

Dapagliflocin

Als Diabetesmittel hatte Dapagliflocin keinen idealen Start erlebt, 2013 entschloss sich der Hersteller in der BRD zur Marktrücknahme, weil der Gemeinsamen Bundesausschuss keinen Zusatznutzen in der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes sah.¹ Jetzt steht der SGLT2-Hemmer wieder zur Diskussion.

„In der Phase-III-Studie DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure) hat der bislang als Blutzuckersenkter bei Typ-2-Diabetes genutzte SGLT2-Hemmer Dapagliflozin seinen therapeutischen Nutzen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction) eindrucksvoll unter Beweis gestellt...Das Risiko für den primären Studienendpunkt (klinische Verschlechterung der Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Mortalität) wurde durch Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo relativ um 26% reduziert.“²

Was ist dran, an dieser „Sensation“

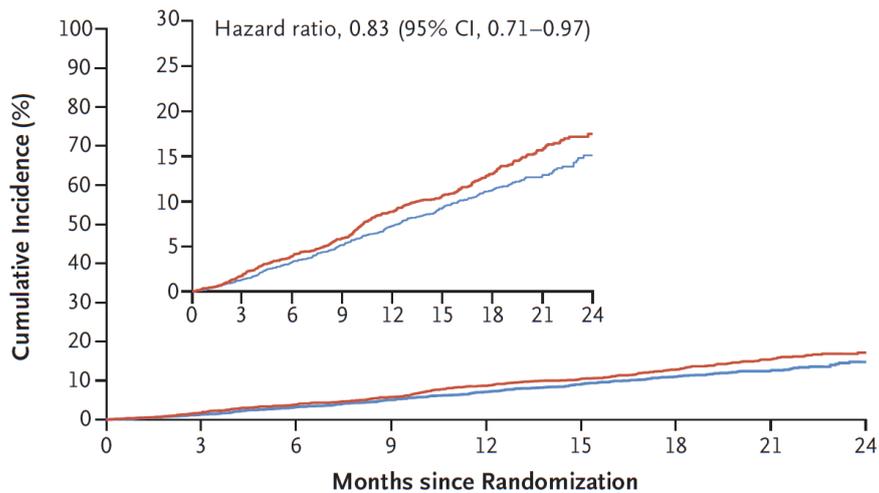
Diese Ergebnisse wurden in einer „Late-breaking Clinical Trials“-Sitzung beim Kongress der europäischen Kardiologengesellschaft ESC am 31.08.2019 in Paris vorgestellt.

	Absolute Risiko-Reduktion	verum versus placebo
klinische Verschlechterung der Herzinsuffizienz	ARR 3,7%	10,0% versus 13,7%)
kardiovaskuläre Mortalität	ARR 1,9%	9,6% versus 11,5%
kombinierter primärer Endpunkt	ARR 4,9%	16,3% versus 21,2%, HR 0.74; (95% CI, 0.65 - 0.85; P<0.001)
Gesamtmortalität	ARR 2,4%	11.5 versus 13,9% HR 0.83; (95% CI 0,71 – 0,97) P: NA

¹ https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=509_01&artikel=1312509_01k

² <https://www.kardiologie.org/esc-kongress-2019/herzinsuffizienz--dapagliflozin-reduziert-klinikeinweisungen-und/17126936>

Death from Any Cause



Faktenbox

Von 1000 an Herzinsuffizienz Erkrankten die bereits Herz-Medikamente einnehmen, starben in einem Jahr bei zusätzlicher Einnahme von:

Placebo	Dabagliflozin
91 Patienten	77 Patienten

Anders ausgedrückt: NNT = 63 / 1 Jahr

Details der Studie

Durchschnittsalter	66 Jahre
Herzschwäche NYHA II	67,7%
Herzschwäche NYHA III	31,5%
Herzschwäche NYHA IV	0,8%
Durchschnittliche Auswurfraction	32%
Zuckerkrankheit	42% ³
GFR < 60 ml/min	41%
Medikation	
ACE-Hemmer	56%
Sartane	28%
β-Blocker	96%
Spironolacton	72%
Entwässerung	93%
Sacubitril–Valsartan	11%
Diabetes-Medikation	
Metformin	51%
Insulin	28%
Sulfonylharnstoffe	23%

³ Die Studie fand eine Wirkunterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern

Inkonsistente Daten?

Die Wirkung war im Stadium III und IV geringer als im Stadium II. Das bewerten die Autoren selbst als Unsicherheit in der Aussagekraft: „one comparison suggested possible heterogeneity, with less treatment benefit in patients in NYHA functional class III or IV than in class II. However, findings with respect to other subgroups that also reflected more advanced disease (e.g., more reduced ejection fraction, worse renal function, and an increased NT-proBNP level) were not consistent with the finding regarding the NYHA class.“.

Aus dieser Studie ergeben sich mehrere Fragen:

1. Welchen „level of evidence“ hat die Arbeit?
2. Sind die Resultate auf den hausärztlichen Versorgungsauftrag übertragbar?
3. Welche Empfehlungs-Stärke leitet sich daraus ab?

Welche Evidenz-Stärke hat die Arbeit?

- Es handelt sich um eine Hersteller-finanzierte RCT (Phase-III Studie)
- Die Heterogenität der Resultate in den NYHA-Gruppen verringert den Evidenzgrad
- Der einzige „harte“ Endpunkt Gesamtmortalität ist mit einer ARR 1,6% / Jahr nur knapp signifikant (HR 0.83; (95% CI 0,71 – 0,97, p wird nicht angegeben)
- Bei einem Durchschnittsalter von 66 Jahren ist die Gesamt-Sterblichkeit von 9,2%/ Jahr auffallend hoch.
- Trotz dieses hohen Mortalitätsrisikos bekommen nur 56% der Erkrankten das Mittel der 1. Wahl, einen ACE-Hemmer⁴.
- Bei einer geschätzten Rate von 6-10% ACE-Hemmer-Unverträglichkeiten ist der Sartan-Anteil von 28% auffallend hoch.

HintergrundINFO: *Der lebensverlängernde Effekt von ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction wurde vor mehr als 20 Jahren nachgewiesen Die Mittel sind seither integraler Bestandteil der Therapie bei diesen Patienten. Ein Vorteil von Angiotensin (AT)-II-Blockern ACE-Hemmern ist nicht belegt, selbst Gleichwertigkeit oder ein günstiger Einfluss dieser Stoffgruppe auf die Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz sind nicht hinreichend gesichert.*⁵

⁴ „...Patients were required to receive...standard drug therapy, including an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, an angiotensin-receptor blocker, or sacubitril-valsartan plus a beta-blocker, unless such use was contraindicated or resulted in unacceptable side effects...“

⁵ https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=001_02&artikel=1601001_02



Level	Example of Evidence
Level 1	Meta-analysis of Homogenous RCTs Randomized Control Trial
Level 2	Meta-analysis of Level 2 or Heterogenous Level 1 Evidence Prospective Comparative Study
Level 3	Review of Level 3 Evidence Case-control Study Retrospective Cohort Study
Level 4	Uncontrolled Cohort Studies Case Series
Level 5	Expert Opinion Case Report Personal Observation
Foundational Evidence	Animal Research <i>In Vitro</i> Research Ideas, Speculation

Level of evidence: es handelt sich um eine einzelne RCT, wegen der Heterogenität der Daten in den NYHA-Stadien und offener Fragen bei der Medikation at baseline, wäre die vorsichtiger Bewertung „**Level 3**“ wohl angemessen.

Sind die Resultate auf den hausärztlichen Versorgungsauftrag übertragbar?

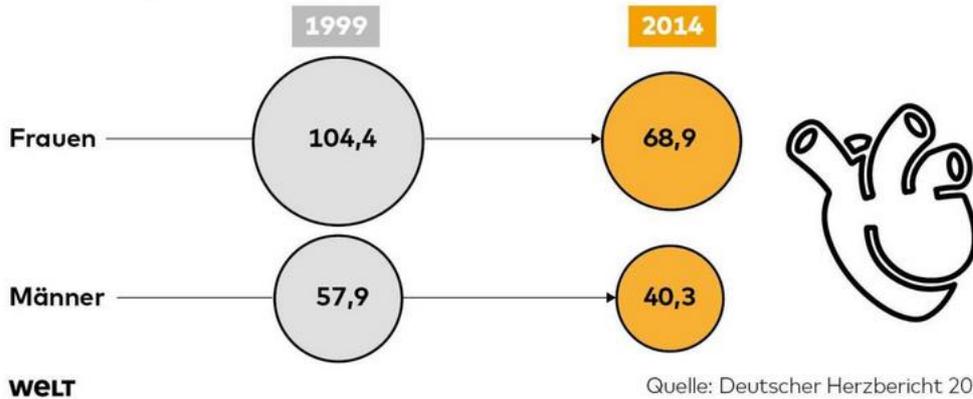
Die Studienpatienten waren im Vergleich zu Patienten im hausärztlichen Alltag deutlich schwerer erkrankt. Innerhalb eines Jahres verstarb 1 von 11 Studienpatienten:

„Our population was distinct from the patients in previous trials of SGLT2 inhibitors, since our patients were at much higher risk for hospitalization for heart failure and for death from cardiovascular causes than many of the patients in the previous trials. Most of the patients in our trial were already being treated with a loop diuretic and a mineralocorticoid receptor antagonist“

⁶https://www.google.at/search?q=level+of+evidence&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=IO49zER5jBPUSM%253A%252CeCFuVv6n_pwXTM%252C_&vet=1&usg=AI4_kTlaHOkPpVCY0OEi8YkwiSIMR9_Q&sa=X&ved=2ahUKEwj-e-5iLmYzIAhXFEVAKHfR7ABOQ9QEwAXoECAYQAw#imgrc=7LiU-K1InKBlqM:&vet=1

Herzinsuffizienz

Todesfälle pro 100.000 Einwohner



2014 verstarb in Deutschland pro Jahr einer von 2481 Männern und eine von 1451 Frauen an Herzinsuffizienz. $\frac{3}{4}$ der Studienpatienten waren Männer, berücksichtigt man diese Verteilung stirbt im Schnitt einer von 2.230 Patienten pro Jahr an Herzinsuffizienz.

Fazit: die Studienresultate sind nicht auf den hausärztlichen Versorgungs-Alltag übertragbar.

Welche Empfehlungs-Stärke leitet sich daraus ab?

„This trial has some limitations. We used specific inclusion and exclusion criteria, which may have limited the generalizability of our findings.“

Für die Studienlage scheint mir diese Feststellung am ehesten zutreffend:

Empfehlungsgrad	Exaktheit	Empfehlung für die Praxis
I „Daten unzureichend“	Die aktuellen Erkenntnisse reichen nicht aus, um Nutzen und Schaden der Maßnahme zu beurteilen.	Wenn die Maßnahme angeboten wird, sollten die Patienten über die Unsicherheit in der Beurteilung von Nutzen und Schaden aufgeklärt sein.

Einsatz in der Hausarztpraxis

- Dapagliflozin könnte für Diabetiker mit schwerer Herzinsuffizienz eine Option sein,
- es handelt sich jedoch um eine „off Label“ Behandlung, die besonders kritisch abzuwägen ist
- In der Phase-III-Studie DAPA-HF wurden nur 28% der Teilnehmer mit Insulin behandelt,

⁷ <https://www.welt.de/gesundheit/article161493922/Das-schwache-Herz-die-unterschaetzte-Volkskrankheit.html#cs-DWO-WS-Herzinsuffizienz-js-jpg.jpg>

- aus der Publikation geht nicht hervor ob diese eine Insulin-Monotherapie erhielten, wie die Herzinsuffizienz-Leitlinien empfehlen

Off Label Anwendung – wenn es keine Behandlungsalternative gibt!

Hinweis zum Off-Label-Use

ACHTUNG: Unabhängig von den Empfehlungen gilt die jeweilige Fachinformation (Indikationen, Kontraindikationen, Dosierung u. a.). Ggf. müssen die Off-Label-Use-Kriterien berücksichtigt werden:

- nachgewiesene Wirksamkeit;
- günstiges Nutzen-Risiko-Profil;
- fehlende Alternativen – Heilversuch.

Ein Off-Label-Use ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patienten sind auf den Umstand des Off-Label-Use und daraus resultierende mögliche Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.