

STUDIO DAPA-CKD: PROGRESSIONE DANNO RENALE E MORTALITÀ MIGLIORANO ANCHE NEI NON DIABETICI

Nel mondo circa 700 milioni di persone sono affette da nefropatia cronica (CKD), con impatto importante su qualità e aspettativa di vita. Nonostante ciò, pochi studi clinici sono stati condotti in questo ambito rispetto ad altre patologie, e finora le uniche classi di farmaci che avevano dimostrato di rallentare il declino della funzionalità renale erano gli ACE-inibitori e i sartanici, soprattutto nei pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2). La più recente e sicuramente entusiasmante novità è emersa dai risultati dello studio DAPA-CKD, presentato al Congresso 2020 della Società Europea di Cardiologia e pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (1).

DAPA-CKD è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che ha reclutato **4304 pazienti affetti da CKD in stadio da 2 a 4** e con escrezione urinaria di albumina elevata (filtrato glomerulare — GFR — 25-75 mL/min/1.73 m²; rapporto albumina/creatinina urinarie 200-5000 mg/g), **con (67.5%) o senza DM2**. Tutti i pazienti erano in terapia con la massima dose tollerata di sartano o ACE-inibitore e sono stati randomizzati a dapagliflozin 10 mg o *placebo*, in aggiunta alla terapia *standard*.

L'**end-point** primario era un composito del peggioramento della funzione renale (riduzione > 50% di GFR o esordio di nefropatia in fase terminale) o morte per patologie renali o cardio-vascolari (CV).

Sebbene il protocollo prevedesse di continuare lo studio fino a quando non si fossero ottenuti 681 risultati, lo studio è stato interrotto in anticipo, sulla base della raccomandazione della commissione indipendente di monitoraggio dei dati, al raggiungimento di soli 408 dei 681 risultati attesi, in considerazione della schiacciante efficacia.

L'*outcome* composito primario si è verificato in 197 partecipanti nel gruppo dapagliflozin e 312 partecipanti nel gruppo *placebo*: 9.2% vs 14.5%, **hazard ratio (HR) 0.61**, IC95% 0.51-0.72, P < 0.001, con **NNT** (numero di pazienti da trattare per prevenire un evento da *outcome* primario) **19** (IC 95% 15-27).

Il dato eclatante è stata l'**efficacia di dapagliflozin** in entrambi i gruppi di pazienti, **diabetici e non diabetici**: HR per l'*outcome* primario, rispettivamente, 0.64 (IC95% 0.52-0.79) vs 0.50 (IC 95% 0.35-0.72).

Dapagliflozin ha inoltre ridotto tutti e tre gli *end-point* secondari rispetto al *placebo*:

- peggioramento della funzione renale o morte per insufficienza renale: HR 0.56, IC95% 0.45-0.68, p < 0.0001;
- ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o morte CV: HR 0.71, IC95% 0.55-0.92, p = 0.0089;
- mortalità per tutte le cause: HR 0.69, IC95% 0.53-0.88, p = 0.004.

Conclusioni e commento

DAPA-CKD è, di fatto, uno studio rivoluzionario per la gestione dei pazienti con nefropatia cronica, anche perché un terzo dei partecipanti non aveva DM2. Questo apre la prospettiva di utilizzare dapagliflozin per prevenire l'insufficienza renale indipendentemente dalla presenza di DM2, a conferma dell'efficacia di questo farmaco nel trattamento di pazienti non diabetici già dimostrata nel *trial* DAPA-HF.

In conclusione, lo studio DAPA-CKD ha mostrato che **dapagliflozin riduce il rischio di peggioramento della funzione renale o di morte per una patologia renale o CV nei pazienti con CKD, con e senza DM2**.

Le ricadute nella pratica clinica sono facili da immaginare: ridurre la progressione verso la nefropatia terminale per migliaia di pazienti, con gli enormi costi personali, soprattutto, ed economici che tale evoluzione comporta.

Da segnalare che **nessuno dei pazienti senza diabete ha sviluppato una grave ipoglicemia o cheto-acidosi**, evidenziando un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità.

Bibliografia

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* [2020, 383: 1436-46](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024501).

