

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), der Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München und des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen (BVND) zur Dossierbewertung (A20-09, Version 1.0, Stand 29.04.2020) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Dulaglutid für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gemäß §35a SGB V.

Berlin, den 20. Mai 2020

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Dulaglutid s.c. bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes beauftragt. Dulaglutid ist ein GLP-1-Rezeptoragonist, der in allen 28 Mitgliedstaaten der EU für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu anderen Diabetes-Medikamenten oder in der Monotherapie bei Unverträglichkeit gegenüber Metformin zugelassen ist. Der G-BA hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für das gesamte Anwendungsgebiet von Dulaglutid unter Einbezug der kardiovaskulären Sicherheitsstudie Studie REWIND veranlasst (1,2), nachdem bereits 2015 ein erstes Nutzenbewertungsverfahren für Dulaglutid im Rahmen des AMNOG abgeschlossen wurde. Bei diesem Bewertungsverfahren wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination von Dulaglutid mit kurzwirksamem Insulin mit oder ohne Metformin attestiert, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt. Grundlage für diese Entscheidung waren die Daten der AWARD-4 Studie (3). In der REWIND-Studie wurden mehr als 9500 Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und einem Alter >50 Jahre eingeschlossen, die entweder kardiovaskulär vorerkrankt waren oder kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen. Es zeigte sich eine Wirksamkeit von Dulaglutid in Bezug auf Senkung des Blutzuckers sowie HbA1c-, Gewichts- und Blutdruckreduktion und einer Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse sowie eines zusammengesetzten renalen Endpunkts.

"Medizinischer Standard" in der Behandlung des Typ-2-Diabetes aus nationaler und internationaler Sicht der Diabetes-Gesellschaften

Die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes ist eine Stufentherapie, die gemäß Leitlinien patientenorientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG (4) sowie die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften, wurden kürzlich aktualisiert und konsentiert (5). Entsprechend gelten auch die Empfehlungen des "medizinischen Standards" der ADA 2020 (6). Im Folgenden werden die Empfehlungen kurz zusammengefasst:

Metformin ist weiterhin Therapie der ersten Wahl in der medikamentösen Behandlung. Die bevorzugte Empfehlung für eine zusätzliche Medikation über Metformin hinaus richtet sich nach patientenindividuellen Kriterien und der vorliegenden Evidenz für die jeweiligen Präparate hinsichtlich antihyperglykämischer Wirksamkeit, Hypoglykämierisiko, Beeinflussung des Körpergewichts, individuellem Nebenwirkungsprofil, und vor allem Beeinflussung kardiovaskulärer und renaler Endpunkte. Konkret heißt dies, dass auf diese Weise zeitnah die Ergebnisse neuer kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial) in die klinische Praxis translatiert und implementiert werden. Die Patientenpopulationen, die in den CVOTs eingeschlossen wurden, werden bei der Empfehlung zum Einsatz einer spezifischen Substanz reflektiert. Dementsprechend werden bevorzugt die Natrium-Glucose-Transporter (SGLT) 2- Inhibitoren (SGLT2i) oder Glukagon-Like Peptide (GLP)-1 Rezeptoragonisten (GLP-1RA) bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD/ Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen. Es wird dann der spezifische Wirkstoff der jeweiligen Substanzklasse gewählt, der in einer CVOT positive bzw.

kardioprotektive Ergebnisse aufzeigte und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen ist; im Hinblick auf die GLP-1RA gilt dies in Deutschland zurzeit sowohl für Liraglutid als auch Semaglutid. Liraglutid ist auf Grund dessen bereits bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung bzw. hohem Risiko als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA anerkannt worden.

CVOTs zu GLP-1 Rezeptoragonisten (GLP-1RA)

Derzeit stehen Ergebnisse von sieben CVOTs mit GLP-1RA zur Verfügung (ELIXA: Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, für Lixisenatid; EXSCEL: EXenatide Study of cardiovascular Event Lowering, für Exenatid Depot einmal pro Woche; Harmony Outcome, für Albiglutid; LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results, für Liraglutid; PIONEER-6, für Semaglutid oral; REWIND: Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes, für Dulaglutid; für Semaglutid. SUSTAIN-6: Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes.

Im Gegensatz zu Lixisenatide in ELIXA und Exenatide wöchentlich in EXSCEL zeigten sich in den Studien mit Albiglutide in Harmony Outcome, Liraglutide in LEADER, Semaglutide s.c. in SUSTAIN-6 und Dulaglutid in REWIND positive Ergebnisse für kardiovaskuläre Endpunkte und damit eine kardiovaskuläre Überlegenheit dieser Substanzen. Die teils heterogenen Ergebnisse in dieser Substanzgruppe sind möglicherweise auf Unterschiede im Studiendesign, der Patientenpopulation oder dem Wirkstoff selbst (z.B. Halbwertszeit) zurückzuführen (7).

Liraglutid, Semaglutid s.c. und Dulaglutid sind demnach die in Deutschland auf dem Markt befindlichen GLP-1RA mit nachgewiesenen signifikanten Reduktionen kardiovaskulärer Komplikationen, so dass im Folgenden auf die Studien LEADER, SUSTAIN 6 und REWIND im Vergleich näher eingegangen wird (8,9). Die Studienpopulationen in LEADER und SUSTAIN 6 waren bei wesentlichen Einschlusskriterien bezüglich ihres bereits bestehenden kardiovaskulären Risikos und ihrer Vorerkrankungen vergleichbar, ebenso die Ereignisraten für den primären zusammengesetzten Endpunkt MACE-3. Die REWIND Studie hatte eine deutlich heterogenere Studienpopulation rekrutiert, bei der insgesamt weniger Patienten bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung zu Beginn der Studie aufwiesen und die auch bei Einschluss einen niedrigeren HbA1c hatten. Die REWIND Studie hatte im Vergleich zu den beiden anderen genannten Studien eine längere Studiendauer bedingt durch die Ereignisrate für MACE-3 Ereignisse. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei den 9901 eingeschlossenen Studienteilnehmern bei 5,4 Jahren. Bei 12% der Teilnehmer des Dulaglutid-Arms trat ein MACE-3 Ereignis ein, in der Kontrollgruppe mit Standardtherapie waren es 13,4% der Teilnehmer. Hieraus ergaben sich Ereignisraten von 2,4 respektive 2,7 pro 100 Personenjahre und eine signifikante relative Risikoreduktion von 12% zugunsten von Dulaglutid (hazard ratio [HR] 0,88, 95% CI 0,79-0,99; p=0,026). Für den zusammengesetzten renalen Endpunkt fanden sich Ereignisraten von 3,8 respektive 4,3 pro 100 Personenjahre und eine signifikante relative Risikoreduktion von 13% zugunsten von Dulaglutid (hazard ratio [HR] 0,85, 95% CI 0,77-0,93; p=0,0004). Gastrointestinale Nebenwirkungen als für GLP-1RA substanzklassenspezifische Nebenwirkungen traten bei 47,4% der Studienteilnehmer unter Dulaglutid auf, in der Standardtherapiegruppe gaben 34,1% der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen an.

Wesentliche Punkte der Nutzenbewertung des IQWiG zu Dulaglutid bei Typ-2-Diabetes

Das IQWiG sollte eine Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid bei der Therapie erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die zugelassenen Indikationsgebiete der Monotherapie und der Add-on-Kombinationstherapie zu anderen blutzuckersenkenden Medikamenten vornehmen. Demzufolge ergaben sich vier Fragestellungen mit jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) des G-BA:

- a. Monotherapie mit der zVT Sulfonylharnstoff
- b. Kombinationstherapie mit der zVT Metformin mit zusätzlich Sulfonylharnstoff oder Empagliflozin oder Liraglutid, Humaninsulin bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin
- c. Kombinationstherapien mit mindestens zwei anderen Diabetesmedikamenten mit der zVT Humaninsulin mit zusätzlich Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid, Humaninsulin bei Unverträglichkeit bestimmter Kombinationspartner
- d. Kombination mit Insulin oder anderen Diabetesmedikamenten mit der zVT Optimierung des Humaninsulinregimens ggf. in Kombination mit Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid.

Die Studienergebnisse von REWIND wurden primär nicht in die Beurteilung für die Fragestellungen einbezogen, da das Studiendesign und potenzielle Auswertung von Teilpopulationen es nicht möglich machen, die Fragestellungen für die Nutzenbewertung zu analysieren. Auf die Studie als CVOT wurde daher außerhalb der vom G-BA formulierten Fragestellungen separat eingegangen.

Für die Fragestellung sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer intensivierten Insulintherapie mit Insulin glargin und einem kurzwirksamen Insulin zusätzlich zu Metformin bei einer Patientenpopulation, deren Therapieziel nicht eine normnahe Blutzuckereinstellung ist. Der Zusatznutzen basiert auf den Daten der AWARD-7 Studie, die für die Bewertung im Dossier des pU eingereicht wurde (11).

Bei der zusätzlichen Beurteilung von REWIND wurde neben den o.a. Punkten in Bezug auf die Fragestellungen A-D darauf eingegangen, dass diese Studie auch allgemein nicht für einen Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie auswertbar sei, da:

1. "zum einen ist fraglich, ob ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten überhaupt eine Eskalation der antidiabetischen Therapie benötigt hätte, da zu Studienbeginn potenziell keine unzureichende Blutzuckereinstellung vorlag (Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7,5 %: ca. 56 %); da Dulaglutid nur bei Patientinnen und Patienten mit unzureichender Blutzuckereinstellung zugelassen ist, wäre die Studie REWIND daher zu großen Teilen außerhalb der Zulassung von Dulaglutid durchgeführt worden. Zum anderen wurde bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Eskalationsbedarf aufgrund der unzureichenden Blutzuckereinstellung wahrscheinlich ist (HbA1c-Wert $\geq 7,5$ %, geschätzter Anteil 44 %), keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle in den Behandlungsarmen erzielt und damit das diesbezügliche Studienziel verfehlt."
2. "Zudem zeigen sich auch in Bezug auf die mittlere Veränderung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zu Studienbeginn über dem gesamten Studienverlauf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dulaglutid, obwohl aufgrund der Studienvorgaben eine vergleichbare Blutdruckeinstellung zwischen den Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen wäre. Da der Blutdruck einen großen Einfluss auf zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Endpunkte sowie auf Nierenendpunkte hat, könnten daher die Ergebnisse zugunsten von Dulaglutid verfälscht sein."
3. "Dessen ungeachtet zeigen sich für die folgenden Endpunkte statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Dulaglutid + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie: 1) nichttödlicher Schlaganfall 2) andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion"
4. "Für die folgenden Endpunkte zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zum Nachteil von Dulaglutid + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie: 1) Abbruch wegen UEs 2) Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UE), Übelkeit und Erbrechen (jeweils PT, UE)

Darüber hinaus bemängelt das IQWiG, dass das Dossier des pU unvollständig sei, da die für die Bewertung ebenfalls relevante AWARD-4 Studie (3) nicht im Dossier enthalten sei.

Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG

Im Folgenden nehmen wir zu den o.a. vier wesentlichen Punkten des IQWiG Stellung:

Ad 1) Notwendigkeit der Therapieeskalation; keine adäquate Umsetzung des "Standard of Care (SoC) im Standardtherapiearm der REWIND Studie

Der GLP-1RA Dulaglutid hat eine breite Zulassung, die sich auf einen "unzureichend kontrollierten Diabetes" bezieht. Aus klinischer Sicht sind für eine suffiziente Behandlung des Typ-2-Diabetes neben einer Optimierung der Glykämie und des HbA1c auch die Verbesserung der anderen Störungen und Risikofaktoren als Therapieziele in den Leitlinien explizit aufgeführt; hierzu zählen Optimierung des Blutdrucks, Reduktion des Körpergewichts und Verbesserung der Lipidparameter. Bei der in die REWIND Studie eingeschlossenen Population bestand durchaus eine Indikation zur Therapieeskalation. Darüber hinaus sei erwähnt, dass der in den Leitlinien empfohlene HbA1c-Zielkorridor für eine Population wie in der REWIND Studie bei 6,5-7,5% liegt. Ein normnaher HbA1c-Wert ist besonders dann auch als Therapieziel in den Leitlinien definiert, wenn dieser ohne therapiebedingte Hypoglykämiegefahr erreicht werden kann. Dies lässt sich mit dem Einsatz eines GLP-1RA bei der Therapieeskalation umsetzen. In den Subgruppenanalysen der REWIND Studie finden sich Hinweise, dass die untersuchten Subgruppen gleichermaßen von der Therapie mit Dulaglutid unabhängig vom HbA1c-Ausgangswert profitiert haben.

Normalerweise verschlechtert sich auf Grund der Progression des Typ-2-Diabetes die Einstellung des Blutzuckers bei den Patienten im Verlauf. Diese progressive Verschlechterung der Erkrankung mit Erhöhung des Blutzuckers trotz Therapie ist u.a. in der ADOPT-Studie gezeigt worden, in der 4360 Patienten mit Typ-2-Diabetes prospektiv über im Mittel von 4 Jahren untersucht worden sind (10). In CVOTs wie der REWIND-Studie, die primär die kardiovaskuläre Sicherheit der neuen Substanzen untersuchen, soll der "Plazebo"- oder Standardtherapiearm in der blutzuckersenkenden Medikation eskaliert werden mit dem Ziel der glykämischen Gleichheit der Studienarme (glycemic equipoise). Meist wird angegeben, man sollte dies nach lokalen oder nationalen Vorgaben umsetzen. Im Falle von REWIND wurde bei 57% der Patienten die blutzuckersenkende Therapie mit mindestens einem zusätzlichen Medikament eskaliert, um das Glykämieziel zu erreichen, im mit Dulaglutid behandelten Studienarm waren es 42% der Patienten. Auch die Zeit von Studienbeginn bis zu einer ersten Therapieeskalation war im Standardtherapiearm deutlich kürzer und begann schon nach dem 3. Monat der Studie sich deutlich vom Dulaglutid-Arm zu unterscheiden (HR 0.62; 95% CI 0.58, 0.62). Damit kann nicht davon ausgegangen werden, dass unzureichende oder inadäquate Therapieziele vorgegeben wurden. Wenn die Therapie im Standardtherapiearm nicht eskaliert wird, entspricht dies aus unserer Sicht der Behandlungsrealität. Genau in Bezug auf die Behandlungsrealität soll aber ja ein Zusatznutzen bewertet werden. Natürlich kann vom IQWiG eingewendet werden, dass man noch intensiver durch Protokoll-Vorgaben die Therapie intensivieren sollte. Dann sollte das IQWiG allerdings diese durchaus potentiell komplexe Empfehlung operationalisieren, denn die Pflicht für die Durchführung kardiovaskulärer Sicherheitsstudien laut FDA besteht bereits seit 2008. Die Empfehlung bzw. Wunsch nach Intensivierung der "Standardtherapie" ist dennoch nachvollziehbar. Aus Studien-strategischer Perspektive allerdings müsste dies dann ebenso für den Verum-Arm durchgeführt werden. Einseitige Eskalation –wie es das IQWiG nur für die Kontrollgruppe empfiehlt– würde aus einer "Safety"-Studie per Design eine Studie machen, die zwei Therapiestrategien vergleicht und damit nicht mehr den Kriterien einer von der FDA geforderten Safety-Studie entsprechen würde.

Die Hypothese, dass die Risikoreduktion in REWIND durch eine unzureichende Therapie des Standardtherapiearms erklärbar ist, ist aus klinischer Sicht eine spekulative Vermutung. Zum einen ist oben bereits ausführlich ausgeführt, dass die Placebo- Gruppe die Behandlungssituation in der Wirklichkeit bzw. Versorgung widerspiegelt, zum anderen, dass die entsprechenden Therapien in der Placebo-Gruppe in der Tat relevant eskaliert wurden. Die Rationale, dass neue Medikamente keinen Zusatznutzen hätten bzw. keine neuen Medikamente erforderlich oder benötigt seien, wenn alle Parameter ideal eingestellt werden würden, entspricht zwar einem nachvollziehbaren Wunsch, wird aber aus klinisch medizinischer Sicht der Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus nicht gerecht und sollte aus unserer Sicht nicht die Grundlage für eine Nutzen-Beurteilung nach SGB V sein.

Ad 2) Hinweis für unzureichende blutdrucksenkende Medikation

Der mittlere systolische Blutdruckunterschied betrug in beiden Armen der Studie zum Monat 60 im Mittel 1 mmHg. Die gemittelten Blutdruckwerte beider Studienpopulationen waren im Zielbereich in Bezug auf die damaligen Zielwertempfehlungen für eine medikamentöse Blutdrucksenkung bei Hypertonie zum Zeitpunkt des Studienbeginns. Die Blutdruckverteilung im Verlauf der Studie gibt keine Erklärung für einen diskrepanten möglichen Benefit hinsichtlich des primären Outcomes.

Um den möglichen Effekt einer Blutdrucksenkung für die Risikoreduktion des Schlaganfalls abzuschätzen, ist die Betrachtung einer Meta-Analyse großer Blutdruck-senkender Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes hilfreich (12). In die Meta-Analyse wurden 40 Studien eingeschlossen und die relative Risikoreduktion u.a. für den Schlaganfall hinsichtlich einer mittleren systolischen Blutdrucksenkung von 10 mmHg analysiert. In der Gesamtgruppe war das Risiko für Schlaganfall bei einem durch eine Therapie erzielten 10 mmHg niedrigeren systolischen Blutdruck um 27% geringer (relative Risikoreduktion RR, 0.73 [95%CI, 0.64-0.83]; absolute Risikoreduktion ARR, 4.06 [95%CI, 2.53-5.40]). Bei der Interaktionsanalyse für die Gruppen mit einem um 10 mmHg höheren- oder niedrigeren Blutdruckwert von 140 mmHG fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei der Auftretenswahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall und der p-Wert für Interaktion betrug 0.70. Die relative Risikoreduktion betrug 0.74 [95%CI 0.64-0.86] in der Patientengruppe mit einem Ausgangsblutdruckwert ≥ 140 mmHg zu Beginn der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien, für die Gruppe mit einem Blutdruckwert < 140 mmHg betrug sie 0.69 [95%CI 0.52-0.92]. Das um 24% geringere Risiko für Schlaganfall in REWIND kann damit nicht durch eine potenzielle Verzerrung durch die Gruppe von Patienten mit Blutdruck > 140 mmHg bedingt sein.

Ad 3) Statistische Vorteile für Dulaglutid in der REWIND Studie

In diesem Punkt stimmen wir mit dem IQWiG überein.

Ad 4) Nachteile für Dulaglutid in der REWIND Studie

Gastrointestinale Nebenwirkungen, vor allem im Sinne von Übelkeit und Erbrechen sind bekannte Nebenwirkungen bei allen GLP-1RA, besonders bei den kurzwirksamen Substanzen. Die in der REWIND-Studie angegebenen Inzidenzen sprechen dafür, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen sehr gut erfasst und dokumentiert wurden. Diese treten typischerweise mit einer Häufung zu Beginn der Therapie auf und sind meist moderat. Auch in der Standardtherapiegruppe ohne Behandlung mit GLP-1RA sind in der REWIND Studie ungefähr ein Drittel der Teilnehmer von gastrointestinalen Nebenwirkungen betroffen gewesen. Wie in vergangenen Stellungnahmen verweisen wir auch hier auf den Punkt, dass eine "integrale" Bewertung unterschiedlicher Nebenwirkungen (z.B. Hypoglykämien und gastrointestinale Nebenwirkungen) wissenschaftlich nicht zulässig ist.

Ad Unvollständigkeit des Dossiers

Auch in diesem Punkt stimmen wir mit dem IQWiG überein und halten die Aufnahme der AWARD-4 Studie in das Dossier zur Nutzenbewertung für wichtig.

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Die rein formale Beantwortung der Fragestellungen des G-BA zu Dulaglutid ausschließlich nach der Methodik des IQWiG ist auf Grund fehlender Studien nicht vollständig möglich. Die Bewertung eines Zusatznutzens sollte aber nicht allein von einer akademischen Fragestellung abhängen, sondern vor allem von der Beurteilung der gesamten vorliegenden Evidenz. Aus unserer Sicht spiegeln CVOTs zur Sicherheit von Medikamenten durchaus die Behandlungsrealität wider - dies ist aus unserer oben dargestellten Sicht heraus auch für REWIND der Fall. Damit zeigt REWIND, dass die zusätzliche Gabe von Dulaglutid entsprechend der zugelassenen Anwendung kardiovaskulär nicht nur sicher ist, sondern den primären kardiovaskulären Endpunkt "first MACE" signifikant und effektiv senkt.

Die Spekulation des IQWiG, dass der kardioprotektive Effekt von Dulaglutid im Wesentlichen in der unzureichend eingestellten Kontrollgruppe begründet ist, halten wir nicht für haltbar. Zudem gibt es eine kumulierende Evidenz aus veröffentlichten Studien, dass GLP-1RA eine Vielzahl von zellbiologischen Effekten unabhängig von der Wirkung auf den Blutzucker, Blutdruck oder das Körpergewicht haben. Insbesondere werden aber auch direkte kardiale und anti-inflammatorische Wirkungen (z.B. Hemmung des Inflammasoms) auf vaskuläre Mechanismen wie etwa die Entwicklung von Atherosklerose beobachtet (13-15).

In der Versorgung wäre es zu begrüßen, wenn für die Therapie des Typ-2-Diabetes eine Auswahlmöglichkeit an GLP-1RA mit nachgewiesener Überlegenheit in kardiovaskulären Sicherheitsstudien weiterhin zur Verfügung steht. Gerade bei Therapien mit Peptiden sind hier auch Aspekte der Verträglichkeit, Molekülstruktur und Darreichungsform wichtig.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass Dulaglutid aus unserer Sicht einen deutlichen Zusatznutzen in der Therapie Erwachsener mit Typ-2-Diabetes bietet. Die REWIND-Studie hat dies klar für eine Population gezeigt, die nicht nur aus kardiovaskulär bereits vorerkrankten Patienten besteht. Aus unserer Sicht sollte der belegte kardioprotektive Effekt von Dulaglutid den Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland nicht vorenthalten werden.

Literatur:

1. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193): 121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
2. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Botros FT, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193): 131-138. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X
3. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrback JL, Milicevic Z. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*. 2015 May 23;385(9982):2057-66. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60936-9
4. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Siegel E. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2019; 14 (Suppl 2): S167–S187. <https://doi.org/10.1055/a-0898-9617>
5. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020; 63(2): 221-228. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w
6. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Supplement 1): S98-S110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
7. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* 2019; 62: 357-369. doi: 10.1007/s00125-018-4801-1
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834-1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>

10. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355(23): 2427-2443.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa066224>
11. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, Botros FT. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(8): 605-617. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9.
12. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(6): 603-615. doi: 10.1001/jama.2014.18574
13. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2016; 24: 15-30. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.009
14. Nauck MA, Meier JJ, Cavende MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017; 136: 849-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136
15. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27: 740-56. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001

Autoren (in jeweils alphabetischer Reihenfolge)

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die jeweiligen Fachgesellschaften erarbeitet von

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz

Prof. Dr. med. Monika Kellerer

Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland

Prof. Dr. med. Michael Roden

Prof. Dr. med. Jochen Seufert

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Prof. Dr. med. Michael Lehrke

Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Prof. Dr. med. Oliver Schnell

Prof. Dr. med. Michael Hummel

Bundesverband niedergelassenen Diabetologen (BVND)

Dr. med. Gerhard Klausmann

Dr. med. Hans-Martin Reuter

Dr. med. Nikolaus Scheper

sowie

Prof. Dr. med. Christoph Wanner, Nephrologe