

Dulaglutid: wirksame und verträgliche Therapieoption bei Typ-2-Diabetes

Ergebnisse des AWARD-Studienprogramms

Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid wurden in sechs abgeschlossenen Phase-III-Studien im AWARD-Programm untersucht. Ein Review kommt zu dem Ergebnis, dass Dulaglutid zur Behandlung des Typ-2-Diabetes wirksam und verträglich ist.

Diabetes/Metabolism Research and Reviews

Für 2030 schätzt die World Health Organization (WHO) die Zahl der Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 auf mehr als 300 Millionen. Charakteristisch ist ein fortschreitender Verlust der Betazellfunktion des Pankreas. Insulinresistenz und Insulinsekretionsdefekte führen zu einer chronischen Hyperglykämie. Hierdurch entwickelt sich eine Mikroangiopathie und verursacht Glomerulosklerose, Retinopathie und Nephropathie. Die Makroangiopathie führt zu Herzinfarkt und Schlaganfall.

Dulaglutid (Trulicity®) ist als einer der neuesten GLP-(«glucagon-like peptide»)-1-Rezeptor-Agonisten für die einmal wöchentliche Injektion zur Therapie des Typ-2-Diabetes zugelassen. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dulaglutid wurden in sechs nunmehr abgeschlossenen Phase-III-Studien im AWARD-Programm untersucht.

Studiendesign und -ziel

Ziel der Übersichtsarbeit war es, die Ergebnisse dieser Studien zusammenzufassen. Bei mehr als 5000 Typ-2-Diabetikern wurde Dulaglutid mit verschiedenen Standardme-

dikationen verglichen: in Monotherapie mit Metformin (AWARD 3), als Zweifachkombination zusätzlich zu Metformin mit Sitagliptin und Liraglutid (AWARD 5 und 6) und als Dreifachkombination zusätzlich zu Metformin/Pioglitazon mit Exenatid (AWARD 1) sowie zusätzlich zu Metformin/Sulfonylharnstoff mit Insulin glargin (AWARD 2). Die Behandlungszeiträume erstreckten sich über 26 bis hin zu 104 Wochen. In das Studienprogramm aufgenommen wurden Typ-2-Diabetiker, welche mindestens 18 Jahre alt waren. Die HbA_{1c}-Werte reichten von 6,6 bis 11,0 Prozent (47,5–96,7 mmol/mol); der Body-Mass-Index (BMI) lag bei ≤ 45 kg/m². Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war jeweils die Änderung des HbA_{1c}-Wertes. Zu den sekundären Endpunkten zählten Änderungen des Körpergewichts oder des Nüchternblutzuckerspiegels.

Untersucht wurden zudem die gastrointestinale Verträglichkeit, immunologische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hypoglykämien und Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System, die Schilddrüse und das Pankreas.

Studienergebnisse

Dulaglutid zeigte sich in der höheren zugelassenen Dosierung (1,5 mg/Woche) in 5 der 6 Studien den jeweiligen Vergleichssubstanzen (Exenatid, Insulin glargin, Metformin und Sitagliptin) überlegen. So erreichte ein größerer Anteil von Patienten unter Einnahme von Dulaglutid einen HbA_{1c}-Wert von $< 7,0$ Prozent (53,0 mmol/mol) sowie von $\leq 6,5$ Prozent (47,5 mmol/mol). Gegenüber Liraglutid erwies sich Dulaglutid als nicht unterlegen: In AWARD 6 verringerten 1,5 mg Dulaglutid gegenüber 1,8 mg Liraglutid den HbA_{1c}-Wert in 26 Wochen um durchschnittlich 1,42 Prozent versus 1,36 Prozent.

Wie bei anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten ging die Behandlung mit Dulaglutid mit einer Gewichtsabnahme oder zumindest einem Rückgang einer Gewichtszunahme

einher. In der AWARD-3-Studie war die Gewichtsabnahme bei Einnahme von 1,5 mg Dulaglutid oder bei Einnahme von Metformin ähnlich. Im Vergleich zu Sitagliptin war der Gewichtsrückgang unter der Therapie mit 1,5 mg Dulaglutid signifikant grösser.

Zudem war die Häufigkeit von Hypoglykämien niedrig, wenn Dulaglutid allein oder gemeinsam mit Substanzen eingesetzt wurde, welche nicht die Insulinsekretion verstärken. Es gab 15 Todesfälle in den sechs Phase-III-Studien (4 unter der Therapie mit 1,5 mg Dulaglutid, 3 unter Behandlung mit 0,75 mg Dulaglutid, 5 unter Insulin-glargin-Therapie und 3 unter Sitagliptinbehandlung); die Mehrzahl beruhte auf kardiovaskulären Ereignissen. Die Inzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse war zumeist unter der Therapie mit Dulaglutid ähnlich wie unter der Behandlung mit anderen Antidiabetika. In der AWARD-4-Studie war die Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse jedoch unter Dulaglutid 1,5 mg signifikant geringer als unter der Behandlung mit Insulin glargin.

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden. Hierzu zählten Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Die Häufigkeit einer Antikörperbildung gegen Dulaglutid betrug 1 bis 2,8 Prozent. Selten traten Reaktionen an der Injektionsstelle auf.

Diskussion

Die Daten zeigen, dass Dulaglutid effektiv den HbA_{1c}-Wert senkt und ähnlich wirksam ist wie Liraglutid. Es fehlen jedoch Daten, welche den Vergleich von Dulaglutid mit Basalinsulin oder SGLT-(«sodium-dependent glucose transporter»)-2-Hemmern ermöglichen. Auch wurden keine Patienten in die Untersuchungen aufgenommen, die unter schweren kardiovaskulären Erkrankungen litten. Obwohl Dulaglutid den Calcitoninspiegel im Serum nicht anhebt, ist es bei Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom kontraindiziert.

Fazit: Wie die Autoren feststellen, stellt Dulaglutid eine effektive Behandlungsoption des Typ-2-Diabetes dar und zeichnet sich durch gute Verträglichkeit und Sicherheit aus. ❖

Claudia Borchard-Tuch

Quelle: Jendle J et al.: Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev* 2016, 32(8): 776–790.

Interessentlage: Die Autoren der referierten Übersichtsarbeit geben an, vielfältige finanzielle Beziehungen zu diversen Pharmafirmen zu haben. Die zugrunde liegenden Studien mit Dulaglutid wurden von Eli Lilly unterstützt.

Merksätze

- ❖ Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dulaglutid wurden in sechs nunmehr abgeschlossenen Phase-III-Studien im AWARD-Programm untersucht.
- ❖ Dulaglutid zeigte sich in der höheren zugelassenen Dosierung (1,5 mg/Woche) in fünf der sechs Studien den jeweiligen Vergleichssubstanzen (Exenatid, Insulin glargin, Metformin und Sitagliptin) überlegen. Gegenüber Liraglutid erwies sich Dulaglutid als nicht unterlegen.
- ❖ Wie bei anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten waren unter Dulaglutid Erbrechen, Übelkeit und Diarrhö die häufigsten Nebenwirkungen.