

Doppelstrategie mit GIP-/GLP-1-RA

Blutzucker und Gewicht sinken kontinuierlich

Mit dem dualen GIP-/GLP-1-Rezeptor-Antagonisten (GIP-/GLP-1-RA) Tirzepatid ist eine Alternative zu den GLP-1-RA entstanden, sowohl was die Blutzuckersenkung bei Typ-2-Diabetes betrifft, als auch hinsichtlich der Gewichtsreduktion. Die Studien dazu wurden am Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Hamburg besprochen.

Der wöchentlich subkutan verabreichte duale GIP-/GLP-1-Rezeptor-Antagonist (GIP-/GLP-1-RA) zeigte im SURPASS-Studienprogramm bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine stärkere Blutzuckersenkung als Semaglutid (1), Insulin degludec (2), glargine (3) und lispro (4). Dass dabei auch das Gewicht fiel, war aufgrund des Wirkungsmechanismus und der Erfahrungen mit den GLP-1-RA zu erwarten. Doch das Ausmass überraschte. Die Gewichtsreduktion wird separat im SURMOUNT-Studienprogramm untersucht, von denen einige Studien bereits abgeschlossen sind. Die SURMOUNT-Studien 1 und 2 testeten verschiedene Tirzepatiddosen (5, 10, 15 mg) versus Plazebo während 73 Wochen bei einer prädiabetischen und einer diabetischen Patientenpopulation. In beiden Studien bewirkte die Höchstdosis einen Gewichtsverlust von bis zu 22 Prozent bzw. 14 Prozent (5, 6).

In der SURMOUNT-4-Studie wurde Tirzepatid bei Personen ohne Diabetes und mit einem Body-Mass-Index > 27 kg/m² untersucht. Die durchschnittlich 107 kg schweren Teilnehmer (n = 783) wurden während 36 Wochen offen mit Tirzepatid von 2,5 auf 12,5 mg/Woche in 2,5-mg-Schritten aufdosiert, um danach das Verum doppelblind randomisiert in einer Dosierung von 10 oder 15 mg/Woche (n = 335) oder Plazebo (n = 335) während weiteren 52 Wochen zu erhalten. Dabei interessierte die Frage, ob Patienten nach der Gewichtsreduktion in der ersten Studienphase bei einer weiteren Verabreichung ein Plateau erreichen oder noch mehr Gewicht verlieren können und ob der erreichte Gewichtsverlust im Plazebo-Arm gehalten werden kann. Als primäre Endpunkte waren die Veränderung des Gewichts und des Hüftumfangs definiert.

Erst steil, dann flacher

Nach der ersten Studienphase nach 36 Wochen hätten die Teilnehmer seit Studienbeginn 20,9 Prozent ihres Gewichts verloren, berichtete Prof. Louis Aronne, Comprehensive Weight Control Center, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Weill Cornell Medicine, New York (USA). In der zweiten Phase stieg das Gewicht unter Plazebo erneut um etwa 14 Prozent kontinuierlich an. Nach 1 Jahr ohne Tirzepatid lagen die Teilnehmer etwa 10 Prozent unter dem Ausgangsgewicht.

Unter Tirzepatid verloren die Teilnehmer gemäss Aronne bis zu Studienende dagegen weitere 5,5 Prozent Gewicht, ge-

samthalt demnach –25,4 Prozent. Der Gewichtsverlust über die ganze Studienzeit von 88 Wochen betrug unter Plazebo 10 kg, während die Patienten unter Tirzepatid ihr Gewicht um 28 kg reduzieren konnten.

Der Hüftumfang verringerte sich in der ersten Studienphase nach 36 Wochen um 17,8 cm, in der zweiten Studienphase unter Tirzepatid noch um weitere 4,7 Prozent bis zu einer Gesamtreduktion von –22,5 cm. Unter Plazebo stieg der Umfang wieder auf ein Niveau von –9,3 cm an und pendelte sich dort ein.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen waren in den Verum- und Plazeboarmen (60 bzw. 56%) ähnlich, wobei der Anteil von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tirzepatid höher war als unter Plazebo (26 vs. 10%). Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 5%) unter dem Verum waren erwartungsgemäss Nausea, Diarrhö und Erbrechen. Pankreatitis- und Gallensteinfälle wurden nicht gemeldet.

Der erreichte Gewichtsverlust von knapp 26 Prozent sei ein fantastisches Resultat, das an die Ergebnisse von bariatrischen Eingriffen heranreiche, kommentierte Prof. Jens Juul Holst, NNF Center for Basic Metabolic Research, Panum Institute, University of Copenhagen (DK), die Resultate der SURMOUNT-4-Studie. Denn ab einem Gewichtsverlust von 15 Prozent steige die Diabetesremissionsrate auf 86 Prozent, zitierte er die 5-Jahresresultate der Abspeckstudie DIRECT.

Mit dem dualen GIP-/GLP-1-RA gibt es jetzt neben dem ähnlich starken GLP-1-RA Semaglutid zwei valable medikamentöse Optionen, um Gewicht zu reduzieren. Auch wenn 88 Wochen (bzw. 68 Wochen mit Semaglutid) eine längere Zeitdauer darstellen, sei zu hoffen, dass die Resultate gleich anhaltend wie bei Liraglutid (4 Jahre) und der Bariatrie (20 Jahre) ausfallen werden. Bei allem Enthusiasmus müsse man sich aber überlegen, was man bei Therapieende mit den Patienten macht: Das Medikament absetzen oder weiterverabreichen? Und würden die Patienten überhaupt freiwillig damit aufhören? ▲

Valérie Herzog

Quelle: «SURMOUNT-4 Trial results: the impact of tirzepatide on maintenance of weight reduction and benefits of continued therapy». Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2. bis 6. Oktober in Hamburg.

Referenzen:

1. Frias J et al.: Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:503-515.
2. 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):583-598.
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(10313):1811-1824.
4. Rosenstock J et al.: Tirzepatide vs insulin lispro added to basal insulin in type 2 diabetes: the SURPASS-6 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;e2320294.
5. Jastreboff AM et al.: Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216.
6. Garvey WT et al.: Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10402): 613-626.