

Von der Glucosereduktion zur Behandlung der Herzinsuffizienz

Die faszinierende Entwicklung des SGLT-2-Inhibitors Dapagliflozin

Christoph Müller-Löbnitz

ZUSAMMENFASSUNG

Dapagliflozin ist ein potenter, reversibler, spezifischer Inhibitor des Natrium/Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2). Die Substanz steigert die Glucoseausscheidung mit dem Urin, senkt den Blut-Glucosespiegel und wurde zunächst zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) entwickelt. Für Patienten mit T2DM ist Dapagliflozin sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antidiabetika (Metformin, Insulin etc.) in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung zugelassen.

In zahlreichen randomisierten klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 4 Jahren reduzierte Dapagliflozin bei Patienten mit T2DM neben der Blutglucose auch das Körpergewicht und den systolischen Blutdruck. Abgesehen von – meist leichten – Genital- und Harnwegsinfektionen und seltenen Ketoazidosen wurden in diesen Studien keine erhöhten Raten unerwünschter Ereignisse beobachtet. Zusätzlich beeinflusst Dapagliflozin auch das Langzeit-Outcome des T2DM: Die doppelblinde Studie DECLARE-TIMI 58 beobachtete bei T2DM-Patienten mit manifester kardiovaskulärer (CV) Erkrankung oder erhöhtem CV-Risiko im Vergleich zu Placebo bei optimierter Standard-Hintergrundtherapie eine signifikante Reduktion der Kombination CV-Tod/Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie Verminderungen der Niereninsuffizienz-Progression bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit.

Die Studie DAPA-HF untersuchte Dapagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) unabhängig vom Vorliegen eines T2DM. Der SGLT-2-Hemmer reduzierte das relative Risiko für CV-Tod/Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz/dringende Arztvisite aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo vor dem Hintergrund einer optimierten Standardtherapie, die auch Angiotensin-Rezeptor-/Nephrilysin-Inhibitoren (ARNI) umfasste, um mehr als ein Viertel (-26%). CV-Todesfälle und Gesamtmortalität waren ebenfalls geringer (nominell signifikant). Unterschiede bei wichtigen unerwünschten Ereignissen wurden nicht berichtet.

Dapagliflozin zeigte in klinischen Studien ein großes therapeutisches Potential, das weit über die Glucosesenkung hinausreicht. Die Substanz ermöglicht eine grundlegend neue Therapie für Patienten mit Herzinsuffizienz und kann auch bei optimierter Standardtherapie (inkl. ARNI) die Progression der Herzinsuffizienz reduzieren und das Überleben verbessern. Dapagliflozin wird in den aktuellen Diabetes-Leitlinien für die glucosesenkende Therapie bei T2DM und zur kardioresalen Protektion bei T2DM-Patienten mit erhöhtem CV-Risiko empfohlen. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie/Herzinsuffizienz-Assoziation hebt in einem kürzlich erschienenen Positionspapier hervor, dass bei Patienten mit HFrEF Dapagliflozin CV-Mortalität und das Risiko für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz unabhängig vom Vorliegen eines T2DM, senken kann.

Schlüsselwörter: Dapagliflozin, Diabetes mellitus, Ejektionsfraktion, HbA1c, Herzinsuffizienz, Hospitalisierung, kardiovaskuläre Mortalität, Niereninsuffizienz, renal

1. EINLEITUNG

Der Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) ist eine der häufigsten Volkskrankheiten. Die weltweite Prävalenz nimmt kontinuierlich zu, es wird geschätzt, dass im Jahr 2019 weltweit etwa 9,3 % der 20–79-Jährigen an einem Diabetes mellitus litten (*International Diabetes Federation, Diabetes atlas 2019*). Das entspricht 463 Millionen Menschen. Ungefähr 4,2 Millionen Menschen starben 2019 in Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus, die weltweiten durch Diabetes mellitus verursachten Gesundheitskosten summierten sich auf 760 Milliarden US-Dollar.

In der IDF^a-Region Europa sind schätzungsweise 59,3 Millionen Menschen (einschließlich 24,2 Millionen nicht diagnostizierte Fälle) an Diabetes mellitus erkrankt (8,9 % der 20–79 Jahre alten Bevölkerung) (*IDF, Diabetes atlas 2019*). Die meisten Betroffenen stammen aus Deutschland (9,5 Millionen) gefolgt von der Russischen Föderation (8,3 Millionen) und der Türkei (6,6 Millionen). Hinzu kommen weitere 36,6 Millionen Menschen mit gestörter Glucosetoleranz.

Da der T2DM mit erheblicher Morbidität, Mortalität und sozialen sowie ökonomischen Kosten verbunden ist, stellt er ein großes Problem für die öffentliche Gesundheit dar (*Plosker GL, 2012*). Irreversible Komplikationen wie Sehstörungen bis zur Erblindung (diabetische Retinopathie), Nierenversagen (diabetische Nephropathie), Myokardinfarkt, Schlaganfall und Amputationen sind bei Patienten mit schlecht kontrolliertem T2DM häufig.

Der Bedarf für effektive Behandlungsoptionen, die nicht nur die Glucosekontrolle verbessern sondern auch Langzeitkomplikationen verhindern, ist sehr groß. Trotz der bisherigen Therapieansätze wie der Modulation der Insulinsekretion (z. B. Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren), der Verbesserung der Insulinsensitivität der Zielgewebe (z. B. Metformin) oder der direkten Insulinsubstitution entwickeln viele Patienten im Laufe der oft über Jahrzehnte verlaufenden Erkrankung Komplikationen, die die Lebensqualität deutlich einschränken und die Lebenserwartung verkürzen. Auf neue Antidiabetika mit innovativen, insulinunabhängigen Wirkmechanismen, die gleichzeitig auch kardiovaskuläre und renale T2DM-Folgeerkrankungen reduzieren oder verhindern können, werden deshalb große Hoffnungen gesetzt. Seit einigen Jahren steht mit den SGLT-2-Inhibitoren eine Wirkstoffgruppe zur Verfügung, die auf die renale Glucosereabsorption zielt und auf diese Weise insulinunabhängig die Glucosespiegel im Blut reduzieren kann.

Die SGLT-2-Inhibition ermöglicht eine Behandlung des T2DM, die weit über die reine Glucosekontrolle hinausgeht. Inzwischen zeigten Langzeitstudien wie die Studie DECLARE-TIMI 58, dass SGLT-2-Inhibitoren wie Dapagliflozin nicht nur die Diabeteseinstellung verbessern können sondern auch das Risiko von T2DM-Patienten mit manifester kardiovaskulärer (CV) Erkrankung oder hohem CV-Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder die Progression einer Niereninsuffizienz reduzieren (*Wiviott SD et al., 2019*).

Auf der Grundlage dieser Studienergebnisse wurden in-

zwischen die internationalen Diabetes-Leitlinien aktualisiert. Der Konsensus von American Diabetes Association (ADA) und European Association for the Study of Diabetes (EASD) empfiehlt SGLT-2-Inhibitoren zusätzlich zu Metformin für T2DM-Patienten mit Herzinsuffizienz, insbesondere bei Vorliegen einer reduzierten kardialen Ejektionsfraktion (*Buse JB et al., 2019*). Auch bei Patienten mit T2DM und chronischer Nierenerkrankung (CKD) wird zu dieser Substanzklasse geraten. In Deutschland hebt die Konsultationsfassung der deutschen Nationalen Versorgungsleitlinie T2DM die vorteilhaften kardiovaskulären SGLT-2-Effekte hervor (*Programm für Nationale Versorgungsleitlinien, 2020*). Als mögliche Risiken werden u. a. diabetische Ketoazidosen, Fournier-Gangrän und Frakturen aufgeführt.

Die Anwendung des potenten, reversiblen SGLT-2-Inhibitors Dapagliflozin ist jetzt nicht mehr nur auf Patienten mit T2DM beschränkt: Wie die Dapa-HF-Studie zeigte, senkt Dapagliflozin unabhängig vom Vorliegen eines T2DM bei Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) das Risiko von CV-Tod/Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und kann die Überlebensdauer dieser Patienten verlängern (*McMurray JJV, Solomon SD et al., 2019*). Die Zulassung von Dapagliflozin wurde von der Europäischen Zulassungsbehörde auf der Basis der Daten der Dapa-HF-Studie über den T2DM hinaus auf Patienten mit HFrEF (zur Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei Erwachsenen) erweitert (*AstraZeneca GmbH, Fachinformation, 2020*).

In dieser Übersichtsarbeit werden die Dapagliflozin-Studienergebnisse umfassend dargestellt und analysiert, warum die Substanz heute weit mehr als ein „Glucosesenker“ ist und welche Patienten über den T2DM hinaus von dieser therapeutischen Option profitieren können.

2. PHARMAKOLOGIE

SGLT (Natrium/Glukose-Cotransporter) sind eine Gruppe von Membranproteinen, die den Transport von Glucose, Aminosäuren und anderen Substanzen in den proximalen renalen Tubuli und im intestinalen Epithel regulieren (*Plosker GL, 2012*). Dabei stellt SGLT-1 den wichtigsten Transporter für die Glucose-Absorption im Magen-Darm-Trakt dar, während SGLT-2 in den proximalen Nierentubuli exprimiert wird. Beinahe die gesamte Glucose, die die Glomeruli gesunder Erwachsener herausfiltern, wird mit Hilfe eines komplexen Mechanismus, zu dem SGLT-2 zu etwa 90 % beiträgt, reabsorbiert (**Abbildung 1**).

Dapagliflozin hemmt spezifisch SGLT-2 und wirkt auf diesen Transporter etwa 1.200-mal stärker als auf SGLT-1 (*Plosker GL, 2012*). Die Hemmung steigert die Glucoseausscheidung mit dem Urin und reduziert auf diese Weise zugleich die Glucosespiegel im Blut. Patienten mit T2DM, die Dapagliflozin erhalten, scheiden täglich etwa 70 g Glucose mit dem Urin aus. Das bedeutet nicht nur einen signifikanten Kalorienverlust und eine Gewichtsreduktion sondern auch eine verstärkte Diurese mit dosisabhängiger Steigerung des 24-Stunden-Urinvolumens. Es resultiert eine moderate Reduktion des

^aInternationale Diabetes Federation

systolischen Blutdrucks, ein verringertes intravaskuläres Volumen und eine verminderte arterielle Steifheit (Plosker GL, 2012; List JF et al., 2009; Seferović PM et al., 2020).

Die Körpergewichtsabnahme unter Dapagliflozinbehandlung ist primär durch Kalorien- und weniger durch Flüssigkeitsverlust bedingt. Effekte auf Natriurese oder die Serumspiegel von Natrium, Kalzium und Kalium werden nicht beobachtet. Aufgrund dieses pharmakologischen Profils ist Dapagliflozin in der Lage, zusätzlich zur Glucosereduktion wichtige kardiovaskulär Risikofaktoren vorteilhaft zu beeinflussen.

Die verstärkte Diurese und eine damit zusammenhängende Reduktion des intraglomerulären Drucks kann sich zudem positiv auf die Nierenfunktion auswirken (Seferović PM et al., 2020).

Aufgrund der hohen SGLT-2-Selektivität inhibiert Dapagliflozin andere Glucosetransporter, die beispielsweise den Transport in periphere Gewebe unterstützen, nicht. Außerdem kann Dapagliflozin die Beta-Zellfunktion verbessern und die Insulinsensitivität von Patienten mit T2DM erhöhen. Dieser Effekt könnte eine Folge verminderter Glucosetoxizität sein.

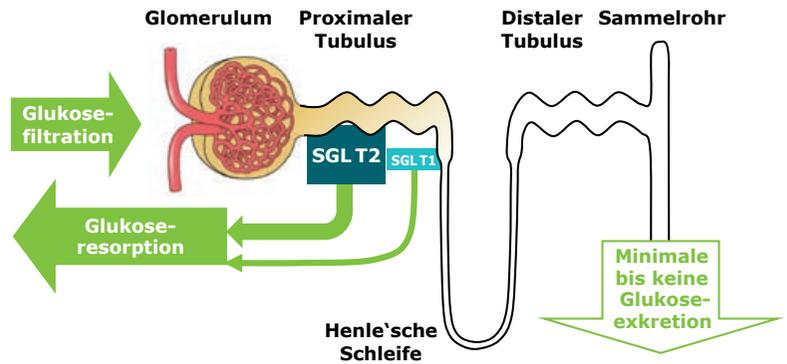
2.1 Pharmakokinetik

Dapagliflozin wird bei oraler Einnahme schnell absorbiert und erreicht bereits nach 1–2 Stunden seine maximale Plasmakonzentration (AstraZeneca GmbH, Fachinformation, 2020). Es wird zu einem großen Teil (91%) an Plasmaproteine gebunden. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt etwa 12–14 Stunden. Die Substanz wird durch extensive Glucuronidierung konjugiert und als inaktive Metabolite primär mit dem Urin ausgeschieden. Das Potential für pharmakokinetische Interaktionen ist niedrig. Bei schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) nimmt die systemische Exposition um 60% und mehr zu, die Anfangsdosis sollte deshalb auf 5 g/Tag reduziert werden. Bei leichter Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung wird Dapagliflozin nicht zur Anwendung bei T2DM empfohlen, da seine glukosesenkende Wirkung von einer funktionierenden Nierenfunktion abhängig ist.

2.2 Mögliche Wirkmechanismen bei Herzinsuffizienz

Die in mehreren großen klinischen Studien berichteten positiven Effekte von Dapagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz lassen sich nur teilweise mit den glucosurischen Effekten der Substanz erklären. Neben den diuretischen und hämodynamischen Dapagliflozin-Effekten, die eine direkte

Physiologie der renalen Glucoseresorption



SGLT-2-Inhibitoren reduzieren die renale Glucoseresorption

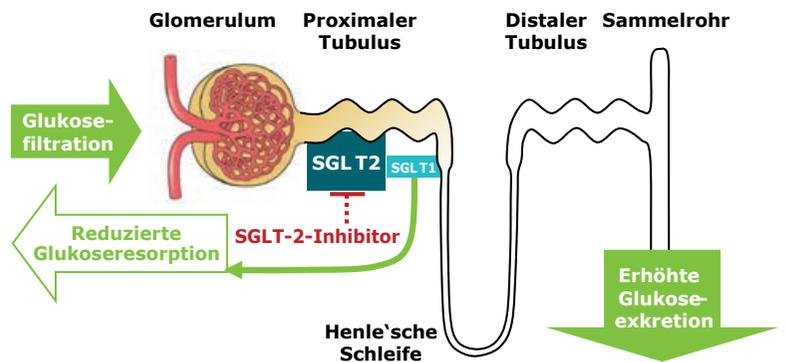


Abbildung 1. Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren (modifiziert nach Wright EM, 2001; Gerich JE, 2010)

oder indirekte Folge der Glucosurie sind, werden zunehmend auch direkte Wirkungen auf den myokardialen Stoffwechsel sowie auf Ionentransporter, Fibrose, Adipokine und vaskuläre Funktionen diskutiert (McMurray JJV, Solomon SD et al., 2019).

3. THERAPEUTISCHE WIRKSAMKEIT

3.1 Diabetes mellitus Typ 2

Die Anwendung von Dapagliflozin bei Patienten mit T2DM untersuchte eine Vielzahl großer kontrollierter klinischer Studien intensiv, die die Monotherapie, die Kombination von Dapagliflozin mit anderen Antidiabetika (Metformin, Glimperid, Insulin) und einen direkten Vergleich mit Glipizid umfassten. Diese Studien fokussierten zunächst auf die Glucosekontrolle, was anhand des HbA1c und teilweise auch auf der Basis der Nüchtern-Glucose (FPG) beurteilt wurde. Ob jedoch eine verbesserte Glucosekontrolle tatsächlich zu einer langfristigen Reduktion kardiovaskulärer Folgekomplikation des T2DM führt, ließ sich auf der Basis der Ergebnisse dieser Studien noch nicht sicher beurteilen. Deshalb wurde eine große kardiovaskuläre Outcome-Studie, die Dapagliflozin als Add on-

Therapie zusätzlich zu einer kardiovaskulären Standardtherapie bei T2DM-Patienten mit sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit Placebo verglichen, durchgeführt (DECLARE-Studie).

3.1.1 Monotherapie des T2DM

In einer 24-wöchigen, randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie senkte Dapagliflozin die Glucosespiegel (HbA1c) von Patienten mit neudiagnostiziertem T2DM im Vergleich zu Placebo (Ferrannini E et al., 2010). Der Dapagliflozin-Effekt nahm dosisabhängig zu und betrug bei Gabe einer Dosis von 5 g täglich oral nach 24 Wochen -0,77% (placebokontrolliert: -0,54%) und mit 10 mg/Tag oral -0,89% (placebokontrolliert: -0,66%).

3.1.2 Add-on-Therapie

Dapagliflozin 10 mg/Tag oral wurde in mehreren kontrollierten klinischen Studien als Add-on-Therapie zu weiteren oralen antidiabetischen Therapien (Metformin, Glimperid, Sitagliptin+Metformin) untersucht. In allen diesen Untersuchungen reduzierte Dapagliflozin 10 mg einmal täglich nach 24 Wochen HbA1c und Nüchternblutglucose im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant stärker als Placebo (Tabelle 1) (Bailey CJ et al., 2010; Jabbour SA et al., 2014; Strojek K et al., 2011). Ein direkter Vergleich zwischen Dapagliflozin und Glipizid (jeweils Add-on zu Metformin) demonstrierte die Nicht-Unterlegenheit von Dapagliflozin im Vergleich zu Glipizid in Bezug auf HbA1c und Nüchternblutglucose nach 52 Wochen (Nauck MA et al., 2011).

Die beobachteten Dapagliflozin-Effekte auf HbA1c und Nüchternblutglucose bestanden auch in den Verlängerungsphasen der erwähnten klinischen Studien weiter fort. In der Studie von Bailey et al. (Add-on zu Metformin) nahm die mittlere Differenz der HbA1c-Veränderungen vs. Placebo zwischen Woche 24 und Woche 104 (2 Jahre) von -0,54% weiter auf -0,70% zu (Bailey CJ et al., 2013). Auch bei Gabe von Dapagliflozin

zusätzlich zu Glimperid (HbA1c: -0,70% nach 48 Wochen vs. Placebo) (Strojek K et al., 2014) oder Sitagliptin+Metformin (HbA1c: -0,70% nach 48 Wochen vs. Placebo) (Jabbour SA et al., 2014) wurde in der T2DM-Langzeitbehandlung eine anhaltende verbesserte Glucosekontrolle dokumentiert. Im aktiven Vergleich mit Glipizid zeigte die Auswertung der Langzeitdaten nach 4 Jahren eine statistisch signifikant stärkere HbA1c-Senkung mit Dapagliflozin (-0,30%) (Del Prato S et al., 2015).

Dapagliflozin eignet sich auch als Add-on-Behandlung bei T2DM-Patienten, deren Glucose bei Anwendung von Insulin nicht ausreichend kontrolliert ist. Sowohl nach 24 Wochen (HbA1c: -0,57% vs. Placebo) (Wilding JPH et al., 2012) als auch nach 2 Jahren (HbA1c: -0,35%) (Wilding JPH et al., 2014) führte die Kombination Dapagliflozin plus Insulin zu einer deutlich besseren Glucosekontrolle als Insulin allein.

3.1.3 Gewichtsreduktion

In allen placebokontrollierten Studien, die Dapagliflozin als Add-on-Therapie untersuchten, wurde eine statistisch signifikante Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo beobachtet. Die placebokorrigierten Gewichtsveränderungen betragen mit Dapagliflozin 10 mg nach 24 Wochen zwischen -1,5 bis -2,0 kg (Bailey CJ et al., 2010; Jabbour SA et al., 2014; Strojek K et al., 2011, Wilding JPH et al., 2012). Der größte Körpergewichtsunterschied wurde in der aktiv-vergleichenden Studie versus Glipizid mit -4,7 kg nach 52 Wochen beobachtet (Nauck MA et al., 2011). Die deutlichen Gewichtsreduktionen mit Dapagliflozin blieben auch bei Langzeitanwendung bestehen.

Bolinder J, et al. untersuchten im Rahmen einer doppelblinden Studie (Dapagliflozin 10 mg/Tag vs. Placebo zusätzlich zu einer offenen Gabe von Metformin in beiden Gruppen, n=182) die Effekte von Dapagliflozin auf das Körpergewicht von adipösen Patienten mit T2DM (mittlerer HbA1c 7,17%; mittlerer BMI 31,9 kg/m², mittleres Körpergewicht 91,5 kg) (Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J et al., 2012). In einer

Tabelle 1. Übersicht über die Ergebnisse klinischer Studien mit Dapagliflozin 10 mg (Plosker GL, 2014)

Studie Dauer	Behandlung	N	Mittlerer HbA1c (%)			Mittlere Nüchternblutglucose (mmol/l)		
			BL	Diff. vs. BL	Differenz	BL	Diff. vs. BL	Differenz
Bailey et al., 2010 24 Wochen	DAPA 10 mg + MET	135	7,92	-0,84	-0,54**	8,7	-1,3	-1,0**
	PL + MET	137	8,11	-0,30		9,2	-0,3	
Jabbour et al., 2014 24 Wochen	DAPA 10 mg + SITA ± MET	223	7,9	-0,5	-0,5**	9,0	-1,3	-1,6**
	PL + SITA ± MET	224	8,0	0,0		9,0	0,2	
Nauck et al., 2011 52 Wochen	DAPA ≤10 mg + MET	400	7,69	-0,52	0	-	-	-
	GLIP ≤20 mg + MET	401	7,74	-0,52		-	-	
Strojek et al., 2011 24 Wochen	DAPA 10 mg + GLIM	151	8,07	-0,82	-0,68**	9,6	-1,6	-1,5**
	PL + GLIM	145	8,15	-0,13		9,6	-0,1	
Wilding et al., 2012 24 Wochen	DAPA 10 mg + INS	194	8,57	-0,96	-0,57*	9,6	-1,1	-
	PL + INS	193	8,47	-0,39		9,5	n. b.	

* p<0,001; ** p<0,0001

Abkürzungen: BL = Baseline, DAPA = Dapagliflozin, GLIM = Glimperid, GLIP = Glipizid, INS = Insulin, MET = Metformin, PL = Placebo, SITA = Sitagliptin

Subpopulation (n=80) wurde zusätzlich die Körperzusammensetzung per Kernspintomographie bestimmt, um zu ermitteln, ob die Gewichtsreduktion auf Veränderungen der Fett- oder der Flüssigkeitskomponenten zurückzuführen ist.

Dapagliflozin erreichte den primären Endpunkt, die Veränderung des Körpergewichts bis Woche 24 (-2,08 kg vs. Placebo, $p < 0,0001$), und wichtige sekundäre Endpunkte wie den Taillenumfang (-1,52 cm vs. Placebo; $p = 0,0143$), die Reduktion der Körperfettmasse (-1,48 kg vs. Placebo; $p = 0,0001$) sowie die Reduktion von viszeralem Fettgewebe (-258,4 cm³ vs. Placebo; $p = 0,0084$ [nominal]) und subkutanem Fettgewebe (-184,9 cm³ vs. Placebo; $p = 0,0385$ [nominal]).

Wurde die Dapagliflozin-Behandlung auch über die ersten 24 Wochen hinaus fortgesetzt, zeigten sich bis Woche 102 (2 Jahre) weitere kontinuierliche Verbesserungen der Körperzusammensetzung bei fortgesetzter HbA1c-Reduktion (-0,30%) (Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L et al., 2014). Dapagliflozin-Patienten reduzierten innerhalb von 2 Jahren ihr Körpergewicht um 4,54 kg, verminderten den Taillenumfang um 5,0 cm und hatten eine um 2,80 kg geringere Fettmasse, ohne dass es zu einem Anstieg der Hypoglykämierate kam.

Aus diesen Ergebnissen schlussfolgerten die Autoren, dass die Körpergewichtsreduktion durch Dapagliflozin hauptsächlich durch Verminderungen von Körperfettmasse und von viszeralem sowie subkutanem Fettgewebe bedingt ist.

3.2 Reduktion kardiovaskulärer und renaler Ereignisse

Makro- und Mikroangiopathien gehören zu den häufigsten Langzeit-Komplikationen des T2DM. Mit einigen der bisher zur Verfügung stehenden Glucose-reduzierenden Therapien konnte zwar die Häufigkeit mikroangiopathischer Diabetesfolgen reduziert werden, doch die Assoziationen zwischen Glucosereduktion und schweren makroangiopathischen Ereignissen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall sind weit weniger gut

gesichert. Allerdings kann das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie z.B. Herzinsuffizienz und akute ischämische Ereignisse die Lebensqualität von Patienten mit T2DM erheblich beeinträchtigen und letztendlich auch die Lebenserwartung reduzieren.

Inzwischen zeigen Daten aus klinischen Studien, dass der Mechanismus der Glucosesenkung für die Reduktion von CV-Ereignissen bedeutsamer sein könnte als das Ausmaß der Glucosereduktion (Udell JA et al., 2015). Außerdem gab es in der Vergangenheit bei mehreren antidiabetischen Substanzklassen trotz gezeigter effektiver Glucosesenkung kardiovaskuläre Sicherheitsbedenken. Aufgrund dieser Beobachtungen fordert die US-Amerikanische Zulassungsbehörde FDA von neuen Antidiabetika den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit in großen kardiovaskulären Outcome-Studien (*Guidance for industry diabetes mellitus*, 2017).

Dapagliflozin kann zusätzlich zur Senkung der Glucose weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (systolischer Blutdruck, Körpergewicht, Körperfettmasse) vorteilhaft beeinflussen. Auch Metaanalysen von Phase-III-Studien zeigten Tendenzen zu weniger kardiovaskulären Ereignissen, insbesondere weniger CV-Todesfällen, weniger Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz und weniger Herzinfarkten (Sonesson C et al., 2016).

3.2.1 DECLARE-Studie

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie DECLARE-TIMI 58 untersuchte Dapagliflozin 10 mg/Tag im Vergleich zu Placebo (Zuteilungsverhältnis 1:1) bei 17.160 Patienten ab 40 Jahren mit manifester kardiovaskulärer (CV) Erkrankung (ischämische Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Erkrankung, $n = 6.974$) oder ohne CV-Erkrankung aber mit mehreren kardialen Risikofaktoren ($n = 10.186$) (Raz I et al., 2018; Wiviott SD et al., 2018). Die zweite Gruppe umfasste Männer ab 55 Jahren und Frauen ab 60 Jahren mit mindestens einem weiteren

Tabelle 2. Ergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 im Überblick (Wiviott SD, 2019)

Endpunkt	Dapagliflozin n (%)	Placebo n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
	(N=8582)	(N=8578)		
CV-Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 [0,73; 0,95]	0,005
MACE	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 [0,84; 1,03]	0,17
Kombinierter renaler Endpunkt*	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 [0,67; 0,87]	-
Tod jeder Ursache	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 [0,82; 1,04]	-
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 [0,61; 0,88]	-
Myokardinfarkt	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 [0,77; 1,01]	-
Ischämischer Schlaganfall	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 [0,84; 1,21]	-
CV-Tod	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 [0,82; 1,17]	-

* $\geq 40\%$ eGFR-Reduktion auf < 60 ml/min/1,73 m², ESRD, renaler Tod oder CV-Tod

Abkürzungen: CV = kardiovaskulär, ESRD = Niereninsuffizienz im Endstadium, KI = Konfidenzintervall, MACE = schwere CV-Ereignisse (CV-Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall)

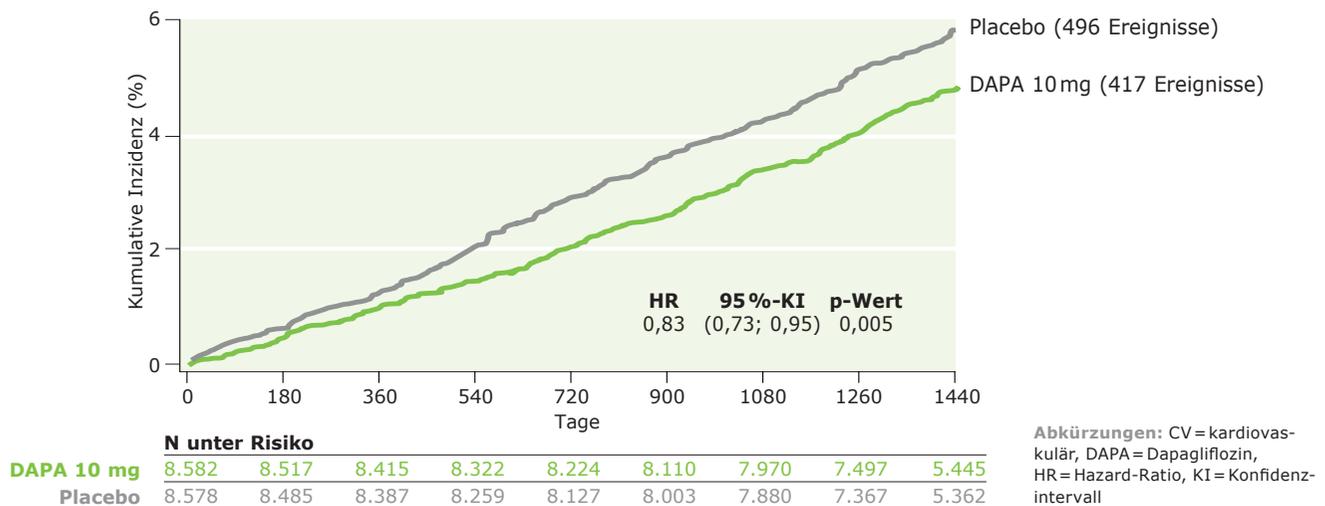


Abbildung 2. Kaplan-Meier-Darstellung des co-primären Endpunktes Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder CV-Tod in der Studie DECLARE-TIMI 58 (modifiziert nach Wiviott SD et al., 2019)

CV-Risikofaktor (Hyperlipidämie, Hypertonie, Rauchen). Co-primäre Endpunkte der DECLARE-Studie waren einerseits die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren CV-Ereignisses (MACE: CV-Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) und andererseits die Zeit bis zur Kombination aus CV-Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.

Die Studie war ereignisgetrieben, die Beendigung war nach Auftreten von 1.390 schweren CV-Ereignissen (MACE) vorgesehen. Auf dieser Grundlage wurde eine Studiendauer von etwa 6 Jahren und eine mediane Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren geplant.

Nach median 4,2 Jahren Nachbeobachtung und dem Auftreten von 1.559 MACE-Ereignissen wurde die Studie beendet (Wiviott SD et al., 2019). Dapagliflozin erreichte die präspezifizierte Nichtunterlegenheitsschwelle für MACE (oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzintervalls <1,3; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Die Analyse der co-primären Endpunkte ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Dapagliflozin vs. Placebo für die Kombination CV-Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (4,9 % vs. 5,8 %, Hazard Ratio: 0,83 [95 %-KI: 0,73; 0,95], $p = 0,005$) (Abbildung 2, Tabelle 2). Dieser Vorteil beruhte zu einem großen Teil auf weniger Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (Hazard Ratio: 0,73 [95 %-KI: 0,61; 0,88]). Für den zweiten primären Endpunkt (MACE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (8,8 % vs. 9,4 %, Hazard Ratio: 0,93 [95 %-KI: 0,84; 1,03], $p = 0,17$).

Zusätzlich zur deutlichen Reduktion der Herzinsuffizienz verminderte Dapagliflozin auch das Risiko für Verschlechterungen der Nierenfunktion um beinahe ein Viertel. Das Hazard Ratio für den kombinierten renalen Endpunkt (≥ 40 % eGFR-Reduktion auf < 60 ml/min/1,73 m², Niereninsuffizienz im Endstadium, renaler Tod oder CV-Tod) betrug 0,76 [95 %-KI:

0,67; 0,87]. Diese Ergebnis beruhte vor allem auf weniger Patienten mit ≥ 40 % eGFR-Reduktion auf < 60 ml/min/1,73 m² (Hazard Ratio 0,54 [95 %-KI: 0,43; 0,67]) und mit Niereninsuffizienz im Endstadium (Hazard Ratio: 0,31 [95 %-KI: 0,13; 0,79]) (Mosenson O et al., 2019).

Das Hazard Ratio für den spezifischen kombinierten renalen Endpunkt (≥ 40 % eGFR-Reduktion auf < 60 ml/min/1,73 m², Niereninsuffizienz im Endstadium oder renaler Tod) betrug 0,53 [95 %-KI: 0,43–0,66] (Mosenson O et al., 2019). Dieser nephroprotektive Effekt war unabhängig von der eGFR ($\geq 90/60$ – $90/ < 60$ ml/min/1,73 m²) zu Baseline (p für Interaktion = 0,87).

Die DECLARE-Studie demonstrierte die vorteilhaften kardialen und renalen Wirkungen von Dapagliflozin in einer breiten Population von T2DM-Patienten mit manifester CV-Erkrankung oder mit multiplen Risikofaktoren für CV-Erkrankungen. Die Substanz reduziert das Risiko für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und vermindert das Niereninsuffizienz-Progressionsrisiko.

3.2.3 CVD-REAL-Studie

Die in der DECLARE-Studie beobachtete erhebliche Reduktion von CV-Ereignissen (insbesondere Herzinsuffizienz) wurde auch unter Real-World-Bedingungen bestätigt (Kosiborod M et al., 2017). Auf der Basis von Registern und Patientenakten aus den USA, Norwegen, Dänemark, Schweden, dem Vereinigten Königreich und Deutschland analysierte die CVD-REAL-Studie den Krankheitsverlauf von 309.056 T2DM-Patienten, bei denen eine Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin) oder anderen Glucose-senkenden Arzneimitteln neu eingeleitet wurde. SGLT-2-Inhibitoren reduzierten im Vergleich zu anderen glucosesenkenden Arzneimitteln Hospitalisierungen

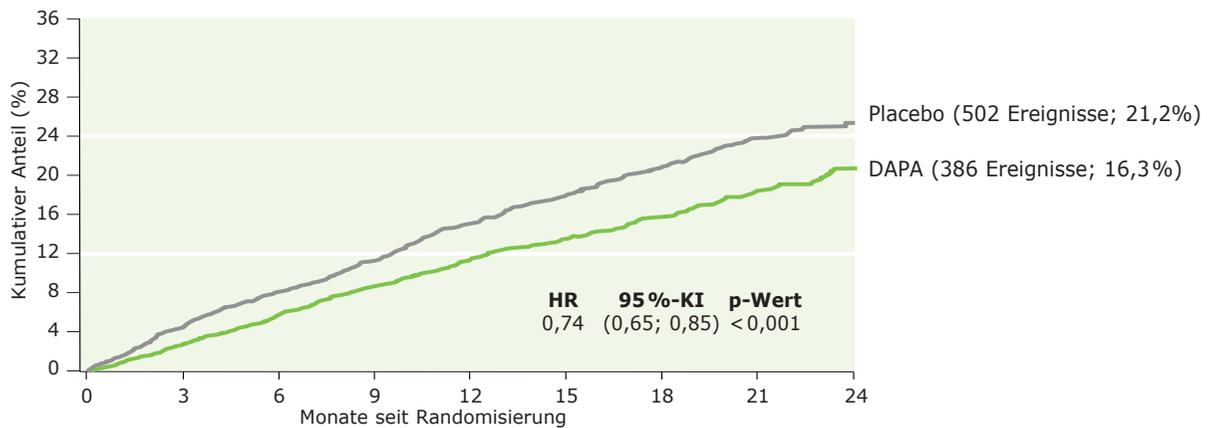
gen wegen Herzinsuffizienz (Hazard Ratio 0,61 [95 %-KI: 0,51; 0,73], $p < 0,001$); Tod (Hazard Ratio 0,49 [95 %-KI: 0,41; 0,57], $p < 0,001$) und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Tod (Hazard Ratio 0,54 [95 %-KI: 0,48, 0,60], $p < 0,001$) deutlich. Signifikante Heterogenitäten zwischen den beteiligten Ländern wurden nicht beobachtet.

3.3 Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

Nachdem die DECLARE-Studie gezeigt hatte, dass Dapagliflozin das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei

Patienten mit T2DM reduzieren kann, war es von großem Interesse zu untersuchen, ob die Substanz auch für Herzinsuffizienz-Patienten – unabhängig vom Vorliegen eines T2DM – eine therapeutische Option sein kann. Um diese Frage zu untersuchen, wurde die internationale, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) durchgeführt (McMurray JJV, DeMets DL et al., 2019).

Die Studie schloss Patienten mit chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse \geq II) mit einer innerhalb der letzten 12 Monate dokumentierten Ejektionsfraktion ≤ 40 %



	Patienten unter Risiko								
DAPA	2.373	2.305	2.221	2.147	2.002	1.560	1.146	612	210
Placebo	2.371	2.258	2.163	2.075	1.917	1.478	1.096	593	210

Abkürzungen: CV = kardiovaskulär; DAPA = Dapagliflozin, HR = Hazard-Ratio, KI = Konfidenzintervall

Abbildung 3. CV-Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßiger Arztkontakt wegen Herzinsuffizienz (primärer Endpunkt) in der Studie DAPA-HF (modifiziert nach McMurray JJV, Solomon SD et al., 2019)

Tabelle 3. Ergebnisse der Studie DAPA-HF im Überblick (McMurray JJV, Solomon SD et al., 2019)

Endpunkt	Dapagliflozin n (%)	Placebo n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
	(N=2.373)	(N=2.371)		
CV-Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringende Arztvisite aufgrund von Herzinsuffizienz	386 (16,3)	502 (21,2)	0,74 [0,65; 0,85]	< 0,001
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	231 (9,7)	318 (13,4)	0,70 [0,59; 0,83]	
CV-Tod	227 (9,6)	273 (11,5)	0,82 [0,69; 0,98]	
Dringende Arztvisite aufgrund von Herzinsuffizienz	10 (0,4)	23 (1,0)	0,43 [0,20; 0,90]	
CV-Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	382 (16,1)	495 (20,9)	0,75 [0,65; 0,85]	< 0,001
Gesamtzahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz plus CV-Tod	567	742	RR = 0,75 [0,65; 0,88]	< 0,001
Veränderungen des KCCQ-Gesamtscores nach 8 Monaten	6,1 ± 18,6	3,3 ± 19,2	1,18 [1,11; 1,26]**	< 0,001
Verschlechterung der Nierenfunktion*	28 (1,2)	39 (1,6)	0,71 [0,44; 1,16]	
Tod jeder Ursache	276 (11,6)	329 (13,9)	0,83 [0,71; 0,97]	

* ≥ 50 % eGFR-Reduktion, ESRD oder renaler Tod, ** Win Ratio

Abkürzungen: CV = kardiovaskulär, KCCQ = Kansas City Kardiomyopathie-Fragebogen, KI = Konfidenzintervall, RR = relatives Risiko

und optimaler Herzinsuffizienz-Behandlung entsprechend den aktuellen Standards ein. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Dapagliflozin 10 mg/Tag oral oder Placebo stratifiziert nach T2DM-Status (ja/nein) randomisiert. Zusätzlich erhielten alle Patienten beider Gruppen eine HFrefEF-Standardtherapie entsprechend den anerkannten Leitlinien. Diese Behandlung setzte sich aus 1. ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptor-Blocker

(ARB) oder Sacubitril/Valsartan (ARNI), 2. Beta-Blocker und 3. falls indiziert Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) zusammen. Die Dosierung von Diuretika orientierte sich u. a. an Symptomen, Krankheitsanzeichen und Gewicht. Patienten mit T2DM setzten ihre glucosesenkende Behandlung fort. Anpassungen entsprechend der Einschätzung der behandelnden Ärzte waren zulässig.

Tabelle 4. Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse in Phase IIb/III-Studien mit Dapagliflozin bei Patienten mit T2DM (Jabbour S et al., 2018)

Ereignis	Placebokontrollierter 13 Studien-Pool	
	Placebo, N = 2.295 957,9 Patientenjahre	Dapagliflozin, N = 2.360 997,6 Patientenjahre
Hypoglykämie, n (%)	284 (12,4)	324 (13,7)
Renale UE, (%)	42 (1,8)	76 (3,2)
Volumenmangel, n (%)	17 (0,7)	27 (1,1)
Harnwegsinfektionen, n (%)	81 (3,5)	110 (4,7)
Genitalinfektionen, n (%)	14 (0,6)	130 (5,5)
Frakturen, n (%)	17 (0,7)	8 (0,3)
	Aktiv-/placebokontrollierter 21-Studien-Pool	
	Kontrollen, N = 3.403 3.637,6 Patientenjahre	Dapagliflozin, N = 5.936 6.247,2 Patientenjahre
DKA (SUE), n	0	1
Ketonurie, n	0	2
Metabolische Azidose, n	0	1
	Aktiv-/placebokontrollierter 30-Studien-Pool	
	Kontrollen, N = 4.629 4.177 Patientenjahre	Dapagliflozin, N = 9.195 8.059 Patientenjahre
Amputationen der unteren Extremitäten, n (%)	7 (0,2)	8 (0,1)

Abkürzung: DKA = Diabetische Ketoazidose, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 5. Sicherheits-Ergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 im Überblick (Wiviott SD et al., 2019)

Unerwünschtes Ereignis	Dapagliflozin n (%)	Placebo n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert*
	(N = 8.574)	(N = 8.569)		
Schwerwiegende UE	2.925 (34,1)	3.100 (36,2)	0,91 [0,87; 0,96]	<0,001
UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	693 (8,1)	592 (6,9)	1,15 [1,03; 1,28]	0,01
Schwere Hypoglykämien	58 (0,7)	83 (1,0)	0,68 [0,49; 0,95]	0,02
Diabetische Ketoazidosen	27 (0,3)	12 (0,1)	2,18 [1,10; 4,30]	0,02
Amputationen	123 (1,4)	113 (1,3)	1,09 [0,84; 1,40]	0,53
Frakturen	457 (5,3)	440 (5,1)	1,04 [0,91; 1,18]	0,59
Volumenmangel-Symptome	213 (2,5)	207 (2,4)	1,00 [0,83; 1,21]	0,99
Akute Niereninsuffizienz	125 (1,5)	175 (2,0)	0,69 [0,55; 0,87]	0,002
Genitalinfektionen	76 (0,9)	9 (0,1)	8,36 [4,19; 16,68]	<0,001
Malignome	481 (5,6)	486 (5,7)	0,99 [0,87; 1,12]	0,83
Blasenkarzinome	26 (0,3)	45 (0,5)	0,57 [0,35; 0,93]	0,02
Harnwegsinfektionen	127 (1,5)	133 (1,6)	0,93 [0,73; 1,18]	0,54

*Nominelle p-Werte

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, UE = unerwünschtes Ereignis

Primärer Endpunkt der Studie DAPA-HF war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses der Kombination aus CV-Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringender Arztvisite aufgrund von Herzinsuffizienz. Ein unabhängiges Gremium bewertete alle Todesfälle und nicht fatale CV-Ereignisse und adjudizierte sie als mögliche Endpunkte. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Kombination aus CV-Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, der KCCQ-Symptom-Gesamtscore, die Verschlechterung der Nierenfunktion und das Gesamtüberleben. Es war geplant, die ereignisgetriebene Studie nach dem Auftreten von 844 primären Endpunkt-Ereignissen zu beenden (McMurray JJV, Solomon SD et al., 2019).

In die Studie wurden 4744 Patienten aufgenommen, 2.373 Patienten wurden zu Dapagliflozin 10 mg/Tag randomisiert, 2.371 zu Placebo (McMurray JJV, Solomon SD et al., 2019). Das mittlere Alter der Patienten lag zwischen 66 und 67 Jahren, die meisten waren männlich (>75 %), knapp 68 % hatten ein NYHA-Stadium II und in mehr als 55 % der Fälle hatte die Herzinsuffizienz eine ischämische Ursache. Etwas mehr als 40 % hatten eine eGFR <60 ml/min/1,73 m². Ein T2DM lag in beiden Gruppen bei je 41,8 % der Patienten vor.

3.3.1 Signifikant weniger Herzinsuffizienz-Verschlechterungen

Nach median 18,2 Monaten Behandlung erreichten 386 Patienten der Dapagliflozin-Gruppe (16,3 %) und 502 Patienten der Placebo-Gruppe (21,2 %) den primären Endpunkt (Hazard Ratio 0,74 [95 %-KI: 0,59; 0,83], p<0,001). Zu diesem Vorteil trugen alle drei Endpunkten-Komponenten bei, besonders groß war der Dapagliflozin-Vorteil für die Komponente Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Hazard Ratio: 0,70). Der Behandlungserfolg trat rasch ein, was sich an der schnellen Separierung der Kurven der beiden Behandlungsarme in der Kaplan-Meier-Darstellung ablesen lässt (Abbildung 3).

Weitere konfirmatorisch statistisch signifikante Unterschiede wurden im Rahmen der hierarchischen Testung für die sekun-

dären Endpunkte CV-Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamtzahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz plus CV-Tod sowie Veränderungen des KCCQ-Gesamtscores nach 8 Monaten gezeigt (siehe Tabelle 3). Beim Endpunkt Tod jeder Ursache wurde ebenfalls ein Vorteil für Dapagliflozin beobachtet, der jedoch nur nominell statistisch signifikant war (Unterbrechung der hierarchischen Testfolge aufgrund der Nicht-Signifikanz des Endpunkts Verschlechterung der Nierenfunktion).

Die Studie zeigte, dass für Patienten mit HFrEF mit Dapagliflozin das Risiko für Verschlechterungen der Herzinsuffizienz oder CV-Tod signifikant geringer ist als mit Placebo, unabhängig vom Vorliegen eines T2DM und trotz leitliniengerechter Standardtherapie im Hintergrund.

4. SICHERHEIT

Die Sicherheit von Dapagliflozin bei Patienten mit T2DM wurde in allen Studien untersucht und in mehreren Metaanalysen über die verschiedenen Studien hinweg kombiniert analysiert (Jabbour S et al., 2018). Eine Analyse unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse schloss 13 placebokontrollierte Phase IIb/III-Studien mit einer bis zu 24-wöchigen Behandlungsdauer (Dapagliflozin, n=2.360; Placebo, n=2.295) ein. Weitere Analysen, die 21 größere, aktiv- und placebokontrollierte Studien mit einer Dauer von bis zu 208 Wochen (Dapagliflozin, n=5.936; Kontrollen, n=3.403) und 30, mindestens 12-wöchige Studien (Dapagliflozin, n=9.195; Kontrollen, n=4.629) berücksichtigten, konzentrierten sich auf die Erfassung der seltenen unerwünschten Ereignisse diabetische Ketoazidosen (DKA) und Amputationen der unteren Extremitäten.

Die Analysen bestätigten die gute Verträglichkeit von Dapagliflozin bei T2DM. In der 13-Studienanalyse mit jeweils knapp 1.000 Patientenjahren in beiden Gruppen zeigten sich vergleichbare Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen, lediglich Genitalinfektionen wurden mit Dapagliflozin deutlich häufiger beobachtet als mit Placebo (Tabelle 4). Unerwünschte Ereignisse wie DKA und Amputationen der unteren Extremitäten wurden,

Tabelle 6. Sicherheits-Ergebnisse der Studie DAPA-HF im Überblick (McMurray JJV, DeMets DL et al., 2019)

Unerwünschtes Ereignis	Dapagliflozin n (%)	Placebo n (%)	p-Wert*
	(N = 2.368)	(N = 2.368)	
UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	111 (4,7)	116 (4,9)	0,79
Volumenmangel	178 (7,5)	162 (6,8)	0,40
Renale unerwünschte Ereignisse	153 (6,5)	170 (7,2)	0,36
Frakturen	49 (2,1)	50 (2,1)	1,00
Amputationen	13 (0,5)	12 (0,5)	1,00
Schwere Hypoglykämien	4 (0,2)	4 (0,2)	-
Diabetische Ketoazidosen	3 (0,1)	0	-
Fournier-Gangrän	0	1	-

*Nominelle p-Werte

Abkürzung: UE = unerwünschtes Ereignis

wie die 21- und 30-Studienanalysen ergaben, insgesamt selten und mit Dapagliflozin und Placebo vergleichbar häufig berichtet.

Da eine DKA bei Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren jedoch schwerwiegend verlaufen kann, sollten Patienten bei Behandlung mit Dapagliflozin, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer metabolischen Azidose aufweisen, hinsichtlich einer Ketoazidose untersucht werden, um eine verzögerte Diagnose und Behandlung zu vermeiden. Bei Verdacht auf Ketoazidose sollte die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren unterbrochen werden (*AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International GmbH, Janssen-Cilag International N.V., Informationsbrief, 2015*). Außerdem wurden nach der Markteinführung seltene Fälle von Fournier-Gangrän (nekrotisierende Faszitis des Perineums) mit der Anwendung von SGLT-2-Inhibitoren in Verbindung gebracht (*BfArM. Rote-Hand-Brief zu SGLT2-Inhibitoren, 2019*).

Das vorteilhafte Sicherheitsprofil von Dapagliflozin bestätigten auch die große kardiovaskuläre Outcome-Studie DECLARE-TIMI 58 für Patienten mit T2DM und die Studie DAPA-HF für Patienten mit Herzinsuffizienz (*Wiviott SD et al., 2019; McMurray JJV, Solomon SD et al., 2019*).

Die DECLARE-Studie beobachtete mit Dapagliflozin weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) als mit Placebo (34,1 % vs. 36,2%; **Tabelle 5**). Der Unterschied war nominell signifikant ($p < 0,001$). Mit Dapagliflozin gab es zudem weniger schwere Hypoglykämien (0,7 % vs. 1,0%), weniger akutes Nierenversagen (1,5 % vs. 2,0%) und weniger Blasenkarzinome (0,3 % vs. 0,5 %). Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten (8,1 % vs. 6,9%), diabetische Ketoazidosen (0,3 % vs. 0,1 %) und Genitalinfektionen (0,9 % vs. 0,1 %) wurden dagegen mit Dapagliflozin häufiger berichtet. Besonders beachtenswert ist die geringere Inzidenz von akutem Nierenversagen bei Dapagliflozin-Behandlung im Vergleich zur Placebogruppe.

In der Studie DAPA-HF wurden bei Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (mit und ohne T2DM) für die wichtigsten AE-Klassen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dapagliflozin und Placebo berichtet (**Tabelle 6**) (*McMurray JJV, Solomon SD, et al., 2019*). Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten (4,7 % vs. 4,9%), Volumenmangel (7,5 % vs. 6,8%), renale unerwünschte Ereignisse (6,5 % vs. 7,2 %) und Frakturen (2,1 % vs. 2,1 %) wurden mit Dapagliflozin und Placebo vergleichbar häufig berichtet.

5. STELLENWERT VON DAPAGLIFLOZIN IN DER BEHANDLUNG VON T2DM UND HERZINSUFFIZIENZ (MIT UND OHNE T2DM)

Die Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF liefern wichtige neue Erkenntnisse zum Einsatz von Dapagliflozin bei Patienten mit T2DM und bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion unabhängig vom Vorliegen eines T2DM. Dapagliflozin ermöglichte nicht nur eine bessere Kontrolle der Blutglucose sondern wirkte sich auch vorteilhaft auf das langfristige Outcome der Patienten aus. In DECLARE senkte Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo die Häufigkeit der Kombination aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder CV-Tod um 17 % und die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz allein um 27 % (*Wiviott SD et al., 2019*). Gleichzeitig wurde das Risiko für Verschlechterungen der Nierenfunktion um 24 % im Vergleich zu Placebo reduziert. Diese positiven Effekte wurden in einer placebokontrollierten Studie ohne ein erhöhtes Aufkommen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse berichtet, im Gegenteil der Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war mit Dapagliflozin in DECLARE-TIMI 58 sogar deutlich niedriger als mit Placebo.

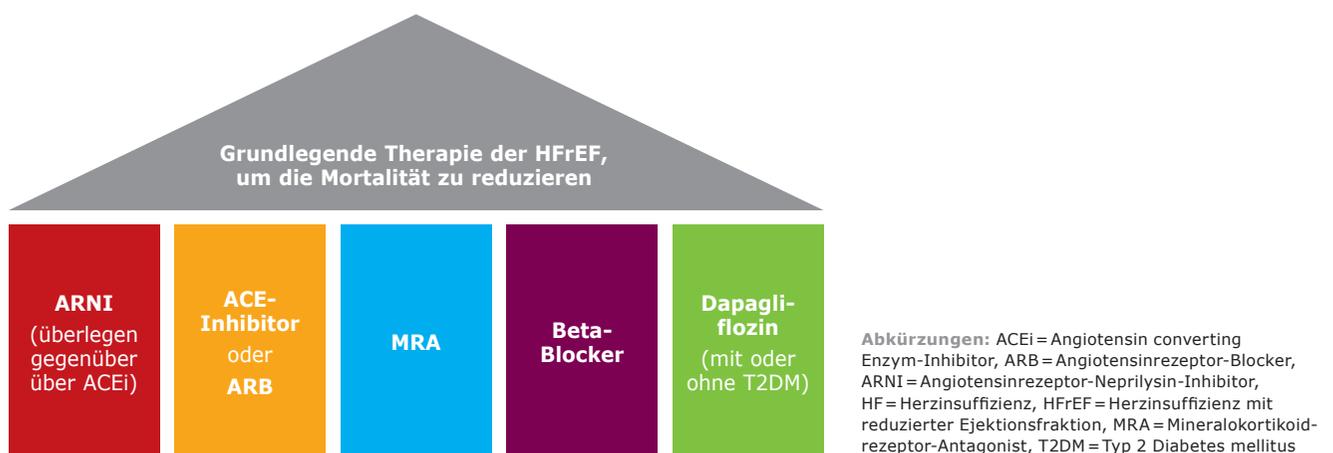


Abbildung 4. SGLT-2-Inhibition als neue Therapie zusätzlich zu den etablierten Substanzklassen zur Reduktion der Herzinsuffizienz-Mortalität (modifiziert nach Bhatt et al., 2019)

5.1 T2DM: SGLT-2-Inhibitoren direkt nach Metformin

Auf der Basis der Ergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 und weiterer Outcome-Studien mit SGLT-2-Inhibitoren empfiehlt ein Konsensus-Report von Amerikanischer Diabetes-Assoziation (ADA) und der Europäischen Assoziation für das Studium des Diabetes (EASD) den Einsatz dieser Substanzklasse nicht nur bei Patienten mit T2DM und manifester kardiovaskulärer Erkrankung sondern auch bei T2DM-Patienten ohne manifeste CV-Erkrankung aber mit reduzierter Ejektionsfraktion (<40 %) oder chronischer Nierenerkrankung (eGFR zwischen 30 und 60 ml/min/1,73 m²), um Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz, schwere CV-Ereignisse und CV-Tod zu verhindern und bei T2DM-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auch Progressionen chronischer Nierenerkrankungen vorzubeugen (Buse JB et al., 2020). Der Konsensus hob hervor, dass Dapagliflozin die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz reduzierte. Am meisten profitierten Patienten mit einer Ejektionsfraktion zu Baseline <30 %, deutliche Vorteile zeigten sich auch bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion zu Baseline <45 %. SGLT-2-Inhibitoren werden in dem Konsensus-Report für Patienten mit T2DM und manifester CV-Erkrankung, hohem CV-Risiko, Herzinsuffizienz oder chronischer Nierenerkrankung direkt nach Metformin (bei unzureichender Diabeteskontrolle trotz Metformin und Lebensstilveränderungen) als 2. Eskalationsstufe empfohlen. Das gilt insbesondere, wenn eine Gewichtsreduktion angestrebt wird, eine Herzinsuffizienz reduziert werden soll oder die Progression einer Niereninsuffizienz verzögert werden soll.

5.2 Weniger Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie/Herzinsuffizienz-Assoziation befasste sich nach Veröffentlichung der Ergebnisse der DAPA-HF-Studie in einem Positionspapier zur Rolle und Sicherheit von neuen glucosesenkenden Arzneimitteln bei

Patienten mit Herzinsuffizienz auch mit den aktuellen CV-Studienergebnissen mit SGLT-2-Inhibitoren (Seferović PM et al., 2020). Dabei wurde die Anwendung dieser Substanzklasse zur Reduktion von Hospitalisierungen von Patienten mit T2DM und manifester CV-Erkrankung oder multiplen CV-Risikofaktoren empfohlen. Besonders hervorgehoben wurde – basierend auf der DAPA-HF-Studie – die Möglichkeit mit Dapagliflozin bei Patienten mit HFrEF die CV-Mortalität und das Risiko für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz auch unabhängig vom Vorliegen eines T2DM zu vermindern. Die gezeigte verminderte Mortalität und Morbidität bedeutet, dass SGLT-2-Inhibitoren die Behandlung der Herzinsuffizienz verbessern können, schlussfolgern die Autoren des Positionspapiers.

5.3 Dapagliflozin: Zusätzlich zu optimierter Standardtherapie inkl. ARNI bei HFrEF effektiv

Dapagliflozin stellt eine grundlegend neue Therapie für Patienten mit Herzinsuffizienz dar und ist in seiner Bedeutung vergleichbar mit ACE-Inhibitoren, Angiotensinrezeptorblockern, Sacubitril/Valsartan (ARNI), Beta-Blockern und Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (Bhatt DL et al., 2019) (**Abbildung 4**). Die Studien DECLARE-TIMI 58 und noch mehr die Studie DAPA-HF haben das Potential, die bisherige Wahrnehmung von Dapagliflozin als primär glucosesenkende Therapie hin zu einer effektiven Option für die kardioresnale Protektion zu verschieben. Die Ergebnisse der Studie DAPA-HF werden sicher das Interesse der kardiovaskulären Spezialisten an SGLT-2-Inhibitoren im Allgemeinen und an Dapagliflozin im Speziellen weiter steigern.

Auch die Europäische Zulassungsbehörde EMA hat die Ergebnisse der Studie DAPA-HF gewürdigt und die Zulassung von Dapagliflozin um das Anwendungsgebiet „Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei Erwachsenen“ erweitert (AstraZeneca GmbH, Fachinformation, 2020).

Fazit für die Praxis

- Patienten mit T2DM profitierten doppelt: Dapagliflozin verbesserte die Glucosekontrolle und senkte das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie z.B. Hospitalisierungen für Herzinsuffizienz.
- Mehr als ein Diabetesmedikament: Dapagliflozin verminderte das Risiko für Progressionen der Herzinsuffizienz (weniger Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz) bei Patienten mit HFrEF – unabhängig vom Vorliegen eines T2DM.
- Zusätzlich reduzierte Dapagliflozin die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität von Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (nominell signifikant).
- Dapagliflozin war bei Patienten mit HFrEF zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie, die auch Angiotensin-Rezeptor-/Nephrilysin-Inhibitoren (ARNI) umfasste, effektiv.
- Sicherheit: Dapagliflozin zeigte im Vergleich zu Placebo bei jeweils optimaler Hintergrundtherapie sowohl bei Patienten mit T2DM als auch bei Patienten mit HFrEF eine gute Verträglichkeit.
- Direkt nach Metformin: Für Patienten mit T2DM und manifester CV-Erkrankung, hohem CV-Risiko, Herzinsuffizienz oder chronischer Nierenerkrankung empfehlen internationale Leitlinien bei unzureichender Diabeteskontrolle trotz Metformin und Lebensstiländerungen als 2. Eskalationsstufe SGLT-2-Inhibitoren wie z.B. Dapagliflozin.

Literatur

- AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International GmbH, Janssen-Cilag International N.V. Informationsbrief Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren. 9.7.2015. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2015/info-sgl2.pdf;jsessionid=4AEBD5450CAAFAD70B9EB8A81BE582DE.1_cid344?__blob=publicationFile&v=8
- AstraZeneca GmbH. Fachinformation Forxiga 10 mg Filmtabletten, Stand November 2020
- Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013; 11(1)
- Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2223–2233
- BfArM. Rote-Hand-Brief zu SGLT2-Inhibitoren ("Natrium-Glucose-Co-Transporter 2 Inhibitoren"): Risiko einer Fournier Gangrän (nekrotisierende Faszitis des Perineums) bei der Anwendung. 21.01.2019. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-sgl2.html>
- Bhatt DL, Verma S, Braunwald E. The DAPA-HF Trial: A Momentous Victory in the War against Heart Failure. *Cell Metab* 2019; 30(5): 847-849. doi: 10.1016/j.cmet.2019.10.008
- Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2): 159–169
- Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): 1020–1031
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487–493. doi: 10.2337/dci19-0066
- Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 581–590. doi: 10.1111/dom.12459. Epub 2015 Apr 6
- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33: 2217–2224. doi: 10.2337/dci10-0612
- Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27(2): 136–142. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x
- Guidance for industry diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Accessed Januar 12, 2017, at, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> 2008.
- International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes atlas*, ninth edition 2019. <https://diabetesatlas.org/en/>
- Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2014;37(3):740–750
- Jabbour S, Seufert J, Scheen A, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIB/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(3): 620–628. doi: 10.1111/dom.13124
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136: 249–259
- List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650–657
- McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail* 2019; 21(5): 665–675. doi: 10.1002/ejhf.1432
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(8): 606–617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9
- Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2015–2022
- Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes Langfassung, 2. Auflage, 2020, Konsultationsfassung, AWMF-Register-Nr.: nvl-001. <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-2auf1-konsultation.pdf>.
- Plosker GL. Dapagliflozin – A review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012; 72: 2289–2312
- Plosker GL. Dapagliflozin: A review of its use in patients with type 2 diabetes. *Drugs* 2014; 74: 2191–2209
- Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1102–1110.
- Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(2): 196–213. doi: 10.1002/ejhf.1673
- Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 37
- Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(10): 928–938
- Strojek K, Yoon K-H, Hrubá V, et al. Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycaemic control and weight loss over 48 weeks: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Diabetes Ther* 2014;5(1):267–283

- Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 356-366
- Wilding JPH, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156(6):405-415
- Wilding JPH, Woo V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2): 124-136
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J* 2018; 200: 83-89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
- Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(1):F10-8. doi: 10.1152/ajprenal.2001.280.1.F10