

Tirzepatide (Mounjaro®) – eine Klasse für sich [1]

Der erste und einzige GIP/GLP-1-Rezeptor-Agonist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes [2]

Die Ergebnisse einer direkten Vergleichsstudie (SURPASS-2) von Tirzepatide (Mounjaro®) gegen injizierbares Semaglutide zeigen, dass der GIP/GLP-1-Rezeptor-Agonist Tirzepatide eine signifikant überlegene Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion von HbA_{1c} und Körpergewicht über alle drei Dosierungen (5 mg, 10 mg und 15 mg) gegenüber Semaglutide (1 mg) hat [3].

*Mounjaro® wird zur Behandlung Erwachsener mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 angewendet. Die Veränderung des Körpergewichts war ein sekundärer Endpunkt in den klinischen Studien.

Im Gegensatz zu Semaglutide, einem einmal wöchentlich injizierbaren selektiven GLP-1-Rezeptor-Agonisten (1 mg) für die Behandlung von Typ-2-Diabetes (T2D), ist Tirzepatide ein einzelnes Molekül, das sowohl GIP-(glukoseabhängige insulinotrope Polypeptid) als auch GLP-1-Rezeptoren (Glucagon-like Peptide-1) gegen Typ-2-Diabetes aktiviert. In präklinischen Modellen hat sich gezeigt, dass GIP, indem es synergistisch mit GLP-1 wirkt, die Nahrungsaufnahme verringert und den Energieverbrauch erhöht, was zu einer Gewichtsreduktion führte. Dank seines Wirkmechanismus hat Tirzepatide eine Wirkung auf die glukoseabhängige Insulin-freisetzung und die Insulinempfindlichkeit. Mit dem Wirkstoffprinzip kann bei Patient:innen mit Typ-2-Diabetes ein einziges Wirkstoffmolekül die Blutzuckerwerte und die Gewichtskontrolle* effektiver beeinflussen als ein selektiver GLP-1-Rezeptoragonist [4–6].

Tirzepatide versus Semaglutide einmal wöchentlich

In der offenen, randomisierten, Head-to-Head-Studie SURPASS-2 wurde Tirzepatide mit dem

GLP-1-RA Semaglutide über 40 Wochen verglichen. Die Studie schloss 1878 Menschen mit T2D unter einer Therapie mit Metformin ein, die einen mittleren HbA_{1c} von 8,28% und ein durchschnittliches Ausgangsgewicht von 93,7 kg aufwiesen. Sie erhielten in einem 1:1:1:1-Schema einmal wöchentlich entweder Tirzepatide (5 mg, 10 mg oder 15 mg) bzw. Semaglutide (1 mg) subkutan zusätzlich zu ihrer Metformin-Medikation. Begonnen wurde bei Tirzepatide mit einer Startdosierung von 2,5 mg einmal wöchentlich, die Dosis wurde alle vier Wochen um 2,5 mg erhöht, bis die zugewiesene Dosis erreicht wurde. Bei Semaglutide wurde mit einer Dosierung von 0,25 mg einmal wöchentlich begonnen, die Dosis wurde alle vier Wochen verdoppelt, bis 1 mg erreicht wurde. Die endgültige Dosierung wurde bei beiden Wirkstoffen während der gesamten Studiendauer beibehalten. Eine Deeskalation der Dosis war nicht erlaubt. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 40 Wochen. Die sekundären Endpunkte schlossen die Veränderung des Körpergewichts und das Erreichen von HbA_{1c}-

Werten < 7% < 6,5% oder < 5,7% ein, sowie die mittlere Veränderung des Nüchtern-Serumglukosespiegels und der täglichen, vom Patient:innen gemessenen Sieben-Punkte-Blutzuckerprofile gegenüber dem Ausgangswert. Ein zusammengesetzter Endpunkt eines glykierten Hämoglobins von 6,5% oder weniger mit mindestens 10% Gewichtsreduktion ohne klinisch signifikante Hypoglykämie oder schwere Hypoglykämie wurde ebenfalls bewertet. Die Sicherheitsendpunkte waren unerwünschte Ereignisse und Abbruch der Behandlung mit Tirzepatide oder Semaglutide aufgrund unerwünschter Ereignisse [3].

Tirzepatide senkt effektiv den HbA_{1c}-Wert und das Körpergewicht*

In allen drei Dosierungen erwies sich Tirzepatide hinsichtlich der Glukosekontrolle nicht nur gegenüber Semaglutide als nicht unterlegen, sondern als überlegen. So sank der HbA_{1c}-Wert unter Tirzepatide um –2,09% bei den Patient:innen, die 5 mg erhielten, um –2,37% bei der 10-mg-Dosierung und um –2,46%

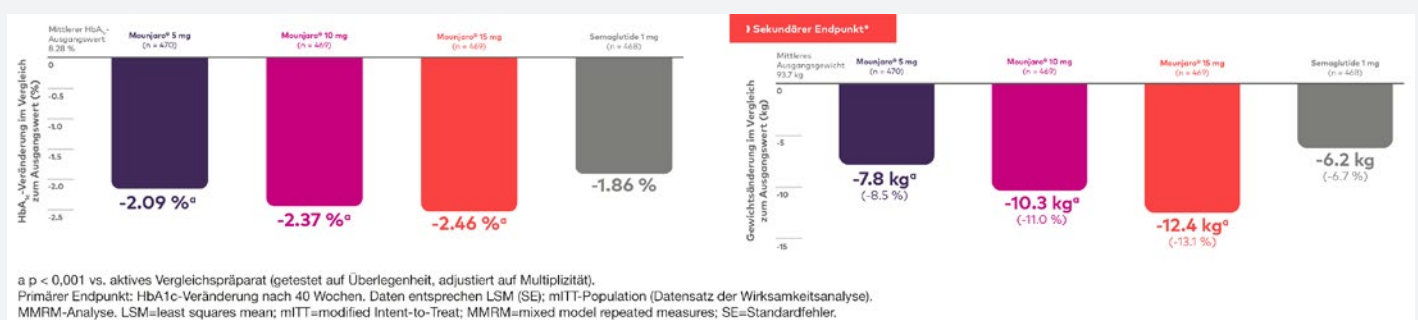


Abbildung: Überlegene HbA_{1c}-Reduktion und Gewichtsreduktion* in SURPASS-2 mit allen 3 Mounjaro®-Dosierungen vs. Semaglutide 1 mg (modifiziert nach Frias et al., 2021)

unter der 15-mg-Dosierung, während der HbA_{1c}-Wert unter der Gabe von Semaglutide um -1,86% zurückging; mit geschätzten Behandlungsunterschieden von -0,23 Prozentpunkten bei Tirzepatide 5 mg, -0,51 Prozentpunkte mit Tirzepatide 10 mg und -0,60 Prozentpunkte mit Tirzepatide 15 mg. Insgesamt erreichten 85–92% der Patient:innen unter Tirzepatide (5–15 mg) und 81% derjenigen mit Semaglutide-Medikation das HbA_{1c}-Ziel von <7% [3]. Ebenso erwies sich Tirzepatide in allen drei Dosierungen bezüglich der Reduktion des Körpergewichts* im Vergleich zu Semaglutide signifikant überlegen. Insgesamt erzielten 69–86% der Patient:innen, die Tirzepatide erhielten, und 58% der Patient:innen, die Semaglutide erhielten, eine Verringerung des Körpergewichts um mindestens 5%, weitere 36–65% bzw. 25% erzielten eine Verringerung um mindestens 10% und 15–40% bzw. 9% eine Verringerung um mindestens 15%. Mit der Anwendung der Wirksamkeitsschätzung erreichten mehr Patient:innen, die Tirzepatide erhielten, als diejenigen, die Semaglutide erhielten, einen zusammengesetzten Endpunkt mit einem glykosylierten Hämoglobinwert von 6,5% oder weniger und eine Gewichtsreduktion von mindestens 10%, ohne klinisch signifikante Hypoglykämie oder schwerer Hypoglykämie [3].

Vergleichbares Verträglichkeitsprofil

Nach 40 Wochen waren die Triglycerid- und Very-Low-Density-Lipoprotein-Serumspiegel niedriger und die High-Density-Lipoprotein-Cholesterinspiegel höher bei den Patient:innen, die Tirzepatide erhielten, als bei denen, die Semaglutide bekamen. Die Gesamtcholesterin- und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterinwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Das Verträglichkeitsprofil von Tirzepatide und Semaglutide war vergleichbar. Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinal. Darunter Übelkeit bei 17–22% der Patient:innen, die Tirzepatide erhielten, und bei 18% der Patient:innen, die Semaglutide erhielten; Durchfall bei 13–16% bzw. 12%; Erbrechen bei 6–10% bzw. 8%; und Appetitlosigkeit bei 7–9% bzw. 5%. Die meisten Fälle von Übelkeit, Erbrechen und Durchfall waren leicht bis mittelschwer sowie vorübergehend und traten in allen Gruppen während der Dosis-Eskalationsphase auf. Zu einer Hypoglykämie kam es unter Tirzepatide bei 0,6% der Patient:innen unter 5 mg, bei 0,2% unter 10 mg und bei 1,7% unter 15 mg vs. Semaglutide der bei 0,4% lag [3].

Literatur

1 Del Prato S, et al.: for the SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10313): 1811–1824.

Ansichten eines Schweizer Diabetologen

Wenn wir an die T2D Patient:innen denken: Welche Bedeutung wird die deutliche glykämische Kontrolle und Gewichtsreduktion mit neuen Therapieoptionen wie Tirzepatide für den Patient:innen haben?

Prof. Dr. med. Roger Lehmann: Von den GLP-1-RA wissen wir, dass die glykämische Kontrolle in aller Regel nur geringfügig verbessert werden kann, wenn die Dosis erhöht wird. Beim Gewichtsreduktion hingegen sieht es anders aus. Der Vergleich von 1 mg Semaglutide mit allen Dosierungen von Tirzepatide zeigte, dass die glykämische Kontrolle noch deutlich verbessert werden kann. Dies könnte damit zusammenhängen, dass Tirzepatide auch ein GIP-RA ist und die Insulinsensitivität steigert. Das heisst mit der gleichen Insulinmenge, welche zur Verfügung steht, kann der Blutzucker mehr gesenkt werden. Der Gewichtsreduktion trägt ebenfalls zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität bei. Da die Mehrheit aller Patient:innen mit T2D übergewichtig oder adipös ist, kann eine stärkere Gewichtsreduktion einen grossen Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle haben.

Welche Patient:innen mit T2D können am meisten von Tirzepatide profitieren?

Was im Moment noch fehlt, sind die Resultate der kardiovaskulären Endpunktstudie. Meiner Meinung nach ist zu vermuten, dass sich Tirzepatide ähnlich wie die GLP-1-RA verhalten wird. Übergewichtige T2D-Patient:innen, die wir in der Klinik häufig sehen, können von einer Behandlung mit Tirzepatide im besonderen Ausmass profitieren, da ein ausgeprägter Gewichtsreduktion in aller Regel zusammen mit einer starken HbA_{1c}-Senkung einhergeht. GIP/GLP-1-RA und GLP-1-RA sind die Medikamente, die nach Insulin, den Blutzucker am effektivsten senken können.

Wir müssen Hausärzte darauf aufmerksam machen, dass das Ziel einer HbA_{1c}-Senkung nicht 7,0% oder 7,5% beträgt, sondern so normal wie möglich sein sollte. Ein HbA_{1c}-Ziel von < 5,7%, wie es in der SURPASS-2-Studie von 27–46% aller Patient:innen erreicht wurde, wäre anzustreben.

Wie bewerten Sie Tirzepatide als ersten Vertreter einer neuen Substanzklasse?

Bei Patient:innen mit T2D wurden die Effekte auf die HbA_{1c}-Senkung und das Gewicht erwartet, sie haben aber die Erwartungen noch deutlich übertroffen. Daneben ist auch die Wirkung auf die Bluddrucksenkung und die Senkung der Triglyzerid- und VLDL-Spiegel, zusammen mit einer HDL-C-Steigerung zu vermerken. Dies hängt evtl. mit der Steigerung der Insulinsensitivität bei Personen mit grosser Insulinresistenz zusammen. Die Nebenwirkungen dieser Substanzklasse scheinen mit denjenigen der GLP-1-RA vergleichbar zu sein. Was in Zukunft sicherlich noch mehr erforscht werden muss, ist die Wirkung von Tirzepatide auf die nichtalkoholische Leberverfettung, denn bereits die GLP-1-RA haben diesbezüglich infolge der Gewichtsreduktion zu einer Verbesserung geführt. Nachzuweisen wäre, ob Tirzepatide in diesem Kontext gegebenenfalls zu noch deutlicheren Effekten im Hinblick auf die Reduktion des Leberfettgehaltes führt.



Prof. Dr. med. Roger Lehmann
roger.lehmann@usz.ch

2 Fachinformation Mounjaro®, www.swissmedinfo.ch.

3 Frias JP, et al.: for the SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(6): 503–515.

4 Samms RJ, et al.: How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* 2020;31(6): 410–421.

5 Coskun T, et al.: LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Molecular metabolism* 2018;(18): 3–14.

6 Zhang Q, et al.: The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell metabolism* 2021; 33(4): 833–844.

Fachpersonen können die Referenzen beim Unternehmen jederzeit anfordern.

Kurzfachinformation

Die Kurzfachinformation zu Mounjaro® finden Sie gegenüber im Fokus.

Mit freundlicher Unterstützung durch Eli Lilly (Suisse) S.A., Ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE)

Copyright by Prime Public Media AG, Zürich. Zuerst publiziert in: HAUSARZT PRAXIS 2023; Vol. 18, Nr. 8.

Bericht und Interview: Isabell Bemfert