

## DECLARE-TIMI 58

# Outcome-Studie bescheinigt Dapagliflozin kardiovaskuläre Sicherheit

**Im Rahmen der letzten Jahrestagung der American Heart Association wurden die Daten der DECLARE-TIMI 58 Studie präsentiert, die die kardiovaskuläre Sicherheit von Dapagliflozin bestätigen.**

Schätzungen zufolge sind mehr als 415 Millionen Erwachsene an Diabetes mellitus erkrankt, bis 2040 erwartet man eine Zunahme auf mehr als 640 Millionen. Die Betroffenen weisen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen auf – und das unabhängig von Koronarerkrankungen. Vor diesem Hintergrund kommt dem kardiovaskulären Sicherheitsprofil der Antidiabetika grösste Bedeutung zu.

## Patienten mit breitem Spektrum kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die vorliegende Studie Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58) untersuchte die Sicherheit und den Effekt von 10 mg Dapagliflozin versus Plazebo auf das kardiovaskuläre und renale System bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die an einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung litten oder ein diesbezüglich erhöhtes Risiko aufwiesen (1). Die randomisierte, doppelblinde und plazebo-kontrollierte Studie umfasste insgesamt mehr als 17 000 Patienten, davon knapp 10 200 ohne manifeste atherosklerotische Erkrankung. Die Patienten aus 33 Ländern und 882 Studienzentren wurden im Median über 4,2 Jahre begleitet. Damit lieferte die Studie Evidenz aus knapp 70 000 Patientenjahren bei Patienten mit einem breiten Spektrum an kardiovaskulären Risikofaktoren (2).

## Weniger herzinsuffizienzbedingte Hospitalisationen ...

In der primären Sicherheitsanalyse erfüllte Dapagliflozin den vordefinierten primären Endpunkt der Nichtunterlegenheit gegenüber Plazebo in Bezug auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardio-

vascular events, MACE: kardiovaskulärer Tod, ischämischer Schlaganfall oder Herzinfarkt). In den beiden primären Wirksamkeitsanalysen ergab sich eine nicht signifikant niedrigere Rate an MACE (8,8% unter Dapagliflozin [n = 8582] vs. 9,4% unter Plazebo [n = 8578]; Hazard-Ratio [HR]: 0,93; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,84–1,03; p = 0,17), sowie eine signifikant niedrigere Rate an kardiovaskulär bedingten Todesfällen oder herzinsuffizienzbedingten Hospitalisationen (4,9% vs. 5,8%; HR: 0,83; 95%-KI: 0,73–0,95; p = 0,005). Letztere resultierte aus der niedrigeren Rate an herzinsuffizienzbedingten Spitalaufenthalten (HR: 0,73; 95%-KI: 0,61–0,88), dies zeigte sich über verschiedene Subgruppen hinweg sowohl bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung als auch bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren. Hinsichtlich der kardiovaskulär bedingten Todesfälle unterschieden sich die Gruppen nicht (HR: 0,98; 95%-KI: 0,82–1,17). Zu renalen Ereignissen kam es unter Dapagliflozin bei 4,3 Prozent im Vergleich zu 5,6 Prozent in der Plazebogruppe (HR: 0,76; 95%-KI: 0,67–0,87), Todesfälle jeglicher Ursache traten in 6,2 Prozent respektive 6,6 Prozent auf (HR: 0,93; 95%-KI: 0,82–1,04).

Unter Dapagliflozin waren wichtige Sicherheitsendpunkte vergleichbar häufig wie unter Plazebo, insbesondere Amputationen (123 vs. 113; 1,4 vs. 1,3%), Frakturen (457 vs. 440; 5,3 vs. 5,1%), Symptome einer Volumendepletion (213 vs. 207; 2,5 vs. 2,4%) Blasenkrebs (26 vs. 45; 0,3 vs. 0,5%) oder Fournier Gangrän (1 Fall vs. 5 Fälle). Erwartungsgemäss waren diabetische Ketoazidosen (27 vs. 12; 0,3 vs. 0,1 %) und Genitalinfekte (76 vs. 9; 0,9 vs. 0,1 %) unter Dapagliflozin häufiger.

## ... auch ohne etablierte kardiovaskuläre Erkrankung

Die Autoren kamen zum Schluss, dass bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mit manifester atherosklerotischer Erkrankung oder einem erhöhten Risiko, eine solche zu entwickeln, die Behandlung mit Dapagliflozin im Vergleich zu Plazebo nicht mit einer erhöhten Rate an MACE einherging. Die Patienten unter Dapagliflozin mussten jedoch seltener aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert werden. In einer Pressemitteilung von Astra Zeneca ordnete Prof. Roger Lehmann, Universitätsspital Zürich, die Ergebnisse wie folgt ein: «Das Ergebnis von DECLARE in der Kohorte ohne etablierte CV-Erkrankung ist eindeutig eine wichtige Nachricht für Hausärzte – das sind die Patienten, die sie sehen und behandeln. Aktuelle Richtlinien fragen, ob ein Patient eine etablierte CV-Erkrankung hat, bevor ein SGLT-2-Hemmer bevorzugt eingesetzt werden sollte. Nach DECLARE ist diese Frage weniger relevant, da die Auswirkungen auf die Herzinsuffizienz sowohl in der Patientengruppe mit etablierter CV-Erkrankung, als auch in der Patientengruppe mit mehreren Risikofaktoren konsistent waren» (2). Mü ▲

## Referenzen:

1. Wiviott SD et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med N Engl J Med* 2019; 380: 347–357.
2. «Positive Resultate zur kardiovaskulären Sicherheit von Dapagliflozin aus der kardiovaskulären Outcome Studie DECLARE-TIMI 58», Pressemitteilung Astra Zeneca, 16. Januar 2019.

Interessenlage: Die Studie wurde von Astra Zeneca unterstützt und in Zusammenarbeit mit der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Studiengruppe (Boston, Massachusetts) und dem Hadassah Hebrew University Medical Center (Jerusalem, Israel) unabhängig durchgeführt.