine; solo una minoranza faceva uso di ezetimibe (15,2%). Il 76,8% era in trattamento con farmaci anti-ipertensivi: 44,2 % ACEi; 38,6% sartani e 49,8% diuretici.

Riguardo agli indicatori di appropriatezza/intensità di cura, merita una riflessione il riscontro di ben il 41,5% dei pazienti non trattati con statine nonostante valori di LDL-C elevati, il 51,8% di pazienti che non raggiunge target pressori nonostante il trattamento e, ancora il 37,6% dei soggetti non trattati con ACE o ARBs nonostante la presenza di albuminuria.

## Indicatori di esito finale

	TARGET
<b>N</b>	113.565
<b>Distribuzione dei pazienti per grado di severità della retinopatia diabetica (%)</b>	
<i>Assente</i>	75,9
<i>Retinopatia non proliferante</i>	17,5
<i>Retinopatia pre-proliferante</i>	1,8
<i>Retinopatia proliferante</i>	1,6
<i>Retinopatia laser-trattata</i>	2,6
<i>Cecità</i>	0,2
<i>Oftalmopatia</i>	0,4
<b>Maculopatia (%)</b>	3,5
<b>Soggetti con ulcera del piede verificatasi nel periodo (%)</b>	1,4
<b>Soggetti con storia di amputazione minore (%)</b>	0,9
<b>Soggetti con storia di amputazione maggiore (%)</b>	0,2
<b>Soggetti in dialisi da malattia diabetica (%)</b>	0,1
<b>Soggetti con storia di infarto del miocardio (%)</b>	9,3
<b>Soggetti con storia di ictus (%)</b>	3,5
<b>Evento cardiovascolare pregresso (%)</b>	18,9

Riguardo alla prevalenza di complicanze micro- e macroangiopatiche tra i pazienti potenziali target di trattamento con finerenone, secondo l'indicazione EMA, il 24,1% dei pazienti presentavano retinopatia diabetica (17,5% non proliferante); la maculopatia era presente nel 3,5% dei casi. Ulcera e amputazioni erano presenti in una minoranza di pazienti e lo 0,1% era in dialisi. La malattia cardiovascolare era accertata nel 18,9% dei casi (9,3% IMA e 3,5% ictus).

## Indicatori di qualità di cura complessiva

	<b>TARGET</b>
<b>N</b>	113.565
<b>Score Q medio nella popolazione assistita</b>	27,4±8,7
<b>Soggetti con Score Q &lt; 15 (%)</b>	6,8
<b>Soggetti con Score Q &gt; 25 (%)</b>	58,9

I dati sulla qualità complessiva della cura (score Q) mostravano una buona qualità (>25%) nel 58,9% dei casi, mentre questa era inaccettabilmente bassa (<15%) nel 6,8% dei pazienti.

## Commento a

### Stima dei pazienti eleggibili al trattamento in Italia: Scenario popolazione che ha ricevuto approvazione EMA per l'uso di finerenone

A cura di Salvatore De Cosmo e Roberto Pontremoli

Questo è un interessante esercizio, vale a dire indagare le caratteristiche dei pazienti che potrebbero giovare del trattamento con finerenone.

Innanzitutto, nel database degli Annali questi pazienti sono oltre 110.000, quindi particolarmente numerosi, con una prevalenza del sesso maschile ed una età media di circa 71 anni.

Se guardiamo il grado di controllo dei fattori di rischio, a fronte di un buon controllo medio glicemico (HbA1c 7,3%), pressorio (138/76 mmHg) e lipidico (colesterolo LDL 87 mg/dl) rimangono per tutti e tre i fattori di rischio ampie percentuali di pazienti non ben controllati. Circa il 50% di pazienti con PAS >140 mmHg ed oltre il 30% di pazienti con colesterolo LDL >100 mg/dl.

Per quanto riguarda il trattamento con farmaci anti-iperlipidemiche innovativi, il 12,3% è in trattamento con SGLT2i e il 12,9% con GLP1-RA. Questo dato è in parte dovuto alle limitazioni legate al GFR per la prescrizione degli SGLT2i presenti nell'anno indice ed in parte alla bassa percentuale di utilizzo di queste due classi di farmaci in generale soprattutto negli anni precedenti. Sappiamo che oggi queste percentuali sono significativamente aumentate sebbene in maniera non ancora del tutto soddisfacente.

Un *caveat* di questa analisi è la non disponibilità del valore della potassiemia che sappiamo essere un fattore limitante alla prescrizione del finerenone. Così come la potassiemia necessita di essere ricontrollata nel tempo nei pazienti in trattamento.

Si coglie l'occasione per ribadire come esista un importante margine di miglioramento anche per quanto riguarda il monitoraggio della funzione renale, soprattutto per quanto riguarda lo screening della microalbuminuria. Obiettivamente negli anni, come dimostrano i dati degli Annali precedenti, vi è stato un significativo miglioramento dello screening della nefropatia, ma si conferma la possibilità e la necessità di un ulteriore miglioramento. I numeri sono incoraggianti per la creatininemia (e quindi per la stima del GFR) che viene misurata in circa il 90% dei pazienti, mentre solo il 60% circa monitora l'albuminuria. Sappiamo che è necessario, ai fini di prevenire la progressione del danno renale, controllare perlomeno annualmente sia la creatininemia, per la stima del GFR, che l'albuminuria, con il rapporto albumina/creatinina sulle urine spot del mattino. Questo in accordo a tutte le linee-guida, nazionali ed internazionali.

È probabile che la futura introduzione nella pratica clinica del finerenone possa dare un ulteriore impulso a migliorare le procedure di screening della nefropatia nei pazienti con diabete.

## 4. EVENTI EVITATI

La tabella seguente mostra il numero dei possibili eventi evitati in base al tasso di eventi della pooled analisi FIDELITY per i seguenti outcome:

- Outcome composito renale:
  - o Insufficienza renale
  - o Malattia renale allo stadio terminale
  - o Dialisi
  - o eGFR<15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>
  - o Raddoppio dei livelli di creatinina (riduzione eGFR≥57%)
- Outcome composito CV:
  - o Infarto del miocardio
  - o Ictus

	NNT a 3 anni	ARR a 3 anni	N. eventi evitati a 3 anni per 1.000 pz eleggibili
<b>Pooled analisi FIDELITY</b>			
<b>Outcome composito cardiovascolare</b>	46	2,2	21,7
<b>Outcome composito renale</b>	60	1,7	16,7

L'analisi mostra come in tre anni sarebbero evitati 21,7 eventi cardiovascolari maggiori e 16,7 eventi renali ogni 1000 pazienti eleggibili trattati.

Considerando che la prevalenza di pazienti con le caratteristiche individuate per la popolazione target è pari al 33% e considerando che la popolazione di soggetti con DM2 che afferrisce alle strutture specialistiche diabetologiche è di almeno il 50%, si può stimare che dei circa 3,66 milioni di persone con DM2 in Italia, circa 1,8 milioni sia seguito dalle diabetologie. Di queste, il 33% (circa 605.000 pazienti) avrebbero le caratteristiche della popolazione target. Pertanto, applicando a questa popolazione le stime di cui sopra, trattando per tre anni tutti i soggetti eleggibili si potrebbero evitare circa 13.100 eventi cardiovascolari maggiori e circa 10.000 eventi renali maggiori.



## CONCLUSIONI

Abbiamo riportato in questo report la stima dei pazienti eleggibili al trattamento con finerenone in Italia selezionati dal database degli Annali secondo lo scenario degli studi FIDELIO e FIGARO. Entrambi i trial hanno valutato l'efficacia, in termini di riduzione del rischio renale e CV e la sicurezza del finerenone in una popolazione con DM2 e CKD con risultati estremamente positivi.

La disponibilità, che a breve avremo anche in Italia, di un nuovo farmaco antialdosteronico non steroideo capace di ridurre, in sicurezza, il rischio di progressione del danno renale ed eventi CV in pazienti con DM2 e CKD, sarà certamente una importante innovazione nella terapia delle complicanze del diabete. Abbiamo visto che i pazienti che se ne potrebbero giovare sono particolarmente numerosi: oltre 110.000 nel database degli Annali con circa il 33% di pazienti "target". L'analisi mostra inoltre come in tre anni sarebbero evitati 21,7 eventi cardiovascolari maggiori e 16,7 eventi renali ogni 1.000 pazienti eleggibili trattati.

Sappiamo che il diabete rappresenta oggi nei Paesi occidentali la principale causa di ESRD, responsabile negli Stati Uniti di oltre il 45% dei casi. Sappiamo anche che la mortalità soprattutto per cause CV nei pazienti con DM2, sebbene ridotta negli anni, rimane ancora significativamente più elevata rispetto ai pazienti senza diabete. È risaputo inoltre la CKD rappresenta un potente, forse il più potente, fattore di rischio di morte nei pazienti con DM2. Avere quindi la disponibilità di un nuovo farmaco, il finerenone, che si aggiunge ad altre terapie che hanno già dimostrato efficacia in questo ambito, non può che essere di ulteriore beneficio ad una popolazione così ad alto rischio di eventi CV e renali.

## BIBLIOGRAFIA

1. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, Maddukuri G, Tsai CY, Floyd T, Al-Aly Z. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018 Sep;94(3):567-581.
2. Chapter 4: Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):91-111.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1-S127.
4. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2021 Aug 28;398(10302):786-802.
5. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care.* 2014; 37:2864-2883.
6. Rossing P. Diabetic nephropathy: worldwide epidemic and effects of current treatment on natural history. *Curr Diab Rep.* 2006; 6:479-483.
7. Viazzi F, Russo GT, Ceriello A et al. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. *J Nephrol* 2019;32:517-525.
8. Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M, et al. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia.* 1998; 41:233-236.
9. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA.* 2016; 316:602-610.
10. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60:850-886.
11. Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, Gesualdo L, De Nicola L; Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *J Nephrol.* 2020 Feb;33(1):9-35.
12. Maqbool M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KAM. Cardiovascular disease and diabetic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2018;38: 217-232.
13. Penno G, Solini A, Orsi E, et al. Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicentre study. *Diabetologia.* 2018; 61:2277-2289.
14. 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.
15. Mayer G. Editorial: precision medicine in nephrology. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(Suppl 2):1-2.
16. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128;

17. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657;
18. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–357.
19. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–334.
20. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–2306.
21. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R., et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–1446.
22. EMPA-KIDNEY Collaborative Group Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(7):1317–1329.;
23. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington W.G., Staplin N., et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117–127.
24. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10365):1788–1801.
25. Martínez-Díaz, I.; Martos, N.; Llorens-Cebrià, C.; Álvarez, F.J.; Bedard, P.W.; Vergara, A.; Jacobs-Cachá, C.; Soler, M.J. Endothelin Receptor Antagonists in Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 3427.
26. 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.
27. 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>.
28. 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.
29. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol* 2014;4:965–994.
30. Rogerson FM, Fuller PJ. Mineralocorticoid action. *Steroids.* 2000 Feb;65(2):61-73.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.

36. Viazzi F, Piscitelli P, Giorda C et al. AMD Annals Study Group. Association of kidney disease measures with risk of renal function worsening in patients with hypertension and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017; 31:419-426.
37. De Cosmo S, Viazzi F, Piscitelli P et al. AMDAnnals Study Group. Blood pressure status and the incidence of diabetic kidney disease in patients with hypertension and type 2 diabetes. *J Hypertens* 2016; 34:2090-8.
38. Viazzi F, Piscitelli P, Ceriello A et al. AMD-Annals Study Group. Resistant hypertension, time-updated blood pressure values and renal outcome in type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 22;6(9):e006745.
39. Viazzi F, Greco E, Ceriello A et al. AMD-Annals Study Group. Apparent Treatment Resistant Hypertension, Blood Pressure Control and the Progression of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Kidney Blood Press Res* 43:422-438, 2018.
40. Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F et al; AMD-Annals Study Group. Plasma Triglycerides and HDL-C Levels Predict the Development of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes: The AMD Annals Initiative. *Diabetes Care* 2016;39:2278-2287.
41. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al; AMD-Annals Study Group. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10:1921-1929.
42. Ceriello A, De Cosmo S, Rossi MC et al. AMD-Annals Study Group, Variability in HbA1c, blood pressure, lipid parameters and serum uric acid, and risk of development of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19:1570-1578,
43. Russo GT, Giandalia A, Ceriello A, Di Bartolo P, Di Cianni G, Fioretto P, Giorda CB, Manicardi V, Pontremoli R, Viazzi F, Lucisano G, Nicolucci A, De Cosmo S. A prediction model to assess the risk of egfr loss in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function: The amd annals initiative. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Oct;192:110092.
44. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; QuED (Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes) Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008 Jan;18(1):57-65.
45. Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi P, Bader G, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G, Nicolucci A; AMD-QUASAR Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. *Diabetes Care*. 2011 Feb;34(2):347-52.
46. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_it.pdf)