



Tirzepatid in der Therapie von Diabetes mellitus und Adipositas [CME]

Zusammenfassung: Tirzepatid ist ein neues Inkretin-Mimetikum, das sowohl als Agonist des „Glucagon-like peptide“ (GLP-1) als auch des „Glucose-dependent insulinotropic peptide“ (GIP) wirkt. In Studien senkte es den Blutzucker und das Körpergewicht stärker als andere GLP-1-Agonisten. Auch bei Adipösen ohne Diabetes war Tirzepatid sehr wirksam: Abnahme des Körpergewichts nach 18 Monaten Therapie relativ um 15-20% und absolut teilweise über 20 kg. Es treten unter Therapie jedoch häufig gastrointestinale Nebenwirkungen auf, wie Übelkeit, Durchfall, Verstopfung und Erbrechen. Zudem ist wie bei den GLP-1-Agonisten vermehrt mit Erkrankungen der Gallenwege zu rechnen. Diese Nebenwirkungen könnten eine Erklärung dafür sein, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Tirzepatid trotz der Gewichtsabnahme nur geringfügig besser war als mit Placebo.

Tirzepatid wird in Kürze für die Indikation Diabetes mellitus zugelassen. Viele wichtige Fragen zu diesem neuen Wirkstoff sind noch offen. Dazu zählen die genaue Wirkweise, die Langzeitsicherheit und die Effekte auf kardiovaskuläre, gastrointestinale und psychiatrische Endpunkte.

Wir haben im März 2021 über neue Entwicklungen in der medikamentösen Behandlung der Adipositas berichtet (1). Anlass hierfür waren u.a. randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) mit den sog. Glucagon-like-peptide-1-Agonisten (GLP-1-A). Diese als Antidiabetika entwickelten Wirkstoffe verbessern nicht nur die Blutzuckerkontrolle und senken die kardiovaskuläre Morbidität, sondern senken auch das Körpergewicht deutlich, auch bei Personen ohne Diabetes mellitus. In der 56-wöchigen SCALE-Studie mit 3.731 adipösen Patienten führte eine tägliche subkutane Injektion von 3 mg Liraglutid zu einer mittleren Gewichtsabnahme von 8 kg (vs. 2,6 kg mit Placebo; 2), und in den STEP-Studien sank durch die wöchentliche Injektion von 2,4 mg Semaglutid innerhalb von 16 Monaten das Körpergewicht durchschnittlich um 16 kg, bzw. um 15% vom Ausgangsgewicht (vgl. 1).

Der Wirkmechanismus beruht auf der agonistischen Wirkung mit dem „Darmhormon“ GLP-1, welches eine wichtige Rolle bei der Regulierung von Appetit und Blutzucker spielt. GLP-1 steigert die vom Blutzucker abhängige Sekretion von Insulin, senkt die Sekretion von Glukagon, verzögert die Magenentleerung und vermindert den Appetit. Ein weiteres natürlich vorkommendes Inkretin ist das glukoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP; auch „gastric inhibitory peptide“), das in den K-Zellen des Duodenums und des Jejunums gebildet wird. GIP, GLP-1 und ihre Rezeptoren finden sich in vielen Geweben, u.a. auch im Gehirn,

Inhalt

Tirzepatid in der Therapie von Diabetes mellitus und Adipositas	57
Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären Primärprävention in aktuellen US-Empfehlungen weiter zurückgestuft	59
Affenpocken – was sollte man darüber wissen?	60
Therapie von Kopfschmerz bei übermäßigem Gebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln: Entzug, Prophylaxe oder beides?	62
Leserbrief: Antihypertensive Wirksamkeit der verschiedenen Diuretika	63
In eigener Sache	64

Dosisangaben ohne Gewähr.

den Adipozyten und den Knochen. Die vielfältigen Effekte der Inkretine sind noch nicht vollständig aufgeklärt. GIP soll einen günstigen Einfluss nehmen auf die Regulierung der Lipidspeicherung im Fettgewebe und das Appetit- und Sättigungsgefühl im Zentralnervensystem (3).

Anders als GLP-1 wird GIP bislang noch nicht therapeutisch genutzt. Mit der Zulassung von Tirzepatid ändert sich dies nun. Tirzepatid ist ein Peptid mit 39 Aminosäuren und wird wie die GLP-1-A ebenfalls subkutan injiziert. Es ist ein „first-in-class“-Wirkstoff und sowohl ein Agonist von GLP-1 als auch von GIP (Marketinglogan: „Twincretin“). Durch den zweifachen Wirkmechanismus werden Blutzucker und Körpergewicht möglicherweise stärker gesenkt als mit den GLP-1-Analoga allein. Das Studienprogramm, in dem Tirzepatid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes getestet wurde, trägt das Akronym SURPASS. In 5 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) wurden bislang drei verschiedene Dosierungen (5/10/15 mg) geprüft, und zwar als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika: Metformin, SGLT2-Hemmer („Sodium-Glucose Linked Transporter“), Insulin Glargin. Verglichen wurde Tirzepatid mit Placebo, einem GLP-1-A (Semaglutid) und zwei Insulin-Analoga. Die Behandlungsdauer betrug jeweils 40-52 Wochen. Tirzepatid senkte dabei nicht nur deutlicher die HbA1c-Werte (im Vergleich zu Placebo um ca. 1,6%-Punkte und zu Semaglutid um 0,5%-Punkte), sondern führte auch zu größeren Gewichtsverlusten, beispielsweise um 5,5 kg mehr als Semaglutid und um 14 kg mehr als mit den getesteten Insulinen (4). Nach der Zulassung durch die FDA im Mai dieses Jahres empfahl nun auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) am 21.7.2022 die Zulassung von Tirzepatid (Mounjaro®; Eli Lilly) zur Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (5).

Zeitgleich erschien im N. Engl. J. Med. die **SURMOUNT-1-Studie**, in der die Wirkung und Sicherheit von Tirzepatid bei adipösen Erwachsenen ohne Diabetes untersucht