Dulaglutide: GLP-1-Rezeptoragonist in der metabolischen Versorgung

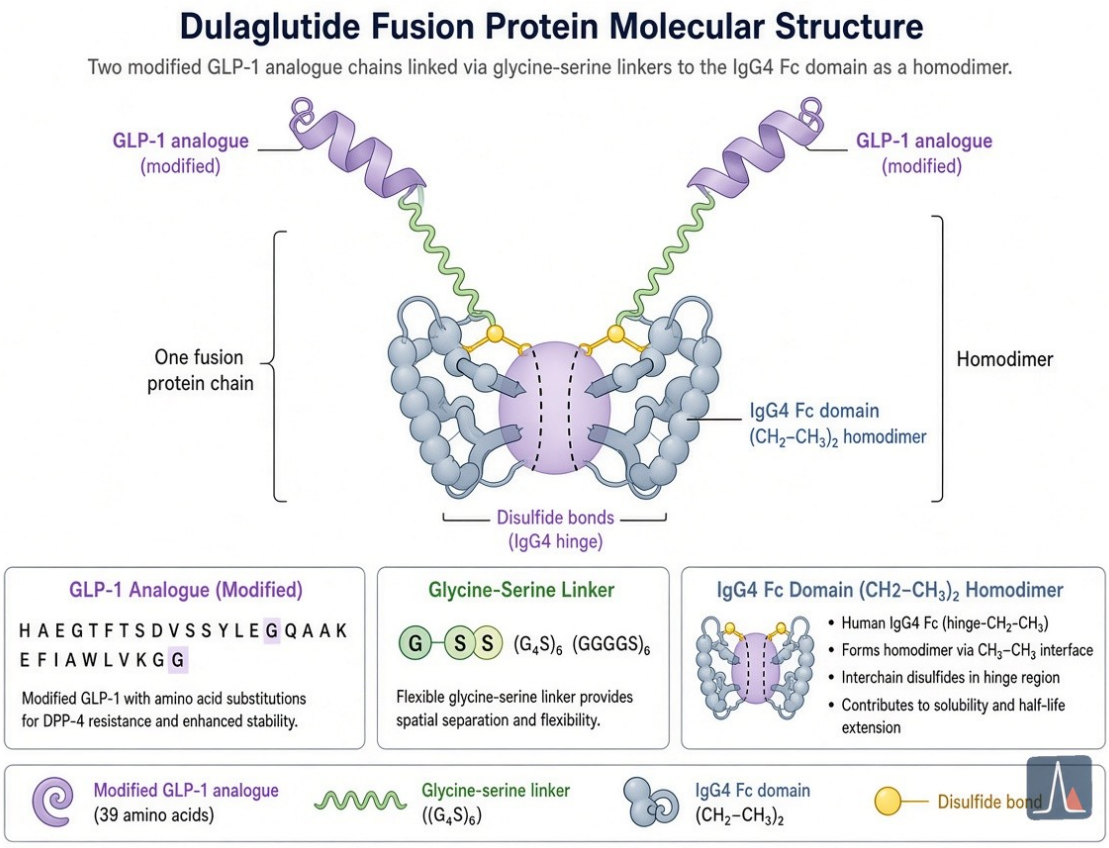
1. November 2026

Dulaglutide ist ein rekombinanter Fc-Fusions-GLP-1-Rezeptoragonist, der für die einmal wöchentliche Verabreichung in der laborbezogenen und klinischen metabolischen Forschung entwickelt wurde. Randomisierte Studien berichten über glykämische Verbesserungen, eine Verringerung des kardiovaskulären Risikos und eine mäßige

Dulaglutide: GLP-1-Rezeptoragonist in der metabolischen Versorgung

Dulaglutide ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus zwei identischen modifizierten humanen GLP-1(7–37)-Analogonketten, die über flexible Glycin-Serin-Linker kovalent mit dem Fc-Fragment einer modifizierten humanen IgG4-Schwerkette verbunden sind. Dieses große homodimere Molekül von ~63 kDa widersteht dem DPP-4-Abbau und der renalen Clearance, woraus eine Halbwertszeit von etwa 5 Tagen resultiert, die für die einmal wöchentliche subkutane Verabreichung geeignet ist. Es wird vor allem in der Primärversorgung, der Endokrinologie und der Kardiologie im Rahmen der Forschung zu Typ-2-Diabetes-Management, glykämischer Kontrolle, mäßiger Gewichtsreduktion und Minderung des kardiovaskulären Risikos erörtert. Sie sollten gemeinsam mit einer Ärztin oder einem Arzt sorgfältig abwägen: die vorwiegend vorübergehenden gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), das geringe intrinsische Hypoglykämierisiko bei Anwendung ohne Insulinsekretagoga, Signale für akute Pankreatitis und Gallenblasenerkrankungen sowie den gerahmten Warnhinweis zu Schilddrüsen-C-Zell-Tumoren, die in Karzinogenitätsstudien an Nagetieren beobachtet wurden (kontraindiziert bei eigener oder familiärer Vorgeschichte eines medullären Schilddrüsenkarzinoms oder eines Syndroms der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2). Die Berichterstattung über eine Studie am Menschen ist keine Anleitung, das Forschungsmaterial auf diese Weise zu verwenden. Alle Materialien von Rierink Compounds sind ausschließlich für die Laborforschung bestimmt und sind keine Arzneimittel.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.



Schematische Darstellung des homodimeren Fc-Fusionsdesigns von Dulaglutide.

Chemische Identität und Katalogkontext

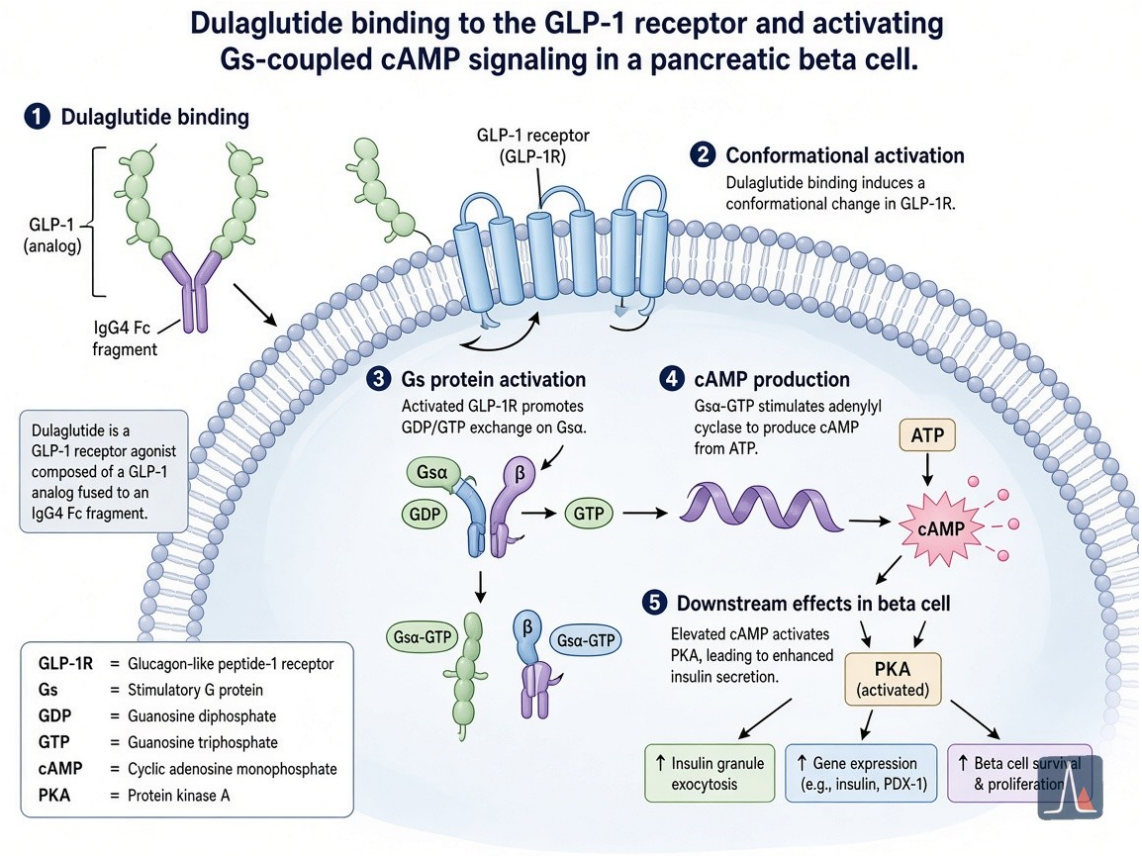
Dulaglutide (CAS 923950-08-7, LY2189265) wird rekombinant in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Jedes Monomer enthält eine GLP-1-Analogonsequenz (mit den Substitutionen Ala8Gly, Gly22Glu und Arg36Gly für DPP-4-Resistenz, Löslichkeit und verringerte Immunogenität), fusioniert mit einer modifizierten IgG4-Fc-Domäne, die Effektorfunktionen stilllegt. Die resultierende Struktur erhält den vollständigen GLP-1-Rezeptoragonismus bei verlängerter Pharmakokinetik im Vergleich zu nativem GLP-1. In Laborzusammenhängen dient es als Werkzeug zur Untersuchung der Inkretinbiologie, der Rezeptorsignalübertragung und der Formulierungsstabilität. Hier wird kein direkter Bezug zu Dosierung oder therapeutischer Anwendung beim Menschen hergestellt.

Grundlegende Entdeckung, Rezeptorpharmakologie und mechanistische In-vitro-Studien

Frühe In-vitro-Arbeiten belegten, dass dulaglutide am GLP-1-Rezeptor eine nanomolare Potenz beibehält, die glukoseabhängige cAMP-Akkumulation in Betazelllinien stimuliert und in isolierten humanen Inseln eine mit nativem GLP-1 vergleichbare Insulinsekretion auslöst. Methodische Publikationen charakterisierten seine Resistenz gegenüber der Spaltung durch DPP-4 sowie eine im Vergleich zu kürzer wirksamen Peptiden verlängerte Kinetik der Rezeptoraktivierung. Diese Studien verwendeten transfizierte Zelllinien, isolierte Inseln von Nagetieren und Menschen sowie biophysikalische Verfahren wie die

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Oberflächenplasmonenresonanz, um Bindung und nachgeschaltete Signalübertragung über die Gs-gekoppelte Adenylylcyclase zu kartieren. Zu den Einschränkungen zählen der künstliche Charakter überexprimierter Rezeptorsysteme und das Fehlen des vollständigen physiologischen Kontextes, etwa Interaktionen enteroendokriner Zellen oder Effekte chronischer Exposition.



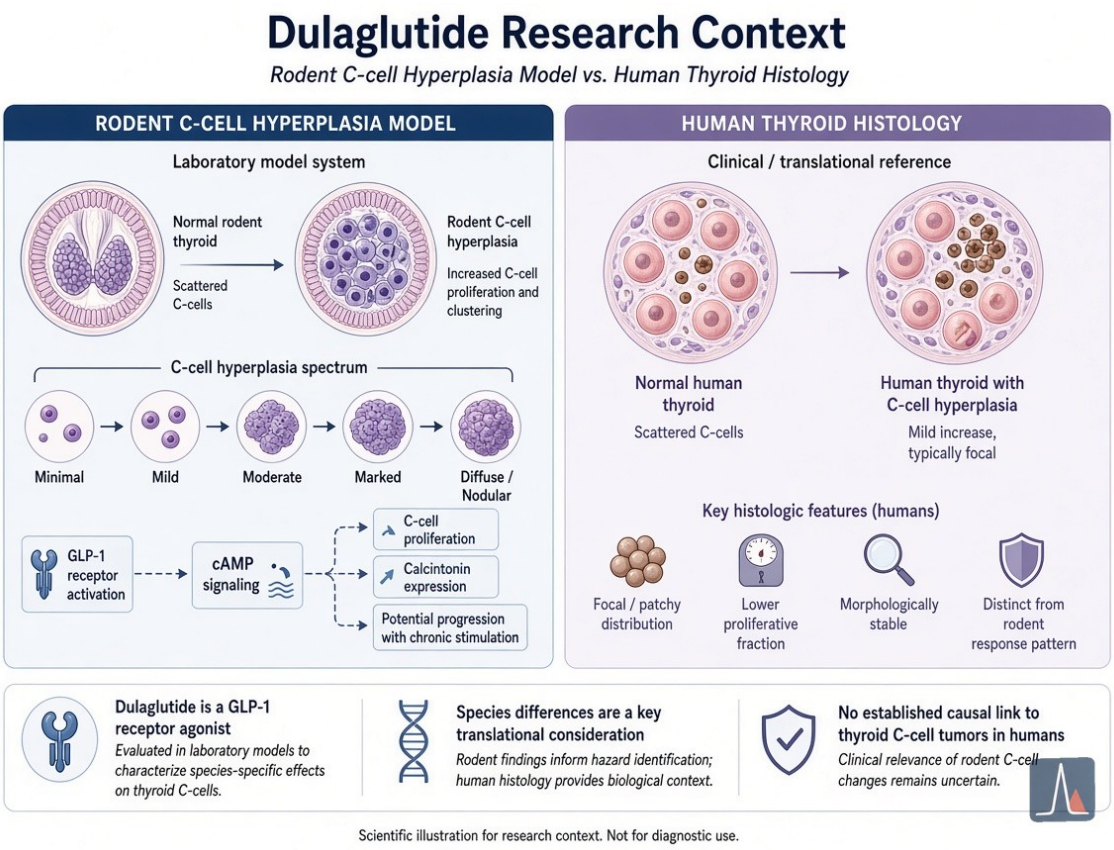
In-vitro-Pharmakologie von dulaglutide am GLP-1-Rezeptor.

Präklinische Tiermodelle metabolischer Wirkungen und der Sicherheit

Modelle an Nagetieren und nichtmenschlichen Primaten zeigten nach wiederholter Verabreichung von dulaglutide eine verbesserte Glukosetoleranz, eine verstärkte Insulinsekretion der ersten und zweiten Phase, supprimiertes Glucagon, eine verzögerte Magenentleerung und eine mäßige Gewichtsreduktion. Bei diabetischen db/db-Mäusen und diätinduziert adipösen Ratten senkte das Molekül die Nüchtern- und postprandiale Glukose und verbesserte Marker der Betazellfunktion. Karzinogenitätsstudien an Ratten ergaben eine dosisabhängige C-Zell-Hyperplasie, Adenome und numerisch erhöhte Karzinome, was die klassenbezogene Boxed Warning veranlasste; transgene Mäuse zeigten lediglich minimale C-Zell-Veränderungen. Primatenstudien bestätigten metabolische Vorteile ohne eindeutige Schilddrüsensignale. Zu den Einschränkungen dieser Modelle zählen Speziesunterschiede in der C-Zell-Biologie (Nagetiere sind empfindlicher), kurze Studiendauern im Verhältnis zur lebenslangen Exposition des Menschen sowie die hohen verwendeten Dosen im Vergleich zu klinischen Expositionen. Eine auf C-Zell-Befunden bei Nagetieren beruhende Theorie legt eine mögliche, jedoch unbewiesene Relevanz für das langfristige Schilddrüsenrisiko des Menschen

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

nahe.

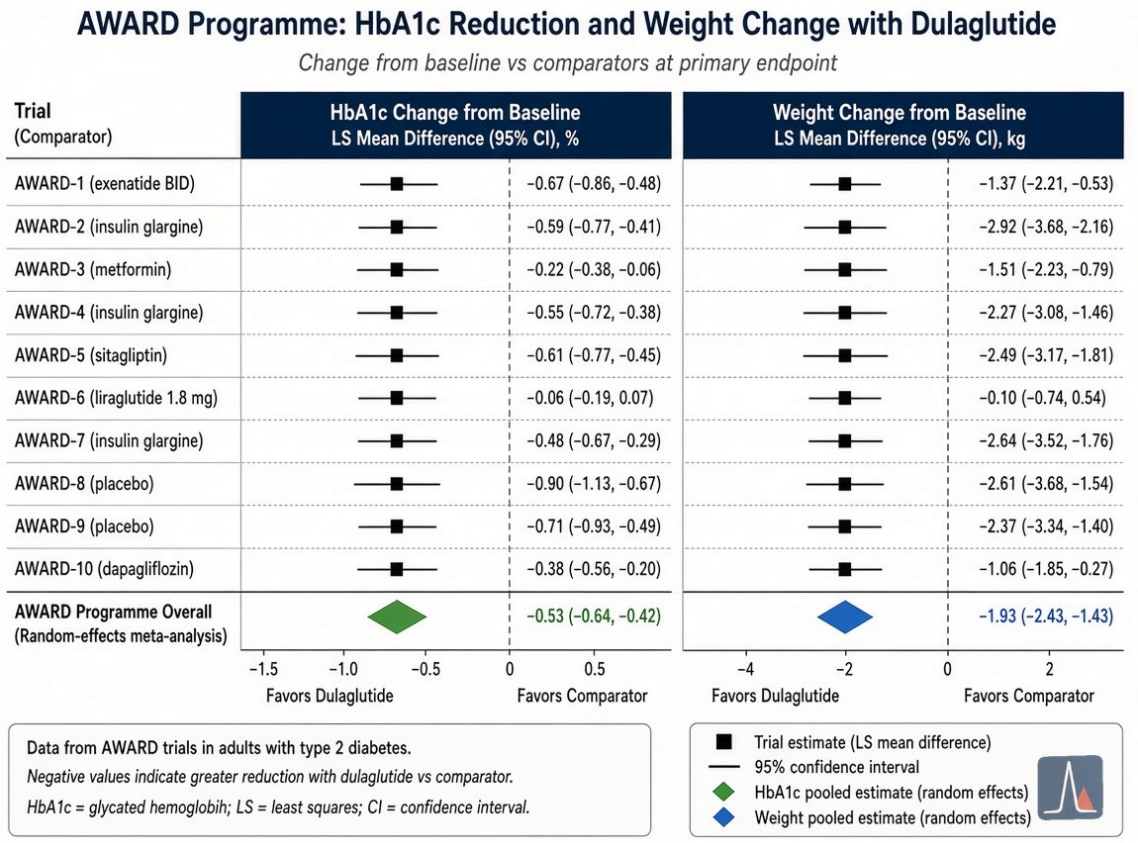


Karzinogenitätsbefunde bei Nagetieren, die theoretische Überlegungen zur Schilddrüse des Menschen begründen.

AWARD-Programm: Randomisierte Studien zur glykämischen Wirksamkeit

Die AWARD-Serie randomisierter, kontrollierter Phase-3-Studien bewertete dulaglutide (0.75 mg und 1.5 mg wöchentlich) als Monotherapie oder Add-on-Therapie gegenüber Placebo, metformin, sitagliptin, exenatide zweimal täglich, insulin glargine und liraglutide bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes. dulaglutide bewirkte durchgängig HbA1c-Senkungen von 0.8–1.5 Prozentpunkten, wobei ein größerer Anteil der Patienten Zielwerte von <7.0% erreichte als bei den meisten aktiven Vergleichstherapien (außer liraglutide, bei dem Nichtunterlegenheit bestand). Es wurde ein moderater Gewichtsverlust (1–3 kg) oder eine Abschwächung der Gewichtszunahme beobachtet, bei niedrigen Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie, sofern keine Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen erfolgte. Gastrointestinale Ereignisse waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse, in der Regel leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Eine Metaanalyse von 21 randomisierten kontrollierten Studien (n=20,367) bestätigte eine überlegene HbA1c-Senkung (–0.55% für 1.5 mg) und ein geringeres Hypoglykämierisiko gegenüber Kontrollen, bei höherer Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse, bedingt durch gastrointestinale Symptome. Zu den Limitationen zählen relativ kurze Studiendauern (26–52 Wochen bei den meisten), eine Unterrepräsentation bestimmter ethnischer Gruppen sowie eine industriegestützte Finanzierung.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

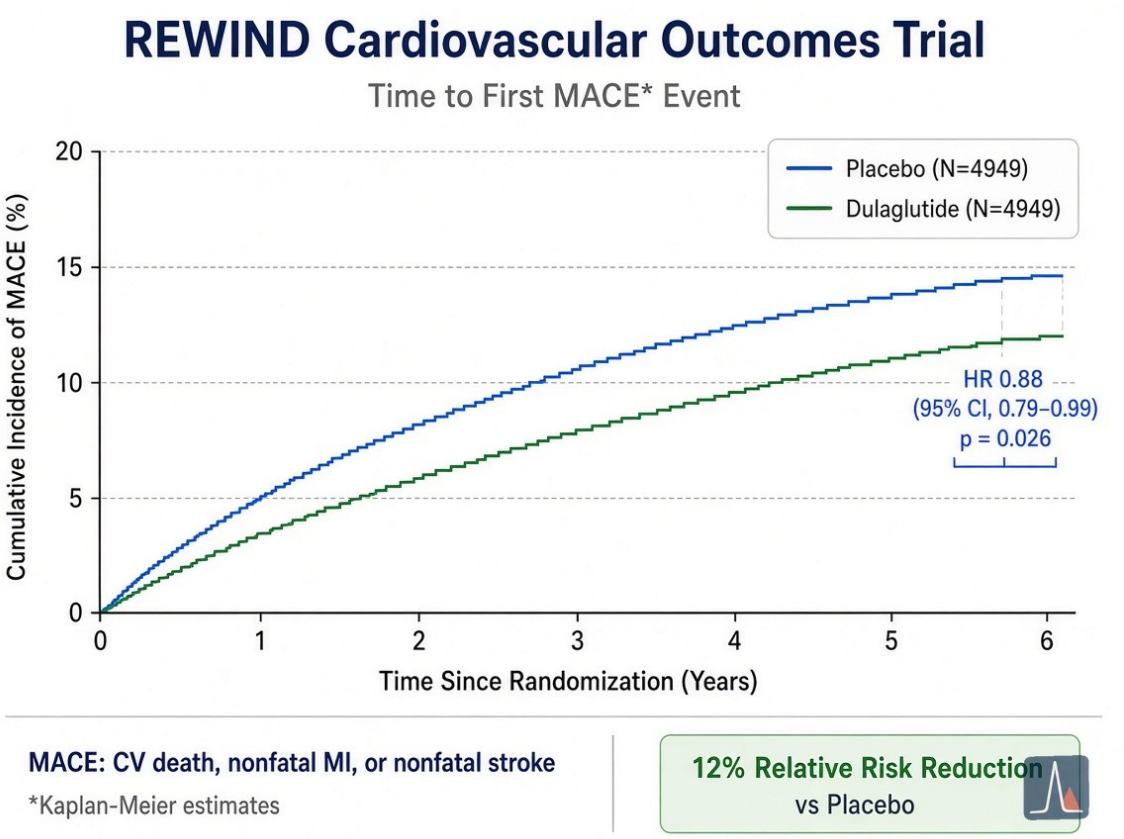


Glykämische Ergebnisse und Gewichtsergebnisse aus zentralen randomisierten Studien.

REWIND-Studie zu kardiovaskulären Endpunkten und weitergehenden Ergebnissen

Die REWIND-Studie (n=9,901, mediane Nachbeobachtung 5.4 Jahre) war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mit oder ohne etablierte kardiovaskuläre Erkrankung (nur 31% hatten eine vorbestehende CVD). Einmal wöchentlich verabreichtes dulaglutide 1.5 mg senkte den primären 3-Punkt-MACE-Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall) von 13.4% auf 12.0% (HR 0.88, 95% CI 0.79–0.99; p=0.026), vor allem durch eine Reduktion ischämischer Schlaganfälle (HR 0.76). Explorative Analysen deuteten auf renale Vorteile hin (kombinierter renaler Endpunkt HR 0.85) sowie auf mögliche kognitive Effekte, wobei die Gesamtmortalität nicht signifikant unterschiedlich war. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten bei 47.4% im dulaglutide-Arm gegenüber 34.1% unter Placebo auf. Nachfolgende Post-hoc- und gepoolte Analysen untermauerten konsistente Effekte über Alter, Ausgangsrisiko und Begleittherapien hinweg. Zu den Limitationen zählen die relativ risikoarme Population, Datenlücken bei der Open-Label-Verlängerung und ein möglicher Erfassungsbias bei milderen Ereignissen. Aktuelle Kohortenstudien aus den Jahren 2025–2026 fanden einen mit semaglutide und liraglutide vergleichbaren kardiorenalen Schutz in realen Populationen mit Typ-2-Diabetes.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.



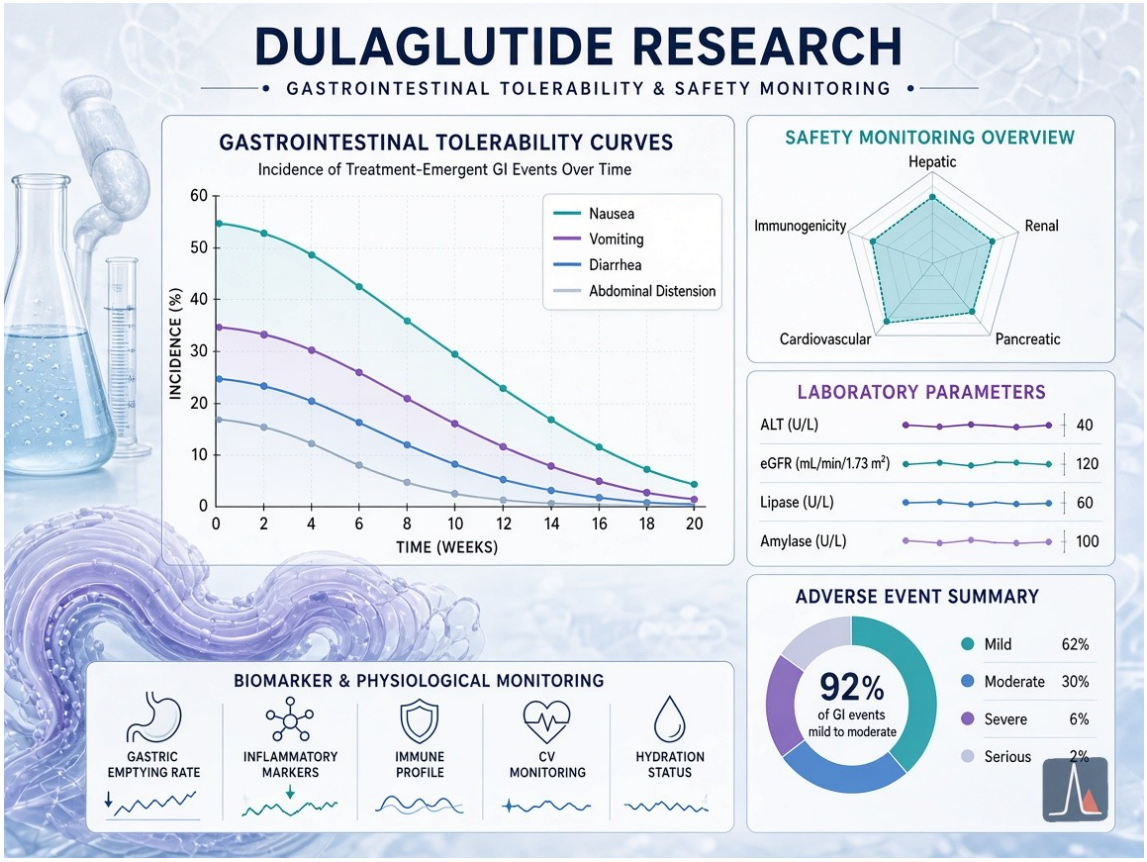
Daten zur kardiovaskulären Risikoreduktion aus der REWIND-Studie.

Sicherheitsprofil, Verträglichkeit und Evidenzsynthesen

Gepoolte Analysen aus dem AWARD-Programm und REWIND zeigten gastrointestinale Ereignisse als vorherrschendes Verträglichkeitsproblem, wobei Übelkeit (12–21 %), Diarrhö (13 %) und Erbrechen (7–8 %) am häufigsten auftraten; die Ereignisse waren dosisabhängig, erreichten früh ihren Höhepunkt und führten bei ca. 1–6 % der Teilnehmenden zum Abbruch. Die Hypoglykämieraten waren unter Monotherapie niedrig, stiegen jedoch zusammen mit Insulinsekretagoga. Die Inzidenz einer akuten Pankreatitis war niedrig (etwa 0,85 pro 1.000 Patientenjahre) und in adjudizierten Daten mit den Vergleichsarmen vergleichbar oder niedriger, wobei eine klassenweite Überwachung angeraten ist. Gallenblasenereignisse und Komplikationen der diabetischen Retinopathie zeigten in einigen Studien geringe numerische Zunahmen, häufig im Zusammenhang mit einer raschen glykämischen Verbesserung. Das Risiko von C-Zell-Tumoren der Schilddrüse bleibt ein theoretisches Bedenken, das aus Nagetierdaten extrapoliert wurde; große Studien am Menschen und Metaanalysen haben keine eindeutige Zunahme des medullären Schilddrüsenkarzinoms gezeigt. Real-World-Evidenz bis 2026 bestätigt eine vergleichbare gastrointestinale Sicherheit innerhalb der GLP-1RA-Klasse, jedoch höhere Raten schwerwiegender gastrointestinaler Ereignisse als bei SGLT2-Inhibitoren. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bestätigen ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für glykämische und kardiovaskuläre Endpunkte und heben zugleich die Notwendigkeit einer individualisierten Erörterung der gastrointestinalen Verträglichkeit und der Kontraindikationen hervor. Wiederkehrende Limitationen in der Literatur umfassen die Industriefinanzierung zulassungsrelevanter Studien, eine im Verhältnis zur Dauer chronischer Erkrankungen kurze

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Nachbeobachtung, eine Untererfassung von Nullergebnissen oder ungünstigen Ergebnissen in einigen Beobachtungsdatensätzen sowie Schwierigkeiten, Arzneimitteleffekte von Hintergrundkomplikationen des Diabetes zu unterscheiden. Laufende Überwachung und vergleichende Effektivitätsstudien präzisieren weiterhin die Einordnung gegenüber dualen GIP/GLP-1-Agonisten.



Überblick über wesentliche Sicherheitssignale und vorübergehende gastrointestinale Wirkungen.

Quellen

• Gerstein HC, et al. 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. PMID: 31189511.
• Qie S, et al. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. Endocrine. 2020;68(3):508-517. doi:10.1007/s12020-020-02193-9. PMID: 31927749.
• Trujillo JM, et al. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. J Clin Pharm Ther. 2020;45 Suppl 1:43-60. doi:10.1111/jcpt.13225. PMC7540535.
• 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. doi:10.1002/dmrr.2810.
• Weitere unterstützende Übersichtsarbeiten und präklinische Charakterisierungsarbeiten aus

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

PubMed und Europe PMC (2008–2026).

Sie sollten diese Ergebnisse als Laborforschende im Kontext kontrollierter experimenteller Systeme interpretieren und eine Extrapolation auf die therapeutische Anwendung beim Menschen vermeiden. Sämtliche Materialien von Rierink Compounds sind ausschließlich für die Laborforschung bestimmt.

Sämtliche erörterten Informationen und Produkte sind ausschließlich für die Labor- und Forschungsanwendung bestimmt. Nicht zur Anwendung bei Menschen oder Tieren. Nicht dazu bestimmt, eine Krankheit zu diagnostizieren, zu behandeln, zu heilen oder ihr vorzubeugen.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.