

Positive Resultate zur kardiovaskulären Sicherheit von Dapagliflozin aus der kardiovaskulären Outcome Studie DECLARE-TIMI 58

Baar, 16. Januar 2019 – Die kardiovaskuläre Outcome-Studie DECLARE-TIMI 58 hat die kardiovaskuläre Sicherheit von Dapagliflozin (Forxiga®) bestätigt. Die Daten wurden als Late-Breaking Abstract im Rahmen der American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2018 in Chicago, Illinois/USA präsentiert und zeitgleich im [New England Journal of Medicine](#) publiziert.¹

Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) geht mit einem erhöhten Risiko einher, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden.² In den letzten Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass eine stringente Blutzuckerkontrolle die Auftretenswahrscheinlichkeit von mikrovaskulären Komplikationen stark reduziert. Positive Effekte auf die Inzidenz makrovaskulärer Ereignisse konnten hingegen bis vor kurzem kaum nachgewiesen werden.^{3,4} Diese Erkenntnisse rückten die Erfordernis einer ganzheitlichen Behandlung von T2DM-Patienten inklusive kardiovaskulärer (CV) Risikofaktoren ins Zentrum.

Da einige Substanzklassen zur Behandlung von T2DM im Verdacht standen, dieses ohnehin erhöhte CV-Risiko noch weiter zu steigern, setzt die FDA seit dem Jahr 2008 voraus, dass alle neuen Substanzen ihre CV-Sicherheit in einer kardiovaskulären Outcome-Studie belegen.⁵ Erst ab 2015 wurde indes nachgewiesen, dass einige Vertreter der Substanzklassen der SGLT2-Hemmer (Canagliflozin, Empagliflozin) und GLP-1-Rezeptoragonisten (Liraglutid, Semaglutid, Albiglutid) das Risiko eines kombinierten Endpunktes bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall (MACE) signifikant senken können.⁶⁻¹⁰

Die CV-Outcome Studie DECLARE (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events)-TIMI 58 wurde jüngst am 10. November 2018 am AHA in Chicago präsentiert. DECLARE ist eine von AstraZeneca gesponserte, randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie. Sie untersuchte die Sicherheit von Dapagliflozin 10 mg im Vergleich zu Placebo auf kardiovaskuläre Ereignisse bei T2DM-Patienten mit erhöhtem CV-Risiko.* Mit über 17'000 Patienten in 33 Ländern und einem breitgefächerten Spektrum an kardiovaskulären Risikofaktoren, liefert sie Evidenz aus knapp 70'000 Patientenjahren zur kardiovaskulären Sicherheit und Verträglichkeit von Dapagliflozin (Forxiga®) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes.^{11,12}

DECLARE-TIMI 58 - Resultate der CV-Outcome Studie zur kardiovaskulären Sicherheit in einer breiten Population von Patienten mit Typ-2-Diabetes

Die CV-Outcome Studie DECLARE-TIMI 58 Studie untersuchte die Sicherheit der Herz-Kreislauf-Ereignisse eines SGLT2-Hemmers in einer breiten T2DM-Population – u.a. mehrheitlich ohne etablierte CV-Erkrankung. DECLARE ist zudem eine Endpunktstudie, die sowohl (MACE) als auch den kombinierten Endpunkt von Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz (hHF) oder kardiovaskulärem Tod als co-primäre Endpunkte untersuchte.¹²

DECLARE-TIMI 58 bestätigte das etablierte Sicherheitsprofil von Dapagliflozin.¹³ Der primäre Endpunkt der Nicht-Unterlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo wurde erreicht. Dabei zeigte sich keine Zunahme schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE), definiert als kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall. Im zweiten co-primären Endpunkt MACE traten weniger schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse unter Dapagliflozin gegenüber Placebo auf, diese Ereignisverringerung erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (8,8 % vs. 9,4 %; HR 0,93 [95% KI 0,84-1,03], p = 0,17).¹

Dapagliflozin zeigte im zweiten kombinierten co-primären Endpunkt mit -17% eine signifikant geringere Anzahl Ereignisse für Hospitalisierungen für Herzinsuffizienz (hHF) oder kardiovaskulärem Tod (4,9 % vs. 5,8 %; HR 0,83 [95 % KI 0,73-0,95], p = 0,005)*.¹ Dieses Ergebnis zeigte sich im gesamten Patientenkollektiv der Studie, welches sowohl Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, als auch Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung einschloss.

Des Weiteren zeigte die Studie bei wichtigen Sicherheitsendpunkten kein Ungleichgewicht von Dapagliflozin vs. Placebo namentlich Amputationen (1,4 % vs. 1,3 %), Frakturen (5,3 % vs. 5,1 %), Blasenkrebs (0,3 % vs. 0,5 %) oder Fournier-Gangrän (1 Fall vs. 5 Fälle). Diabetische Ketoazidosen (0,3 % vs. 0,1 %) sowie Genitalinfektionen (0,9 % vs. 0,1 %) waren erwartungsgemäss erhöht, führten jedoch selten zum Abbruch der Therapie.¹

«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», erklärt Prof. Lehmann, Universitätsspital Zürich. «Aktuelle Richtlinien fragen, ob ein Patient eine etablierte CV-Erkrankung hat, bevor ein SGLT2-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».

Über die Studie DECLARE-TIMI 58¹

DECLARE (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events) ist eine von AstraZeneca gesponserte, randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie. Sie untersucht den Effekt von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, einschliesslich Patienten mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren oder bestehender kardiovaskulärer Erkrankung. DECLARE umfasste über 17'000 erwachsene Patienten aus 882 Studienzentren in 33 Ländern. Sie wurde in Zusammenarbeit mit der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Studiengruppe (Boston, Massachusetts) und dem Hadassah Hebrew University Medical Center (Jerusalem, Israel) unabhängig durchgeführt.

Über DapaCare

DECLARE-TIMI 58 ist Teil des umfangreichen klinischen Studienprogramms DapaCare zu Dapagliflozin. Dieses Studienprogramm umfasst randomisierte klinische Studien, einschliesslich einem breiten Spektrum mechanistischer Studien, und wird durch eine multinationale Real-World-Evidenzstudie (CVD-REAL) gestützt. Das Ziel des DapaCare-Studienprogramms ist es, Daten von Menschen sowohl mit als auch ohne Typ 2 Diabetes zu erheben, die kardiovaskuläre Risikofaktoren, eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder diverse Stadien einer Nierenerkrankung aufweisen. DECLARE ist Wegbereiter der drei Phase-III-Studien Dapa-HF, DELIVER und Dapa-CKD.

Pressemitteilung

Über AstraZeneca

AstraZeneca ist ein globales biopharmazeutisches Unternehmen mit weltweit 50'000 Mitarbeitern, das auf die Forschung, Entwicklung, Herstellung und Vermarktung verschreibungspflichtiger Medikamente spezialisiert ist. AstraZeneca gehört mit einem Konzernumsatz von rund 22,5 Milliarden USD (2017) weltweit zu den führenden Unternehmen der forschenden Arzneimittelindustrie. Der globale Hauptsitz des britisch-schwedischen Konzerns ist Cambridge in England. Der Sitz der Schweizer Gesellschaft befindet sich im Kanton Zug.

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Homepage www.astrazeneca.ch.

Medienkontakt

Anita Geiger, Leiterin Communications AstraZeneca

Tel.: +41 41 725 75 75

SwissCorporate.Affairs@astrazeneca.com

CH-1333

*Forxiga® ist nicht für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (MACE, Hospitalisierung für Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod) indiziert.

Referenzen:

1. Wiviott SD et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389>
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-e209.
3. Garber AJ et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive Type 2 Diabetes management algorithm – 2018 Executive Summary. *Endocrine Practice*: January 2018, Vol. 24, No. 1, pp. 91-120.
4. Rodríguez-Gutiérrez R and Montori VM. Glycemic Control for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Our Evolving Faith in the Face of Evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 Sep;9(5):504-12.
5. Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. (Accessed Januar 12, 2017, at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>)
6. Neal B et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–657.
7. Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.
8. Marso SPs, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22.
9. Marso SP et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844.
10. Hernandez AF et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Oct 1. pii: S0140-6736(18)32261-X.
11. Raz I, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018 May;20(5):1102-1110.
12. Wiviott SD, et al. The Design and Rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) – TIMI 58 Trial. *Am Heart J* 2018 Jun;200:83-89.
13. Fachinformation Forxiga®, www.swissmedicinfo.ch; abgerufen am 15. Januar 2019