

Ergebnisbericht:

Sponsor: Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig, vertreten durch den Rektor

Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. med. G. Schuler, Klinik für Innere Medizin/Kardiologie, Herzzentrum Leipzig GmbH, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig

Arzneimittel/Medizinprodukte: Glucophage® 850 mg (Zul.-Nr. 6373818.00.00) und Januvia® 100mg (EU/1/07/383/013-018)

Wirkstoffe: Metformin (als Metforminhydrochlorid) und Sitagliptin

Titel der Studie: Chronic inflammatory activation in fat tissue: an atherogenic factor in severe coronary artery disease (Prüfplan 0816-2007, Amendment 2 vom 30.11.2007).

Prüfer: Prof. Dr. med. G. Schuler, Klinik für Innere Medizin/Kardiologie, Herzzentrum Leipzig GmbH, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig

Prof. Dr. med. A. Linke, Klinik für Innere Medizin/Kardiologie, Herzzentrum Leipzig GmbH, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig

Studienzentrum: Herzzentrum Leipzig GmbH (Universität Leipzig), Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig

Publikation: bisher keine Publikation erfolgt

Studienzeitraum (Jahre): 5

Datum der ersten Patientenrandomisierung: 27.08.2007

Abschluss der Studie durch den letzten randomisierten Patienten: 03.05.2011

Datum des vorzeitigen Studienabbruchs: 27.07.2012

Die Studie wurde am 27.07.2012 vorzeitig beendet. Grundlage der Entscheidung war eine zu geringe Patientenrekrutierungsrate. Trotz intensiver „Screeningmaßnahmen“ konnte aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht die gewünschte Anzahl an Probanden rekrutiert/randomisiert werden.

Phase: Phase III-Studie

Studieninhalt und Studienziel:

Die geplante klinische Studie geht von folgenden Hypothesen aus:

- 1) Das Zytokin-Expressionsprofil im subcutanen Fettgewebe korreliert mit einer gestörten Endothelfunktion bei Patienten mit Adipositas.
- 2) Es gibt Unterschiede in grundlegenden physiologischen Eigenschaften sowie der Gen- und Proteinexpression von Adipozyten in Abhängigkeit vom Grad der Adipositas, die sich durch körperliches Training und Medikamente, die die Insulinsensitivität modulieren, beeinflussen lassen. Die interventionsbedingte (Training bzw. medikamentöse Therapie) Veränderung des Gen- und Proteinexpressionsprofils von Adipozyten zieht einer Verbesserung der Endothelfunktion der Koronargefäße als auch peripherer Gefäße nach sich.
- 3) Es lassen sich auf adipozytärer Ebene (subcutan) frühe molekulare Risikoparameter der Adipositas-assoziierten Atherosklerose identifizieren.
- 4) Ausblick: Diese identifizierten Parameter könnten in vitro in Kokulturen von Adipozyten und Endothelzellen funktionell charakterisiert werden.

Basierend auf den o.g. Hypothesen sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- 1) Führen Sport und medikamentöse Verbesserung der Insulinsensitivität bzw. Glukosehomöostase (Metformin und Sitagliptin) zu einer Veränderung von atherogenen oder protektiven Adipokin-Plasmakonzentrationen? Dabei sollen die Serumkonzentrationen von Adiponektin, IL-6, $\text{TNF}\alpha$, PAI-1, Angiotensin, Endothelin, ssCrP und anderer vor und nach Intervention in Relation zu Veränderungen im Fettgewebe als auch in Relation zu Adaptation der koronaren und peripheren Endothelfunktion analysiert werden. Parallel soll geklärt werden, ob in Voruntersuchungen identifizierte neue Kandidatenmoleküle für den Zusammenhang zwischen viszeraler Adipositas und Risiko einer koronaren Herzkrankheit (KHK) durch die Interventionen beeinflusst werden können.
- 2) Gibt es weitere Moleküle, die bisher nicht als atherogene/ protektive Adipokine identifiziert wurden, deren Plasmakonzentration bei Adipositas und KHK verändert

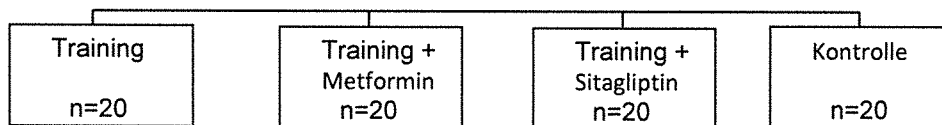
sind und die von den Interventionen beeinflusst werden können? Dazu sollen über die Untersuchung der unter 1) genannten Kandidatenmoleküle hinausgehend kombinierte Nano-HPLC- Proteomics- Untersuchungen des Plasmas vor und nach Intervention durchgeführt werden, um ein umfassenderes Bild von den Veränderungen zu erhalten und um neue atherogene Adipokine identifizieren zu können.

- 3) Welche Veränderungen der adipozytären Genexpression korrelieren mit den klinischen Veränderungen (Verbesserung der Insulinsensitivität und Endothelfunktion) und entsprechenden Veränderungen im Plasmaproteinmuster?

Methodik: prospektiv randomisierte Studie, monozentrisch

Patienten mit operationspflichtiger koronarer Herzkrankheit
und gestörter Glukosetoleranz

Beginn: Klinische Charakterisierung, Blutentnahme, Fettbiopsie, Endothelfunktionsmessung, Ergospirometrie



4 Wochen ± 5 Tage: Klinische Charakterisierung, Blutentnahme, Fettbiopsie, Endothelfunktionsmessung, Ergospirometrie

Anzahl der Patienten:

Geplant:

- Gruppe A: Tägliches körperliches Training (n=20)
Gruppe B: Tägliches körperliches Training + Glucophage® 2x tgl. 850mg (n=20)
Gruppe C: Tägliches körperliches Training + Januvia® 1x tgl. 100mg (n=20)
Gruppe D: Betreuung durch den Hausarzt ('usual care'); (n=20)

Randomisiert:

- Gruppe A: Tägliches körperliches Training (n=20)
Gruppe B: Tägliches körperliches Training + Glucophage® 2x tgl. 850mg (n=0)
Gruppe C: Tägliches körperliches Training + Januvia® 1x tgl. 100mg (n=0)
Gruppe D: Betreuung durch den Hausarzt ('usual care'); (n=20)

Diagnosen und Einschlusskriterien:

- Koronare Herzkrankheit mit Indikation zur chirurgischen Reaskularisierung
- Gestörte Glukosetoleranz (oraler Glukosetoleranztest: 2h-Glukose > 7.8 und <11.1 mmol/l) oder gestörte Nüchtern-Plasmaglukose (>6.0 und < 7.0 mmol/l) bei normalem HbA1c (<6.0%)
- männliche Patienten, Alter 35-75 Jahre
- Übergewicht/Adipositas (Body-Mass-Index über 26 kg/m²)

Prüfpräparate:

1. Metformin (als Metforminhydrochlorid), 662,9 mg, Filmtablette (Glucophage® 850 mg, Zul.-Nr.: 6373818.00.00), orale Verabreichungsform
2. Sitagliptin 100 mg, Filmtablette, (Januvia® 100 mg EU/1/07/383/013-018), orale Verabreichungsform

Dauer der Therapie: 4 Wochen± 5 Tage

Therapiegruppen:

Trainingsgruppe (Gruppe A): Patienten der Trainingsgruppe erhielten ihre Standardmedikation zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit und individueller Begleiterkrankungen und wurden unter stationären Bedingungen über 4 Wochen trainiert. Die Patienten absolvierten unter Überwachung durch einen Arzt 4 Trainingseinheiten pro Tag auf einem Fahrradergometer sowie 2 Einheiten auf einem Ruderergometer. Die Belastungsintensität wurde mit 75% der bei maximaler, symptom-limitierter Belastung erzielten Herzfrequenz, deutlich unterhalb der individuellen Angina pectoris Schwelle adjustiert werden.

Glucophage® + Training (Gruppe B): Die Patienten erhalten neben ihrer Standardmedikation zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit und individueller Begleiterkrankungen 2x täglich Glucophage 850mg oral. Das körperliche Training erfolgte wie oben beschrieben.

Januvia® + Training (Gruppe C): Die Patienten erhalten neben ihrer Standardmedikation zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit und individueller Begleiterkrankungen täglich 100mg Sitagliptin oral. Das körperliche Training erfolgte wie oben beschrieben.

Kontrolle (Gruppe D): Die Patienten erhielten ihre Standardmedikation zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit und individueller Begleiterkrankungen.

Bewertungskriterien - Wirksamkeit und Sicherheit:

Stoppkriterien:

- Auftreten einer signifikanten Hypoglykämie, das heißt jeder Blutzuckerwert unter 2,22 mmol/l unabhängig davon, ob Symptome auftreten oder nicht bzw. Blutzuckerwerte zwischen 2,22 - 2,78 mmol/l mit klinischer Symptomatik.
- Auftreten von Nebenwirkungen (gemäß den bestehenden Fachinformationen: Glucophage® 500mg/-850mg/-1000mg, Stand August 2006; Januvia® 100mg Filmtabletten, März 2007), die mit der Einnahme der Studienmedikation in Zusammenhang stehen und eine Beendigung der Therapie erfordern.

Zusammenfassung / Schlussfolgerung:

Insgesamt wurden 29 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein Patient (Studiennummer 26) hat nach Randomisation sein Einverständnis zur Studienteilnahme widerrufen, ohne Zusammenhang zu einem unerwünschten Ereignis. Alle anderen Patienten haben die Studie gemäß Studienprotokoll abgeschlossen. Die Studie wurde am 27.07.2012 vorzeitig beendet. Grundlage der Entscheidung war eine zu geringe Patientenrekrutierungsrate. Trotz intensiver „Screeningmaßnahmen“ konnte aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht die gewünschte Anzahl an Probanden rekrutiert/randomisiert werden.

In die Studienarme mit Medikation (Studienarm 2: „Training + Glucophage®“, Studienarm 3: „Training + Januvia®“) wurde kein Patient eingeschlossen. Daher sind im Verlauf der Studie keine Verdachtsfälle einer schwerwiegenden unerwarteten Arzneimittelnebenwirkung (SUSARs) aufgetreten und es kann keine Angabe über die Effektivität sowie Sicherheit der Prüfpräparate bei Patienten mit operationspflichtiger KHK und gestörter Glukosetoleranz getroffen werden. Weiterhin kann keine Aussage über den Einfluss einer zusätzlichen medikamentösen Verbesserung der Insulinsensitivität bzw. Glukosehomöostase (durch Glucophage® bzw. Januvia®) auf die oben genannten Fragestellungen getroffen werden.

Datum:

27.07.2013