

Dr. Pratley:

Negli ultimi anni, abbiamo compiuto enormi progressi nel miglioramento dell'assistenza per le persone con diabete di tipo 1 relativamente al controllo del glucosio, ma molto resta ancora da fare nella prevenzione della progressione della malattia renale cronica e delle malattie cardiovascolari.

Studi clinici recenti offrono nuove speranze di affrontare questa esigenza irrisolta nei pazienti con diabete di tipo 1 e auspichiamo di poter andare avanti e che questi pazienti non si sentiranno abbandonati in futuro.

Questa è EC su ReachMD e io sono il Dr. Richard Pratley.

Dr. Cherney:

Buongiorno, sono David Cherney. Sono un nefrologo dell'Università di Toronto.

Dr. Heerspink:

Buongiorno a tutti. Mi chiamo Hiddo Heerspink e sono un ricercatore clinico dell'Università di Groningen, Paesi Bassi.

Dr. Pratley:

Iniziamo con la mia prima domanda: qual è l'importanza dello screening precoce e proattivo per la CKD nel diabete di tipo 1? Perché è necessario? Quando occorre eseguirlo? Come lo effettuiamo?

Dunque, David, magari potresti iniziare da ciò che dovremmo fare con i pazienti in clinica per sottoporli a screening adeguato.

Dr. Cherney:

Sì, ci sono un paio di elementi importanti e, ovviamente, gli aspetti clinici della pratica, compresa l'analisi di tutti gli altri fattori di rischio per la CKD, tra cui il controllo della pressione arteriosa, il miglioramento dello stile di vita e il controllo glicemico. Ma, da un punto di vista specifico renale, è importante ricordare di

misurare sia l'eGFR sia l'UACR. Nelle persone con diabete di tipo 1, solitamente si inizia a effettuare la misurazione cinque anni dopo la diagnosi, in quanto è davvero insolito avere una malattia renale significativa prima di questo lasso di tempo.

È questo è diverso dal diabete di tipo 2, dove occorre sottoporre i pazienti a screening sin dalla diagnosi. Spesso, infatti, si osserva un lungo periodo clinicamente silente prima che la malattia renale insorga, e quindi lo screening va fatto non appena ai pazienti viene diagnosticato il diabete di tipo 2.

Con il tipo 1, invece, si procede dopo cinque anni di diabete. Occorre sempre valutare l'ACR e l'eGFR perché uno può essere anomalo indipendentemente dall'altro. Se entrambi sono anomali, sussiste un rischio ancora maggiore, sia per la progressione della malattia renale che per il rischio cardiovascolare.

Dr. Heerspink:

L'ultima parte è davvero importante, David, e l'hai spiegato molto bene. Quando albuminuria ed eGFR sono entrambe alterate, con eGFR ridotta e albuminuria aumentata, aumenta non solo il rischio di progressione della malattia renale, ma anche in modo importante quello cardiovascolare. Pertanto, effettuando lo screening per la malattia renale cronica, intercettiamo direttamente anche il rischio cardiovascolare.

Dr. Pratley:

Il come, dunque, è piuttosto facile. L'eGFR come parte degli esami del sangue e un esame delle urine per il rapporto albumina/creatinina. Eppure, ci sono ancora lacune.

Nella pratica clinica, molti pazienti vengono da me senza gli esami delle urine. David, perché questo succede e come possiamo migliorare?

Dr. Cherney:

Penso che le ragioni siano molte e che il problema sia molto complicato. Da decenni, sappiamo che GFR e albuminuria sono entrambe componenti cruciali di una buona

gestione del diabete; eppure, restano sottoutilizzate in molti contesti clinici. Credo che esistano motivi rilevanti per i quali i medici non prescrivono lo screening e non pensano necessariamente che si possa intervenire sull'albuminuria. Magari capita che ci siano problemi con il paziente e con l'esecuzione dell'esame del sangue, oppure ci si dimentica o non si procede all'esame delle urine quando si effettua il prelievo ematico e lo si mette da parte e si finisce per non fare questi

esami delle urine neanche in seguito. Ci sono poi problemi a livello di sistema.

In alcuni contesti, accedere al test ACR può essere più difficile. Potrebbe non essere stato indicato sulla richiesta, anche se si intendeva eseguirlo. Possono quindi esserci problemi sistemici rilevanti, non solo tra un Paese e l'altro, ma anche in altri Paesi, dove l'esame non è coperto dal sistema sanitario pubblico.

Dobbiamo quindi considerare molte questioni complicate. È importante sottolineare che tutte queste barriere vanno superate, perché farlo è incredibilmente importante.

Dr. Heerspink:

Nei Paesi Bassi, è da parecchi anni che facciamo lo screening. Abbiamo iniziato dagli abitanti della nostra città già nel 1996. La cosa mi sorprende sempre per quanto è semplice. Basta un po' di urina. È molto più semplice di una venipuntura.

Penso che parte del problema sia che ci sono diversi modi per raccogliere le urine. Parliamo di metodi differenti per misurare l'albumina o le proteine totali. Penso che anche noi ci siamo resi...

Dr. Cherney:

Sono decisamente d'accordo.

Dr. Heerspink:

Proviamo a semplificare e armonizzare tutti questi metodi differenti, ma facciamolo.

Dr. Pratley:

Dobbiamo essere proattivi. Lo screening è facile. È un esame del sangue. È un esame delle urine. Non richiede il digiuno ed è anche economico. Non esiste alcun motivo

per cui non farlo.

E la sua importanza, ovviamente, è che non affrontiamo un fattore di rischio solo per le malattie renali, ma anche un fattore di rischio molto rilevante per quelle cardiovascolari. Considerando l'intero continuum cardiometabolico, nei pazienti con diabete di tipo 1 vediamo che presentano un maggiore rischio di malattia renale, ma, soprattutto, di malattie cardiovascolari. Dobbiamo esserne consapevoli e questo è uno dei modi per riconoscerlo.

Passiamo ora ad approfondire alcuni aspetti peculiari e bisogni insoddisfatti della CKD nei pazienti con diabete di tipo 1. Hiddo, so che ci rifletti da un po' e che da anni sostieni il bisogno di migliorare in questo senso. Spiegami il tuo punto di vista.

Dr. Heerspink:

Sì, guardando allo sviluppo di nuove terapie per i pazienti con diabete, negli ultimi 10 anni, molti studi clinici sono stati condotti su pazienti con diabete di tipo 2 e sono emerse nuove terapie. Abbiamo gli inibitori SGLT2, gli agonisti del recettore GLP-1, gli antagonisti del recettore per l'endotelina e gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi. Guardando però al diabete di tipo 1 e alla malattia renale cronica, negli ultimi 35 anni, ci sono stati solo due studi clinici. Che sia andata così è davvero molto triste e penso che dobbiamo fare qualcosa.

Dr. Pratley:

Sì. Sono completamente d'accordo. Dunque, David, vuoi aggiungere qualcosa a questa prospettiva?

Dr. Cherney

Sì, ho un paio di riflessioni. Benché i pazienti con diabete di tipo 1 siano, in linea di massima, esclusi da questi studi per i motivi di cui abbiamo discusso, compreso il fatto che si tratta di una malattia molto più rara e per certi versi difficile da studiare, è comunque importante sottolineare che molti dei meccanismi correlati alla progressione della CKD sono molto simili tra il diabete di tipo 1 e quello di tipo 2.

Per fornire un paio di esempi basta ricordare le classi di farmaci che utilizziamo. È stato dimostrato che ACE e ARB apportano benefici nelle persone con diabete di tipo 1 e 2 in modi analoghi. Per quanto riguarda l'attivazione degli ormoni che vengono poi inibiti dagli inibitori del RAS, l'inibizione e l'effetto protettivo sono molto simili nel tipo 1 e nel tipo 2.

Analogamente, per altri farmaci come gli inibitori SGLT2, una sorta di seconda classe approvata per il diabete di tipo 2, analogamente, molti dei meccanismi dimostratisi benefici nel diabete di tipo 2 si estendono anche al tipo 1. Gli effetti sul calo della GFR, il riflesso di una riduzione della pressione glomerulare, la diminuzione dell'albuminuria che è emersa, gli effetti sul volume probabilmente importantissimi nel ridurre il rischio di insufficienza cardiaca, la diminuzione della pressione arteriosa e la riduzione dell'acido urico: tutti questi nessi individuate con la riduzione del rischio nel tipo 2 sono presenti anche nelle persone con diabete di tipo 1 trattate con gli inibitori SGLT2.

Analogamente, per gli MRA non steroidei l'attivazione del recettore dei mineralcorticoidi è ampiamente osservata in una serie di condizioni, tra cui l'iperglicemia, presente nel tipo 2 e nel tipo 1, e, ovviamente, la malattia renale cronica, l'insufficienza cardiaca, l'aterosclerosi e l'ipertensione. Tutti questi fattori legano insieme il diabete di tipo 1 con il tipo 2. Molte delle fisiopatologie sono simili e pertanto è plausibile prevedere che sarà possibile osservare anche molti degli stessi benefici.

Hiddo, cosa ne pensi?

Dr. Heerspink:

Sono completamente d'accordo. Tendiamo a pensare secondo schemi rigidi. Anche nel caso del diabete di tipo 1, del diabete di tipo 2 e della CKD non diabetica, tendiamo a seguire questi schemi: studio sulla nefropatia da IgA, studio sulla FSGS. Seguendo il ragionamento di David, però, perché dovremmo separare gli studi sul diabete di

tipo 1 e di tipo 2 se il farmaco agisce mediante meccanismi simili e se la fisiopatologia correlate alla malattia renale cronica è la stessa?

Credo che cambiare approccio sia possibile e se riteniamo che il farmaco sia sicuro, dovremmo studiarlo sia nel diabete di tipo 1 sia nel diabete di tipo 2.

Dr. Cherney:

Forse sarebbe il caso di applicare questo approccio alla CKD in generale, piuttosto che ragionare secondo schemi rigidi. Questo è un punto molto importante.

Dr. Pratley:

È ironico che il primissimo studio di prevenzione della malattia renale riguardasse il diabete di tipo 1 con il captopril, ormai quasi 30 anni fa. Da allora, praticamente, non ci sono stati più sviluppi. Posso capire perché i pazienti con diabete di tipo 1 si sentano esclusi di fronte a tutti questi dati meravigliosi che emergono sul diabete di tipo 2, con farmaci che riducono la progressione della malattia renale e le malattie cardiovascolari. Ovviamente si chiedono: "E io?".

Dobbiamo assolutamente cambiare approccio. David, tu hai delineato perché dobbiamo ragionare in modo più ampio e includere i pazienti con diabete di tipo 1, per non lasciarli indietro e affrontare alcune delle loro grandi esigenze insoddisfatte.

Dr. Heerspink:

A tal proposito, ricordo un paziente, si chiama Uros che mi ha confidato di sentirsi effettivamente abbandonato in quanto persona con il diabete di tipo 1. Forse dovremmo ascoltarlo.

Uros:

Sì, grazie. Le persone con diabete di tipo 1 affrontano complicanze simili a quelle con diabete di tipo 2. Sebbene i tassi di incidenza possano ovviamente variare, avvertiamo una sensazione di abbandono in alcune di queste aree dove nuovi trattamenti sono somministrati e sviluppati principalmente per chi ha il diabete di tipo

2. Purtroppo, nonostante i nostri alti tassi di incidenza, non riceviamo lo stesso trattamento. E penso che questo debba davvero cambiare.

Siamo consapevoli delle complicanze. Siamo consapevoli che ci viene costantemente ricordato da medici e sanitari che dobbiamo fare tutto il possibile per gestire la glicemia ed evitare queste complicanze. Poi, se queste si presentano, ci ritroviamo in grande difficoltà non avendo accesso alle migliori terapie esistenti.

Dr. Heerspink:

E sì, ho delle buone notizie per lui. In occasione della ASN Kidney Week a Houston, abbiamo presentato i risultati dello studio clinico FINE-ONE, il primo studio clinico volto a individuare un'indicazione per la protezione dei reni nel diabete di tipo 1. Lo studio ha arruolato 242 partecipanti con diabete di tipo 1 e malattia renale cronica. Centoventi sono stati assegnati al finerenone, antagonista non steroideo del recettore dei mineralcorticoidi, e gli altri 122 al placebo. Sono stati seguiti per 6 mesi e abbiamo esaminato l'effetto sull'albuminuria.

Perché abbiamo valutato gli effetti sull'albuminuria? Perché non abbiamo preso in considerazione il calo della GFR o gli esiti renali? Perché, come David ha già accennato, gli studi clinici sul diabete di tipo 1 sono molto difficili da condurre se hai bisogno di uno studio su 5.000 o 6.000 pazienti. Abbiamo quindi usato l'albuminuria come esito surrogato per traslare le prove della protezione renale con il finerenone, già dimostrata nel diabete di tipo 2, al diabete di tipo 1.

A tal fine, abbiamo usato l'albuminuria come esito surrogate per la protezione renale.

Dr. Pratley:

Hiddo, l'idea di usare un surrogate è abbastanza nuova nel settore. Quali sono le basi per poterla utilizzare per uno studio non a lungo termine, non finalizzato agli hard outcome, e ottenere comunque informazioni che potrebbero orientare la pratica?

Dr. Heerspink:

È possibile farlo solo in determinate condizioni. Prima di tutto, la popolazione deve essere relativamente piccola, proprio come per il diabete di tipo 1 e la malattia renale cronica. Deve esserci un forte bisogno insoddisfatto, proprio come per il diabete di tipo 1 e la malattia renale cronica. Ma, cosa forse più importante, il farmaco studiato deve ridurre l'esito renale, come osservato in un'altra popolazione, e, in questo caso, l'effetto del farmaco dovrebbe essere spiegato dal surrogato.

Abbiamo eseguito i calcoli per il finerenone ed è emerso che il suo beneficio nel diabete di tipo 2 sugli esiti renali veniva spiegato per l'87% dalla riduzione dell'albuminuria. C'è quindi un'elevata sicurezza che se si riesce a ridurre l'albuminuria con il finerenone, con il finerenone sarà possibile ridurre anche il rischio di futuri esiti renali.

Dr. Pratley:

Questo sarà sufficiente per, ad esempio, la FDA?

Dr. Heerspink:

Certo. Questo progetto e questa idea provengono in realtà dalla FDA e dalle autorità normative, che hanno suggerito l'utilizzo dell'albuminuria.

Dr. Pratley:

Si tratta davvero di un'ottima idea, che ora siamo in grado di attuare grazie all'abbondanza di dati disponibili per il diabete di tipo 2 e che possiamo sfruttare per uno studio che aiuterà anche i pazienti con diabete di tipo 1. Forse, ora i pazienti con diabete di tipo 1 non si sentiranno così abbandonati.

Dr. Heerspink:

Bene, diamo un'occhiata ai dati e analizziamo i risultati dello studio. In FINE-ONE, lo studio clinico con il finerenone nel diabete di tipo 1, abbiamo dimostrato una riduzione del 25% dell'albuminuria rispetto al placebo. Dagli studi su larga scala sappiamo che una riduzione del 25% dell'albuminuria offre una certezza superiore al 98% che il

farmaco ridurrà anche l'esito clinico.

Cosa più importante, per quanto riguarda l'efficacia, occorre bilanciarla con la sicurezza. In questa popolazione, il finerenone è risultato estremamente sicuro. Non abbiamo riscontrato differenze negli eventi avversi o eventi avversi gravi.

Si è verificato un aumento dell'iperkaliemia con il finerenone, un risultato atteso, in quanto il bersaglio è il sistema renina-angiotensina. Tuttavia, l'impatto clinico di questi eventi avversi è lento, perché la maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento. Si sono verificati pochissimi eventi avversi gravi correlati all'iperkaliemia. Ovviamente, nessuno di questi eventi di iperkaliemia ha causato decessi.

Dr. Pratley:

Credo che questo sia un punto importante, un elemento lievemente diverso nella popolazione T1D. David ha menzionato che i meccanismi di altri farmaci, come gli inibitori SGLT2, dovrebbero valere anche per il tipo 1. Tuttavia, non si tratta necessariamente dello stesso rapporto rischio/beneficio, in quanto i pazienti con T1D sono a maggiore rischio di DKA con gli inibitori SGLT2. E questo è in contrasto con ciò. Abbiamo osservato che il profilo di sicurezza del finerenone corrispondeva ampiamente a quanto visto nei pazienti con diabete di tipo 2. Penso che anche questo sia rassicurante.

Forse ci consente di proseguire con più sicurezza, mentre per altri farmaci, come gli inibitori SGLT2 o anche gli agonisti del recettore GLP-1, credo sarebbe necessario fare di più per mitigare davvero il rischio osservato.

Dr. Cherney:

Sì, per quanto riguarda l'uso dei farmaci, l'identificazione di nuovi utilizzi e l'impiego in altre popolazioni che non sono state incluse nei grandi studi sugli esiti, è molto importante riflettere sul perché. Ovviamente, per gli inibitori SGLT2, non sono

attualmente disponibili studi sugli esiti. Ne esiste uno in corso, SUGAR-N-SALT, ma a oggi non ci sono studi sugli esiti, proprio per questo problema del rapporto tra rischio e beneficio: benché con gli inibitori SGLT2 ci sia un effetto sulla riduzione dell'iperglicemia, è presente anche un maggiore rischio di DKA. E quindi il vero e convincente motivo per condurre uno studio sui pazienti con diabete di tipo 1 e malattia renale cronica con un inibitore SGLT2 è quello di sfruttare quel potenziale grande vantaggio che potrebbero offrire: una riduzione significativa del rischio cardiorenale. Si spera che il rischio di DKA sarà uguale o inferiore, ma occorre condurre lo studio in quella popolazione per dimostrare un buon rapporto rischio/beneficio.

Al contrario, proprio come dici tu, con i risultati di FINE-ONE, non c'è la stessa preoccupazione per le differenze a livello di rischio. Il rischio è esattamente quello che ci aspetteremmo con un farmaco che, come nefrologo, uso tutti i giorni nella pratica clinica. Usiamo sempre il finerenone nei pazienti con diabete di tipo 2, nei pazienti con albuminuria. Perciò, conosciamo bene l'iperkaliemia, sappiamo come gestirla, come evitarla in primo luogo, come combinare i farmaci in modo da ridurre il potassio ed evitare che aumenti. Adotteremmo lo stesso approccio nelle persone con diabete di tipo 1, in base all'esperienza con i pazienti con diabete di tipo 2, riconoscendo che gli effetti su tutti questi parametri che ora utilizziamo come marcatori di efficacia, soprattutto l'albuminuria, e i benefici sono sostanzialmente gli stessi.

Quindi stessi benefici, stessi rischi ridotti. Il processo decisionale diventa molto semplice nella pratica.

Dr. Pratley:

Ciò mi fa davvero sperare che riusciremo a mettere in pratica tutto questo, aiutando i pazienti con T1D e CKD molto più velocemente. Non dovremo aspettare il prossimo studio per adottare modi per mitigare il rischio, per esempio quello della DKA.

Dr. Cherney:

Uno dei grandi vantaggi di uno studio volto a identificare nuovi usi dei farmaci è che il farmaco è già disponibile. Dobbiamo solo capire come inserirlo nella pratica clinica e migliorarne l'adozione per i pazienti con diabete di tipo 1, tenendo conto degli aspetti logistici legati a rimborsi e approvazioni e tutti gli altri elementi anch'essi naturalmente importanti.

Dr. Heerspink:

No, ed è per questo che sono molto felice per Uros, perché abbiamo qualcosa. Come dici tu, David, penso che questo sia un incentivo per ulteriori studi clinici basati sull'esempio di FINE-ONE.

Dr. Pratley:

Mi sembra davvero una svolta nell'assistenza ai pazienti con T1D e complicanze renali e cardiovascolari. Penso questo ci offra nuove speranze per il futuro, non solo perché ora abbiamo il finerenone, ma anche perché, auspicabilmente, altre aziende vedranno il potenziale vantaggio del seguire questa strada e capiranno che è davvero possibile farlo.

Dr. Cherney:

Condurre studi realizzabili in un periodo relativamente breve e intrinsecamente fattibili in termini di dimensione del campione nel contesto del diabete di tipo 1, che, come accennato dal Dr. Heerspink, è una patologia relativamente rara. La CKD nel diabete di tipo 1 è una versione rara di una patologia rara. Dobbiamo quindi assicurarci di progettare gli studi in modo adeguato per rispondere a queste domande.

Dr. Pratley:

Spero che ciò incoraggi anche le persone a partecipare agli studi perché, come ricercatori, non possiamo farcela senza pazienti affetti dalla malattia e disposti a collaborare con noi, a partecipare agli studi e a diventare nostri partner nella ricerca di nuove terapie.

Dr. Cherney:

Sono punti estremamente importanti.

Dr. Pratley:

Hiddo, altro da aggiungere su FINE-ONE?

Dr. Heerspink:

No, penso che sia uno studio fantastico e ne vedremo molto di più, credo, nei prossimi due mesi. Stiamo ancora analizzando i dati. Lo studio è appena terminato, è stato pubblicato giusto 2 settimane fa. Siamo all'inizio di una nuova era per il diabete di tipo 1 e la CKD.

Uros:

Mi chiamo Uros e convivo con il diabete di tipo 1 da 16 anni. Sono ottimista nel vedere dati che mostrano la possibilità di una nuova opzione di trattamento per i pazienti con diabete di tipo 1 e malattia renale cronica, un gruppo di pazienti che è stato a lungo trascurato.

Ora occorre impegnarsi per rendere questa opzione di trattamento disponibile e accessibile a milioni di persone con diabete di tipo 1 e malattia renale cronica.

Dr. Pratley:

Non vogliamo dimenticare i pazienti con la sola CKD. Guardiamo quindi il video di un paziente con CKD che si sente abbandonato.

John:

Salve. Mi chiamo John e soffro di malattia renale cronica o CKD. La CKD è una malattia spesso non evidente agli altri, ma comunque significativa. Mi preoccupa della mia salute, dei risultati degli esami e della prognosi a lungo termine. Sinceramente, con tutto il clamore e la notorietà dei progressi nel trattamento per i pazienti con diabete, provo un po' di invidia. Questo mi fa sentire un po' abbandonato.

Dr. Heerspink:

Sì, e penso che dovremmo anche gettare lo sguardo al futuro. Abbiamo parlato del diabete di tipo 2, abbiamo parlato del diabete di tipo 1, di schemi di pensiero rigidi e di farmaci effettivamente applicabili, probabilmente, a molti pazienti con malattia renale cronica, non solo a quella correlata al diabete. Da questo punto di vista, anche lo studio clinico FINE-CKD è molto interessante, in quanto è un altro studio con il finerenone in persone con malattia renale cronica, ma questa volta senza diabete. Stiamo quindi passando alla fase successiva, le persone senza diabete.

Dr. Pratley:

Penso che David abbia chiarito che, nel diabete di tipo 1 e di tipo 2, i meccanismi fisiopatologici sono ampiamente condivisi. Tuttavia, sappiamo che anche nei pazienti senza diabete ci sono molte analogie. Un esempio in tal senso è il nostro studio sugli inibitori SGLT2, in cui abbiamo osservato un grande beneficio nei pazienti con diabete di tipo 2. Ma abbiamo anche notato che il beneficio prescindeva dalla riduzione del glucosio. Quando abbiamo condotto gli studi, abbiamo osservato che il beneficio era ugualmente evidente nei pazienti senza diabete. Stiamo quindi parlando di un meccanismo totalmente diverso. Non si tratta di riduzione del glucosio. Pensiamo di poter in qualche modo estrapolare questi dati al finerenone. Qui non parliamo di un meccanismo specifico del diabete.

Cosa ne pensi?

Dr. Heerspink:

Concordo. Lo studio clinico FINE-CKD coinvolge oltre 1.500 pazienti con malattia renale cronica per verificare l'ipotesi che il finerenone sia efficace nel rallentare la progressione della malattia renale cronica anche nelle persone senza diabete. Pertanto, lo studio non è configurato con l'albuminuria come endpoint, ma con la variazione della GFR nel tempo, che rappresenta sostanzialmente un endpoint intermedio, in quanto è sempre direttamente correlata all'insufficienza renale. Se si riesce a rallentare la progressione verso l'insufficienza renale e la dialisi, si rallenta il declino della GFR, quindi c'è una correlazione diretta. Ecco perché è stata scelta come endpoint dello studio clinico.

È uno studio più ampio di FINE-ONE, di cui abbiamo appena parlato, e anche il follow-up è molto più lungo. I pazienti vengono seguiti per almeno 32 mesi. Il primo paziente arruolato partecipa allo studio da più di quattro anni ormai. Disponiamo quindi di un vasto database sulla sicurezza e un database sull'efficacia molto ampio. Speriamo che i risultati siano disponibili all'inizio dell'anno prossimo.

Non vediamo l'ora, perché è uno studio clinico che non coinvolge solo pazienti con un certo tipo di malattia renale, ma ha arruolato persone con nefropatia da IgA, FSGS e nefropatia ipertensiva. Nella popolazione sono stati arruolati tipi differenti, fenotipi clinici diversi, per ampliare ulteriormente, si spera, l'indicazione del finerenone ai pazienti senza diabete.

Dr. Cherney:

Come gli altri meccanismi che hai menzionato circa le analogie degli inibitori SGLT2 che sono glucosio-indipendenti, gli effetti del finerenone prescindono ovviamente dal glucosio, ma hanno anche un effetto molto ampio e ubiquitario su molti dei meccanismi correlati alla progressione della CKD. È probabile che ci sia un lieve effetto emodinamico, con conseguente riduzione della pressione glomerulare con il finerenone. Si osserva un lieve calo della GFR dopo l'inizio della terapia con finerenone e, dopo l'interruzione con washout, la GFR tende a risalire, il che suggerisce un effetto emodinamico intrarenale.

Inoltre, alcuni studi suggeriscono la presenza di un effetto di attenuazione dei meccanismi infiammatori e fibrotici. Questo è davvero importante, in quanto anche i meccanismi pro-infiammatori e pro-fibrotici sono onnipresenti nel diabete di tipo 1 e 2 e nella CKD non diabetica, tutte eziologie diverse in cui il recettore dei mineralcorticoidi risulta iperattivato, causando infiammazione e fibrosi se lo blocchiamo. Probabilmente, ciò porta un beneficio in tutte queste differenti cause di malattia renale cronica. I meccanismi, dunque, legano il tutto. Ecco perché ci aspettiamo di riscontrare benefici non solo in FIGARO e FIDELIO, ma anche quelli osservati in FINE-ONE e, speriamo, quelli che vedremo in FINE-CKD.

Dr. Pratley:

Sì. Dunque, Hiddo, hai iniziato dicendo che dobbiamo gettare lo sguardo al futuro, quindi ora vi chiederei di tirare fuori le vostre sfere di cristallo. David, hai menzionato l'infiammazione e la fibrosi. Non si tratta solo del rene, ma anche del cuore, del diabete di tipo 2 e di FIGARO, FIDELIO e dell'analisi di FIDELIO. Non si trattava solo di prevenzione della malattia renale. Si trattava di insufficienza cardiaca, di malattie cardiovascolari. Pensiamo che questo possa estendersi al T1D e ai pazienti senza diabete?

Dr. Cherney:

Sì. Benefici ci sono stati non solo in FIGARO e FIDELIO, ma anche nello studio FINE-ARTS e nelle persone con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione preservata sono stati osservati benefici, soprattutto nella riduzione del rischio di ricovero per insufficienza cardiaca o, forse, tramite alcuni benefici emodinamici. Possibilmente, mediante alcuni dei benefici antinfiammatori di prevenzione del rimodellamento cardiaco che gli MRA possono apportare. Analogamente a quanto abbiamo discusso sui meccanismi estesi a eziologie differenti, credo sia plausibile ipotizzare che tali meccanismi si estendano dal rene al cuore e possano offrire benefici cardiovascolari anche nelle persone con diabete di tipo 1.

Il problema è che lo studio FINE-ONE non è progettato a questo scopo. Non coinvolge una coorte con insufficienza cardiaca. È molto difficile studiare gli esiti dell'insufficienza cardiaca in una coorte senza questo problema, perché il rischio è troppo basso. Non è questo, quindi, il modo in cui risponderemo a questa domanda, forse in studi appositi, forse in studi reali in futuro. Potrebbero esistere dei modi per analizzare la questione, ma ciò che dici è molto importante e i benefici potrebbero estendersi dal rene al cuore.

Dr. Pratley:

Hiddo, cosa dice la tua sfera di cristallo?

Dr. Heerspink:

Lo stesso. Lo stesso. Esattamente lo stesso. Penso che il finerenone, riducendo l'albuminuria e rallentando la progressione della GFR, offrirà anche protezione cardiovascolare. Ma è difficile dimostrarlo in uno studio su 240 pazienti con patologia non risolta.

Dr. Pratley:

Sì, certo.

Beh, è un momento piuttosto eccitante non solo per i pazienti con diabete di tipo 1, ma anche per quelli con malattia renale cronica in generale. All'ASN, abbiamo ascoltato alcuni discorsi davvero stimolanti in apertura dell'intera sessione circa i progressi della gestione della malattia renale. Ora siamo passata dalla mera assistenza ai pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a dialisi all'effettiva prevenzione dell'insorgenza della malattia renale. È un momento entusiasmante che produrrà davvero un grande impatto sulla salute.

Riflessioni dell'ultimo minuto, David? Qualche lezione conclusiva?

Dr. Cherney:

La lezione conclusiva è l'attuazione. La domanda ora è: come procediamo da qui? Potremo accedere a questi farmaci per i nostri pazienti? Come nefrologo che tratta, in via esclusiva, pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2, è la totalità della mia pratica clinica, in termini di assistenza ambulatoriale. È molto, molto scoraggiante non avere nulla di nuovo per i pazienti. Ho seguito alcuni dei miei pazienti a volte anche per un decennio senza avere nulla da offrire loro in tutto quel tempo. Perciò, questo è molto incoraggiante perché speriamo avvicinerà la gestione del tipo 1, a quanto attualmente applichiamo al diabete di tipo 2. Il trattamento del diabete di tipo 2 è clinicamente gratificante e i pazienti ottengono ottimi risultati. Credo che la nostra missione debba essere provare a convertire, il più possibile, le terapie disponibili che sono sicure e di comprovata efficacia per le persone con diabete di tipo 1 così da poterle assistere come assistiamo chi ha il diabete di tipo 2.

Penso che questa sia la lezione. La conversione sarà difficile, ma è sicuramente alla nostra portata.

Dr. Pratley:

A quanto hai detto, aggiungerei che non spetta ai David Cherney di questo mondo prescrivere il finerenone.

Dr. Cherney:

Sì.

Dr. Pratley:

Sono gli endocrinologi e i medici di base che si occupano in prima linea dei pazienti con diabete di tipo 1 e 2 che dovrebbero raccogliere il testimone.

Dr. Cherney:

Non solo dovrebbero, ma dovranno, perché non ci sono abbastanza nefrologi.

Dr. Heerspink:

È una loro responsabilità e credo che lo studio FINE-ONE offra nuove speranze ai pazienti con diabete di tipo 1 e malattia renale cronica. Sono molto soddisfatto dei risultati. Proseguiamo su questa strada.

Manteniamo l'entusiasmo per gli altri pazienti e utilizziamolo come esempio del fatto che non abbandoniamo nessuno. E per il futuro cerchiamo anche pazienti con malattia renale cronica.

Dr. Pratley:

Beh, è stato fantastico. Il tempo a disposizione è terminato. Vorrei ringraziare il pubblico per averci seguito e anche voi. Grazie a David Cherney e al Dr. Hiddo Heerspink per questa fantastica conversazione. È stato un piacere parlare con voi.

Dr. Heerspink:

Grazie mille, Rich. È stata una bella sessione.

Dr. Cherney:

Sì, è stato bello partecipare. Grazie mille.