

Jahrgang 37

Nummer 11/2015

Dulaglutid (E. Gysling)	41
Das dritte in der Schweiz erhältliche Inkretinmimetikum muss nur einmal wöchentlich verabreicht werden. Als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika kann es das HbA1c signifikant senken. Weil seine Auswirkungen auf «echte» klinische Endpunkte unbekannt sind und noch zu wenig Erfahrung bezüglich möglicher Nebenwirkungen vorliegt, wird es besser vermieden.	
Insulin-Degludec/Liraglutid-Kombination (E. Gysling)	43
Eine fixe Kombination eines langwirkenden Insulins mit einem Inkretinmimetikum, die noch verhältnismässig wenig dokumentiert ist. Deshalb und weil noch für keine der beiden Komponenten nachgewiesen ist, dass sie sich auf klinisch relevante Endpunkte vorteilhaft auswirkt, hat das Mittel keinen wirklich sinnvollen Platz in der Diabetesbehandlung.	
Vier neue Texte online	44

Synopsis

Dulaglutid

E. Gysling

Dulaglutid (Trulicity®) ist das dritte Inkretinmimetikum, das in der Schweiz zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zur Verfügung steht.

Chemie/Pharmakologie

Die sogen. Inkretinmimetika binden sich an die Rezeptoren des «glucagon-like peptide 1» (GLP-1) und werden deshalb auch als *GLP-1-Rezeptoragonisten* bezeichnet. Dulaglutid ist ein acyliertes Derivat von GLP-1 mit einer minimalen Modifikation der Aminosäuresequenz. Es bindet sich an die Betazellen des Pankreas, was eine erhöhte Insulinsekretion und niedrigere Glukagonspiegel zur Folge hat. Weitere Wirkungen sind eine Verlangsamung der Magenentleerung und ein erhöhtes Sättigungsgefühl. In der Schweiz waren bisher die Inkretinmimetika Exenatid (Byetta®, auch als Retardpräparat = Bydureon®) und Liraglutid (Victoza®, auch in Kombination mit Insulin-Degludec = Xultophy®) erhältlich; auch Albiglutid (Eperzan®) ist zugelassen, aber bisher noch nicht im Handel.

Pharmakokinetik

Etwa 48 Stunden nach subkutaner Injektion von Liraglutid werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Das Präparat wird einmal wöchentlich verabreicht. Da die terminale Plasmahalbwertszeit etwa 5 Tage beträgt, ist nach 3 bis 4 Wochen ein Fließgleichgewicht der Plasmaspiegel erreicht. Der Metabolismus von Liraglutid ist nicht genau bekannt; das Polypeptid wird wahrscheinlich in kleine Peptide und Aminosäuren ge-

spalten und so inaktiviert. Bei reduzierter Leberfunktion werden geringere Liraglutid-Spiegel erreicht; eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinflusst die Kinetik dagegen kaum.

Klinische Studien

Dulaglutid ist in mehreren Studien (insbesondere in einem umfangreichen Studienprogramm, «AWARD») bei mehr als 7'000 Personen mit verschiedenen anderen antidiabetischen Therapien (auch mit Placebo) verglichen worden. In diese Studien wurden Erwachsene mit einem Typ-2-Diabetes aufgenommen, deren vorherige Behandlung (meistens orale Antidiabetika, teilweise ein kurzwirkendes Insulin oder nur Diät) mit mittleren HbA1c-Werten um 8% als ungenügend angesehen wurde.

Als *Monotherapie* wurde Dulaglutid (0,75 oder 1,5 mg einmal wöchentlich) in einer Doppelblindstudie mit *Metformin* (Glucophage® u.a., 1500 bis 2000 mg/Tag) verglichen. In der höheren Dosis senkte Dulaglutid nach 26 und nach 52 Wochen den HbA1c-Wert durchschnittlich um 0,7 bis 0,8%, etwas stärker als Metformin (Senkung um 0,5 bis 0,6%). Die niedrigere Dulaglutid-Dosis war Metformin nur nach 26 Wochen Therapie signifikant überlegen, nach 52 Wochen ähnlich wirksam. Nach einem Jahr Behandlung erreichten ferner mit Dulaglutid (0,75 mg/Woche) und Metformin ähnlich viele Behandelte (rund 50%) HbA1c-Werte unter 7%. Das Körpergewicht nahm mit Dulaglutid (1,5 mg/Woche) in ähnlichem Masse und mit 0,75 mg/Woche etwas weniger ab als mit Metformin.¹

In zwei Studien wurde Dulaglutid *in Kombination mit Metformin* getestet. Die zusätzliche Gabe von Dulaglutid (in der höheren Dosis von 1,5 mg/Woche) war in einer offenen, aber randomisierten 26-Wochen-Studie ähnlich wirksam wie die zusätzliche Gabe von *Liraglutid* (Victoza®, 1,8 mg/Tag). Die Gewichtsabnahme war allerdings mit Liraglutid grösser.² Ebenfalls als Zusatz zu Metformin erwies sich das neue Medikament (1,5 mg/Woche) als signifikant wirksamer als *Sitagliptin*.