



© Chayanon Phumsukwisit / Dreamstime

Mounjaro® (tirzepatide), der erste und einzige GLP/GLP-1-Rezeptor-Agonist bei Typ-2-Diabetes [1]

Die optimale Betreuung von Personen mit Typ-2-Diabetes beinhaltet nicht nur eine Reduktion des Blutzuckers, sondern zusätzlich die Kontrolle weiterer Risikofaktoren, zu denen auch die Gewichtskontrolle gehört. Prof. Roger Lehmann (Universitätsspital, Zürich) und Prof. Thomas Forst (Andernach und Johannes-Gutenberg Universität, Mainz) äussern sich zu Mounjaro® (tirzepatide), dem ersten Antidiabetikum, das sowohl auf die GIP- als auch auf die GLP-1-Rezeptoren wirkt und in Studien eine signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Werts und des Gewichts[#] zeigte [2-6].

[#] 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. «Typ-2-Diabetes ist definiert durch eine Insulinresistenz und eine reduzierte Insulinproduktion», erklärte Prof. Dr. med. Roger Lehmann, Universitätsspital, Zürich, zu Beginn

seines Vortrags am Mounjaro® Launch-Event. «Während die Insulinproduktion mit zunehmenden Alter abnimmt und nicht mehr gesteigert werden kann, ist die Insulinsensitivität über das Körpergewicht und das Mass an körperlicher Aktivität beeinflussbar», sagte er. In der Schweiz sind 9 von 10 Personen mit Typ-2-Diabetes übergewichtig (BMI ≥ 25 kg/m²) [7].

Bei Typ-2-Diabetes hat die Gewichtsreduktion[#] viele Vorteile

Pro Prozent Reduktion des HbA_{1c} nahm das Risiko für verschiedene mikro- und makrovaskuläre Komplikation sowie die Mortalität zwischen 12 und 43% ab [8]. Die DIRECT Studie ergab, dass eine Gewichtsreduktion von 15 Kilogramm oder mehr bei 86% der Personen mit Diabetes zu einer Remission der Erkrankung führte [9].

Die im April 2023 publizierten Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) berücksichtigen unterschiedliche Hauptziele, die eine antidiabetische Therapie haben kann [10]. Steht eine Gewichtsreduktion an erster Stelle, dann sollte die Behandlung mit der Kombination aus Metformin und einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten begonnen werden. «Seit kurzem kann bei Typ-2-Diabetes auch einmal wöchentlich der GIP/GLP-1-Rezeptor-Agonist Tirzepatide eingesetzt werden», schloss Prof. Lehmann.

Mounjaro® (tirzepatide) aktiviert zwei - Rezeptortypen

Bevor der zweite Redner, Prof. Dr. med. Thomas Forst, Clinical Research Services, Andernach und Johannes-Gutenberg Universität, Mainz, Mounjaro® genauer vorstellte, nahm er die Zuhörenden mit in die Welt der Inkretine. «Im Vergleich zu einer intravenösen Zufuhr von Glukose führt die orale Gabe zu einer höheren Insulinsekretion. Dies ist der Effekt der Inkretine», erklärte er. Denn die Nahrungsaufnahme stimuliert die Freisetzung der beiden Inkretine GIP (glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid) und GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) aus Zellen des Duodenums bzw. Jejunums [11]. An den Betazellen des Pankreas lösen GIP und GLP-1 die Sekretion von Insulin aus. «Am zentralen Nervensystem erhöhen beide Inkretine über unterschiedliche Signalkaskaden die Sättigung, so dass sich hier ein additiver Effekt ergibt», berichtete Prof. Forst. Ausserdem gibt es viele Einflüsse von GIP auf das Fettgewebe [12]. «So steigert es den Blutfluss, verbessert die Insulinsensitivität und reduziert die Inflammation im Fettgewebe».

«Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ist die Wirkung der Inkretine vermindert», erläuterte Prof. Forst weiter. Hier setzt der GIP/GLP-1-Rezeptor-Agonist Tirzepatide an. Die Substanz bindet hochselektiv und mit hoher Affinität an die GIP- und GLP-1-Rezeptoren. Die Aktivität von Tirzepatide am GIP-Rezeptor ist ähnlich dem nativen GIP-Hormon [1].

Deutliche Reduktion des HbA_{1c}

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mounjaro® wurde in fünf globalen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien (SURPASS 1-5) untersucht. «Die wichtigste Studie ist SURPASS 2, hier wurde Tirzepatide mit dem GLP-1-Rezeptor-Agonisten Semaglutide verglichen», so Prof. Forst.

In der 40-wöchigen offenen Studie erhielten 1'878 Menschen mit Typ-2-Diabetes einmal wöchentlich randomisiert Tirzepatide 5

mg, 10 mg oder 15 mg oder Semaglutide 1 mg einmal wöchentlich, jeweils in Kombination mit Metformin [2]. Bei Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert bei 8,3%, das Durchschnittsalter betrug 56,6 Jahre und das Durchschnittsgewicht 93,8 kg. Die Studie zeigte, dass die Behandlung mit Tirzepatide bis in Woche 40 zu einer durchschnittlichen Senkung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber Baseline von 2,1% für die 5-mg-Dosis, 2,4% für die 10-mg-Dosis, 2,5% für die 15-mg-Dosis und 1,9% für Semaglutide 1 mg führte (primärer Endpunkt) [2]. «Beeindruckend finde ich, dass unter 15 mg Tirzepatide jeder zweite Studienteilnehmende einen HbA_{1c} unter 5,7% erreichte, also den Wert eines Nicht-Diabetikers», kommentierte Prof. Forst (Abb. 1).

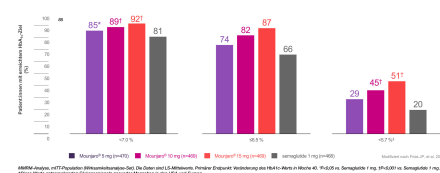


Abbildung 1: Mounjaro® führte im Vergleich zu Semaglutide bei einem höheren Anteil von Patient:innen mit Diabetes zum Erreichen des HbA_{1c}-Zielwerts von < 7%, < 6,5% bzw. < 5,7% [2].

Bis zu 12,4 Kilogramm Gewichtsreduktion#

SURPASS-2 zeigte aber auch, dass die Behandlung mit Tirzepatide über 40 Wochen zu einer signifikanten Gewichtsreduktion# gegenüber dem Ausgangswert führte, wobei bereits in Woche 4 eine anhaltende Reduktion beobachtet wurde [2]. Die mittlere Reduktion des Körpergewichts betrug nach 40 Wochen 7,8 kg für die 5-mg-Dosis, 10,3 kg für die 10-mg-Dosis und 12,4 kg für die 15-mg-Dosis und 6,2 kg für Semaglutide 1 mg (Abb. 2) [2].

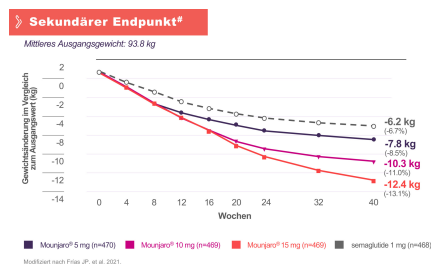


Abbildung 2: Die Behandlung mit Mounjaro® über 40 Wochen führte zu einer Gewichtsreduktion von bis zu 12,4 Kilogramm [2].

Gutes Nebenwirkungsprofil

Mounjaro® zeigte in der SURPASS-2-Studie zudem ein gutes Nebenwirkungsprofil [2].

«Tirzepatide ist vergleichbar gut verträglich wie GLP-1-Rezeptor-Agonisten bei einer deutlich stärkeren Effektivität», sagte Prof. Forst in diesem Zusammenhang. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren gastrointestinaler Natur und waren sowohl unter Tirzepatide als auch unter Semaglutide in erster Linie leicht bis mittelschwer (Übelkeit 17 bis 22% in den Tirzepatide-Gruppen bzw. 18% in der Semaglutide-Gruppe; Durchfall 13 bis 16% bzw. 12%; Erbrechen 6 bis 10% bzw. 8%). Die meisten Fälle von Übelkeit, Erbrechen und/oder Diarrhö traten während der Dosissteigerung auf und nahmen mit der Zeit ab. Hypoglykämie trat bei 0,6% (5 mg Gruppe), 0,2% (10 mg Gruppe) und 1,7% (15 mg Gruppe) der Tirzepatide-Teilnehmer:innen auf, während sie bei 0,4% der Semaglutide-Teilnehmer:innen auftrat [2].

Studie bei Patient:innen mit hohem kardiovaskulären Risiko

Im Weiteren sprach Prof. Forst kurz über die Studie SURPASS 4. In diese aktiv kontrollierten, offenen Studie über einen Zeitraum von bis zu 104 Wochen (primärer Endpunkt nach 52 Wochen) wurden 2'002 Personen mit Typ-2-Diabetes, einem BMI > 25 kg/m² und einer etablierten kardiovaskulären Erkrankung oder einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eingeschlossen und zu Tirzepatide 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder Insulin glargin einmal täglich randomisiert (zusätzlich zu Metformin [95%] und/oder Sulfonylharnstoff [54%] und/oder SGLT-2-Hemmer [25%]) [3]. «Diese Studie zeigte auch, dass Tirzepatide auch zu einer deutlichen Reduktion der Triglyzeride und des VLDL-Cholesterins führte. Also genau die Effekte, die wir uns für unsere Diabetiker wünschen», beschrieb Prof. Forst.

Dosierung individuell wählen

Den Schluss seiner Präsentation bildeten einige Hinweise zur praktischen Anwendung von Tirzepatide. Die Behandlung sollte mit der 2,5-mg-Startdosis begonnen und nach 4 Wochen auf 5 mg gesteigert werden [1]. «Anschliessend kann die Dosierung individuell an die Bedürfnisse der Patient:innen angepasst werden. Sofern es für das Erreichen des individuellen Behandlungsziels notwendig ist, kann die Dosis nach mindestens 4 Wochen auf der aktuellen Dosis um weitere 2,5 mg erhöht werden», sagte Prof. Forst. Die Maximaldosis liegt bei 15 mg.

Kurzfachinformation

Mounjaro® (Tirzepatid)

I: Mounjaro wird zur Behandlung Erwachsener mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ergänzend zu Diät und Bewegung angewendet: als Monotherapie bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin; in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

D/A: Die Anfangsdosis von Tirzepatid beträgt einmal wöchentlich 2.5 mg. Nach 4 Wochen wird die Dosis auf 5 mg einmal wöchentlich erhöht. Bei Bedarf kann die Dosis in Schritten von 2.5 mg erhöht werden, nach mindestens 4 Wochen mit der aktuellen Dosis. Die Höchstdosis beträgt 15 mg einmal wöchentlich. Die Anwendung kann zu jeder Tageszeit erfolgen, unabhängig von den Mahlzeiten. Mounjaro wird subkutan in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert. Die Injektionsstelle soll bei jeder Anwendung geändert werden.

KI: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe.

W/V: Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom oder multiplem endokrinem Neoplasie-Syndrom vom Typ 2 (MEN 2) wurden in klinischen Studien mit Tirzepatid nicht untersucht. Diese sollten daher nur nach gründlicher Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eine Behandlung mit Tirzepatid erhalten. Tirzepatid wurde bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, die Tirzepatid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin verwenden, kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöht sein. Die Anwendung von Tirzepatid kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein, zu denen Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe gehören. Diese Ereignisse können zu Dehydratation führen, was zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einschliesslich akutem Nierenversagen, führen kann. Tirzepatid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschliesslich schwerer Gastroparese, nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Tirzepatid soll bei Patienten mit nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie, die eine Akuttherapie erfordert, sowie bei Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie oder diabetischem Makulaödem mit Vorsicht und entsprechender Überwachung angewendet werden.

IA: Tirzepatid verzögert die Magenentleerung, gemessen anhand der Pharmakokinetik von Paracetamol, und hat damit potentiell Auswirkungen auf die Absorption von oral gegebener Begleitmedikation. Die Anwendung von Tirzepatid kann die Wirksamkeit oraler hormonaler Kontrazeptiva verringern.

Sch/S: Sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es muss entschieden werden, ob das Stillen oder die Anwendung von Tirzepatid beendet werden soll, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau.

UAW: Sehr häufig und häufig: Übelkeit, Diarrhoe, Hypoglykämie, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Meteorismus, Aufstossen, Flatulenz, Gastroösophagealer Reflux, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle.

P: Mounjaro 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg und 15 mg 4 Fertigungsabgabekategorie B. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V10-2022

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation/Patienteninformation Mounjaro® auf www.swissmedicinfo.ch.

Quelle

«Mounjaro® entdecken – Der erste und einzige zugelassene GIP/GLP-1-Rezeptor-Agonist.» Von Eli Lilly (Suisse) SA organisierte Launch Event am 13. Juni 2023, Zürich.

Mit freundlicher Unterstützung durch

Eli Lilly (Suisse) SA, Ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE)

PP-TR-CH-0048/08.2023

Literatur

- 1 Fachinformation Mounjaro®, www.swissmedicinfo.ch
- 2 Frias JP et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med

2021;385:503-515.

3 Del Prato S et al. 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;398:1811-1824.

4 Rosenstock J. et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10295):143-55.

5 Ludvik B. et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10300):583-98.

6 Dahl D. et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. JAMA. 2022;327(6):534-45.

7 Eichmüller T et al. Representativeness of the Swiss Diabetes Registry – a single centre analysis. Swiss Medical Weekly 2021;151:w20525.

8 Stratton IM et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-12.

9 Lean ME et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018;391:541-551.

10 Gastaldi G et al. Swiss recommendations of the Society for Endocrinology and Diabetes (SGED/SSED) for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Swiss Medical Weekly 2023;153:40060.

11 Nauck MA et al. GIP and GLP-1: Stepsiblings Rather Than Monozygotic Twins Within the Incretin Family. Diabetes 2019;68:897-900.

12 Samms RJ et al. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? Trends Endocrinol Metab 2020;31:410-421.

Fachpersonen können die Referenzen beim Unternehmen jederzeit anfordern.