



Global Trials Focus

April - Mai 2025

The ISN-ACT (Advancing Clinical Trials) team presents this bi-monthly round up of randomized trials in nephrology. Trials are selected not just for impact, but also to showcase the diversity of research produced by the global nephrology community. Each trial is reviewed in context and has a risk of bias assessment. We hope to drive improvement in trial quality and promote greater engagement in trial activity.

Key to risk of bias assessment

- (R) Random sequence generation
- (A) Allocation concealment
- (BP) Blinding of participants/personnel
- (BO) Blinding of outcome assessment
- (CD) Complete outcome data
- (CR) Complete outcome reporting
- (B) No other sources of bias

High risk ●
Uncertain risk / not stated ●
Low risk ●

Do you agree with our trial of the month? Tell us what you think!

@ISNeducation 

Want to run your own trial?
ISN-ACT Clinical Trials Toolkit
www.theisn.org/isn-act-toolkit

Would you like to write your own reviews?
Join the GTF team.
Contact us at research@theisn.org

ISN Academy: [Chronic Kidney Disease](#)

DAPA-Tolvaptan: Erste Studie zur SGLT2-Hemmung bei ADPKD mit begleitender Tolvaptan-Therapie

Offene, randomisiert-kontrollierte Cross-Over-Studie zur Wirkung von Dapagliflozin bei Patienten mit ADPKD unter Tolvaptan-Therapie

[Uchiyama et al., KI Reports 2025.](#)



Zusammengefasst von Michele Provenzano

Zusammenfassung: In dieser offenen Cross-Over-Studie wurden 27 Teilnehmende mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD), die eine stabile Hochdosis-Tolvaptan-Therapie (>60 mg/Tag, >3 Monate, mit eGFR >25 ml/min/1,73 m²) erhielten, randomisiert. Sie erhielten entweder Dapagliflozin 10 mg täglich oder die Standardbehandlung über 6 Monate, anschließend erfolgte ohne Auswaschphase der Wechsel in den jeweils anderen Studienarm für weitere 6 Monate. Patienten mit Diabetes wurden ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der eGFR von Monat 1 bis 6, basierend auf Kreatininwerten (eGFR_{cr}), Cystatin-C-Werten (eGFR_{cys}) und kombinierten Schätzungen (eGFR_{cr-cys}). Die Probanden hatten ein durchschnittliches Alter von 49,7 Jahren; 52 % waren männlich und 15 % hatten eine familiäre Vorgeschichte bezüglich ADPKD. Während der Dapagliflozin-Behandlungsphase wurden signifikante Reduktion der eGFR_{cr-cys}- und eGFR_{cys}-Abfälle im Vergleich zur Phase ohne Dapagliflozin festgestellt (2,57 ± 7,88 vs. -5,65 ± 9,57 ml/min/1,73 m²/Jahr, P = 0,002; 3,91 ± 11,40 vs. -8,43 ± 13,44 ml/min/1,73 m²/Jahr, P = 0,003). Der eGFR_{cr} Abfall zeigte eine moderate Verbesserung unter Dapagliflozin, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (1,03 ± 10,78 vs. -3,66 ± 8,88 ml/min/1,73 m²/Jahr, P = 0,06). Im ersten Monat unter Dapagliflozin wurde ein initialer Abfall der eGFR beobachtet, gefolgt von einem leichten Anstieg in der Phase ohne Dapagliflozin. Während der Dapagliflozin-Behandlung war das Wachstum des gesamten Nierenvolumens (TKV) signifikant reduziert, im Vergleich zur Phase ohne Dapagliflozin (-0,44 ± 4,91 vs. 5,04 % ± 8,09 %, P = 0,01). Zudem kam es zu einem geringeren Körpergewichtszuwachs (P = 0,01), zu höheren Vasopressin-Plasmaspiegeln (P = 0,002) und zu einem niedrigeren systolischen Blutdruck (P = 0,04) während der Dapagliflozin-Phase im Vergleich zur Phase ohne Dapagliflozin.

Kommentar: SGLT2-Inhibitoren (SGLT2i) werden gegenwärtig großzügig zur Behandlung chronischer Nierenerkrankungen unterschiedlichster Ätiologie eingesetzt und zeigen erwiesene Vorteile bei Patienten mit und ohne Diabetes sowie über verschiedene Stadien der Albuminurie und Nierenerkrankung hinweg. Da die meisten bisherigen SGLT2i-Studien jedoch Patienten mit ADPKD ausschlossen, leistet diese Studie einen einzigartigen Beitrag auf diesem Gebiet. Eine Hauptsorge besteht darin, dass SGLT2i die Vasopressin-Spiegel erhöhen könnten, was potenziell das Zystenwachstum stimulieren kann; jedoch könnte die gleichzeitige Gabe von Tolvaptan, einem Vasopressin-V2-Rezeptorantagonisten, diesen Effekt abschwächen und die Nephro-Protektion insgesamt verbessern. Diese offene Cross-over-Studie untersuchte die Kombination von Dapagliflozin und Tolvaptan bei Patienten mit

ADPKD. Die Studie zeigte additive Vorteile von Dapagliflozin, darunter eine verlangsamte Reduktion der Nierenfunktion und ein reduziertes Nierenvolumenwachstum, ohne relevante Sicherheits-Signale. Neben den nierenspezifischen Effekten verbesserte Dapagliflozin auch andere Parameter: Es führte zu einem niedrigeren Körpergewicht, einem niedrigeren systolischen Blutdruck und zu erhöhten Hämoglobinwerten. Diese Effekte könnten synergetisch zur Verlangsamung der Krankheitsprogression beitragen und die Patienten-Outcomes verbessern, einschließlich der Verzögerung des Dialysebeginns und der Reduktion symptomatischer Belastungen wie die durch die Nierengrößen-Zunahme verursachten Schmerzen. Diese Studie hat mehrere Limitationen: Als kleine Pilotstudie mit kurzer Laufzeit, offenem Cross-over-Design und ohne Auswaschphase kann ein Einfluss von Carry-Over-Effekten und Verzerrungen durch fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Allerdings wurden die wichtigsten Endpunkte (eGFR und TKV) von objektiven Dritt-Begutachtern beurteilt. Ungleichgewichte im TKV zwischen den Behandlungsphasen könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Dieser Einfluss wurde jedoch durch das Cross-Over-Design und die konsistente Mayo-Bildklassifikation zwischen den Gruppen reduziert. Das Fehlen von PRO-PKD-Scores schränkte die Möglichkeit ein, nach Krankheitsprogressionsrisiko zu stratifizieren, da genetische Tests in der japanischen klinischen Praxis nicht routinemäßig durchgeführt werden. Dennoch unterstützen diese vielversprechenden Ergebnisse die Notwendigkeit größerer, längerfristiger Parallelgruppen-RCTs, um die Rolle von Dapagliflozin als ergänzende Therapie zu bestätigen und potenziell die Behandlungsoptionen für Patienten mit ADPKD zu erweitern.

Herausgegeben von Neeru Agarwal, Megan Borkum, Michele Provenzano, Mohamed Elrgal und Anastasiia Zykova