

ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő Budapest,¹ Miskolci Egyetem,
Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc²

A DAPA-CKD vizsgálat – korszakváltás a krónikus vesebetegség kezelésében?

Winkler Gábor dr.^(1,2)

Összefoglalás:

A kézirat a DAPA-CKD vizsgálat kapcsán áttekinti a nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT)-2-gátlók kedvező vesehatásainak biokémiai mechanizmusait és a nefroprotektív hatásukat alátámasztó klinikai tanulmányokat. Részletesen foglalkozik a vizsgálat előzményeivel és eredményeivel. Rámutat, hogy a krónikus vesebetegség patogenezise diabetesben és attól függetlenül SGLT-2- (és valószínűsíthetően nátrium-hidrogén exchanger-3) függő mechanizmusú. E tényezők aktivitásának csökkentése/gátlása új terápiás opciót jelent a vesekárosodás megelőzésében, de legalább folyamatai lassításában. Az SGLT-2-gátlók bevezetése a cukorbetegség jelenlététől függetlenül új korszakot nyithat a krónikus vesebetegség terápiájában.

■ **Kulcsszavak:** SGLT-2, nátrium-hidrogén exchanger-3, vesevédelem, klinikai tanulmányok, dapagliflozin, DAPA-CKD vizsgálat

The DAPA-CKD study – beginning of a new era in the therapy of chronic kidney disease

Summary: The manuscript in context with the DAPA-CKD study reviews the biochemical mechanisms of the beneficial renal effects of sodium glucose cotransporter (SGLT)-2 inhibitors and the clinical studies supporting their nephroprotective effect. It deals in detail with the background and results of the study and its forerunners. It is pointed out that the pathogenesis of chronic kidney disease in diabetes and other states seems to be SGLT-2 (and possibly sodium hydrogen exchanger-3)-dependent. Reducing/inhibiting the activity of these factors represents a new therapeutic option in preventing the kidney damage, but at least in slowing down its processes. The introduction of SGLT-2 inhibitors irrespective of the presence of diabetes may open a new era in the therapy of chronic kidney disease.

■ **Keywords:** SGLT-2, sodium, sodium hydrogen exchanger-3, renal protection, clinical studies, dapagliflozin, DAPA-CKD study

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (N°3) 135–143. 2021. szeptember

DOI: 10.24121/dh.2021.12

Rövidítések

AMPK: adenosin-monofoszfáttal aktiválódó kináz; **CKD:** krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **CVOT:** kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatok (cardiovascular outcome study); **NHE:** nátrium-hidrogén exchanger; **RAAS:** renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system); **SIRT-1:** sirtuin-1; **TGFB:** transzglomeruláris feedback; **UACR:** vizelet albumin/kreatinin arány (urinary albumin creatinin ratio)

Közlésre érkezett: 2021. május 15. • Közlésre elfogadva: 2021. augusztus 5.

A szerző levelezési címe: Prof. dr. Winkler Gábor

ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia
1125 Budapest, Diós árok 1–3.
E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu

A dolgozatban említett vizsgálatok

CANVAS: Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; **CREDESCENCE:** Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation; **CVD-REAL:** Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 inhibitors; **DAPA-CKD:** Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease; **DAPA-HF:** Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure trial; **DELIGHT:** Effects of dapagliflozin and dapagliflozin plus saxagliptin on HbA_{1c} and albuminuria in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease; **DERIVE:** Dapagliflozin effect on blood glucose level and renal safety in patients with type 2 diabetes; **DIAMOND:** Effects of Dapagliflozin in Non-diabetic Patients With Proteinuria; **EMPA-REG Outcome:** Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patient; **EMPEROR-Reduced:** EMPagliflozin outcome Trial in patients with chrOnic heaRt failure with Reduced ejection fraction

A krónikus vesebetegség (CKD: chronic kidney disease) a vesebetegségek kvalitatív kimeneteli mutatóinak meghatározására létrehozott értekezlet (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KDOQI) 2002-es, azóta számos alkalommal megerősített definíciója szerint a vese kimutatható károsodásával vagy a becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) legalább 3 hónapon keresztül fennálló csökkenésével (<60 ml/min/1,73 m²) járó állapot.¹

A diabeteses vesebetegséget a fentiek szerinti csökkent eGFR és/vagy kóros mértékű albuminuria (albumin/kreatinin >30 mg/g [>3 mmol/mol]) jellemzi.^{2,3} Ez utóbbit kiemelt jelentőségűvé teszi gyakorisága (1-es típusú diabetesben [T1DM] az érintettek 30–40%-a, 2-es típusú diabetesben [T2DM] 25–40%-a),⁴ valamint a szív- és érrendszeri szövődményekkel való szoros kapcsolata.^{5,6,7} E károsodás megelőzése, vagy ha már kialakult, időben történő felismerése és hatékony kezelése ezért a diabetológiai gondozás egyik központi kérdése.

Az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA) 2008-ban, a rosiglitazon alkalmazását kísérő fokozott kardiovaszkuláris mortalitásról szóló adatok ismertté válásakor kötelezővé tette az új antidiabetikumok bevezetését megelőző keringési biztonságossági vizsgálatok végzését. Az irányelv 2020-ban részleteiben módosult, de alapvető előírásai változatlanok maradtak.⁸ A módosításban nagyobb figyelmet kap a komorbiditások követése, s ebben kiemelt jelentőséggel a CKD megelőzése, vagy legalább progressziójának lassítása, valamint fennállásának gyógyszerbiztonságot befolyásoló hatása.

A vércukorcsökkentők két legutóbb bevezetett csoportja, a glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) receptoragonisták (RA-k) hosszú hatású származékai,

valamint a nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2)-gátlók preklinikai, majd klinikai vizsgálatokban egyaránt kardio- és renoprotektív természetűnek bizonyultak.^{6,9} Sőt ez utóbbiak több képviselőjének kardiovaszkuláris mortalitást csökkentő (EMPEROR-Reduced, DAPA-HF) és veseműködést javító hatását (DAPA-CKD) nem cukorbeteg körében is megerősítették.¹⁰

Ezen túlmenően, a DAPA-CKD vizsgálat megállapításai a diabetes fennállásától függetlenül korszakváltást jelenthetnek a krónikus vesebetegség kezelésében.

Munkánk áttekinti az SGLT-2-gátlók előnyös vesehatásainak patofiziológiai hátterét, a DAPA-CKD vizsgálat eredményeit és a klinikai gyakorlatban hasznosítható következményeit. Bár az alábbiakban ismertetett vizsgálatok egy része elsődlegesen keringési végpontok elemzésére irányult, áttekintésünkben csak a renális kimeneteli vonatkozásokat érintjük.

Az SGLT-2-gátlók renális hatásainak molekuláris mechanizmusai

Az SGLT-2-gátlók elsőként felismert renális támadáspontja a proximális csatorna S1 szegmentumában elhelyezkedő, a glükózeabszorpció >90%-át biztosító SGLT-2-transzporter, amelynek gátlása a vércukorszint függvényében maximálisan napi 70 gramm glükóz vizelettel történő ürítését eredményezi. A kialakuló ozmotikus diuresist a transzporterek teljes gátlása esetén 19 mmol/l nátrium vizelettel történő vesztese kíséri. A következményes volumendepléción a renin-angiotenzin rendszer (RAAS) aktivitásának kismértékű fokozódásával jár, a vércukorszint normalizálódása azonban

csökkenti a hyperglykaemia korábbi, RAAS-aktiváló hatását. A nettó eredmény a vérnyomás és a keringési rendszer terhelésének csökkenése.¹¹

A hyperglykaemia csökkenti a nephronok számát és ennek következtében emelkedik a maradék nephronok GFR-e. Fokozódik az SGLT-2 gén expressziója. A tubulusokba jutó nátriumtartalom csökkenése a tubuloglomeruláris feedback (TGFB) révén a glomerulusok afferens arterioláinak tágulását, a transzglomeruláris nyomás emelkedését eredményezi. Ez a lábnyúlványsejtek leválásához (számuk csökkenéséhez), a fenesztrált endothelen lévő mikropórusok szélesedéséhez vezet. A fokozódó glükózvesztés mérséklésére, a szervezet homeostasisának fenntartása érdekében mintegy 20%-kal, maximum 600 g/napra nő a tubulusok glükózeabszorpciós kapacitása. Nő a bikarbonátvesztés is, ez a renális glükoneogenesis felerősödését eredményezi, ami tovább növeli a tubulusokban található glükóz mennyiségét.¹²

SGLT-2-gátló alkalmazásakor a TGFB révén, kis mértékben kontrahálódnak a glomerulusok afferens arteriolái – átmenetileg dilatálódnak

az efferens arteriolák –, csökken az intraglomeruláris nyomás és az egyes nephronok GFR-je. (Csökken a globális GFR-érték is, ennek hosszú távú vesztese azonban mérséklődik.) Mindezt a kemokinek és gyulladásos mediátorok csökkenő expressziója, az oxidatív és endoplasmás reticulum stressz mérséklődése kíséri.^{12,14} A csoport képviselőinek főbb hatásait és a GLP-1-RA-kkal szembeni különbségeit az 1. táblázat szemlélteti.

Terjedelmi korlátok folytán nem térhetünk ki a két gyógyszer-csoport egymást erősítő, illetve kiegészítő hatásainak részletezésére, megemlítjük azonban, hogy az SGLT-2-gátlók renoprotektív hatása metaanalízisek alapján kifejezettebb.^{5,15}

Mind több kísérletes és klinikai adat támasztotta alá azt a feltételezést, hogy az SGLT-2-gátlók nefroprotektív természete elsődlegesen nem, vagy nemcsak az eddig részletezettekkel kapcsolatos, sokkal inkább a tubuláris nátrium-visszaszívás gátlásával hozható összefüggésbe. Ebben pedig kulcsszerepet játszik az intracelluláris pH és ionhomeostasis

1. táblázat. A GLP-1-receptoragonisták és az SGLT-2-gátlók főbb renális hatásai^{2,3,4,5,6}

Támadáspont	Hatás	Patofiziológiai változás	Klinikai következmény
GLP-1-receptoragonista			
Hemodinamika	ellentmondásos*	ellentmondásos*	afferens arteriola dilatáció*
Szöveti	inflammatio ↓ macrophag-infiltráció ↓ oxidatív stressz ↓ apoptózis ↓ NHE3-expresszió ↓	mezangiális mátrix expansió ↓ tubulointerstiális fibrózis ↓	proteinuria ↓ glomerulosclerosis ↓ atherosclerosis ↓ natriuresis ↑ diuresis ↑ vérnyomás ↓
SGLT-2-gátló**			
Hemodinamika	GFR hiperfiltráció ↓	afferens arteriola vazokonstriktio, efferens arteriola dilatáció, glomerulotubuláris feedback helyreállása	GFR ↓, illetve normalizálódik
Szöveti	kemokinek expressziója ↓ inflammatio ↓ AMPK-sirtu-in 1 út erősítése RAAS ↑*** NHE3-expresszió ↓ glükóztranszporter-9- expresszió ↓	oxidatív és endoplasmás reticulum stressz ↓ podocytaérülés ↓ mezangiális mátrix expansió ↓	proteinuria ↓ glucosuria ↑ ozmotikus diuresis ↑ natriuresis ↑ vérnyomás ↓ uricosuria ↑

↑: fokozódik; ↓: csökken;

* életteni körülmények között nincs érdemi változás, hyperglykaemiában az afferens arteriola vazodilatációja figyelhető meg

** a renális hatások mellett fontos a szívizom NHE1-expressziójának gátlása

*** a RAAS-aktivitás elsősorban a renin-mRNS expressziójának fokozódását jelenti, kismértékű, az ellentétes hatások eredője a vérnyomás csökkenése; AMPK: adenosin-monofoszfáttal aktiválódó kináz. Az SGLT-2-gátlók nátriuretikus hatása kettős támadáspontú, az SGLT-2 gátlásán és az NHE3 expressziójának csökkentésén alapul

biztosító, plazmamembránhoz kötött antiporter család, a különböző nátrium-hidrogén exchanger (NHE) izoformák. Közülük a proximális tubulusokban az NHE3 változat fordul elő.^{13,14,16}

A nátrium-visszaszívás szerepét támasztja alá, hogy az SGLT-2-gátlók glucosuriás hatása jelentős mértékben csökken <60 ml/min/1,73 m² eGFR-érték mellett, míg vesevédő hatást a 20–60 közötti eGFR-értékkel rendelkezők körében is igazoltak. Továbbá, SGLT-2 knock-out állatokban a glomeruláris hiperfiltráció megelőzhető volt, de az nem járt a tubulusok növekedésének – és a vese megnagyobbodásának – vagy károsodásának elmaradásával.¹⁶

Az NH₃ élettani szerepe a tubuláris nátrium-visszaszívás serkentése. A gliflozinok gátolják aktivitását, ennek eredménye a macula densa nátriumtartalmának emelkedése és a TGFB már említett hatása. (Munkánk nem tárgyalja az SGLT-2-gátlók kardioprotektív természetét és annak lehetséges mechanizmusait, de megemlítjük, hogy a cardiomyocytákban található NHE1 izoforma felelős az ischaemiás körülmények között kialakuló nátrium- és kalciuminfluxért, s annak az SGLT-2-gátlók által történő gátlása a volumenterhelés és vérnyomás csökkenése mellett további protektív, keringési kimenetelt javító, a szívelégtelenség kockázatát csökkentő tényezője.^{17,18})

A vesevédő hatás harmadik, putatív összetevője az autophagia adaptív működésének kiesése. E folyamatok élettani feladata a citoplazma és a sejtorganellumok védelme a metabolit-residuumoktól, a sejtszintű stressz maradványaitól. Paradox módon az éhezés és a tápanyagtúlsúly egyaránt autophagiát indíthat el, de kiváltója lehet az oxidatív és az endoplasmás reticulum stressz is. Nyugalmi körülmények között magas autophagiás aktivitás mutatható ki a podocyta-kban, ami arra utal, hogy e sejtek homeostasisának fenntartásában ez az öntisztulás („self-repair”) jelentős szerepet játszik. A hyperglykaemia károsítja a podocyta autophagiás mechanizmusát, az autophagia-gén podocyta-specifikus deléciója celluláris stresszt, proteinuria és glomerulosclerosis kialakulását eredményezi.¹⁶

Kísérletes vizsgálatok derítették fényt az adenosin-monofoszfáttal aktiválódó kináz (AMPK) és a sir-tuin-1 (SIRT-1) autophagiát befolyásoló szerepére. Aktivitásuk fokozódása helyreállítja a hyperglykaemia által károsított folyamatokat. Továbbá, mindkettő gátolja a reaktív oxigénspecies termelődését

– ezáltal mérsékli az oxidatív stresszt –, javítja a mitochondrium-működést és szabályozza a transzmembrán nátriumtranszportot. Kimutatták, hogy inverz összefüggés áll fenn az SGLT-2-aktivitás és a vese AMPK-, illetve SIRT-1-aktivitása között. SGLT-2-gátló alkalmazása fokozza e tényezők biológiai aktivitását.¹⁶

Állatkísérletekben további lehetséges mechanizmusokat is fölvetettek a renoprotektív hatás hátterében, így a glikációs végtermék receptor → glikációs végtermék út gátlását, a hyperglykaemia által indukált profibrotikus génexpressziók visszaszorítását. Igen valószínű, hogy a felsoroltak közül több egyidejű közrehatása állhat a háttérben.¹⁹

SGLT-2-gátlók renális hatásai klinikai vizsgálatokban

A gliflozinok vesevédő természetét prospektív, randomizált klinikai vizsgálatok is megerősítették. A kezdetben cukorbeteg bevonásával folytatott, dedikáltan a kardiovaszkuláris kimenetelt elemző (CVOT) tanulmányokban előre meghatározott elsődleges és másodlagos renális végpontokat elemeztek. Ezt követően, a kedvező eredmények ismeretében elsődlegesen vesevégpontú vizsgálat is indult. A CVOT és primeren renális végpontú vizsgálatok főbb eredményeit a 2. táblázatban foglaljuk össze.^{20,21,22,23}

Az értékelt mutatók vizsgálatonként részben eltértek. Mind-egyik tanulmányban szerepelt azonban egy összetett (kompozit) végpont is, ami magába foglalta az eGFR-érték progresszív csökkenését (változóan, ≤45, ≤30, illetve ≤15 ml/min/1,73 m² határértékben meghatározva), a szérumkreatinin-szint kettőzödésének előfordulását, macroalbuminuria (albumin/kreatinin >300 mg/g) kialakulását, vesepótló kezelés indításának szükségességét, illetve veseeredetű halál előfordulását. A későbbi metaanalízisekben további származtatott adatok is megtalálhatók.

Az CVOT vizsgálatok biztató vesekimeneteli adatait az SGLT-2-gátlókkal végzett első renális végpontú CREDENCE tanulmány is megerősítette, olyannyira, hogy a független felügyelőbizottság a vizsgálat idő előtti lezárását javasolta, mivel az aktív (canagliflozin) ágon az elsődleges kompozit végpont relatív kockázata 30%-kal csökkent a placebo ágon észlelthez képest.²⁴ Joggal merült

2. táblázat. SGLT-2-gátlóval végzett renális végpontú vizsgálatok főbb adatai^{20,21,22,23}

N	EMPA-REG outcome	CANVAS program	DECLARE-TIMI	CREDENCE ^{*1}
Átlagos tartam (év)	3,6	4,8	5,7	2,62
SGLT-2-gátló	empagliflozin	canagliflozin	dapagliflozin	canagliflozin
Alkalmazott dózis (mg)	10, 30	100, 300	10	100, 300
Kompozit végpont (HR, 95%-os CI)	0,54 (0,40–0,75), ^{*2} p<0,001	0,60 (0,47–0,77) ^{*3}	0,53 (0,43–0,66), ^{*4} p<0,0001	0,66 (0,53–0,81), ^{*5} p<0,001
Se-kreatinin kétszereződése (HR, 95%-os CI)	0,56 (0,39–0,79), p<0,001	n.a.	n.a.	0,60 (0,48–0,76), p<0,001
Végstádiumú vesebetegség vagy dialízis (HR, 95%-os CI)	0,45 (0,21–0,97), p=0,04	n.a.	0,31 (0,13–0,79), p=0,013	0,68 (0,54–0,86), p=0,002
Albuminuria progressziója ^{*6} (HR, 95%-os CI)	0,62 (0,54–0,72)	0,73 (0,67–0,79)	0,84 (0,79–0,89)	n.a.
UACR >30 mg/g (HR, 95%-os CI)	0,41 (0,23–0,72)	0,22 (0,07–0,69)	0,52 (0,37–0,74)	n.a.

n.a.: nincs adat

^{*1} vesevégpontú vizsgálat^{*2} a szérumkreatinin-érték megkettőződése, eGFR ≤45, vesepótló kezelés elkezdésének szükségessége, veseeredetű halálozás^{*3} az eGFR 40%-os csökkenése legalább két egymást követő mérés alkalmával, vesepótló kezelés kezdése (eGFR <15, vesetranszplantáció, dialízis), veseeredetű halálozás^{*4} az eGFR ≥40%-os csökkenése <60 ml/min/1,73 m² értékig, végstádiumú vesebetegség kialakulása (dialízis ≥90 napon túl, eGFR tartósan <15, vesetranszplantáció, veseeredetű halálozás^{*5} a szérumkreatinin megkettőződése >30 napon át, végstádiumú vesebetegség kialakulása (mint előbb), renális vagy kardiovaszkuláris eredetű halálozás^{*6} bármilyen mértékű albuminuria megjelenése

föl az a kérdés, hogy a kedvező kardiovaszkuláris, illetve renális hatások megfigyelhetők-e nem cukorbetegeken is.

A prospektív, randomizált vizsgálatok mellett érdemes megemlíteni azt a cukorbetegeken indított nagy esetszámú (n=65 231) multicentrikus, multinacionális obszervációs vizsgálatot (CVD-REAL 3) is, amelyet különböző SGLT-2-gátlókkal (legnagyobb mértékben, 57,9%-ban dapagliflozinnal) indítottak annak tanulmányozására, hogy hogyan alakul a vesefunkció változása más antidiabetikumot szedő csoportokéhoz képest. Propenzitás score (propensity score matching) alapján 1:1 arányban szerepeltek SGLT-2-gátlót, illetve más vércukorcsökkentőt szedő betegek. Előbbi csoportban az átlagosan 14,9 havi követés során az eGFR-érték csökkenése a kontroll ágon lévőkéhez képest átlagosan –1,53 ml/min/1,73 m²/év volt. E csoportban kedvezőbben alakult a vesevégpontok kompozit mutatója is.²⁵

A nem cukorbeteg bevonásával indított első prospektív, randomizált, placebokontrollos, multicentrikus, kardiovaszkuláris végpontú tanulmány a 18,2 hónapos átlagos követési idejű DAPA-HF vizsgálat volt. Az aktív ágon dapagliflozint alkalmazó eseményvezérelt vizsgálatba 4744 olyan személyt vontak be, akik ejectiós frakciója ≥12

hónapon át ≤40% volt (HFrEF), nátriuretikuspeptid-szintjük mérsékelten emelkedett, eGFR-értékük ≥30 ml/min/1,73 m² volt. A vér nátriuretikus peptid tartalmának megadott határértéke változott a bevonási feltételekben meghatározottak függvényében.²⁶

A bevontak 45%-ának volt cukorbetegsége, 55%-uk mentes volt manifest cukorbetegségtől. Közülük 33% normoglykaemiásnak, 67% prediabetesesnek volt véleményezhető. Elsődleges végpontként a keringési eredetű halálozás, a szívelégtelenség miatti kórházi beutalás és a szívelégtelenség miatt soron kívül szükségessé vált orvosi konzultáció kompozit mutatóját határozták meg. A kompozit végpont az aktív ágon a betegek 16,3, a placebo karon 21,2%-ában volt megállapítható, a relatív kockázat-csökkenés esélyhányadosa 0,74 (95%-os CI: 0,69–0,98) volt (p<0,01). Kedvezőbben alakult a kardiovaszkuláris eredetű halálozás (HR: 0,82 [0,69–0,98]) és a bármely eredetű halálozás is (0,83 [0,71–0,97]), valamennyi erősen szignifikáns. A diabeteses és nem cukorbeteg csoportok között nem mutatkozott érdemi különbség.

Az SGLT-2-gátló empagliflozin hasonló előnyét igazolta az ugyancsak eseményvezérelt EMPEROR-Reduced tanulmány is, amelybe 1856 diabeteses és 1874 nem diabeteses, ≤40%-os ejectiós frakcióval rendelkező személy került bevonásra. Ez utóbbiak közül 1268 volt a HbA_{1c}-érték alapján prediabetesesnek véleményezhető, míg 606 esetben a HbA_{1c}

<5,7% volt. Az aktív ágon az elsődleges, kompozit végpont esélyhányadosa a cukorbeteg és nem cukorbeteg alcsoportban a placebo karon lévőkével azonosan alakult (0,72 [0,60–0,87], illetve 0,78 [0,64–0,97], a két alcsoport közötti különbség: $p=0,40$). A prediabeteses és normoglykaemiás alcsoportot az előző vizsgálattal egyezően itt is összevontan (vs. cukorbeteg) értékelték.²⁷ Nemkívánatos vércukoresés a nem cukorbeteg körében nem fordult elő, a mellékhatás-gyakoriság a két betegcsoportban – az előző vizsgálatával egyezően – nem különbözött egymástól.

A DAPA-CKD vizsgálat

A CKD 4.-5. stádiumában az érintettek ~50%-ának van kardiovaszkuláris betegsége. A CKD 4. stádiumában lévők, illetve a már végstádiumú vesebetegség állapotába jutottak halálozása 40–50%-ban keringési eredetű, szemben az azonos korú, rendezett veseműködésű személyek körében megfigyelt 26%-kal. A veseműködés javítása vagy a már kialakult károsodások progressziójának lassítása ezért kitüntetett jelentőségű.²⁸

A CREDENCE vizsgálat kedvező eredményei nyomán indult a prospektív, 1:1 randomizációjú,

párhuzamos karú, placebokontrollos, eseményvezérelt DAPA-CKD vizsgálat, amelybe ≥ 18 éves, különböző eredetű krónikus vesekárosodásban (UACR: 200–5000 mg/g [22,6–565 mg/mmol], GFR: 25–75 ml/min/1,73 m²) szenvedő T2DM-es személyek és nem cukorbetegek kerültek bevonásra.²⁹

A 21 ország 386 vizsgálóhelyén indult tanulmány további bevonási feltétele volt az ellenjavallat hiányában ≥ 4 hete folytatott, maximálisan tolerált RAAS-gátló kezelés (angiotenzin-konvertálóenzim-gátló vagy angiotenzinreceptor-blokkoló szer), kizárási kritériuma a T1DM, polycystás vesebetegség, lupus nephritis, antineutrofil citoplazmatikus autoantitessel asszociált vasculitis fennállása, valamint a bevonást megelőző 6 hónapon belül kezdett immunosuppresszív kezelés. Az aktív ágon napi 10 mg dapagliflozint alkalmazó vizsgálat elsődleges kompozit végpontjaként az eGFR $\geq 50\%$ -os csökkenése, végstádiumú vesebetegség, valamint kardiovaszkuláris és renális eredetű halálozás együttes előfordulását értékelték. A statisztikai értékeléshez ≥ 681 esemény előfordulása volt szükséges, az ehhez szükséges követés tartamát előzetesen ~45 hónapban határozták meg. Másodlagos végpontként értékelték az eGFR-érték, az UACR, a keringési eredetű halálozás és a szívelégtelenség, valamint az összmortalitás csoportonkénti (diabeteses vs. nem cukorbeteg) alakulását.

Összesen 4304 személy került bevonásra, közülük 2906 volt T2DM-es. A vizsgálat főbb eredményeit a 3. táblázatban foglaltuk össze.³⁰

3. táblázat. A DAPA-CKD vizsgálat elsődleges és másodlagos végpontjai²⁹

	Dapagliflozin vs. placebo, HR (95%-os CI)	p*
Primer kompozit végpont		
teljes csoport	0,61 (0,51–0,72)	0,24
T2DM-es alcsoport	0,64 (0,52–0,79)	
nem diabeteses alcsoport	0,50 (0,35–0,72)	
Vesespecifikus másodlagos végpont**		
teljes csoport	0,56 (0,45–0,68)	0,57
T2DM-es alcsoport	0,57 (0,45–0,73)	
nem diabeteses alcsoport	0,51 (0,34–0,75)	
Keringési halálozás v. szívelégtelenség		
teljes csoport	0,71 (0,55–0,92)	0,78
T2DM-es alcsoport	0,70 (0,53–0,92)	
nem diabeteses alcsoport	0,79 (0,40–1,55)	
Összmortalitás		
teljes csoport	0,69 (0,53–0,88)	0,25
T2DM-es alcsoport	0,74 (0,56–0,98)	
nem diabeteses alcsoport	0,52 (0,29–0,93)	

* nem diabeteses vs. T2DM-es alcsoport

** eGFR-csökkenés, UACR emelkedése, végstádiumú vesebetegség kialakulása

Az átlagosan 2,4 évi követés során 247 személy halt meg (a bevontak 5,7%-a). A teljes csoport tekintetében a halálozások 37%-a volt keringési, 41%-a nem keringési (fertőzés, daganatos megbetegedés stb.) eredetű, míg 22%-ban nem volt pontosan meghatározható. A dapagliflozin az összhála-lozás relatív kockázatát 31%-kal, a nem keringési eredetű halálozását 46%-kal csökkentette, a két alcsoport között nem mutatkozott értékelhető különbség. A keringési eredetű halálozás a csoport egésze tekintetében 21%-ban hirtelen ritmuszavar, 5,5%-ban szívelégtelenség, 4,5%-ban szívinfarktus következménye volt.^{29,30}

A cukorbeteg halálozása 38%-ban kardiovaszkuláris, 39%-ban nem keringési eredetű volt, míg a nem cukorbeteg körében az arányt 54, illetve 30%-osnak találták. Az eltérés a diabetes keringési kimenetelt súlyosbító hatására hívja fel a figyelmet.

Elemezték a kompozit végpont alakulását a vesekárosodás eredetének függvényében is. Nem találtak azonban érdemi

különbséget a diabeteses nephropathia, ischaemiás/hypertensív nephropathia, glomerulonephritis okozta esetek között, a dapagliflozin kockázatsökkentő hatása minden esetben közel azonos mértékűnek bizonyult (HR: 0,43–0,61).³⁰ Nem találtak különbséget a mellékhatások előfordulásában sem. A kezelés leállítása a dapagliflozin csoportban 5, illetve 6%-ban (nem cukorbeteg, illetve T2DM-es alcsoport), a placebót kapók között 4, illetve 6%-ban volt szükséges ($p=0,20$). Ketoacidosis és súlyos hypoglykaemia nem fordult elő, nem volt jelentős a volumendeplécióra visszavezethető panaszok, illetve vese vagy keringési természetű mellékhatások gyakorisága sem.³¹

A vese-specifikus végpontok is kedvezően, a diabeteses / nem diabeteses alcsoportok tekintetében érdemben azonosan változtak. Az eGFR $\geq 50\%$ -os csökkenése, illetve végstádiumú vesebetegség kialakulása a dapagliflozint kapók között 47, illetve 36%-kal mérséklődött.³²

Jelentősége, a glomerulonephritisek közötti gyakorisága és az immunsuppresszív-RAAS-gátló kezelés ellenére sokszor CKD-hez vezető volta folytán külön elemezték a dapagliflozinkezelés kockázatsökkentő hatását IgA-nephropathiás eredetű esetekben.

A vesebiopsziával igazoltan IgA-nephropathiás 270 beteg közül 137-et randomizáltak az aktív, 133-at a placebo ágra, követésüket átlagosan 2,1 éven keresztül folytatták. Az előzőekben leírt kompozit végpont a dapagliflozin ágon 6 (a résztvevők 4%-a), a kontroll ágon 20 (15%) esetben volt megerősíthető. A relatív kockázat csökkenésének mértéke 71% volt (esélyhányados: 0,29 [0,12–0,73]). Az eGFR átlagos csökkenése az aktív karon $-3,5$, a placebo karon $-4,7$ ml/min/1,73 m² volt, dapagliflozin az UACR-t a placebo ágon lévőkhöz képest 26%-kal csökkentette. Figyelemre méltó, hogy a dapagliflozint szedők körében kevesebb volt a regisztrált mellékhatás! Az eredmények a dapagliflozin igen meggyőző hatását támasztják alá IgA-nephropathiában is.³³

A DAPA-CKD vizsgálat jelentősége a klinikai gyakorlat számára

A dapagliflozin előnyös vesehatásait különböző CKD-stádiumú cukorbetegeken a már említetteken túl több kisebb esetszámú tanulmány (DERIVE,³⁴ DELIGHT study³⁵) is igazolta. A DAPA CKD azért emelkedik ki e vizsgálatok sorából és tekinthető mérföldkőnek a krónikus vesebetegség kezelésében, mert a készítmény nefroprotektív természetét

nem cukorbetegeken is megerősítette. A DAPA-HF tanulmánnyal együtt megalapozottá teszi azt a vélekedést, hogy a terápiás arzenálunkba eredetileg vércukorcsökkentőként bevonult SGLT-2-gátló csoport valójában sokkal szélesebb hatásspektrumú, a cardiorenális morbiditást és mortalitást mérséklő gyógyszer-család emelkedett vércukorszint esetén antihyperglykaemiás tulajdonsággal.^{32,36}

A teljesség kedvéért jegyezzük meg, hogy a dapagliflozin proteinuriát befolyásoló hatásának tanulmányozására nem cukorbetegeken indított hathetes, placebokontrollos, keresztezett karú, multicentrikus, multinacionális DIAMOND vizsgálat nem tudta megerősíteni a kezelés kedvező hatását. E vizsgálatban a bevontak 6-6 héten keresztül napi 10 mg dapagliflozint vagy placebót kaptak, majd 6 hetes kimosási periódus után a kezelés keresztezett módon folytatódott. A szerzők igen önkritikusan jegyzi meg, hogy az eredmény elmaradását a kis esetszám (53) és a rövid követési idő is magyarázhatja. Az aktív karon lévők esetében az iohexol-clearance alapján mért GFR-érték reverzibilis mértékben csökkent, de a követés végére rendeződött. Csökkent a testsúly is (átlagosan $-1,5$ kg), a vizsgált biológiai markerek szintje azonban a másik karon lévőkéhez képest nem változott.³⁷

A DAPA-CKD vizsgálat – a megállapításait kismértékben korlátozó tényezők (alacsony eseménygyakoriság, különösen a diabeteses csoportban, az eGFR-érték tág tartományban történő meghatározása, így viszonylag „egészségesebb” betegek bevonása) ellenére²⁸ – igazolta, hogy az SGLT-2-gátlók vese-kimenetelt kedvezően befolyásoló hatása független a diabetes fennállásától. (Ugyanez érvényes a szívelégtelenség és kardiovaszkuláris eredetű halálozás vonatkozásában a DAPA-HF vizsgálat adatai alapján.) Klinikai megerősítést nyert, hogy a krónikus vesebetegség patomechanizmusa diabetesben és attól függetlenül SGLT-2- (és valószínűsíthetően NHE3-) függő mechanizmusú, e tényezők aktivitásának csökkentése/gátlása, az SGLT-2-gátlók korai alkalmazása új terápiás opciót jelent a károsodás megelőzésében, de legalább folyamatai lassításában.³⁸

Új paradigmával állunk szemben. Nem a diabeteses nephropathia, IgA-nephropathia, podocytopathia, hanem egységesen a CKD kezelése került gondolkodásunk homlokterébe, amely terápiás stratégiájának kidolgozása a nefrológia sürgető feladata.

Irodalom

1. Aora P: Chronic Kidney Disease (CKD). Medscape. Last update: 2021. ápr. 2. <https://emedicine.medscape.com/article/238798-overview>
2. Muskiet MHA, Heerspink HJL: New pharmacological strategies for protecting kidney function in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 1-16. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30263-8
3. van Baar MJB, Scholtes RA, van Raalte DH: SGLT2 inhibitors' interaction with other renoprotective drugs in type 2 diabetes patients: still a lot to learn. *Kidney International* 2019; 96(2): 283-286. DOI: 10.1016/j.kint.2019.03.032
4. Ninčević V, Kolaric TO, Roguljic H, Kizivat T, Smolic M, Curic IB: Renal benefits of SGLT2 inhibitors and GLP-1-receptoragonists: evidence supporting a paradigm shift in the medical management of type 2 diabetes. *Intern J Mol Sci* 2019; 20: 5831. DOI: 10.3390/ijms20235831
5. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, et al.: SGLT-2 inhibitors and GLP-1-receptoragonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(2): 208-230. DOI: 10.1093/ndt/gyf407
6. Fülöp G, Dezső L, Wittmann I: GLP-1 receptoragonista-kezelés diabeteses vesebetegségben. *Diabetologia Hungarica* 2021; 29(2): 79-86. DOI: 10.24121/dh.2021.7
7. Currie G, Delles C: Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7(1): 13-24. DOI: 10.2147/IJNRD.S40522
8. Turner JR: FDA's new guidance for industry addressing evaluation and safety of new drugs improving glycemic control: a case study in regulatory science. *The Innov Regul Sci* 2021; 55(1): 1-5. DOI: 10.1007/s43441-020-00211-6
9. Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, Hantel S, George JT, von Eynatten M, et al.: Empagliflozin and cardiovascular and kidney outcomes across KDIGO risk categories. Post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled multinational trial. *CJASN* 2020; 15(10): 1433-1444. DOI: 10.2215/CJN.14901219
10. Fernandez-Fernandez B, Sarafidis P, Kanbay M, Navarro-González JF, Soler MJ, Górriz JL, et al.: SGLT2 inhibitors for non-diabetic kidney disease: drugs to treat CKD that also improve glycaemia. *Clin Kidney J* 2020; 13(5): 728-733. DOI: 10.1093/ckj/sfaa198
11. Nespoux J, Vallon V: Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; 29(2): 190-198. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000584
12. Adrianes V, Glykofridi S, Doupis J: The renal effects of SGLT2 inhibitors and a mini-review of literature. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7(5-6): 212-228. DOI: 10.1177/2042018816676239
13. Onishi A, Fu Y, Patel R, Darshi M, Crespo-Masip M, Huang W, et al.: A role for the tubular Na⁺-H⁺ exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. *Amer J Physiol Renal Physiol* 2020; 319(4): F712-F728. DOI: 10.1152/ajprenal.00264.2020
14. Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, Andreucci M, Conte G, Minutolo R, et al.: SGLT2 inhibitors: nephroprotective efficacy and side effects. *Medicina* 2019; 55: 268. DOI: 10.3390/medicina55060268
15. Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, Chopra N, Miyashita H, Mikami T, et al.: Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors vs. GLP-1-receptoragonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 14. DOI: 10.1186/s12933-020-01197-z
16. Packer M: Interplay of adenosine monophosphate-activated protein kinase/sirtuin-1 activation and sodium influx inhibition mediates the renal benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes: a novel conceptual network. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 734-742. DOI: 10.1111/dom.13961
17. Arjun S, Bell RM: SGLT2 inhibitors: reviving the sodium-hydrogen exchanger cardioprotection hypothesis? *Cardiovasc Res* 2019; 115: 1454-1456. DOI: 10.1093/cvr/cvz105
18. Packer M: Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchange is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation* 2017; 136(10): 1548-1559. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030418
19. Lioudaki E, Whyte M, Androulakis ES, Stylianou KG, Daphnis EK, Ganotakis ES: Renal effects of SGLT-2 inhibitors and other anti-diabetic drugs: clinical relevance and potential risks. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102(3): 470-480. DOI: 10.1002/cpt.731
20. Kluger AZ, Tecson KM, Lee AZ, Lerma, EV, Rangaswami J, Lepor NE, et al.: Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 99. DOI: 10.1186/s12933-019-0903-4
21. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al.: SGLT2 inhibition for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(11): 845-854. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6
22. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al.: SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Lancet* 2019; 393(1): 31-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
23. Schernthaner G, Groop P-H, Kalra PA, Ronco C, Taal MW: Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitor renal outcome modification in type 2 diabetes: evidence from studies in patients with high or low renal risk. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1024-1034. DOI: 10.1111/dom.13994
24. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM et al for the CREDESC Trial investigators: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2019; 380(24): 2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744
25. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, et al.: Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(1): 27-35. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30384-5
26. Murray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al for the DAPA-HF trial committee and investigators: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
27. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP et al. on behalf of the EMPEROR: Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status. Reduced trial committee and investigators. *Circulation* 2021; 143: 337-349. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824
28. Marx N, Floege J: Dapagliflozin, advanced chronic kidney disease, and mortality: new insights from the DAPA-CKD trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 1228-1230. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab092
29. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou F-F et al. for the DAPA-CKD investigators: Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 274-282. DOI: 10.1093/ndt/gfz290
30. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F et al., DAPA-CKD trial committee and investigators: Dapagliflozin in Patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
31. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF et al. for the DAPA-CKD trial committee and investigators: Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(1): 22-31. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7
32. Cherney DZI, Verma S: DAPA-CKD. The beginning of a new era in renoprotection. *JACC Basic Transl Sci* 2021; 6(1): 74-77. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.10.005

33. Wheeler DC, Toto RS, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T et al. for the DPA-CKD trial committees and investigators. *Kidney International* 2021; 100(1): 215-224. DOI: 10.1016/j.kint.2021.03.033
34. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D et al. on behalf of the DERIVE Study investigators. *Diabetes Obes Metab* 2018; 21(11): 2532-2540. DOI: 10.1111/dom.13413
35. Pollock C, Wheeler DC, Rossing P, Sjöström D, Stefánsson B, Reyner D, et al.: SAT-300 effects of dapagliflozin and dapagliflozin plus saxagliptin on HbA_{1c} and albuminuria in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: phase II/III DELIGHT study. *Kidney Internat Rep* 2019; 4(7 Suppl.): S133-S134. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.05.340
36. Gonzales DE, Foresto RD, Ribeiro AB: SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. *Rev Assoc Med Bras* 2020; 66(Suppl. 1): S17-S24. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S1.17
37. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Gafor AHA, Greasley PJ et al for the DIAMOND investigators: Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 582-593. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30162-5
38. Anders H-J, Peired AJ, Romagnani P: SGLT-2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. *Nephrol Dial Transplant* 2020. DOI: 10.1093/ndt/gfaa329