

Wie sie kardioresnal wirken

DPP-4-Hemmer unter der Lupe

DPP-4-Hemmer senken zuverlässig den Blutzucker. Weil Antidiabetika wie DPP-4-Hemmer jedoch über sehr lange Zeit eingesetzt werden, ist es wichtig zu wissen, ob sie über die Blutzuckersenkung hinaus Einfluss auf makro- oder mikrovaskuläre Komplikationen bei Herz und Nieren nehmen. Eine Übersicht dazu gab es am EASD-Kongress.



Foto: vh
Prof. Hiddo Lambers Heerspink

Inkretinbasierte Antidiabetika inhibieren die tubuläre Natriumrückresorption und vermindern den glomerulären Druck und können sich auf eine diabetische Nephropathie positiv auswirken. DPP-4-Hemmer wie Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin könnten bei Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen (eGFR > 50) ohne Dosisanpassung verwendet werden, bei mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen (eGFR 30–50 bzw. ≥ 30) sei das nur

noch bei Linagliptin der Fall, so die Erklärung von Prof. Hiddo Lambers Heerspink, University Medical Center Groningen (NL) (1).

Studien zeigten aber, so Heerspink, dass sich die Auswirkung von DPP-4-Hemmern im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nicht signifikant unterscheidet, und ein positiver Einfluss auf die Albuminurie sei nicht konsistent aufgetreten.

In der am EASD-Kongress präsentierten CARMELINA-Studie mit Linagliptin (2, 3) gab es keine Unterschiede zwischen Studienmedikament und Placebo auf den vordefinierten renalen Endpunkt. Doch zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion von mikrovaskulären Ereignissen, die hauptsächlich gemäss Studienautoren auf einer Reduktion der Albuminurieprogression beruht. Die Studie hatte zum Ziel, die Auswirkungen von Linagliptin bei Typ-2-Diabetikern auf kardiovaskuläre und renale Ereignisse sowie auf die Herzinsuffizienz bei Typ-2-Diabetikern mit kardiovaskulären und/oder renalen Risikofaktoren zu untersuchen. Bei knapp 7000 Patienten zeigte sich nach zwei Jahren, dass Linagliptin die Rate an schweren kardiovaskulären und renalen Ereignissen im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

Kein Einfluss auf das Herz

Die multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte CARMELINA-Studie schloss Typ-2-Diabetiker mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein, für die HbA_{1c}-Senkung mit Metformin allein nicht ausreichend ist. Die meisten von ihnen hatten auch eine Nierenerkrankung. Die Teilnehmer erhielten während 2,2 Jahren zusätzlich zur Standardtherapie Linagliptin 5 mg einmal täglich oder Placebo.

Als primärer Endpunkt waren kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher Hirnschlag (3-P-

MACE) definiert. Als zweiter Endpunkt galten das Erreichen einer chronischen Nierenerkrankung im Endstadium, Tod infolge Nierenerkrankung oder ein anhaltender Abfall der eGFR um mehr als 40 Prozent, dies im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Die Standardtherapie bestand hier aus Antidiabetika, Antihypertonika und Lipidsenkern.

In der Linagliptin-Gruppe traten nach 2,2 Jahren bei 12,4 Prozent der Patienten (n = 434) kardiovaskuläre Ereignisse auf, in der Placebogruppe war der primäre Endpunkt bei 12,1 Prozent der Teilnehmer (n = 420) erreicht. Ein ähnliches Bild zeigte sich im renalen Bereich. In der Linagliptin-Gruppe erfuhr 9,4 Prozent (n = 327) eine Verschlechterung der Nierenfunktion, in der Placebogruppe waren dies 8,8 Prozent (n = 306).

«Die Studienergebnisse zeigen, dass Linagliptin bei Patienten mit kardiovaskulärer oder renaler Vorerkrankung bedenkenlos eingesetzt werden kann», erklärte Studienleiter Bernhard Zinman, Mount Sinai Hospital Toronto (CAN), am EASD-Kongress.

Weil sich in anderen Studien auch Auswirkungen von Antidiabetika auf die Herzinsuffizienz gezeigt hatten, galt als weiterer vordefinierter Endpunkt die Hospitalisation infolge Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Eine solche wurde in der Linagliptin-Gruppe bei 6 Prozent (n = 206), in der Placebogruppe etwa bei gleich vielen Teilnehmern (6,5%; n = 226) nötig. Somit hat dieser DPP-4-Hemmer auch auf die Herzinsuffizienz keinen Einfluss. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA)», «SGLT2 and DPP4 inhibitors», Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2018, 1. bis 5. Oktober in Berlin.

Referenzen:

1. Muskiet MH et al.: The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 88–103.
2. www.clinicaltrials.gov/NCT01897532.
3. Rosenstock J et al.: Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with LINAGliptin (CARMELINA®): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 39.