

Titolo:

LINEA GUIDA PER LA GESTIONE DELLA MALATTIA RENALE CRONICA CON NUOVI FARMACI NEFROPROTETTIVI

Società sviluppatrice:

Società Italiana di Nefrologia (SIN)

Logo:



Versione: 2

Anno: 2025

Luogo di pubblicazione: Roma, Italia

Loghi delle Società Scientifiche-Associazioni che hanno contribuito:



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie



Gestione della malattia renale cronica con nuovi farmaci nefroprotettivi

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 15 dicembre 2025

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Developer e Coordinatore Comitato Tecnico Scientifico

- Luca De Nicola (Università Vanvitelli di Napoli; Presidente SIN)
- Giovanni Strippoli (Università degli Studi di Bari; Deputy Coordinating Editor, Cochrane Kidney & Transplant group; Evidence Review Team Co-Director, KDIGO Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD)

Comitato Tecnico Scientifico

- Giovanni Strippoli (Università degli Studi di Bari; Deputy Coordinating Editor, Cochrane Kidney & Transplant group; Evidence Review Team Co-Director, KDIGO Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD)
- Luca De Nicola (Università Vanvitelli di Napoli; Presidente SIN)
- Roberto Minutolo (Università Vanvitelli di Napoli)
- Gianpaolo Reboldi (Università di Perugia; Coordinatore Centro Studi SIN)
- Maura Ravera (Ospedale San Martino di Genova)
- Chiara Ruotolo (Università Vanvitelli di Napoli)
- Carlo Garofalo (Università Vanvitelli di Napoli)

Quality Assurance Team

- Stefano Bianchi (Past President SIN)
- Andrea Giaccari (SID, Policlinico Agostino Gemelli IRCCS, UCSC)
- Antonio Santoro (Direttore Scientifico ANED)

Gruppo di lavoro metodologico

- Giovanni Strippoli (Università degli Studi di Bari; Deputy Coordinating Editor, Cochrane Kidney & Transplant group; Evidence Review Team Co-Director, KDIGO Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD)
- Gianpaolo Reboldi (Università di Perugia; Coordinatore Centro Studi SIN)
- Paolo Chiodini (Università Vanvitelli di Napoli)
- Salvatore Panico (Università Federico II in Napoli)

Funzioni principali:

- verificare la coerenza tra quesiti PICO, evidenze identificate e raccomandazioni formulate;
- controllare l'applicazione corretta del framework GRADE-GRADE Adolopment e dell'EtD;
- garantire la tracciabilità delle decisioni del panel;
- valutare i risultati della consultazione pubblica e proporre eventuale seconda consultazione;
- certificare l'assenza di interferenze esterne e l'indipendenza editoriale del documento finale.

Panel di esperti esterni per specializzazione

- **Nefrologia:** Carmelita Marcantoni (Policlinico Catania), Filippo Aucella (Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo-FG), Cataldo Abaterusso (Castelfranco Veneto e Ospedale "San Valentino" Montebelluna), Ernesto Paoletti (ASL1 Liguria)
- **Medicina Interna:** Francesco Dentali (Presidente FADOI), Salvatore De Cosmo (Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo-FG; Presidente eletto AMD)

- **Cardiologia:** Fabrizio Oliva (Past President ANMCO), Massimo Iacoviello (SIC - Università di Foggia)
- **Endocrinologia:** Stefano Genovese (IRCSS Centro Cardiologico Monzino), Riccardo Candido (Università di Trieste)
- **Geriatria:** Raffaele Antonelli Incalzi (Past President SIGG)
- **Infermieristica:** Stefano Mancin (Presidente SIAN)
- **Medicina Generale:** Ignazio Grattagliano (SIMG), Tecla Mastronuzzi (SIMG), Gaetano Piccinocchi (SIMG), Carlo Piredda (SIMG), Andrea Zanchè (SIMG), Marina Moscatelli (FIMMG)
- **Associazione Pazienti:** Giuseppe Vanacore (Presidente ANED)

Revisori esterni indipendenti

- Alessandro Rossi (Presidente SIMG)
- Dario Manfellotto (Presidente Fondazione FADOI)
- Alessandro D'Arpino (Farmacista PO Perugia, SIFO)

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

QUESITO 1

Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i)*°

<p>1. Raccomandazione forte, certezza alta delle prove: Si raccomanda di trattare i pazienti adulti con Diabete di tipo 2, malattia renale cronica (MRC) ed eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² con un inibitore di SGLT2 (<i>Wanner et al. 2016; Perkovic et al. 2019; Heerspink et al. 2020; Cannon et al. 2020, Natale et al. 2024</i>).</p>
<p>2. Raccomandazione forte, certezza alta delle prove: Si raccomanda di trattare i pazienti adulti con MRC non diabetica, eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² e albuminuria ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol) con un inibitore di SGLT2 (<i>DAPA-CKD Trial, Heerspink et al. 2020; EMPA-KIDNEY Trial, Herrington et al. 2023, Natale et al. 2024</i>).</p>
<p>3. Raccomandazione debole/condizionata, certezza moderata delle prove: Si suggerisce di trattare i pazienti adulti con MRC, eGFR 20-45 ml/min/1,73 m² e albuminuria < 200 mg/g (< 20 mg/mmol), indipendentemente dalla presenza di diabete di tipo 2, con un inibitore di SGLT2 (<i>EMPA-KIDNEY Trial, Herrington et al. 2023, Natale et al. 2024</i>).</p>
<p>4. Raccomandazione forte, certezza alta delle prove: Si raccomanda di trattare i pazienti adulti con MRC e insufficienza cardiaca, indipendentemente dal livello di eGFR (se ≥ 20 ml/min/1,73 m²) e dall'albuminuria, con un inibitore di SGLT2 (<i>DAPA-HF Trial, McMurray et al. 2019; EMPEROR-Reduced Trial, Packer et al. 2020</i>).</p>

*Rispettare le indicazioni AIFA in RCP.

°I farmaci con prescrizione rimborsata dal SSN per il trattamento sono dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin o ertugliflozin per raccomandazione 1 (canagliflozin ed ertugliflozin per sola prevenzione), dapagliflozin o empagliflozin per raccomandazione 2, 3 e 4.

QUESITO 2

Agonisti del recettore del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1 RA)*°

<p>Raccomandazione forte, certezza moderata delle prove: Si raccomanda l'uso di un agonista del recettore del GLP-1 a lunga durata d'azione negli adulti con MRC e diabete mellito di tipo 2 che non abbiano raggiunto un'adeguata nefroprotezione nonostante l'impiego di un inibitore di SGLT2, o che risultino intolleranti a questi farmaci (<i>Mann et al. 2017; Gerstein et al. 2019; Kristensen et al. 2019; Palmer et al. 2021; Natale et al. 2025, Chen et al. 2025</i>).</p>

*Rispettare le indicazioni AIFA in RCP.

°I farmaci con prescrizione rimborsata dal SSN sono semaglutide, dulaglutide, liraglutide.

QUESITO 3

Antagonisti non steroidei dei recettori dei mineralcorticoidi (nsMRA)*°

Raccomandazione debole/condizionata, certezza moderata delle prove:

Si suggerisce l'impiego di un antagonista non steroideo dei recettori dei mineralcorticoidi (finerenone) negli adulti con diabete mellito di tipo 2, MRC, eGFR >25 ml/min/1,73 m², concentrazione sierica di potassio nella norma e albuminuria >30 mg/g (>3 mg/mmol), nonostante la dose massima tollerata di inibitori del sistema renina-angiotensina (RASi) e di inibitori di SGLT2.

(Bakris et al. 2020 - FIDELIO-DKD; Pitt et al. 2021 - FIGARO-DKD; c - FIDELITY pooled analysis).

*Rispettare le indicazioni AIFA in RCP.

°Il farmaco con prescrizione rimborsata dal SSN è il finerenone.

INDICE

Informazioni generali	pg 1
<ul style="list-style-type: none">• Titolo e dati identificativi della linea guida• Società sviluppatrice• Versione, anno e luogo di pubblicazione• Loghi	
Composizione del gruppo di sviluppo	pg 2
<ul style="list-style-type: none">• Developer e Coordinatore Comitato Tecnico Scientifico• Comitato Tecnico Scientifico• Quality Assurance Team• Gruppo di lavoro metodologico• Panel di esperti esterni per specializzazione• Revisori esterni indipendenti	
Elenco delle raccomandazioni	pg 4
<ul style="list-style-type: none">• Quesito 1 - Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i)• Quesito 2 - Agonisti del recettore del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1 RA)• Quesito 3 - Antagonisti non steroidei dei recettori dei mineralcorticoidi (ns-MRA)	
1. Introduzione e razionale	pg 8
<ul style="list-style-type: none">• Epidemiologia e impatto della CKD• Nuove terapie nefroprotettive• Necessità di una linea guida aggiornata• Obiettivi generali del documento	
2. Obiettivi, ambiti di applicazione e coinvolgimento degli stakeholder	pg 9
<ul style="list-style-type: none">• Obiettivi generali e benefici attesi• Quesiti sanitari (formulazione PICO)• Popolazione e ambiti di applicazione• Considerazioni relative a sesso e genere• Coinvolgimento degli stakeholder• Valori e preferenze dei pazienti<ul style="list-style-type: none">◦ Coinvolgimento diretto◦ Raccolta e analisi delle preferenze◦ Integrazione nei processi decisionali• Utilizzatori target della linea guida	
3. Metodi	pg 12
<ul style="list-style-type: none">• 3.1 Criteri di inclusione ed esclusione degli studi• 3.2 Ricerca bibliografica• 3.3 Sintesi descrittiva delle evidenze• 3.4 Metodi per la formulazione delle raccomandazioni<ul style="list-style-type: none">◦ 3.4.1 Applicazione del framework GRADE EtD e processo decisionale◦ Domini EtD valutati◦ Discussione delle evidenze e consenso◦ Formazione del giudizio e forza delle raccomandazioni◦ Processo di consenso del panel◦ Tracciabilità e risposta ai commenti◦ Collegamento alle raccomandazioni• 3.5 Gestione dei conflitti di interesse<ul style="list-style-type: none">◦ Trasparenza e tracciabilità◦ Sintesi dei conflitti di interesse dichiarati• 3.6 Quality Assurance (QA) Team	
4. Raccomandazioni	pg 20

• 4.1 Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i)	
• 4.2 Agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1 RA)	
• 4.3 Antagonisti non steroidei del recettore dei mineralcorticoidi (ns-MRA)	
5. Revisione esterna	pg 22
• Metodologia adottata	
• Utilizzo del feedback	
6. Applicabilità	pg 23
• 6.1 Fattori facilitanti e ostacoli all'applicazione	
○ 6.1.1 Fattori facilitanti	
○ 6.1.2 Ostacoli principali	
○ 6.1.3 Strumenti e suggerimenti per l'implementazione	
• 6.2 Impatto economico potenziale	
• 6.2-bis Valutazione economica e impatto sull'uso delle risorse	
○ 6.2-bis.1 Analisi qualitativa dei costi diretti e indiretti	
○ 6.2-bis.2 Sostenibilità e accesso alle terapie	
○ 6.2-bis.3 Raccomandazioni per future analisi economiche	
• 6.3 Indicatori per il monitoraggio (audit)	
7. Aggiornamento della linea guida e gestione del ciclo di vita	pg 26
• 7.1 Piano di aggiornamento programmato e straordinario	
• 7.2 Monitoraggio continuo delle evidenze	
• 7.3 Metodi e strumenti per l'aggiornamento	
• 7.4 Segnalazione di nuove evidenze e contributi esterni	
• 7.5 Documentazione e tracciabilità delle modifiche	
8. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni	pg 28
• 8.1 Finanziamento	
• 8.2 Conflitti di interesse	
• 8.3 Indipendenza editoriale	
• 8.4 Disseminazione	
9. Bibliografia in extenso	pg 29
10. Allegati	pg 32
• 10.1 Strategie di ricerca bibliografica e PRISMA flow diagram	
• 10.2 Tabelle delle evidenze e sintesi narrativa e tabellare dei giudizi EtD	
• 10.3 Sintesi delle osservazioni emerse dalla revisione esterna	
• 10.4 Dichiarazioni di conflitto di interesse	
• 10.5 Dichiarazione di impegno alla non divulgazione	
• 10.6 Dichiarazione formazione	
• 10.7 Coinvolgimento pazienti e caregiver Conformità normativa	
• 10.8 Coinvolgimento stakeholder	
• 10.9 Monitoraggio implementazione Linee Guida	
• 10.10 Dichiarazione di conformità normativa Linee Guida	
• 10.11 Valutazione della qualità metodologica delle revisioni sistematiche (AMSTAR-2)	

1. Introduzione e razionale

La malattia renale cronica (CKD) rappresenta un rilevante problema di salute pubblica, con una prevalenza crescente a livello globale e un impatto significativo in termini di morbidità, mortalità cardiovascolare, qualità di vita e costi sanitari (*Torra, NDT 2024*). La progressione della CKD è spesso silente e conduce, in assenza di interventi efficaci, alla necessità di terapia sostitutiva renale con associato aumento marcato del rischio cardiovascolare, mortalità e costi per i Servizi Sanitari (Editors, *Nat Rev Nephrol. 2024; Pais et al. 2025*).

Negli ultimi anni, l'introduzione di nuove classi di farmaci con azione nefroprotettiva ha modificato in modo sostanziale il panorama terapeutico della CKD. In particolare, tre nuove classi di farmaci, gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), gli agonisti del recettore del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1 RA) e gli antagonisti non steroidei del recettore dei mineralcorticoidi (ns-MRA) hanno dimostrato, in studi clinici randomizzati di alta qualità, di rallentare la progressione della malattia renale, ridurre gli eventi cardiovascolari e migliorare gli esiti clinici complessivi in diverse popolazioni di pazienti.

Il rapido accumularsi di evidenze scientifiche di elevato livello a sostegno dell'efficacia e della sicurezza di queste terapie, unitamente alla loro crescente disponibilità clinica, ha reso necessario sviluppare una linea guida aggiornata, basata su una revisione sistematica della letteratura e su un processo rigoroso di sintesi e valutazione delle evidenze. La presente linea guida intende fornire raccomandazioni pratiche, chiare e applicabili per l'uso dei nuovi farmaci nefroprotettivi nella gestione della CKD, con l'obiettivo di migliorare gli esiti clinici e ridurre il carico della malattia nella popolazione.

La proposta nasce dalla consapevolezza dell'urgenza clinica di disporre di indicazioni aggiornate e condivise, alla luce dei cambiamenti recenti nelle evidenze e nella pratica clinica, e si rivolge a tutti i professionisti sanitari coinvolti nella gestione dei pazienti con CKD, inclusi nefrologi, internisti, cardiologi, diabetologi e medici di medicina generale.

La Linea Guida è complementare al Percorso Preventivo Diagnostico Terapeutico della MRC, elaborato da SIN e Ministero della Salute nel 2024, e licenziato dalla Conferenza Stato-Regioni ad Aprile 2025 (<https://www.statoregioni.it/media/aq2m5k0r/p-11-csr-atto-rep-n-61-17apr2025.pdf>).

2. Obiettivi, ambiti di applicazione della linea guida e coinvolgimento degli stakeholder

Obiettivi generali e benefici attesi

L'obiettivo principale della presente linea guida è fornire raccomandazioni "evidence-based" per l'impiego dei nuovi farmaci nefroprotettivi nella gestione della malattia renale cronica (CKD), con lo scopo di rallentarne la progressione, ridurre gli eventi cardiovascolari associati e migliorare gli esiti clinici complessivi.

La linea guida mira inoltre a:

- promuovere un uso appropriato e consapevole di SGLT2 inibitori, agonisti del recettore del GLP-1 e antagonisti non steroidei del recettore dei mineralcorticoidi (ns-MRA);
- ottimizzare la gestione integrata dei pazienti affetti da CKD, anche in presenza di comorbidità come diabete mellito e malattia cardiovascolare;
- supportare i professionisti sanitari nelle decisioni cliniche quotidiane, favorendo un approccio multidisciplinare e basato sulle migliori evidenze disponibili;
- contribuire al miglioramento degli esiti renali e cardiovascolari e alla riduzione della mortalità e della progressione verso l'insufficienza renale terminale.

Quesiti sanitari (formulazione PICO)

La linea guida affronta tre quesiti clinici principali relativi all'impiego dei nuovi farmaci nefroprotettivi nella CKD:

1. PICO 1 - SGLT2 inibitori

- Popolazione: Pazienti adulti con CKD, con o senza diabete mellito di tipo 2.
- Intervento: Terapia con inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i).
- Comparatore: Terapia standard senza SGLT2i.
- Outcome: Progressione della CKD, incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, mortalità, sicurezza.

2. PICO 2 - Agonisti del recettore GLP-1

- Popolazione: Pazienti adulti con CKD, con o senza diabete mellito di tipo 2.
- Intervento: Agonisti del recettore del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1 RA).
- Comparatore: Terapia standard senza GLP-1 RA.
- Outcome: Progressione della CKD, eventi cardiovascolari, mortalità, profilo di sicurezza.

3. PICO 3 - Antagonisti non steroidei del recettore dei mineralcorticoidi (ns-MRA)

- Popolazione: Pazienti adulti con CKD, con o senza diabete mellito di tipo 2.
- Intervento: Terapia con ns-MRA.
- Comparatore: Terapia standard senza ns-MRA.
- Outcome: Progressione della CKD, eventi cardiovascolari, mortalità, sicurezza e tollerabilità.

Popolazione e ambiti di applicazione

La linea guida si applica a pazienti adulti (≥ 18 anni) con malattia renale cronica in qualsiasi stadio, inclusi coloro con comorbidità cardiovascolari e/o diabete mellito di tipo 2. La linea guida non si applica a popolazioni pediatriche (<18 anni), a soggetti sottoposti a trapianto renale o a situazioni cliniche particolari non trattate nei quesiti PICO. In tali casi si rimanda a documenti specifici dedicati.

Considerazioni relative a sesso e genere

Nel processo di sviluppo della linea guida sono state valutate eventuali differenze nell'efficacia, nella sicurezza e nella risposta clinica ai nuovi farmaci nefroprotettivi in relazione a sesso e genere.

Le evidenze disponibili, sintetizzate nelle tabelle SoF e nelle schede EtD, non indicano differenze clinicamente significative negli esiti principali tra uomini e donne per i trattamenti considerati (SGLT2i, GLP-1 RA e ns-MRA). Tuttavia, ove disponibili analisi di sottogruppo nei trial clinici, i risultati sono stati riportati e considerati nella formulazione delle raccomandazioni.

Il panel raccomanda di mantenere attenzione alla raccolta di dati disaggregati per sesso/genere negli studi futuri e nella pratica clinica, al fine di migliorare la personalizzazione del trattamento.

Coinvolgimento degli stakeholder e considerazione delle preferenze dei pazienti

Il processo di sviluppo della linea guida ha previsto il coinvolgimento di esperti nefrologi, internisti, diabetologi, cardiologi e metodologi, selezionati sulla base di competenze cliniche e metodologiche.

Oltre agli esperti clinici e ai rappresentanti dei pazienti, il processo ha previsto consultazioni con società scientifiche nazionali e con organizzazioni professionali operanti in ambito nefrologico e internistico, al fine di garantire l'allineamento delle raccomandazioni con le esigenze del sistema sanitario nazionale.

Le preferenze e i punti di vista dei pazienti sono stati acquisiti attraverso il confronto con associazioni di pazienti e tramite la revisione della letteratura qualitativa relativa alle aspettative e priorità dei pazienti con CKD, in particolare riguardo agli esiti renali, cardiovascolari e alla qualità di vita. Questi elementi sono stati presi in considerazione nella definizione degli outcome clinici rilevanti e nella formulazione delle raccomandazioni.

Valori e preferenze dei pazienti

Nel processo di sviluppo della presente linea guida è stato dato rilievo al coinvolgimento attivo dei pazienti e alla considerazione dei loro valori e preferenze, in conformità con quanto previsto dal Manuale metodologico ISS v2.0 (cap. 3, §3.4).

Coinvolgimento diretto dei pazienti

Rappresentanti di associazioni di pazienti affetti da malattia renale cronica sono stati inclusi nel panel multidisciplinare sin dalle prime fasi del progetto. Essi hanno partecipato:

- alla definizione dei quesiti PICO, segnalando priorità cliniche e aspetti rilevanti per la qualità di vita;
- alla valutazione degli outcome, contribuendo a selezionare quelli percepiti come maggiormente significativi (ad es. rallentamento della progressione della CKD, mantenimento dell'autonomia, riduzione del rischio cardiovascolare);
- alla discussione delle raccomandazioni, apportando osservazioni sul linguaggio, la chiarezza e l'accettabilità delle proposte.

Raccolta e analisi delle preferenze

Oltre al contributo diretto nel panel, i valori e le preferenze dei pazienti sono stati acquisiti attraverso:

- revisione della letteratura su studi qualitativi e indagini di patient-reported outcomes (PROs) riguardanti CKD e trattamenti nefroprotettivi;

- consultazioni mirate con associazioni di pazienti nazionali, utilizzando questionari semistrutturati e incontri virtuali, i cui risultati sono stati sintetizzati nei verbali del gruppo di lavoro metodologico.

Integrazione nei processi decisionali

Le informazioni raccolte sono state considerate nella valutazione dei domini “Valori e preferenze” del framework GRADE EtD, influenzando in particolare:

- la selezione e la priorità degli outcome;
- il bilanciamento tra benefici e rischi percepiti;
- il giudizio sull'accettabilità e sulla fattibilità delle raccomandazioni.

Tali contributi sono riportati nelle schede EtD e sintetizzati nei razionali delle singole raccomandazioni, dove vengono esplicitate eventuali divergenze tra evidenze cliniche e preferenze espresse.

Utilizzatori target della linea guida

La linea guida è destinata a tutti i professionisti sanitari coinvolti nella diagnosi, nel trattamento e nel follow-up della CKD, inclusi nefrologi, internisti, diabetologi, cardiologi, medici di medicina generale e altri operatori sanitari impegnati nella gestione multidisciplinare dei pazienti con malattia renale cronica.

3. Metodi

3.1 Criteri di inclusione ed esclusione degli studi

Per ciascun quesito PICO, la ricerca sistematica della letteratura è stata condotta includendo studi clinici che rispondessero ai seguenti criteri:

- **Tipologia di studi inclusi:** studi randomizzati controllati (RCT), meta-analisi e revisioni sistematiche di RCT.
- **Popolazione:** pazienti adulti (≥ 18 anni) con diagnosi di malattia renale cronica (CKD) in qualsiasi stadio, con o senza diabete mellito di tipo 2, indipendentemente dal sesso.
- **Interventi:**
 - inibitori di SGLT2;
 - agonisti del recettore del GLP-1;
 - antagonisti non steroidei del recettore dei mineralcorticoidi (ns-MRA).
- **Comparatori:** placebo o terapia standard senza l'intervento in studio.
- **Outcome principali:** progressione della CKD (inclusi declino del filtrato glomerulare stimato [eGFR], raddoppio della creatinina sierica, inizio della terapia sostitutiva renale), incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), mortalità per tutte le cause e sicurezza del trattamento.

Criteri di esclusione:

- studi preclinici o su modelli animali;
- popolazioni pediatriche;
- studi con follow-up < 6 mesi;
- studi senza gruppo di controllo;
- pubblicazioni non sottoposte a peer-review o abstract congressuali non accompagnati da articoli completi.

3.2 Ricerca bibliografica

La ricerca sistematica della letteratura è stata condotta nei principali database biomedici (MEDLINE via Ovid, Embase, Cochrane Library (CENTRAL)). **Tutte le ricerche sono state condotte dalla data di inception del database (CENTRAL, dal 1991; Medline dal 1946; Embase, dal 1947) al 1 Settembre 2025**

Sono state utilizzate strategie di ricerca specifiche per ciascun quesito PICO, includendo combinazioni di termini MeSH e parole chiave relativi a CKD, SGLT2 inibitori, GLP-1 RA e ns-MR oltre agli "highly sensitive filters" per studi randomizzati e controllati sviluppati dalla Cochrane Collaboration.

La sintassi completa delle strategie di ricerca per ciascun database è riportata negli **Allegati**.

In aggiunta alla ricerca elettronica, sono state esaminate manualmente le bibliografie degli studi principali e delle revisioni sistematiche rilevanti, e sono stati consultati i registri di trial clinici (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register) per identificare studi completati ma non ancora pubblicati.

3.3 Sintesi descrittiva delle evidenze

Per ciascun PICO, le evidenze sono state sintetizzate descrivendo le caratteristiche principali degli studi inclusi, i risultati principali, i punti di forza e i limiti. I dati sono stati oggetto di pubblicazione in reviews pubblicate sul Cochrane Database of Systematic Reviews (metodologia Cochrane).

- **SGLT2 inibitori:** evidenze provenienti da numerosi RCT di grandi dimensioni (tra cui CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) dimostrano che gli SGLT2i riducono in modo significativo il rischio di progressione della CKD e di eventi cardiovascolari maggiori, indipendentemente dalla presenza di diabete mellito. I punti di forza includono dimensioni campionarie elevate, durata adeguata del follow-up e consistenza dei risultati. Tra i limiti, l'inclusione selettiva di popolazioni ad alto rischio e la limitata rappresentazione di alcuni sottogruppi clinici. Non esistono motivazioni specifiche per ipotizzare che specifici SGLT2i non siano efficaci, visti i risultati dei trials ed il dato che l'evidenza empirica di "effect-modification" è un evento raro.
- **Agonisti del recettore GLP-1:** evidenze provenienti da studi come LEADER, SUSTAIN-6 e REWIND dimostrano effetti benefici sulla riduzione degli eventi cardiovascolari e un potenziale rallentamento della progressione della CKD, sebbene l'evidenza renale sia meno robusta rispetto a quella cardiovascolare. I punti di forza includono risultati consistenti su endpoint cardiovascolari; i limiti includono l'assenza di studi disegnati con outcome renali primari.
- **ns-MRA:** studi come FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD hanno dimostrato che finerenone riduce il rischio di progressione della CKD e di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete e CKD. Punti di forza sono l'elevata qualità metodologica e la rilevanza clinica degli outcome; tra i limiti, la necessità di ulteriori dati in popolazioni senza diabete.

Le **Tabelle delle evidenze** dettagliate sono riportate negli **Allegati**, con valutazione della qualità secondo il sistema GRADE, facendo riferimento anche alle reviews Cochrane ed alle linee guida KDIGO specificamente sviluppate nel settore, dati specificamente sviluppati da questo gruppo di lavoro e segnatamente:

- Natale P, Tunnicliffe DJ, Toyama T, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, Gargano L, Stallone G, Gesualdo L, Strippoli GFM. Sodium-glucose co-transporter protein 2 (SGLT2) inhibitors for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;5(5):CD015588. doi: 10.1002/14651858.CD015588.pub2
- Natale P, Green SC, Tunnicliffe DJ, Pellegrino G, Toyama T, Strippoli GFM. *Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists for people with chronic kidney disease and diabetes*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;2(2):CD015849. doi: 10.1002/14651858.CD015849.pub2. PMID: 39963952.
- Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018

E' anche riportata la lista completa degli studi esclusi dall'analisi del full-text e relative motivazioni (ad eccezione degli studi esclusi per il motivo: studio non randomizzato).

3.4 Metodi per la formulazione delle raccomandazioni

Le raccomandazioni sono state formulate a partire dalla sintesi delle evidenze disponibili secondo il metodo GRADE-Adolopment, valutando la qualità metodologica, la coerenza dei risultati, la rilevanza clinica e la trasferibilità nella pratica. Nel processo di sviluppo sono stati adottati principi coerenti con l'approccio GRADE-Adolopment, in particolare per l'adozione e l'adattamento di raccomandazioni provenienti da linee guida e revisioni

sistematiche di alta qualità già pubblicate (es. Cochrane, KDIGO), assicurando che il contesto clinico e organizzativo nazionale fosse adeguatamente considerato.

Tutti i membri del Panel sono stati scelti per la conoscenza della metodologia. I membri del Comitato Tecnico Scientifico e del Gruppo Metodologico hanno ricevuto un aggiornamento formativo dal Prof. Strippoli (coordinatore) sul processo di sviluppo delle linee guida, sul metodo GRADE e sull'utilizzo di GRADEpro, come attestato dalle dichiarazioni individuali raccolte.

Per ciascun quesito PICO sono stati considerati i seguenti aspetti principali:

- benefici e rischi associati all'intervento;
- valori e preferenze dei pazienti, incluse priorità sugli outcome clinici e impatto sulla qualità di vita;
- risorse e costi associati all'implementazione;
- equità, accettabilità e fattibilità delle raccomandazioni nella pratica clinica.

Applicazione del framework GRADE EtD e processo decisionale

Per ciascun quesito PICO è stato applicato il framework GRADE Evidence-to-Decision (EtD) come previsto dal Manuale metodologico ISS v2.0 (cap. 4, §§4.4-4.8), che prevede una progressione trasparente da:

sintesi delle evidenze → giudizi sui domini EtD → testo della raccomandazione con forza e certezza delle prove distinte.

3.4.1 Applicazione del framework GRADE EtD e processo decisionale

Il processo di formulazione delle raccomandazioni della presente linea guida ha seguito in modo rigoroso il **framework GRADE EtD (Evidence to Decision)**, raccomandato dal Manuale metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS, v. 2.0, 2024) e adottato dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). Tale approccio ha consentito di tradurre le evidenze disponibili in raccomandazioni cliniche trasparenti, coerenti e riproducibili, attraverso una valutazione strutturata dei principali domini decisionali.

Domini EtD valutati

Per ciascun quesito clinico formulato secondo il modello PICO, il panel ha esaminato in maniera sistematica i seguenti domini del framework EtD:

- **Benefici e rischi:** bilancio complessivo tra effetti desiderati e indesiderati dell'intervento, sulla base della qualità delle evidenze disponibili.
- **Valori e preferenze:** considerazione dei valori, delle priorità e delle preferenze espresse dai pazienti e dai caregiver, raccolti attraverso consultazioni e contributi diretti.
- **Uso delle risorse:** analisi qualitativa dell'impatto economico e organizzativo associato all'implementazione delle raccomandazioni, inclusi costi diretti e indiretti.
- **Equità:** valutazione dell'impatto potenziale delle raccomandazioni su gruppi vulnerabili o svantaggiati e sul ridurre eventuali disuguaglianze nell'accesso alle cure.
- **Accettabilità:** giudizio sulla probabilità che i principali stakeholder (clinici, pazienti, decisori) accettino e adottino le raccomandazioni.
- **Fattibilità:** valutazione della possibilità di implementare le raccomandazioni nella pratica clinica reale, tenendo conto delle risorse disponibili e dei vincoli organizzativi.

Discussione delle evidenze e consenso

Il **Panel di esperti**, con il supporto metodologico dell'**Evidence Review Team (ERT)** - **Comitato Tecnico Scientifico (CTS)** e del **Quality Assurance (QA) team**, ha esaminato la sintesi delle evidenze per ciascun quesito, integrando i risultati delle revisioni sistematiche, le analisi economiche e le informazioni sulle preferenze dei pazienti.

Le raccomandazioni sono state formulate durante riunioni plenarie, in cui i panellisti hanno discusso criticamente ogni dominio EtD. Il consenso è stato raggiunto principalmente attraverso discussione informale. Nei casi di disaccordo persistente, sono state utilizzate procedure di voto formale previste dal metodo GRADE, con registrazione delle decisioni e delle relative motivazioni nei verbali dei meeting.

Criteri per la forza e la certezza delle raccomandazioni

La **forza delle raccomandazioni** (forte o debole/condizionata) è stata definita considerando congiuntamente il bilancio tra benefici e rischi, i valori e preferenze dei pazienti, l'uso delle risorse, l'accettabilità e la fattibilità.

La **certezza delle prove** (alta, moderata, bassa o molto bassa) è stata valutata utilizzando i criteri GRADE per singolo outcome, includendo il rischio di bias, l'incoerenza, l'indirettezza, l'imprecisione e il rischio di pubblicazione selettiva.

Strumenti utilizzati

Il processo EtD è stato supportato dall'uso del software **GRADEpro (Guideline Development Tool)**, che ha consentito la costruzione delle tabelle GRADE, la valutazione strutturata dei domini e la tracciabilità del processo decisionale.

Ruolo dei gruppi coinvolti

- Il **Comitato Tecnico Scientifico (CTS) - Evidence Review Team (ERT)** ha definito lo scope della linea guida, selezionato i membri del panel, condotto le revisioni sistematiche, predisposto le sintesi delle evidenze e supervisionato l'intero processo.
- Il **Quality Assurance (QA) team** ha verificato l'aderenza ai requisiti metodologici e la coerenza tra evidenze e raccomandazioni.
- Il **Panel di esperti** ha interpretato le evidenze, applicato il framework EtD e partecipato alle formulazioni delle raccomandazioni finali.

Tutti i passaggi del processo decisionale, inclusi i verbali dei meeting, le dichiarazioni di conflitto di interesse e la documentazione di supporto (strategie di ricerca, tabelle GRADE, analisi economiche, rapporti di consultazione e revisione esterna), sono stati archiviati per garantire la **trasparenza, la tracciabilità e l'auditabilità** dell'intero percorso di sviluppo della linea guida.

Fonti delle evidenze

- Profili di evidenza, tabelle Summary of Findings (SoF) e valutazioni RoB 2.0 sono riportati in Allegato 2 e derivano da revisioni sistematiche di RCT pertinenti ai tre quesiti PICO (SGLT2i, GLP-1 RA, nsMRA).
- Le strategie di ricerca complete e i diagrammi PRISMA flow per ciascun PICO sono disponibili in Allegato 1.

Domini EtD valutati (per ogni PICO)

1. Benefici e rischi / effetti indesiderati: giudizi informati dalle tabelle SoF e dalle stime di effetto sugli esiti renali e cardiovascolari.
2. Valori e preferenze dei pazienti: considerati attraverso la presenza di rappresentanti dei pazienti nel panel e l'analisi della letteratura; i contributi sono sintetizzati nei verbali e nel capitolo 2.
3. Risorse e impatti economici: valutazione qualitativa dell'uso di risorse e del potenziale impatto sul SSN, con impegno a un'analisi economica più strutturata negli aggiornamenti futuri.
4. Equità, accettabilità e fattibilità: giudizi esplicitati nella sezione Applicabilità (cap. 6), includendo fattori facilitanti, ostacoli e suggerimenti implementativi.

Formazione del giudizio e forza delle raccomandazioni

- La forza della raccomandazione (forte o debole/condizionata) è stata decisa separatamente dalla certezza delle evidenze (alta, moderata, bassa o molto bassa) secondo l'approccio GRADE-Adolopment.
- I giudizi del panel sono stati registrati in schede EtD interne per ciascun PICO e sintetizzati nelle sezioni relative alle raccomandazioni.

Processo di consenso del panel

- I meeting del panel sono stati condotti dal Chair e dal Co-chair metodologico, seguendo le buone pratiche ISS (cap. 2), con discussione strutturata dei domini EtD per ciascun PICO.
- Il consenso formale è stato raggiunto mediante discussione plenaria e, in presenza di disaccordi, con procedura Delphi modificata, con soglia di approvazione $\geq 80\%$ dei votanti.
- In caso di mancato raggiungimento della soglia, il testo è stato rielaborato e sottoposto a un secondo round. Le aree di disaccordo sono state documentate nei verbali e richiamate nelle sezioni "Razionale della raccomandazione".
- Il quorum è stato definito come la maggioranza semplice dei membri con diritto di voto, con presenza obbligatoria del Co-chair metodologico.
- I membri con conflitti di interesse rilevanti si sono astenuti dal voto sulle raccomandazioni pertinenti (vedi §3.5 sulla gestione dei conflitti).

Tracciabilità e risposta ai commenti

- Tutte le decisioni EtD (schede, verbali e votazioni) sono archiviate presso il developer.
- Il recepimento dei commenti dei revisori esterni è sintetizzato in Allegato 3, con indicazione delle modifiche apportate al testo finale.

Collegamento alle raccomandazioni

Per ogni quesito PICO, immediatamente sotto al testo della raccomandazione, sono riportati la forza della raccomandazione e la certezza delle prove (GRADE), con rimando alle tabelle SoF dell'Allegato 2.

3.5 Gestione dei conflitti di interesse

Tutti i componenti del gruppo di sviluppo della linea guida – Comitato tecnico scientifico, panel di esperti, gruppo metodologico e revisori esterni – hanno compilato e sottoscritto una dichiarazione individuale di conflitto di interesse.

Le dichiarazioni sono state valutate da un sottogruppo metodologico indipendente incaricato di esaminare la natura e la rilevanza dei potenziali conflitti, classificandoli secondo tre categorie:

- Irrilevanti: nessuna misura necessaria.
- Gestibili: conflitti dichiarati in apertura di ciascun incontro e monitorati dal sottogruppo metodologico; i membri hanno potuto partecipare alla discussione ma non alla formulazione finale del testo della raccomandazione.
- Rilevanti: i membri non hanno partecipato alla discussione né al voto sulle raccomandazioni collegate.

Tutte le decisioni relative alla gestione dei conflitti sono state documentate nei verbali delle riunioni. Eventuali casi dubbi sono stati valutati dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) o dal Quality Assurance Team, che ha deliberato le misure più adeguate.

Trasparenza e tracciabilità

- Tutte le dichiarazioni compilate e firmate sono raccolte e riportate integralmente negli Allegati.
- In aggiunta, è stata predisposta una tabella riassuntiva che descrive le misure adottate per ciascun membro, in conformità al formato richiesto da ISS-SNLG.
- Nei verbali di ciascun incontro è riportata l'eventuale astensione dal voto e la motivazione legata a conflitti dichiarati.

Questa procedura ha garantito la trasparenza, l'indipendenza editoriale e la qualità metodologica del processo di sviluppo delle raccomandazioni.

Sintesi dei conflitti di interesse dichiarati

In ottemperanza a quanto previsto dal Manuale ISS (cap. 2.7), tutti i membri coinvolti hanno compilato e firmato la dichiarazione di conflitto di interesse. La tabella seguente riassume i principali interessi dichiarati e le misure di gestione adottate dal CTS:

Nome e Cognome	Ruolo nel gruppo LG	Tipo di interesse dichiarato	Periodo / Durata	Valutazione CTS	Misure adottate
Giovanni Strippoli	Developer / ERT	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Luca De Nicola	CTS Chair	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Gianpaolo Reboldi	CTS e Gruppo metodologico	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Maura Ravera	CTS	Relatore	2025	irrilevante	Partecipazione piena
Roberto Minutolo	CTS	Relatore	2024	irrilevante	Partecipazione piena
Chiara Ruotolo	CTS	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Carlo Garofalo	CTS	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Stefano Bianchi	QAT	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena

Nome e Cognome	Ruolo nel gruppo LG	Tipo di interesse dichiarato	Periodo / Durata	Valutazione CTS	Misure adottate
Andrea Giaccari	QAT	Board e relazioni	2024-25	irrilevante	Partecipazione piena
Antonio Santoro	QAT	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Paolo Chiodini	Metodologo	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Salvatore Panico	Metodologo	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Carmelita Marcantoni	Esperta nefrologa	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Filippo Aucella	Esperto nefrologo	Partecipazione a advisory board su SGLT2-I	2024	Potenzialmente rilevante	Esclusione dalla valutazione delle raccomandazioni su SGLT2-I
Cataldo Abaterusso	Esperto nefrologo	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Ernesto Paoletti	Esperto nefrologo	Partecipazione a advisory board su SGLT2-I	2024	Potenzialmente rilevante	Esclusione dalla valutazione delle raccomandazioni su SGLT2-I
Francesco Dentali	Esperto internista	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Salvatore De Cosmo	Esperto internista	Partecipazione a advisory board su SGLT2-I e semaglutide	2024	Potenzialmente rilevante	Esclusione dalla valutazione delle raccomandazioni su SGLT2-I e GLP1-RA
Fabrizio Oliva	Esperto cardiologo	Partecipazione a advisory board su SGLT2-I e finerenone	2024	Potenzialmente rilevante	Esclusione dalla valutazione delle raccomandazioni su SGLT2-I e finerenone
Massimo Iacoviello	Esperto cardiologo	Partecipazione a advisory board su SGLT2-I e GLP1-RA	2024	Potenzialmente rilevante	Esclusione dalla valutazione delle raccomandazioni su SGLT2-I e GLP1-RA
Stefano Genovese	Esperto endocrinologo	Partecipazione a advisory board su SGLT2-I e GLP1-RA	2024	Potenzialmente rilevante	Esclusione dalla valutazione delle raccomandazioni su SGLT2-I e GLP1-RA
Riccardo Candido	Esperto endocrinologo	Partecipazione a advisory		2025	Esclusione dalla valutazione delle

Nome e Cognome	Ruolo nel gruppo LG	Tipo di interesse dichiarato	Periodo / Durata	Valutazione CTS	Misure adottate
		board su finerenone			raccomandazioni su nsMRA
Raffaele Antonelli	Esperto geriatra	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Stefano Mancin	Esperto infermiere	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Ignazio Grattagliano	Esperto MMG	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Tecla Mastronuzzi	Esperto MMG	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Gaetano Piccinocchi	Esperto MMG	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Carlo Piredda	Esperto MMG	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Andrea Zanché	Esperto MMG	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Marina Moscatelli	Esperto MMG	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Giuseppe Vanacore	Rappresentante pazienti	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Alessandro Rossi	Esterno indipendente	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena
Dario Manfellotto	Esterno indipendente	Consulenza per altri farmaci	2024	Irrilevante	Partecipazione piena
Alessandro D'Arpino	Esterno indipendente	Nessuno dichiarato	-	Nessun conflitto	Partecipazione piena

3.6 Quality Assurance (QA) Team

Il Quality Assurance Team (QA Team) è composto da esperti metodologi indipendenti dal gruppo di lavoro principale, incaricati di garantire la qualità e la coerenza metodologica dell'intero processo di sviluppo della linea guida.

Composizione:

- Stefano Bianchi (Past President SIN)-Coordinatore QA Team
- Andrea Giaccari (SID, Policlinico Agostino Gemelli IRCCS, UCSC)- Esperto metodologia GRADE
- Antonio Santoro (Direttore Scientifico ANED)- Esperto implementazione LG

Funzioni principali:

- Verificare la coerenza tra quesiti PICO, evidenze identificate e raccomandazioni formulate
- Controllare l'applicazione corretta del framework GRADE e dell'EtD
- Garantire la tracciabilità delle decisioni e dei verbali del panel
- Valutare i risultati della consultazione pubblica e proporre eventuale seconda consultazione
- Certificare l'assenza di interferenze esterne e l'indipendenza editoriale del documento finale

4. Raccomandazioni

4.1 Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i)

Popolazione target:

Adulti (≥ 18 anni) con malattia renale cronica (CKD), con o senza diabete mellito di tipo 2, indipendentemente dal sesso e dallo stadio della CKD, con filtrato glomerulare stimato (eGFR) ≥ 20 mL/min/1,73 m².

Intervento raccomandato:

Si raccomanda l'impiego di inibitori di SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin) come parte del trattamento standard nei pazienti con CKD, con o senza diabete mellito di tipo 2, al fine di rallentare la progressione della malattia renale, ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause.

Benefici attesi:

- Riduzione significativa della progressione della CKD e del rischio di terapia sostitutiva renale.
- Riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), ospedalizzazioni da insufficienza cardiaca e mortalità.
- Benefici osservati indipendentemente dalla presenza di diabete.

Direzione e forza della raccomandazione:

- **Direzione:** positiva (raccomandazione a favore dell'intervento).
- **Forza:** forte.
- **Qualità dell'evidenza:** alta.

Principali evidenze a supporto:

EMPA-REG, CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY, DAPA-HF, EMPEROR-reduced. Wanner et al. 2016, Perkovic et al. N Engl J Med 2019; McMurray et al. 2019; Heerspink et al., N Engl J Med 2020; Packer et al. 2020; Herrington et al., Lancet 2022; Natale et al. 2025.

4.2 Agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1 RA)

Popolazione target:

Adulti con CKD e diabete mellito di tipo 2, con o senza malattia cardiovascolare nota, indipendentemente dal sesso.

Intervento raccomandato:

Si raccomanda l'impiego di agonisti del recettore del GLP-1 (liraglutide, semaglutide, dulaglutide) nei pazienti con CKD e diabete mellito di tipo 2 per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e, in modo complementare agli SGLT2i, rallentare la progressione della malattia renale.

Benefici attesi:

- Riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori.
- Potenziale rallentamento della progressione della CKD, soprattutto se combinati con SGLT2i.
- Possibile beneficio aggiuntivo su peso corporeo e controllo glicemico.

Direzione e forza della raccomandazione:

- **Direzione:** positiva (raccomandazione a favore dell'intervento).
- **Forza:** moderata.
- **Qualità dell'evidenza:** moderata.

Principali evidenze a supporto:

LEADER, SUSTAIN-6, REWIND. Mann et al. 2017; Gerstein et al., Lancet 2019; Kristensen et al. 2019; Palmer et al. 2021; Natale et al. 2025; Chen et al. 2025.

4.3 Antagonisti non steroidei del recettore dei mineralcorticoidi (ns-MRA)

Popolazione target:

Adulti con CKD e diabete mellito di tipo 2, in terapia ottimizzata con inibitori del sistema renina-angiotensina e SGLT2i.

Intervento raccomandato:

Si raccomanda l'impiego di antagonisti non steroidei del recettore dei mineralcorticoidi (finerenone) nei pazienti con CKD e diabete mellito di tipo 2 per ridurre la progressione della malattia renale e il rischio di eventi cardiovascolari.

Benefici attesi:

- Riduzione significativa della progressione della CKD.
- Riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori.
- Profilo di sicurezza favorevole rispetto agli antagonisti steroidei tradizionali.

Direzione e forza della raccomandazione:

- **Direzione:** positiva (raccomandazione a favore dell'intervento).
- **Forza:** forte.
- **Qualità dell'evidenza:** alta.

Principali evidenze a supporto:

FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FIDELITY pooled analysis. Bakris et al., N Engl J Med 2020; Pitt et al. N Engl J Med. 2021; Agarwal et al. N Engl J Med. 2021.

Nota: Le tre raccomandazioni sono state formulate sulla base delle migliori evidenze disponibili, tenendo conto dei valori e delle preferenze dei pazienti, delle risorse necessarie e dell'impatto atteso sulla pratica clinica. L'uso combinato sequenziale di SGLT2i, GLP-1 RA e ns-MRA, quando appropriato e tollerato, offre la massima protezione nefrocardiovascolare (Neuen et al, Circulation 2024).

5. Revisione esterna

La revisione esterna della presente linea guida è stata condotta con l'obiettivo di garantire la massima trasparenza, completezza metodologica e rilevanza clinica delle raccomandazioni formulate.

Metodologia adottata

Il documento è stato sottoposto a revisione esterna da parte di **esperti indipendenti** selezionati in base alla loro competenza scientifica e clinica nelle aree della nefrologia, diabetologia, cardiologia, metodologia della ricerca e medicina basata sulle evidenze. I revisori esterni non hanno partecipato alla stesura della linea guida e non hanno avuto conflitti di interesse con il contenuto o con gli enti promotori.

I revisori hanno ricevuto:

- il testo completo della linea guida;
- le tabelle delle evidenze;
- le raccomandazioni preliminari formulate dal gruppo di sviluppo.

Essi hanno compilato moduli strutturati che prevedevano commenti su:

- chiarezza, accuratezza e solidità metodologica delle raccomandazioni;
- adeguatezza delle evidenze a supporto;
- rilevanza clinica e applicabilità delle raccomandazioni;
- eventuali omissioni o aree da approfondire.

Utilizzo del feedback

Tutti i commenti ricevuti sono stati valutati dal gruppo di sviluppo in sedute dedicate. Le osservazioni pertinenti e rilevanti sono state:

- incorporate direttamente nel testo, quando hanno migliorato chiarezza, accuratezza o applicabilità delle raccomandazioni;
- discusse e documentate in caso di disaccordo, con indicazione delle motivazioni alla base delle decisioni finali.

Le modifiche più significative derivanti dal processo di revisione hanno riguardato:

- la riformulazione di alcune raccomandazioni per migliorarne chiarezza e specificità clinica;
- l'aggiornamento della bibliografia alla luce di nuove evidenze segnalate dai revisori;
- l'esplicitazione dei criteri di inclusione e delle forze raccomandative.

Tutti i moduli compilati dai revisori esterni e le osservazioni pertinenti sono riportati in **allegato** alla presente linea guida.

Allegato: Sintesi delle osservazioni emerse dalla revisione esterna e moduli di revisione compilati (vedi sezione "Allegati").

6. Applicabilità

6.1 Fattori facilitanti e ostacoli all'applicazione

Fattori facilitanti

- La disponibilità di solide evidenze scientifiche a supporto delle tre classi di farmaci (SGLT2i, GLP-1 RA e ns-MRA), con dimostrati benefici nefro- e cardioprotettivi, facilita la loro adozione nella pratica clinica.
- Le raccomandazioni sono in linea con le principali linee guida internazionali (KDIGO, ADA, ESC), favorendo coerenza e integrazione nelle pratiche cliniche nazionali.
- L'inserimento di questi farmaci nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e nei prontuari terapeutici regionali rappresenta un ulteriore fattore abilitante.
- La presenza di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) regionali e aziendali può fungere da veicolo operativo per l'implementazione.
- La crescente consapevolezza clinica dell'importanza dell'intervento precoce nella CKD e dell'approccio integrato nefro-cardiometabolico supporta l'adozione diffusa delle raccomandazioni.

Ostacoli principali

- Disomogeneità nella disponibilità dei farmaci sul territorio nazionale e differenze nei prontuari regionali.
- Costi dei nuovi farmaci e vincoli di budget possono limitare l'adozione su larga scala, soprattutto nelle fasi iniziali.
- Necessità di formazione specifica dei professionisti sanitari sull'uso appropriato e sulla gestione degli effetti collaterali.
- Possibili resistenze iniziali al cambiamento nei modelli di cura consolidati.
- Limitata consapevolezza da parte dei pazienti sull'importanza della terapia multifarmacologica nella CKD.

Strumenti e suggerimenti per facilitare l'implementazione

- Sviluppo e diffusione di algoritmi decisionali e flow-chart cliniche basate sulle raccomandazioni.
- Integrazione delle raccomandazioni nei PDTA regionali e nei software clinici di gestione del paziente cronico.
- Attività formative dedicate a nefrologi, diabetologi, cardiologi e medici di medicina generale.
- Campagne di informazione rivolte ai pazienti per favorire aderenza terapeutica e consapevolezza del rischio.
- Collaborazione tra società scientifiche per favorire l'adozione trasversale delle raccomandazioni nei diversi setting assistenziali.
- Monitoraggio dell'equità di accesso e riduzione delle disuguaglianze territoriali nella prescrizione dei nuovi farmaci.

6.2 Impatto economico potenziale

L'applicazione diffusa delle raccomandazioni può comportare un incremento iniziale dei costi diretti legati all'adozione dei nuovi farmaci nefroprotettivi. Tuttavia, l'evidenza disponibile indica che tali costi sono ampiamente compensati nel medio-lungo periodo dalla riduzione:

- del numero di pazienti che necessitano di terapia sostitutiva renale (dialisi o trapianto);

- dei ricoveri ospedalieri per eventi cardiovascolari;
- delle complicanze renali e cardiovascolari legate al diabete.

Nel complesso, l'implementazione delle raccomandazioni è associata a un miglioramento dell'outcome clinico e a un potenziale risparmio per il SSN, con un favorevole rapporto costo-beneficio.

6.2-bis Valutazione economica e impatto sull'uso delle risorse

La valutazione economica rappresenta un elemento fondamentale per la definizione delle raccomandazioni cliniche e per la loro implementazione nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). In linea con quanto previsto dal Manuale metodologico ISS (v. 2.0, 2024), il gruppo di lavoro ha condotto un'analisi qualitativa dell'impatto economico associato all'adozione dei nuovi farmaci nefroprotettivi oggetto della presente linea guida (inibitori del SGLT2, agonisti del recettore GLP-1 e antagonisti non steroidei dei recettori dei mineralcorticoidi).

6.2-bis.1 Analisi qualitativa dei costi diretti e indiretti

L'introduzione di queste terapie determina un aumento dei costi diretti farmacologici, legato al prezzo dei farmaci e alla necessità di monitoraggio clinico e laboratoristico periodico. Tuttavia, tale incremento è compensato da una significativa riduzione dei costi indiretti correlati alla progressione della malattia renale cronica (CKD) e delle sue complicanze cardiovascolari, quali:

- riduzione della necessità di ricorrere a terapie sostitutive renali (dialisi e trapianto), con conseguente diminuzione dei costi assistenziali a lungo termine;
- riduzione dei ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco o eventi cardiovascolari maggiori;
- minore perdita di produttività e miglioramento della qualità di vita dei pazienti, con effetti indiretti positivi sull'economia e sulla società.

Nel complesso, le evidenze disponibili suggeriscono che l'impiego precoce dei nuovi farmaci nefroprotettivi consenta di ridurre il carico economico complessivo della CKD, nonostante un investimento iniziale superiore rispetto alla terapia standard (Wang et al. Diabetes Res Clin Pract. 2025; Zhou et al. Diabetes Res Clin Pract. 2025; Franchi et al. BMJ Open Diabetes Res Care; Liu et al. Diabetes Care. 2025; Quist et al. Diabetes Care. 2025)

6.2-bis.2 Sostenibilità e accesso alle terapie

L'adozione su larga scala delle raccomandazioni formulate in questa linea guida richiede un'attenta pianificazione a livello di SSN, con particolare riferimento a:

- aggiornamento dei prontuari terapeutici e dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA);
- definizione di criteri di rimborsabilità e accesso equo ai farmaci innovativi;
- formazione e aggiornamento dei professionisti sanitari sull'uso appropriato di queste terapie;
- monitoraggio dell'impatto economico e clinico dell'implementazione delle raccomandazioni nel tempo.

La disponibilità crescente di farmaci equivalenti o biosimilari, nonché l'ampliamento delle indicazioni terapeutiche, potrà ulteriormente migliorare la sostenibilità economica delle strategie raccomandate e favorire un accesso omogeneo alle cure sul territorio nazionale.

6.2-bis.3 Raccomandazioni per future analisi economiche

Considerata la rapida evoluzione delle evidenze e del contesto terapeutico, si raccomanda di:

- condurre analisi costo-efficacia e costo-utilità su popolazioni rappresentative del contesto italiano, con orizzonti temporali a medio-lungo termine;
- includere nelle valutazioni anche l'impatto sulle disuguaglianze di accesso e sugli outcome rilevanti per i pazienti;
- integrare i risultati economici con i dati provenienti da registri clinici e real-world evidence.

Questi elementi contribuiranno a ottimizzare le decisioni di allocazione delle risorse e a supportare la pianificazione strategica delle politiche sanitarie, garantendo che l'implementazione delle raccomandazioni avvenga in modo efficace, sostenibile e orientato al miglioramento degli esiti clinici e della qualità dell'assistenza.

6.3 Indicatori per il monitoraggio (audit)

Per valutare il grado di implementazione delle raccomandazioni e il loro impatto sulla pratica clinica, si propongono i seguenti indicatori di audit:

Indicatore	Descrizione	Numeratore	Denominatore	Frequenza
I1. Prescrizione SGLT2i	Percentuale di pazienti eleggibili con CKD che ricevono un SGLT2i	Pazienti CKD trattati con SGLT2i	Totale pazienti CKD eleggibili	Annuale
I2. Prescrizione GLP-1 RA	Percentuale di pazienti con CKD e diabete trattati con GLP-1 RA	Pazienti CKD con diabete trattati con GLP-1 RA	Totale pazienti CKD con diabete eleggibili	Annuale
I3. Prescrizione ns-MRA	Percentuale di pazienti con CKD e diabete trattati con ns-MRA	Pazienti trattati con ns-MRA	Totale pazienti CKD e diabete eleggibili	Annuale
I4. Progressione CKD	Percentuale di pazienti con CKD che raggiungono stadi avanzati o necessitano di terapia sostitutiva	Pazienti con progressione a ESKD o dialisi	Totale pazienti CKD in follow-up	Annuale
I5. Eventi CV maggiori	Incidenza di MACE nei pazienti CKD trattati secondo le raccomandazioni	Eventi MACE registrati	Totale pazienti trattati	Annuale

Questi indicatori consentiranno di monitorare il grado di adozione delle raccomandazioni, valutare l'impatto clinico e organizzativo e orientare eventuali aggiornamenti futuri della linea guida.

7. Aggiornamento della linea guida e gestione del ciclo di vita

La presente linea guida sarà oggetto di aggiornamento periodico programmato al fine di garantire che le raccomandazioni restino allineate alle migliori evidenze scientifiche disponibili e alle evoluzioni normative, organizzative e regolatorie del Servizio Sanitario Nazionale.

Il processo di aggiornamento seguirà le indicazioni del Manuale metodologico ISS v2.0 (cap. 5) e sarà improntato a trasparenza, rigore metodologico e coinvolgimento degli stakeholder.

7.1 Piano di aggiornamento programmato e straordinario

- L'aggiornamento ordinario della linea guida è previsto ogni 3 anni dalla data di pubblicazione della presente versione (Versione 2 - 2025).
- Potranno essere effettuati aggiornamenti straordinari in presenza di:
 - nuove evidenze scientifiche di rilievo che modifichino il bilancio benefici/rischi delle raccomandazioni esistenti;
 - modifiche sostanziali delle indicazioni regolatorie o della disponibilità dei farmaci;
 - nuove raccomandazioni emesse da organismi internazionali autorevoli (es. KDIGO, ADA, ESC);
 - esigenze emergenti di sanità pubblica o modifiche organizzative rilevanti del SSN.

7.2 Monitoraggio continuo delle evidenze

Il gruppo metodologico effettuerà un'attività di sorveglianza sistematica annuale della letteratura per ciascun quesito PICO, al fine di identificare tempestivamente nuove evidenze che possano influenzare le raccomandazioni.

Il monitoraggio includerà:

- aggiornamento delle ricerche bibliografiche e delle revisioni sistematiche;
- valutazione della qualità metodologica e della rilevanza clinica delle nuove prove;
- analisi del loro impatto sul contenuto e sulla forza delle raccomandazioni.

Nel caso in cui emergano evidenze significative, il gruppo potrà proporre addenda metodologici o l'avvio di un aggiornamento anticipato.

7.3 Metodi e strumenti per l'aggiornamento

Il processo di aggiornamento seguirà la stessa metodologia adottata per la stesura della presente linea guida, comprendendo:

- aggiornamento delle revisioni sistematiche e delle strategie di ricerca per ciascun quesito PICO;
- valutazione critica delle nuove evidenze secondo criteri di qualità metodologica e rilevanza clinica;
- aggiornamento delle tabelle delle evidenze e delle Summary of Findings (SoF);
- revisione della forza e della direzione delle raccomandazioni sulla base dei nuovi dati;
- coinvolgimento di revisori esterni indipendenti per garantire trasparenza e rigore metodologico;
- consultazione di stakeholder (società scientifiche, associazioni di pazienti, autorità regolatorie) in caso di modifiche sostanziali.

7.4 Segnalazione di nuove evidenze e contributi esterni

Stakeholder, società scientifiche, operatori sanitari e utilizzatori della linea guida potranno segnalare nuove evidenze rilevanti o proporre aggiornamenti tramite un modulo di feedback dedicato disponibile sul sito del developer.

Tutte le segnalazioni saranno valutate dal Comitato Tecnico Scientifico e dal gruppo metodologico per determinarne la rilevanza e l'eventuale impatto sulle raccomandazioni.

7.5 Documentazione e tracciabilità delle modifiche

Ogni aggiornamento sarà accompagnato da un rapporto di revisione contenente:

- le modifiche introdotte e la motivazione delle variazioni;
- le nuove evidenze considerate e il loro impatto sul bilancio benefici/rischi;
- la data e il numero di versione aggiornato della linea guida.

Tutta la documentazione relativa allo sviluppo e agli aggiornamenti della linea guida – inclusi verbali delle riunioni, schede EtD, tabelle SoF, dichiarazioni di conflitto di interesse e contributi degli stakeholder – sarà archiviata presso il gruppo di sviluppo.

Le versioni aggiornate saranno pubblicate sul sito ufficiale della Società Italiana di Nefrologia (SIN) e comunicate agli utilizzatori tramite canali istituzionali e riviste scientifiche di riferimento.

8. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni

8.1 Finanziamento

Lo sviluppo della presente linea guida è stato **interamente promosso e finanziato dalla Società Italiana di Nefrologia (SIN)**.

Il contenuto della linea guida **non è stato in alcun modo influenzato da enti finanziatori esterni**, né da interessi commerciali.

Non sono stati ricevuti finanziamenti da parte di industrie farmaceutiche o altre organizzazioni private per la stesura, la revisione o la pubblicazione del documento.

8.2 Conflitti di interesse

Tutti i componenti del gruppo di sviluppo della linea guida hanno compilato e sottoscritto **dichiarazioni individuali di conflitto di interesse**, riportando eventuali rapporti finanziari, partecipazioni a studi clinici, consulenze, finanziamenti alla ricerca, collaborazioni editoriali o altri potenziali conflitti negli ultimi cinque anni.

- Le dichiarazioni compilate sono raccolte e disponibili **in allegato** alla presente linea guida.
- Nessun conflitto di interesse ha influenzato in modo significativo il processo di sviluppo o la formulazione delle raccomandazioni.
- Eventuali conflitti dichiarati sono stati gestiti attraverso l'astensione dei soggetti interessati da discussioni o decisioni rilevanti e attraverso il monitoraggio da parte del comitato metodologico.

8.3 Indipendenza editoriale

Il gruppo di sviluppo della linea guida ha operato **in piena indipendenza editoriale**, senza interferenze da parte di soggetti esterni alla Società Italiana di Nefrologia.

Le raccomandazioni riflettono esclusivamente l'interpretazione delle migliori evidenze scientifiche disponibili e il consenso raggiunto dagli esperti coinvolti, nell'interesse della salute pubblica e dei pazienti affetti da malattia renale cronica.

Allegati:

- Moduli di dichiarazione di conflitto di interesse compilati e firmati da tutti i membri del gruppo di sviluppo.
- Relazione sulle modalità di gestione dei potenziali conflitti.

8.4 Disseminazione

La diffusione della presente linea guida avverrà attraverso:

- pubblicazione integrale sul sito della Società Italiana di Nefrologia e sul portale SNLG-ISS;
- diffusione mediante newsletter, eventi formativi, webinar e congressi nazionali;
- realizzazione di materiali informativi sintetici per i clinici (pocket version); sarà anche valutata l'eventualità di produrre una **versione per i cittadini**, redatta in linguaggio non tecnico, con messaggi chiave e raccomandazioni principali.

La versione per i cittadini ove sviluppata sarà diffusa tramite associazioni di pazienti e canali digitali SIN.

9. Bibliografia in extenso

- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127.
- Natale P, Tunnicliffe DJ, Toyama T, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, et al. Sodium-glucose co-transporter protein 2 (SGLT2) inhibitors for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 May 21;5(5):CD015588.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiere E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.

- Mann JFE, Ørsted DD, Buse JB. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2197-2198.
- Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Køber L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Oct;7(10):776-785.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Botros FT, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanus F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):131-138. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, Baeres FMM, Idorn T, Bosch-Traberg H, Lausvig NL, Pratley R; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):109-121.
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, Tunnicliffe D, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Rossi MC, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque LI, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Millard T, Gagliardi L, Kolanu N, Barmanray RD, McMorro R, Raygoza Cortez AK, White H, Chen X, Zhou X, Liu J, Rodríguez AF, González-Colmenero AD, Wang Y, Li L, Sutanto S, Solis RC, Díaz González-Colmenero F, Rodríguez-Gutiérrez R, Walsh M, Guyatt G, Strippoli GFM. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021 Jan 13;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573.
- Natale P, Green SC, Tunnicliffe DJ, Pellegrino G, Toyama T, Strippoli GF. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Feb 18;2(2):CD015849.
- Chen J, Hsu TW, Liu JH, Pan HC, Lai CF, Yang SY, Wu VC. Kidney and cardiovascular outcomes among patients with CKD receiving GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis*. 2025 May;85(5):555-69.e1.
- 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.
- 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.
- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Gebel M, Ruilope LM, Bakris GL; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes

and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022 Feb 10;43(6):474-484.

- Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
- Torra R. Kidney health matters: a global imperative for public health. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Aug 30;39(9):1371-4
- Editorial comment: Kidney disease: a global health priority. *Nat Rev Nephrol*. 2024 Jul;20(7):421-42
- Pais P, Luyckx V, Chatterjee S, Essue BM. The catastrophic costs of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2025 Sep;21(9):580-581
- <https://www.statoregioni.it/media/aq2m5k0r/p-11-csr-atto-rep-n-61-17apr2025.pdf>
- Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P, Claggett BL, Fletcher RA, Arnott C, de Oliveira Costa J, Falster MO, Pearson SA, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris G, Perkovic V, Solomon SD, Vaduganathan M. Estimated Lifetime Cardiovascular, Kidney, and Mortality Benefits of Combination Treatment With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Nonsteroidal MRA Compared With Conventional Care in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. *Circulation*. 2024 Feb 6;149(6):450-462.
- Wang HH, Chiu YW, Chung CY, Liao YM, Lee YH, Kuo HM, Shi HY. Clinical efficacy and cost effectiveness of SGLT2i in diabetic nephropathy: a large population-based study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025 Oct;228:112421.
- Zhou J, Williams C, Staplin N, Judge PK, Mayne KJ, Agrawal N, Arimoto R, Green JB, Cherney DZI, Tuttle KR, Leal J, Clarke P, Emberson JR, Preiss D, Wanner C, Landray MJ, Baigent C, Haynes R, Herrington WG, Mihaylova B; EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Effects of empagliflozin on quality of life and healthcare use and costs in chronic kidney disease: a health economic analysis of the EMPA-KIDNEY trial. *c* Jul 8;85:103338.
- Franchi M, Pellegrini G, Avogaro A, Buzzetti G, Candido R, Cavaliere A, Consoli A, Marzona I, Mennini FS, Palcic S, Corrao G. Comparing the effectiveness and cost-effectiveness of sulfonylureas and newer diabetes drugs as second-line therapy for patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2024 May 27;12(3):e003991.
- Liu Z, Zeng B, Sun F, Xia Q. Cost-effectiveness of Semaglutide Compared With Other Glucose-Lowering Medications in Treating Type 2 Diabetes: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2025 Jun 1;48(6):1032-1041.
- Liu Z, Zeng B, Sun F, Xia Q. Cost-effectiveness of Semaglutide Compared With Other Glucose-Lowering Medications in Treating Type 2 Diabetes: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2025 Jun 1;48(6):1032-1041.
- Quist SW, van Loon J, Bakker S, Pochopi  n M, Postma MJ, Paulissen J. Cost-effectiveness of treatment with finerenone in mild to advanced stage chronic kidney disease patients with type 2 diabetes from a societal perspective. *c* Jun 25;3(1):e001288