

## CAROLINA-Studie

# DPP-4-Hemmer gleich sicher wie Sulfonylharnstoff

**Seit der Publikation des University Group Diabetes Program (UGDP) 1970 haben Sulfonylharnstoffe den Ruf, die kardiovaskuläre Mortalität zu erhöhen. Ob dem wirklich so ist, wurde in der Vergangenheit weder bestätigt noch widerlegt. Die CAROLINA-Studie, die am diesjährigen Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD) vorgestellt wurde, konnte nun den Gegenbeweis antreten.**



Foto: vh

Prof. Julio Rosenstock

Sulfonylharnstoffe würden weltweit noch immer von 45 bis 50 Prozent aller Patienten mit Typ-2-Diabetes verwendet, erklärte Prof. Julio Rosenstock, Direktor des Dallas Diabetes and Endocrine Center, UT Southwestern Medical Center, Dallas (USA). Die Vorteile von Sulfonylharnstoffen sind bekannt: Sie verbessern die Blutzuckerkontrolle, die Erfahrung damit ist gross, und sie sind kostengünstig. Die Nachteile kennt man auch: Hypoglykämierisiko, Gewichtszunahme, limitierte glykämische Wirkung

und kardiovaskuläre Sicherheitsbedenken bei Langzeitverwendung. Letztere entstanden aufgrund der UGDP-Studie aus dem Jahr 1970 (1), in der bei sehr kleiner Ereigniszahl eine statistisch signifikante kardiovaskuläre Mortalitätserhöhung von Tolbutamid (n = 26) versus Plazebo (n = 10) festgestellt wurde. Seit dieser Publikation trugen alle Sulfonylharnstoffe, die in den USA auf den Markt kamen, eine Warnung betreffend einer potenziellen Risikoerhöhung der kardiovaskulären Mortalität. Seither hätten viele Studien mit unterschiedlichen Sulfonylharnstoffen dazu widersprüchliche Ergebnisse erzielt, und der Verdacht halte sich hartnäckig, so Rosenstock. Denn die Fragestellung wurde bis dahin nie explizit untersucht, was sich nun mit der CAROLINA-Studie geändert hat. Diese untersuchte die Wirksamkeit und die kardiovaskuläre Sicherheit des DPP-4-Hemmers Linagliptin versus den Sulfonylharnstoff Glimperid.

### Linagliptin ist kardiovaskulär neutral

Von Linagliptin ist mittlerweile erwiesen, dass es kardiovaskulär neutral ist, auch bezüglich Herzinsuffizienz, das Risiko für Ereignisse also weder erhöht noch senkt. Das zeigte die CARMELINA-Studie (2, 3). Damit dient Linagliptin in der CAROLINA-Studie als kardiovaskulär neutrale Referenz.

An der Studie nahmen 6033 Patienten mit Typ-2-Diabetes teil. Sie wiesen einen durchschnittlichen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7,2 Prozent auf, litten durchschnittlich 6,3 Jahre an Typ-2-Diabetes und hatten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Dieses war definiert durch eine atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankung, multiple kardiovaskuläre Risiko-

faktoren, Alter mindestens 70 Jahre und eine Evidenz für mikrovaskuläre Komplikationen.

Die Teilnehmer erhielten doppelblind randomisiert Linagliptin 5 mg/1 × pro Tag versus Glimperid 1 bis 4 mg 1 × pro Tag zusätzlich zur Standardtherapie. Als primärer Endpunkt war die Dauer bis zum erstmaligen Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Hirnschlag definiert.

Nach 6,3 Jahren Follow-up zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Linagliptin und Glimperid bezüglich Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen. Der primäre Endpunkt war in der Linagliptin-Gruppe bei 11,8 Prozent der Teilnehmer und in der Glimperid-Gruppe bei 12 Prozent eingetreten (Hazard Ratio [HR]: 0,98; 85%-Konfidenzintervall [KI]: 0,84–1,14; p = 0,001 für Nichtunterlegenheit). Die HR für kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Mortalität betrug 1,00.

Zu Nebenwirkungen kam es in beiden Gruppen ähnlich häufig (93,4 vs. 94,9%). Die Pankreatitisrate war in beiden Gruppen mit 0,5 Prozent (n = 15) gleich hoch, Hypoglykämien traten unter Linagliptin seltener auf (10,6 vs. 37,7%). Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ist die blutzuckersenkende Therapie mit dem DPP-4-Hemmer Linagliptin demnach ebenso sicher wie eine Therapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid.

Diese Studie liefere zudem ein klares und überzeugendes Resultat, um die jahrzehntelange Kontroverse um ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko des Sulfonylharnstoffs Glimperid ad Acta legen und das Stigma überwinden zu können, so Studienleiter Rosenstock abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Results and implications of CAROLINA (CARDiOvascular Safety of LINAgliptin) comparing linagliptin vs glimepiride», Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2019, 16. bis 20. September in Barcelona.

## Referenzen:

1. Meinert C et al.: A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19: 789–830.
2. Rosenstock J et al.: Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 69–79.
3. McGuire DK et al.: Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 2019; 139: 351–361.
4. Rosenstock J et al.: Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019 Sep 19; Epub ahead of print.