

**Sponsor:**  
RWTH Aachen – CTC-A  
**LKP/Prüfer:**  
*Univ.-Prof. Dr. med.*  
*Nikolaus Marx*  
*Medizinische Klinik I*

Linagliptin as a modulator of vascular inflammation in  
patients with type 2 diabetes mellitus

**EudraCT-Nr:**  
**2012-003859-12**  
**CTC-A-Nr.: 12-027**

## **Ergebnisbericht gemäß § 42b AMG**

**Version 01, 28.10.2015**

### **Linagliptin as a modulator of vascular inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus**

Bizentrische, binationale, prospektive, Placebo-kontrollierte, doppelblinde,  
randomisierte, zweiarmige Phase III Studie

**Eudra-CT Nummer: 2012-003859-12**

**Vorlage-Nummer: 4039008**

**Kurztitel: Lina-Plaque**

#### **Sponsor der klinischen Prüfung:**

RUVTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan  
der Medizinischen Fakultät Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Stefan Uhlig

#### **Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer:**

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx  
Direktor der Medizinischen Klinik I, Uniklinik RWTH Aachen

#### **Autor des Abschlussberichtes:**

CTC-A, Uniklinik RWTH Aachen,  
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,  
Tel.: 0241/80 , Fax: 0241/80 33 80092

**Sponsor:**  
RWTH Aachen – CTC-A  
**LKP/Prüfer:**  
Univ.-Prof. Dr. med.  
Nikolaus Marx  
Medizinische Klinik I

Linagliptin as a modulator of vascular inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus

**EudraCT-Nr:**  
2012-003859-12  
**CTC-A-Nr.:** 12-027

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsnamen des Arzneimittels</b>	Trajenta® 5 mg Filmtabletten
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Linagliptin
<b>Titel der Studie</b>	Linagliptin as a modulator of vascular inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus Kurztitel: Lina-Plaque Prüfplanversion: Version 01.5, 07. Oktober 2014 inkl. folgender essentiellen Änderungen: Substantielles Amendment 01: Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien, Aushändigung eines Blutzucker Messgerätes sowie Blutzuckertagebuchs
<b>Prüfer der klinischen Prüfung</b>	Name: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx Institut: Medizinische Klinik I, Uniklinik RWTH Aachen Adresse: Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89301 Fax. 0241 / 80 82545 Email: nmarx@ukaachen.de
<b>Studienzentrum:</b>	Uniklinik RWTH Aachen Medizinische Klinik I Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen  University Hospital Maastricht Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM) Universiteitssingel 50, 6229 ER Maastricht, Niederlande
<b>Publikationen</b>	-
<b>Studienzeitraum</b>	First-Patient-In: 04.11.2014 Last-Patient-Out: 03.08.2015 Die Studiendauer beträgt pro Patient: 6 Monate

**Sponsor:**  
RWTH Aachen – CTC-A  
**LKP/Prüfer:**  
Univ.-Prof. Dr. med.  
Nikolaus Marx  
Medizinische Klinik I

Linagliptin as a modulator of vascular inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus

**EudraCT-Nr:**  
2012-003859-12  
**CTC-A-Nr.:** 12-027

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsnamen des Arzneimittels</b>	Trajenta® 5 mg Filmtabletten
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Linagliptin
	Die klinische Prüfung wurde am 14.09.2015 vorzeitig abgebrochen.  Bedauerlicherweise haben das eingereichte substantielle Amendment als auch die Einführung einer Aufwandsentschädigung und die Erstellung von Flyer keine Veränderung der Rekrutierungsproblematik bewirkt. Ferner ist der Versuch weitere Kliniken zu involvieren aufgrund des sehr schwer zu findenden Patientenkollektives gescheitert. Unter den gegebenen Bedingungen hätte sich die Rekrutierungs- und somit die Studienlaufzeit um ein vielfaches verlängert und die Aktualität der zu untersuchenden Studien-Hypothese wäre nicht ausreichend gegeben gewesen.
<b>Art des Vorhabens</b>	Klinische Prüfung nach dem AMG; Phase III-Studie
<b>Studienziele</b>	Die Zielkriterien sind die Evaluierung der Wirkung von Linagliptin 5 mg versus Placebo auf die Entstehung von Entzündungen der Halsschlagader mit Hilfe einer FDG-PET bei Patienten mit Diabetes mellitus.
<b>Primärer Zielparameter</b>	Untersuchung der Linagliptin-Wirkung auf die Entstehung von Entzündungen der Halsschlagader mit Hilfe einer FDG-PET bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zur Einnahme eines Placebos.
<b>Sekundäre Zielparameter</b>	Untersuchung des Effekts von Linagliptin vs. Placebo auf das Wandvolumen der Halsschlagader mit einem MRT Scan und zusätzlichen Bestimmung von Biomarkern für Gefäßentzündungen.  Untersuchung der Wirkung von Linagliptin vs. Placebo auf die Entstehung von Entzündungen im Bauchfettgewebe. Die Untersuchung erfolgt mit einer FDG-PET und einer zusätzlichen Fettgewebsbiopsie im unteren Bauchraum.
<b>Studiendesign</b>	Bizentrische, binationale, prospektive, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte, zweiarmige interventionelle

**Sponsor:**  
RWTH Aachen – CTC-A  
**LKP/Prüfer:**  
Univ.-Prof. Dr. med.  
Nikolaus Marx  
Medizinische Klinik I

Linagliptin as a modulator of vascular inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus

**EudraCT-Nr:**  
2012-003859-12  
**CTC-A-Nr.: 12-027**

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsnamen des Arzneimittels</b>	Trajenta® 5 mg Filmtabletten
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Linagliptin
	Pilotstudie
<b>Prüfmedikation / Behandlungsstrategie</b>	Handelsname: Trajenta® 5 mg Filmtabletten Wirksubstanz: Linagliptin Anwendungsgebiet: Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert. Trajenta® kann sowohl als Monotherapie als auch Kombinationstherapie verwendet werden. Chargen-Nr.: 0271401
<b>Behandlung/Intervention</b>	Die Patienten werden nach dem Zufallsprinzip der Behandlungs- oder der Placebogruppe zugeordnet. Die Patienten nehmen entsprechend der Randomisierung über einen Zeitraum von 6 Monaten einmal täglich 5 mg Linagliptin oder Placebo ein. In Rahmen der Screening-Visite wird eine PET-CT Untersuchung durchgeführt, mit der die Durchblutung der Halsschlagader und deren entzündliche Aktivität untersucht und das fünfte Einschlusskriterium überprüft wird. Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllen, werden nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe zugeordnet. Nach 6 Monate findet eine vergleichende PET-CT Untersuchung statt. In der Zwischenzeit finden noch zwei weitere Visiten statt, in denen der allgemeine Gesundheitszustand als auch der Blutzuckerregulation überprüft wird.
<b>Vergleichsbedingung/ Medikation</b>	Placebo
<b>Gesamtzahl Patienten</b>	Fallzahl: 60 Patienten gescreente Diabetiker-Patienten: ca. 3200 Eingeschlossene Patienten: 4 Patienten, Randomisierte Patienten: 2 Patienten Drop-outs:

**Sponsor:**  
RWTH Aachen – CTC-A  
**LKP/Prüfer:**  
Univ.-Prof. Dr. med.  
Nikolaus Marx  
Medizinische Klinik I

Linagliptin as a modulator of vascular inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus

**EudraCT-Nr:**  
2012-003859-12  
**CTC-A-Nr.:** 12-027

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsnamen des Arzneimittels</b>	Trajenta® 5 mg Filmtabletten
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Linagliptin
	1 Patient hat seine Studienteilnahme bereits vor der Screening PET-CT Untersuchung und ein weiterer Patient vor der Abschlussuntersuchung nach 6 Monaten wieder zurückgezogen. Nur ein Patient hat zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bereits seine Studienteilnahme gemäß Protokoll beendet.
<b>Studienpopulation</b>	Patienten mit Typ2 Diabetes mellitus
<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- älter als 50 Jahre</li> <li>- Diabetes mellitus Type 2</li> <li>- HbA1c &gt; 7 %</li> <li>- Erkrankungen der Herzkranzgefäße oder der Halsschlagadern</li> <li>- stabile cholesterinsenkende Medikation seit mindestens 3 Monaten</li> <li>- stabile antidiabetische Medikation seit zumindest 6 Wochen, die eine maximal tolerierte Metformindosis enthält (es sei denn es besteht eine Metformin-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen das Medikament)</li> <li>- Indikation für eine zusätzliche anti-diabetische Medikation nach Einschätzung des Prüfarztes</li> <li>- schriftliche Einwilligung für die Teilnahme an der Studie</li> <li>- 18F-FDG-Aufnahme mit einem Signal- Rauschverhältnis von <math>\geq 1.8</math> (dieses Einschlusskriterium wird in der PET-CT Untersuchung überprüft)</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes mellitus Typ 1</li> <li>- Einnahme eines DPP-4 Inhibitors oder GLP-1 Agonisten</li> <li>- Lebererkrankungen (ALT oder AST &gt; 3-fach erhöht) oder bekannte Leberzirrhose</li> <li>- Patienten, bei denen die geplanten, bildgebenden Untersuchungen nicht durchgeführt werden können (Schrittmacher, Platzangst)</li> <li>- Schrittmacher / ICD / Metallclip in der Nähe von Blutgefäßen,</li> </ul>

**Sponsor:**  
RWTH Aachen – CTC-A  
**LKP/Prüfer:**  
Univ.-Prof. Dr. med.  
Nikolaus Marx  
Medizinische Klinik I

Linagliptin as a modulator of vascular inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus

**EudraCT-Nr:**  
2012-003859-12  
**CTC-A-Nr.:** 12-027

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsnamen des Arzneimittels</b>	Trajenta® 5 mg Filmtabletten
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Linagliptin
	<p>die zum Gehirn führen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- unkontrollierte Schilddrüsenerkrankung</li> <li>- alle aktiven bösartigen Erkrankungen mit der Ausnahme von Basaliomen</li> <li>- chronische Entzündungskrankheiten (z.B. Rheuma, Gicht)</li> <li>- andere Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes in Verbindung mit der Studienmedikation zu einem Gesundheitsrisiko führen könnte.</li> <li>- regelmäßige Einnahme von NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika) oder Kortison</li> <li>- HbA1c &gt; 10%</li> <li>- Patienten, die in der Vergangenheit bereits einmal eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse hatten</li> <li>- kürzliches (&lt; 6 Wochen), medizinisch relevantes Ereignis der Herzkranz- und gehirnversorgenden Gefäße</li> <li>- Notwendigkeit eine Intervention der Koronargefäße oder der Halsschlagadern in den nächsten 6 Monaten</li> <li>- Schwangerschaft, stillende Frau</li> <li>- wenn Sie innerhalb der letzten dreißig Tage ein anderes Studienmedikament erhalten und eingenommen haben, können Sie leider nicht an dieser Studie teilnehmen</li> <li>- nicht gewillt oder nicht in der Lage sind, die Anweisungen des Studienpersonals zu verstehen sowie ihnen Folge zu leisten</li> <li>- einwilligungsunfähig sind und / oder nicht in der Lage sind Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie zu verstehen und ihre Einwilligung schriftlich abzugeben</li> </ul>
<b><u>Darstellung der Sicherheit</u></b>	<p>Mit Hilfe von Patiententagebüchern und einem Blutzuckermessgerät wurde die Stabilität des Blutzuckerwertes überprüft.</p> <p>Inzidenz von AEs und SAEs</p>

**Sponsor:**  
RWTH Aachen – CTC-A  
**LKP/Prüfer:**  
Univ.-Prof. Dr. med.  
Nikolaus Marx  
Medizinische Klinik I

Linagliptin as a modulator of vascular inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus

**EudraCT-Nr:**  
2012-003859-12  
**CTC-A-Nr.:** 12-027

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsnamen des Arzneimittels</b>	Trajenta® 5 mg Filmtabletten
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Linagliptin
<b><u>Darstellung</u></b> <b>Wirksamkeit</b>	Bei den Patienten wurde initial und nach 6 Monaten mit Hilfe einer PET-CT Untersuchung untersucht, ob Linagliptin einen Einfluss auf die Durchblutung der Halsschlagader und deren entzündliche Aktivität.
<b>Statistische Methoden:</b>	Alle erhobenen Parameter sollten deskriptiv ausgewertet werden.

## **ZUSAMMENFASSUNG:**

### **SICHERHEIT:**

Bei den insgesamt 4 eingeschlossenen Patienten, von denen nur zwei randomisiert wurden und nur ein Patient die Studie gemäß Protokoll beendet hat, traten keinerlei (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse auf. Folglich wurden auch keine schwerwiegenden Nebenwirkungsreaktionen (SUSARs) im Rahmen der Studie beobachtet.

Alle aufgeführten, aus der Studie ausgeschiedenen Patienten sind nicht im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis (oder SAE) ausgeschieden.

### **WIRKSAMKEIT:**

Die vorliegende Studie war darauf ausgerichtet, die Wirkung von Linagliptin auf die Entstehung von Entzündungen der Halsschlagader mit Hilfe einer FDG-PET bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zur Einnahme eines Placebos zu untersuchen. Dies erfolgte unter der Hypothese, dass Linagliptin Entzündungen der Halsschlagader vorbeugen kann. Leider gelang es trotz intensiver Bemühungen nicht ausreichend Patienten für die Studie zu rekrutieren, sodass wir diese frühzeitig abbrechen mussten. Eine Beantwortung der Fragestellung war auf Grund der geringen Patientenzahl nicht möglich.

### **SCHLUSSFOLGERUNG:**

Aufgrund der verzögerten BfS-Genehmigung konnte mit der Patientenrekrutierung leider erst wesentlich später begonnen werden, als eingangs geplant. Inzwischen ist die Einnahme von DPP-4 Inhibitoren weit verbreitet und die Rekrutierung geeigneter Patienten äußerst schwierig. Die prophylaktische Wirkung von Linagliptin auf das Wandvolumen der Halsschlagader, als auch auf die Entstehung von Entzündungen in der Halsschlagader und im Bauchfettgewebe bleibt eine

**Sponsor:**  
RWTH Aachen – CTC-A  
**LKP/Prüfer:**  
*Univ.-Prof. Dr. med.*  
*Nikolaus Marx*  
*Medizinische Klinik I*

Linagliptin as a modulator of vascular inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus

**EudraCT-Nr:**  
**2012-003859-12**  
**CTC-A-Nr.: 12-027**

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsnamen des Arzneimittels</b>	Trajenta® 5 mg Filtabletten
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Linagliptin
relevante Fragestellung, die wir mit diesem Studienvorhaben nicht beantworten konnten. Eine vergleichbare zukünftige Studie ist nur in einem multizentrischen Design und einer engen Zusammenarbeit mit niedergelassenen Kardiologen zu realisieren.	