

Tirzepatid: GIP-/GLP-1-Rezeptoragonist zur Therapie des Typ-2-Diabetes – SURPASS-Studienprogramm

Tirzepatide, a glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS trials



Autorinnen/Autoren

Jens Aberle¹, Thomas Forst², Elke Heitmann³, Sven W Görgens³, Jochen Seufert⁴

Institute

- 1 Endokrinologie und Diabetologie, Ambulanzzentrum des UKE GmbH, Hamburg, Germany
- 2 Medical, CRS Clinical Research Services Mannheim GmbH, Mannheim, Germany
- 3 Medizinische Abteilung - Diabetes, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany
- 4 Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Germany

Schlüsselwörter

Glukagon-ähnliches Peptid 1, Glukose-abhängiges insulinotropes Polypeptid, Inkretin, Tirzepatid, Typ 2 Diabetes

Keywords

Glucagon-like peptide 1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, incretin, tirzepatide, type 2 diabetes

eingereicht 01.02.2023

akzeptiert nach Revision 13.04.2023

Artikel online veröffentlicht 06.06.2023

Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18: 461–474

DOI 10.1055/a-2078-9491

ISSN 1861-9002

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Jochen Seufert

Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg, Germany
jochen.seufert@uniklinik-freiburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Innovative therapeutische Ansätze zur Behandlung des Typ-2-Diabetes (T2D) sollten idealerweise sowohl zur Senkung des glykierten Hämoglobins (HbA1c) als auch zur Gewichtsabnahme beitragen und eine überlegene Wirksamkeit gegenüber derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen zeigen. Der Inkretinrezeptor-Agonist Tirzepatid (LY3298176) – entwickelt, um sowohl die Rezeptoren des Glukose-abhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP) als auch des Glukagon-ähnlichen Peptids 1 (GLP-1) zu aktivieren – ist inzwischen in zahlreichen Ländern, einschließlich den USA und EU-Ländern, für die Behandlung des T2D zugelassen. Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid wurden im SURPASS-Programm klinischer Phase-3-Studien untersucht und hier zusammengefasst. Tirzepatid 5, 10 und 15 mg wurde als Monotherapie und in Kombination mit zugelassenen oralen Antidiabetika und/oder Insulin bei Patienten:innen mit T2D untersucht (in SURPASS 1 vs. Placebo; in SURPASS 2 vs. Semaglutid; in SURPASS 3 vs. Insulin degludec; in SURPASS 4 vs. Insulin glargin bei Patienten:innen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko; in SURPASS 5 vs. Placebo). Dabei waren über die SURPASS-1–5-Studien hinweg jegliche Tirzepatid-Behandlungsarme in Woche 40 oder 52 mit mittleren Senkungen des HbA1c von 1,87–2,59% verbunden, die durchgehend signifikant größer waren als in den Vergleichsgruppen. Außerdem wirkte sich Tirzepatid in diesen Studien im Vergleich zu allen aktiven Vergleichspräparaten und Placebo überlegen auf die Körpergewichtsreduktion aus. Insgesamt weisen die verfügbaren Daten auf eine gute Verträglichkeit hin. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind vergleichbar mit denen anderer Inkretin-Agonisten und Tirzepatid zeigte außerdem eine sehr geringe Rate hypoglykämischer Ereignisse, was aufgrund seines Wirkmechanismus zu erwarten ist. Dank des neuartigen Wirkmechanismus und den damit verbundenen zusätzlichen klinischen Vorteilen konnte sich Tirzepatid als erster GIP/GLP-1-Rezeptoragonist seiner Klasse etablieren. Ebenfalls von großem Interesse werden die Ergebnisse der laufenden SURPASS-CVOT-Studie sein, die zum Verständnis möglicher kardiovaskulärer Vorteile von Tirzepatid – angesichts verbesserter glykämischer Kontrolle und Gewichtsreduktion – beitragen werden.

ABSTRACT

Ideally, innovative therapeutic approaches for the treatment of type 2 diabetes (T2D) should contribute to both reduction in glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) and weight loss, and demonstrate superior efficacy over currently available treatment options. Tirzepatide (LY3298176) is an incretin hormone agonist that was developed to activate both glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 (GIP/GLP-1) receptors and is approved in a number of countries, including the US and EU, for the treatment of T2D. The efficacy and safety of tirzepatide are being investigated in the SURPASS phase 3 clinical trial programme and are summarised herein. Tirzepatide 5, 10 and 15 mg was evaluated as monotherapy and in combination with accepted oral antidiabetes drugs and/or insulin in patients with T2D (SURPASS 1, versus placebo; SURPASS 2, versus semaglutide; SURPASS 3, versus insulin degludec; SURPASS 4, versus insulin glargine in patients with high

cardiovascular risk; SURPASS 5, versus placebo). Across the SURPASS-1 to -5 studies, all dose regimens of tirzepatide were associated with mean reductions in HbA_{1c} of 1.87–2.59 % at either week 40 or 52 that were consistently significantly greater than changes seen in comparator groups. Tirzepatide showed superior effects on body weight reduction compared to all active comparators and placebo in these trials. Overall, available data indicate that tirzepatide is well tolerated with a gastrointestinal tolerability profile comparable to other incretin agonists, and a very low rate of hypoglycaemic events, which can be expected based on its mechanism of action. The novel dual mechanism of action and associated added clinical benefits has established tirzepatide as a first-in-class GIP/GLP-1 receptor agonist. It will also be of interest to see outcomes from the ongoing SURPASS-CVOT trial, which will assist understanding of what cardiovascular benefits tirzepatide may offer, given its benefits for improved glycaemic control and weight reduction.

Einleitung

Typ-2-Diabetes (T2D) und Adipositas sind eng miteinander verknüpft und gelten beide als wichtige Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen [1, 2, 3, 4, 5]. Die Zahl der Menschen mit Diabetes und Adipositas ist in den letzten Jahren stark gestiegen und wird weiterhin parallel dramatisch zunehmen. Im Jahr 2021 waren 537 Millionen Erwachsene im Alter von 20–79 Jahren bzw. 10 % der Weltbevölkerung in dieser Altersgruppe von Diabetes betroffen. Darüber hinaus hatten 541 Millionen Erwachsene eine beeinträchtigte Glukosetoleranz und dadurch ein hohes Risiko, T2D zu entwickeln [6]. In einer Kohortenstudie entwickelten 6,6 % der englischen Bevölkerung ohne T2D die Erkrankung über einen mittleren Zeitraum von 6,5 Jahren [7]. Außerdem sind 90 % der Patienten:innen mit T2D übergewichtig oder adipös [8], wobei Patienten:innen asiatischer, chinesischer, arabischer oder afrikanischer Abstammung bei niedrigeren BMI-Grenzwerten gefährdeter sind, T2D zu entwickeln [7]. In Deutschland litten 2021 rund 6,2 Millionen Menschen an Diabetes, wobei Prognosen zufolge die Zahl bis 2030 auf über 6,5 Millionen steigen wird [6]. Auch war Diabetes im Jahr 2021 weltweit für 6,7 Millionen Todesfälle verantwortlich, davon 151.463 in Deutschland [6]. Dabei zeigen Studien, dass sich bereits eine Senkung des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) um 1 % auf viele diabetesbedingte Komplikationen positiv auswirkt, während eine 5–10 %ige Gewichtsreduktion sowohl den HbA_{1c}-Wert als auch kardiovaskuläre Risikofaktoren verbessert [9, 10, 11, 12]. In der Look AHEAD-Studie hatten Patienten:innen mit T2D und einer mindestens 10 %igen Verringerung des Körpergewichts im ersten Jahr im Vergleich zu solchen mit stabilem Gewicht oder Gewichtszunahme ein um 24 % geringeres Risiko für das erstmalige Auftreten eines kombinierten kardiovaskulären Ergebnisses, bestehend aus nicht-tödlichen akuten Myokardinfarkt oder Schlaganfall, stationäre Angina pectoris, Koronararterien-Bypass-Transplantation, Carotis-Endarteriektomie, perkutane Koronarintervention, Hospitalisierung wegen kongestiver Herzinsuffizienz, periphere Gefäßerkrankung so-

wie kardiovaskulären Tod oder Tod jeglicher Ursache [13]. In Anbetracht der weitreichenden Folgen müssen daher sowohl die Senkung des Blutzuckers als auch des Körpergewichts therapeutische Ziele sein, die eng miteinander verbunden sind. Idealerweise sollten innovative therapeutische Ansätze zur Behandlung von T2D deshalb nicht nur zur Senkung des HbA_{1c}, sondern auch zur Gewichtsabnahme beitragen und eine überlegene Wirksamkeit gegenüber gegenwärtig verfügbaren Behandlungsoptionen zeigen.

Derzeit zur Behandlung des T2D verfügbare GLP-1-Rezeptoragonisten (RAs) haben sich als wirksam zur verbesserten HbA_{1c}-Kontrolle erwiesen und zeigen den zusätzlichen Vorteil, dass sie die Gewichtsreduktion fördern [14]. Ungeachtet dessen könnten Agonisten, die sowohl an Rezeptoren des Glukose-abhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP) als auch an GLP-1-Rezeptoren wirken, angesichts der zusammenhängenden Mechanismen zur Verstärkung der Insulinsekretion, Regulation des Körpergewichts und direkter sowie indirekter Verbesserung der Insulinsensitivität, eine attraktive Kombination des Inkretin-Co-Agonismus zur T2D-Behandlung darstellen [15]. Das anfängliche Interesse an der Entwicklung derartiger co-agonistischer Kombinationen wurde jedoch zunächst gedämpft, da GIP in Studien seine insulinstimulierende Aktivität bei Patienten:innen mit T2D verlor und eine unzureichende Wirkung auf die Glukosekontrolle zeigte [16, 17]. Die gleichzeitige Gabe von GIP und GLP-1 bei gesunden Personen kann allerdings additiv wirken und die Insulinsekretion im Vergleich zur separaten Verabreichung der jeweiligen Inkretine deutlich steigern [18, 19]. In Tierversuchen führte eine 1- bis 3-wöchige Therapie mit kombinierten GIP- und GLP-1-RAs im Vergleich zu Placebo nicht nur zu einer dosisabhängig stärkeren Senkung des Blutzuckerspiegels, des Körpergewichts, der Nahrungsaufnahme und der Fettmasse, sondern wirkte auch stärker als äquimolare Dosen von Exenatid oder Liraglutid [20]. Der kombinierte Agonismus an GIP- sowie GLP-1-Rezeptoren könnte sich im Vergleich zu GLP-1-RAs möglicherweise auch synergistisch oder additiv auf Stoffwechsel und Gewichtsregulation auswirken [21].

Basierend auf diesen Prinzipien wurde der subkutane GIP/GLP-1-RA Tirzepatid (LY3298176) entwickelt. Dabei handelt es sich um ein synthetisches lineares Peptid aus 39 Aminosäuren, die auf der nativen Sequenz von GIP beruhen [22]. Tirzepatid wurde so modifiziert, dass es sowohl an GIP- als auch an GLP-1-Rezeptoren bindet und diese aktiviert. Der Wirkstoff ist an eine Albumin-bindende C20-Fettsäureeinheit gebunden, wodurch die Halbwertszeit auf 5 Tage verlängert und so eine einmal wöchentliche Dosierung ermöglicht wird [22]. Tirzepatid ist bereits in vielen Ländern, einschließlich den USA und Ländern der EU, für die Behandlung Erwachsener mit unzureichend eingestelltem T2D als Ergänzung zu Diät und Bewegung zugelassen.

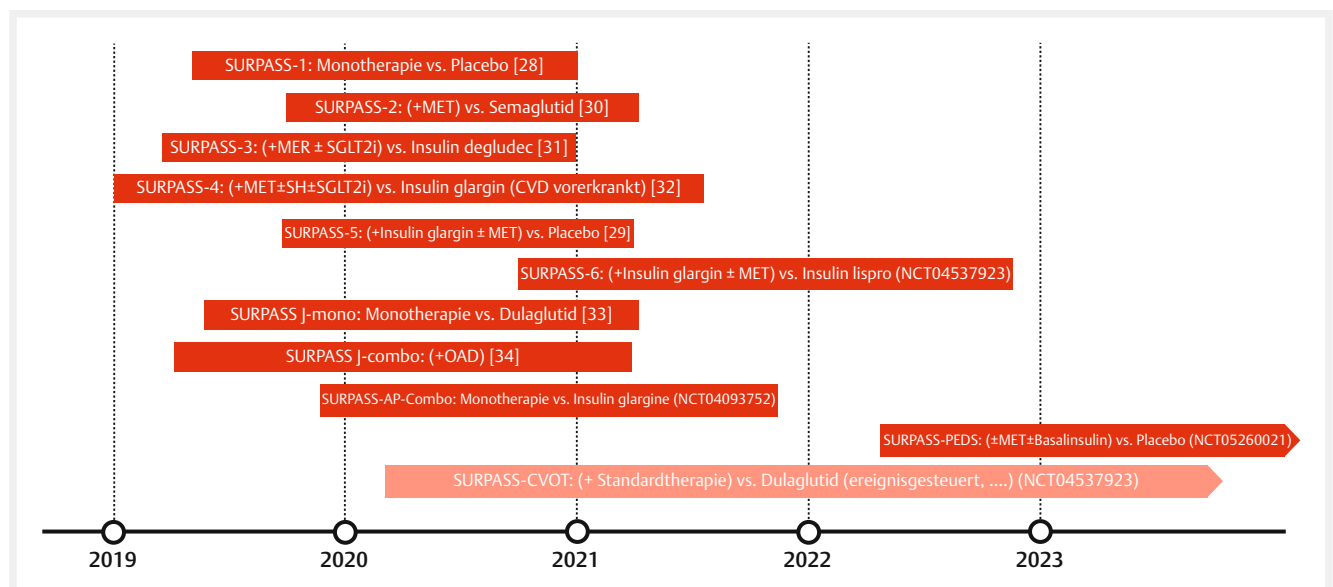
Die klinische Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tirzepatid wurde in Phase-1- und Phase-2-Studien demonstriert, in denen das Präparat bei Patienten:innen mit T2D dosisabhängig den HbA_{1c}-Wert um bis zu 2,4% und das Körpergewicht um bis zu 11,3 kg senkte [22, 23, 24, 25]. Wie für Inkretinmimetika zu erwarten, waren die Nebenwirkungen dosisabhängig und bestanden hauptsächlich aus gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, die beide in der Regel leicht oder mittelschwer waren, hauptsächlich während der Dosisescalationsperiode auftraten und im Laufe der Zeit abnahmen [22, 23, 24, 25]. Eine dieser Studien verglich verschiedene Tirzepatid-Dosisescalationsschemata und zeigte auf, dass niedrigere Anfangsdosen und kleinere Dosissteigerungen mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil einhergingen [24].

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tirzepatid bei Erwachsenen mit T2D wurde im SURPASS-Programm klinischer Phase-3-Studien (► **Abb. 1**) untersucht. Darüber hinaus werden die langfristigen kardiovaskulären Ergebnisse bei Personen im Alter von ≥ 40 Jahren mit T2D in der laufenden SURPASS-CVOT-Studie evaluiert. In diesem Review werden jedoch nur die derzeit verfügbaren klinischen Ergebnisse mit Tirzepatid in den abge-

schlossenen Studien SURPASS-1 bis -5 bei Erwachsenen mit T2D zusammengefasst. Tirzepatid befindet sich außerdem in Phase 3 der Entwicklung für die chronische Gewichtskontrolle bei Adipositas und die Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe bei Personen mit Adipositas (ohne T2D) und zur Verringerung unerwünschter kardiovaskulärer Folgen bei Personen mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion und Adipositas und ist auch in Phase 2 der Entwicklung als potenzielle Behandlung für nichtalkoholische Steatohepatitis [26]. Kürzlich wurden überdies die ersten Ergebnisse für Tirzepatid als Mittel zur Gewichtsabnahme bei Menschen mit Adipositas aus der SURMOUNT-1-Studie veröffentlicht [27]. Sämtliche letztgenannte Indikationen überschreiten jedoch den Rahmen dieses Übersichtsartikels.

Die SURPASS-Studien

Das SURPASS-Phase-3-Programm beinhaltet Studien, die Tirzepatid 5 mg, 10 mg und 15 mg als Monotherapie, als Zusatztherapie mit anderen Behandlungen und im Vergleich mit etablierten blutzuckersenkenden Präparaten in Personen mit T2D untersuchten (SURPASS 1–5) [28, 29, 30, 31, 32]. Zusätzliche Studien (SURPASS J-mono [33] und SURPASS J-combo [34]) wurden mit japanischen Patienten:innen mit T2D durchgeführt, während SURPASS-AP-combo nur Patienten:innen aus dem asiatisch-pazifischen Raum einschloss. Derzeit laufen auch Studien mit T2D-Patienten:innen, die bereits ein Basalinsulin verwenden (um Tirzepatid als Alternative zum Therapiebeginn mit einem prandialen Insulin zu bewerten; SURPASS-6) sowie mit pädiatrischen und jugendlichen T2D-Patienten:innen (im Alter von ≥ 10 Jahren; SURPASS-PEDS). Diese zusätzlichen SURPASS-Studien werden jedoch in diesem Manuskript ebenfalls nicht weiter behandelt. Das Studiendesign der SURPASS-1 bis



► **Abb. 1** Das klinische Phase-3-Studienprogramm SURPASS. +, Zusatz zu; ±, mit oder ohne; CV, kardiovaskulär; CVD, kardiovaskuläre Erkrankung; MET, Metformin; OAD, orale Antidiabetika (SH, Biguanid, Alpha-Glucosidase-Hemmer, Thiazolidindion, Glinid oder SGLT-2i); SGLT-2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor); SH, Sulfonylharnstoff.

-5-Studien ist in ► **Abb. 2** dargestellt, während primäre Endpunkte, Teilnehmerzahl, Vergleichspräparate sowie Behandlungsdauer der SURPASS-Studien in ► **Tab. 1** zusammengefasst werden.

Wirkung von Tirzepatid auf die glykämische Kontrolle und das Körpergewicht

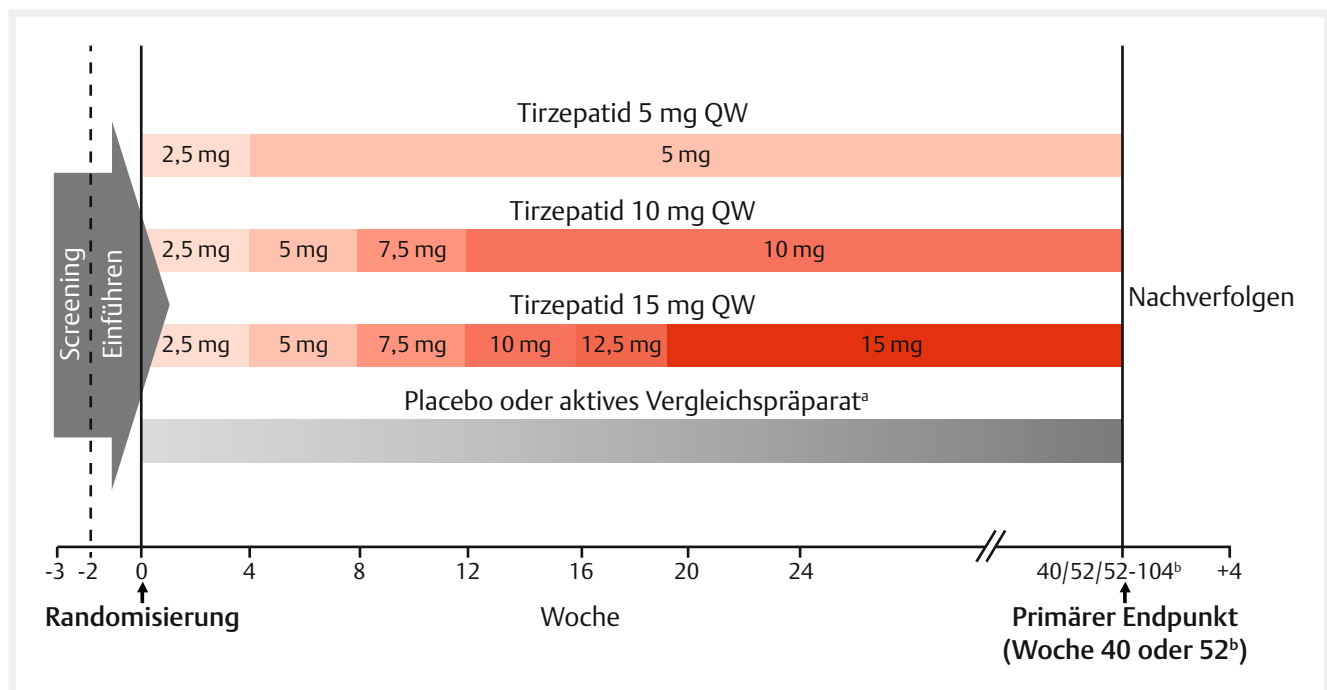
Glykämische Kontrolle

In allen SURPASS-1–5-Studien waren die untersuchten Dosierungen von Tirzepatid mit mittleren HbA_{1c}-Senkungen von 1,87–2,07 % (Monotherapie) bzw. 1,93–2,59 % (in Kombination mit einer anderen blutzuckersenkenden Behandlung) entweder in Woche 40 oder 52 (je nach Studienendpunkt) verbunden. Diese waren durchweg signifikant stärker als die Veränderungen in den Vergleichsgruppen (► **Abb. 3**), und dies unabhängig von der Hintergrundtherapie und dem Vergleichspräparat. So zeigte Tirzepatid als Monotherapie eine mittlere HbA_{1c}-Senkung von bis zu 2,07 % gegenüber einem Anstieg von 0,04 % unter Placebo ($p < 0,0001$) [28] und eine mittlere Senkung von bis zu 2,59 % gegenüber 0,93 % unter Placebo, wenn es in Kombination mit Insulin glargin verabreicht wurde (mit oder ohne Metformin) ($p < 0,001$) [29]. Im Vergleich mit dem GLP-1-RA Semaglutid erzielte Tirzepatid eine mittlere HbA_{1c}-Senkung um 2,09–2,46 % gegenüber 1,86 % ($p < 0,001$), wenn beide Wirkstoffe zusätzlich zur Hintergrundtherapie mit Metformin verabreicht wurden [30]. Als Zusatz zu einer oralen blutzuckersenkenden Hintergrundtherapie war Tirzepatid auch Insulin degludec und Insulin glargin überlegen und reduzierte den HbA_{1c}-Wert im Mittel um 1,93–2,58 %, während die beiden Insulinpräparate Senkungen um 1,34 % bzw. 1,44 % erreichten ($p < 0,001$ für alle Vergleiche) [31, 32].

Im Einklang mit den starken mittleren Senkungen des HbA_{1c} unter Tirzepatid erreichten auch proportional mehr Patienten:innen die vorab festgelegten HbA_{1c}-Zielwerte im Vergleich zu Patienten:innen unter dem jeweiligen Vergleichspräparat. Über alle SURPASS-1–5-Studien hinweg erzielten 81–97 % der Patienten:innen mit Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einen HbA_{1c} < 7 %, was einen deutlich höheren Anteil darstellt als unter aktiven Vergleichspräparaten oder Placebo (► **Abb. 4**) [28, 29, 30, 31, 32]. Bemerkenswert war auch der Anteil an Patienten:innen, die einen normoglykämischen Bereich (HbA_{1c} < 5,7 %) unter den verschiedenen Tirzepatid-Dosierungen erreichten. Auch hier waren die Anteile bei allen Tirzepatid-Dosen im Vergleich zu Placebo oder Insulintherapie sowie für Tirzepatid 10 mg und 15 mg im Vergleich zu Semaglutid höher (► **Abb. 4**) [28, 29, 30, 31, 32]. Das normoglykämische Ziel eines HbA_{1c} < 5,7 % wurde in allen Studien von 43–62 % der Patienten:innen mit Tirzepatid 15 mg erreicht.

Körpergewicht

Auch bezüglich der Wirkung auf die Gewichtsreduktion erwies sich Tirzepatid in den SURPASS-1–5-Studien gegenüber allen aktiven Vergleichspräparaten sowie Placebo überlegen (► **Abb. 5**) [28, 29, 30, 31, 32]. Unter Tirzepatid 5 mg reduzierten die Patienten:innen unabhängig von der Hintergrundtherapie im Mittel nach 40 oder 52 Wochen ihr Gewicht um 6,2–7,8 kg, während es zu den gleichen Zeitpunkten unter Tirzepatid 15 mg 9,5–12,9 kg waren, wobei Semaglutid das einzige Vergleichspräparat war, welches das Körpergewicht ebenfalls deutlich senkte (–6.2 kg) [28, 29, 30, 31, 32]. Dabei ist bemerkenswert, dass selbst die niedrigste Dosis von Tirzepatid allen Vergleichspräparaten, einschließlich

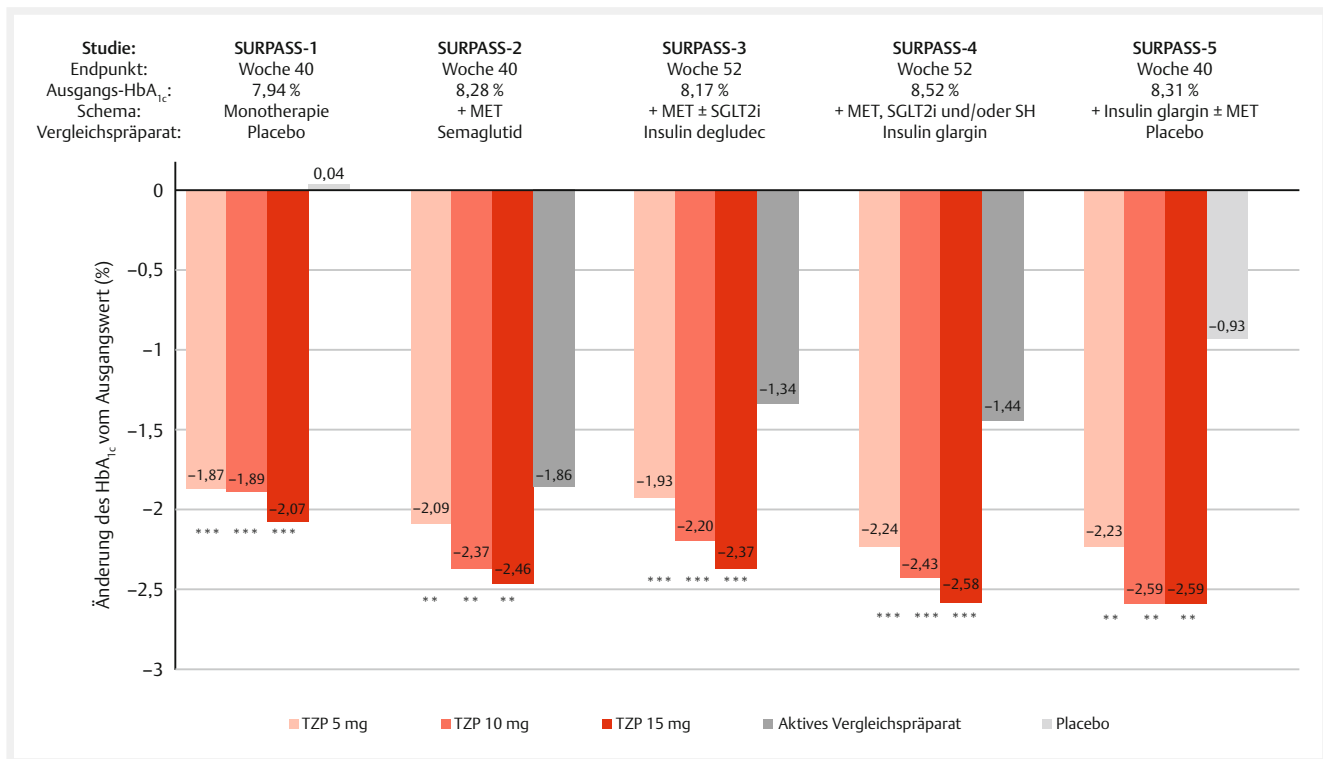


► **Abb. 2** Allgemeines Design der SURPASS-Studien [28, 29, 30, 31, 32]. Abhängig von der Studie wurden Tirzepatid und das Vergleichspräparat als Monotherapie (SURPASS-1) oder als Kombinationstherapie (SURPASS-2 bis -5) verabreicht. ^aAktive Vergleichspräparate wurden auf Basis akzeptierter Handlungsempfehlungen dosiert bzw. titriert. ^bStudien-spezifisch. QW, einmal wöchentlich.

► **Tab. 1** Hauptcharakteristika der Phase-3-Studien SURPASS-1 bis -5 und -CVOT.

Studie	Studienpopulation	Hintergrundbehandlung	Behandlungsschema	Endpunkte
SURPASS-1 [28] (randomisierte, doppelblinde, multinationale Parallelgruppenstudie)	478 Erwachsene mit T2D, die durch Diät und Bewegung sowie ohne medikamentöse antidiabetische Vortherapie unzureichend kontrolliert waren (mittlere Diabetesdauer 4,7 Jahre)	Keine	SC Tirzepatid 5, 10, 15 mg einmal wöchentlich SC Placebo einmal wöchentlich	Primärer Endpunkt: Mittlere HbA _{1c} -Veränderung vom Ausgangswert in Woche 40 Wichtige sekundäre Endpunkte: mittlere Veränderung des NBZ gegenüber dem Ausgangswert, Anteil der Teilnehmenden mit HbA _{1c} -Zielwerten <7,0 % (<53 mmol/mol) und <5,7 % (<39 mmol/mol) sowie mittlere Änderung des KG gegenüber dem Ausgangswert in Woche 40
SURPASS-2 [30] (randomisierte, offene, multinationale Parallelgruppenstudie)	1878 Erwachsene mit T2D, unter Metformin ≥ 1500 mg/Tag unzureichend kontrolliert (mittlere Diabetesdauer 8,6 Jahre)	Metformin	SC Tirzepatid 5, 10, 15 mg einmal wöchentlich SC Semaglutid 1 mg wöchentlich	Primärer Endpunkt: mittlere HbA _{1c} -Veränderung vom Ausgangswert in Woche 40 Wichtige sekundäre Endpunkte: mittlere Änderung des KG gegenüber dem Ausgangswert, Anteil der Teilnehmenden mit HbA _{1c} -Zielwerten <7,0 % (<53 mmol/mol) und <5,7 % (<39 mmol/mol) in Woche 40
SURPASS-3 [31] (randomisierte, offene, multinationale Parallelgruppenstudie)	1437 insulinnaive Erwachsene mit T2D, unzureichend kontrolliert unter Metformin +/- SGLT2i für ≥ 3 Monate (mittlere Diabetesdauer 8,4 Jahre)	Metformin +/- SGLT2i	SC Tirzepatid 5, 10, 15 mg einmal wöchentlich SC Insulin degludec	Primärer Endpunkt: mittlere HbA _{1c} -Veränderung vom Ausgangswert in Woche 52 Wichtige sekundäre Endpunkte: Veränderung von HbA _{1c} und KG gegenüber Ausgangswert sowie Anteil der Teilnehmenden mit erreichten HbA _{1c} -Zielwerten <7,0 % (<53 mmol/mol) in Woche 52
SURPASS-4 [32] (randomisierte, offene, multinationale Parallelgruppenstudie)	1995 Erwachsene mit T2D bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, unzureichend kontrolliert unter Metformin +/- Sulfonylharnstoff +/- SGLT2i (mittlere Diabetesdauer 10,5 Jahre)	Metformin +/- Sulfonylharnstoff +/- SGLT2i	SC Tirzepatid 5, 10, 15 mg einmal wöchentlich SC Insulin glargin	Primärer Endpunkt: mittlere HbA _{1c} -Veränderung vom Ausgangswert in Woche 52 Wichtige sekundäre Endpunkte: Veränderung von KG gegenüber Ausgangswert sowie Anteil der Teilnehmenden mit erreichten HbA _{1c} -Zielwerten <7,0 % (<53 mmol/mol) in Woche 52
SURPASS-5 [29] (randomisierte, doppelblinde, multinationale Parallelgruppenstudie)	475 Erwachsene mit T2D unter Behandlung mit Insulin glargin +/- Metformin (mittlere Diabetesdauer 13,3 Jahre)	Insulin glargin +/- Metformin	SC Tirzepatid 5, 10, 15 mg einmal wöchentlich SC Placebo einmal wöchentlich	Primärer Endpunkt: mittlere HbA _{1c} -Veränderung vom Ausgangswert in Woche 40 Wichtige sekundäre Endpunkte: mittlere Änderung des KG gegenüber dem Ausgangswert, Anteil der Teilnehmenden mit HbA _{1c} -Zielwerten <7,0 % (<53 mmol/mol) und <5,7 % (<39 mmol/mol), sowie mittlere Veränderung des NBZ gegenüber dem Ausgangswert in Woche 40
SURPASS-CVOT (NCT04255433)	Ca. 12500 Erwachsene (≥ 40 Jahre) mit T2D und bestätigter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung	Standardtherapie (standard of care)	SC Tirzepatid 5, 10, 15 mg einmal wöchentlich SC Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich	Primärer Endpunkt: Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE-3 Ereignisses (kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall)

HbA_{1c}, glykiertes Hämoglobin; KG, Körpergewicht; MACE, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events); MI, Myokardinfarkt; NBZ, Nüchternblutzucker; SC, subcutan; SGLT2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor (sodium glucose co-transporter 2 inhibitor); T2D, Typ-2-Diabetes.



► **Abb. 3** Primärer Endpunkt: mittlere Veränderung (LS-mean) des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert zum Endpunkt in SURPASS-1 bis -5 [28, 29, 30, 31, 32]. **p < 0,001, ***p < 0,0001 für Überlegenheit gegenüber dem Vergleichspräparat. +, Zusatz zu; ±, mit oder ohne; HbA_{1c}, glykiertes Hämoglobin; LS, least squares; MET, Metformin; SGLT-2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor); SH, Sulfonylharnstoff; TZP, Tirzepatid.

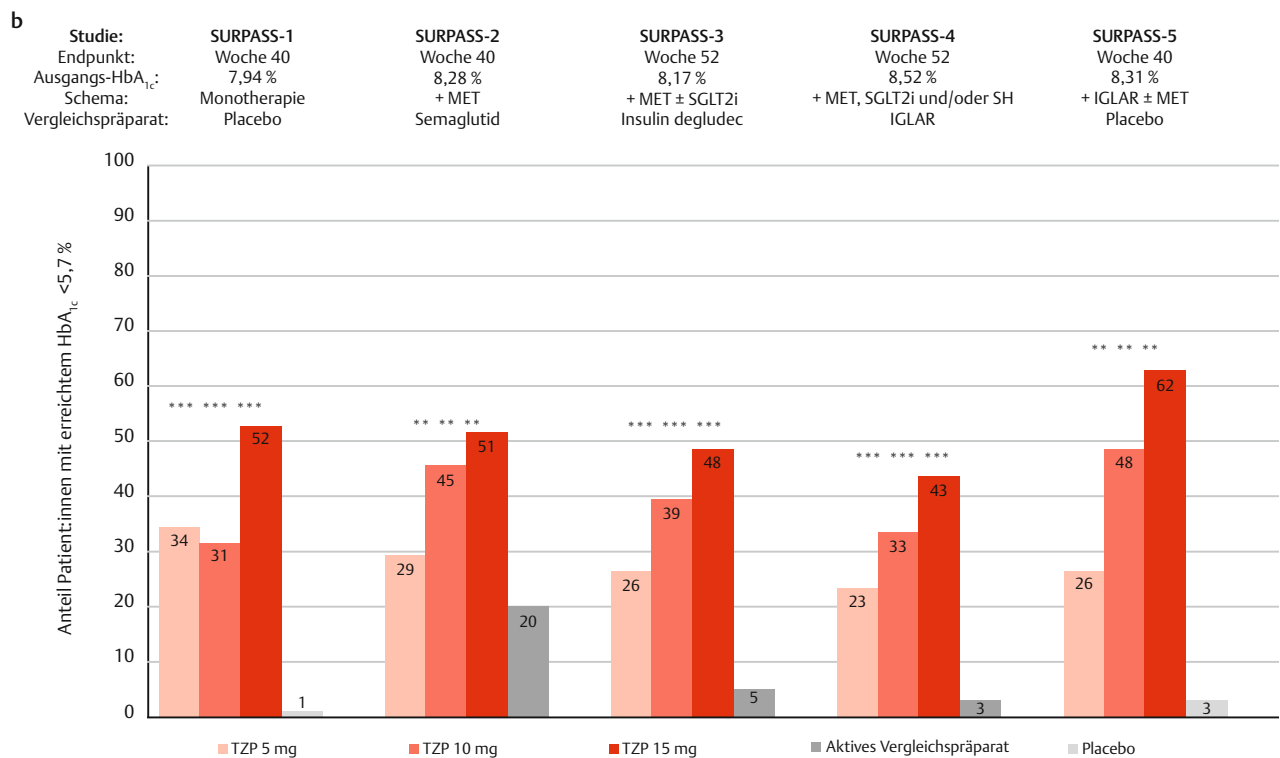
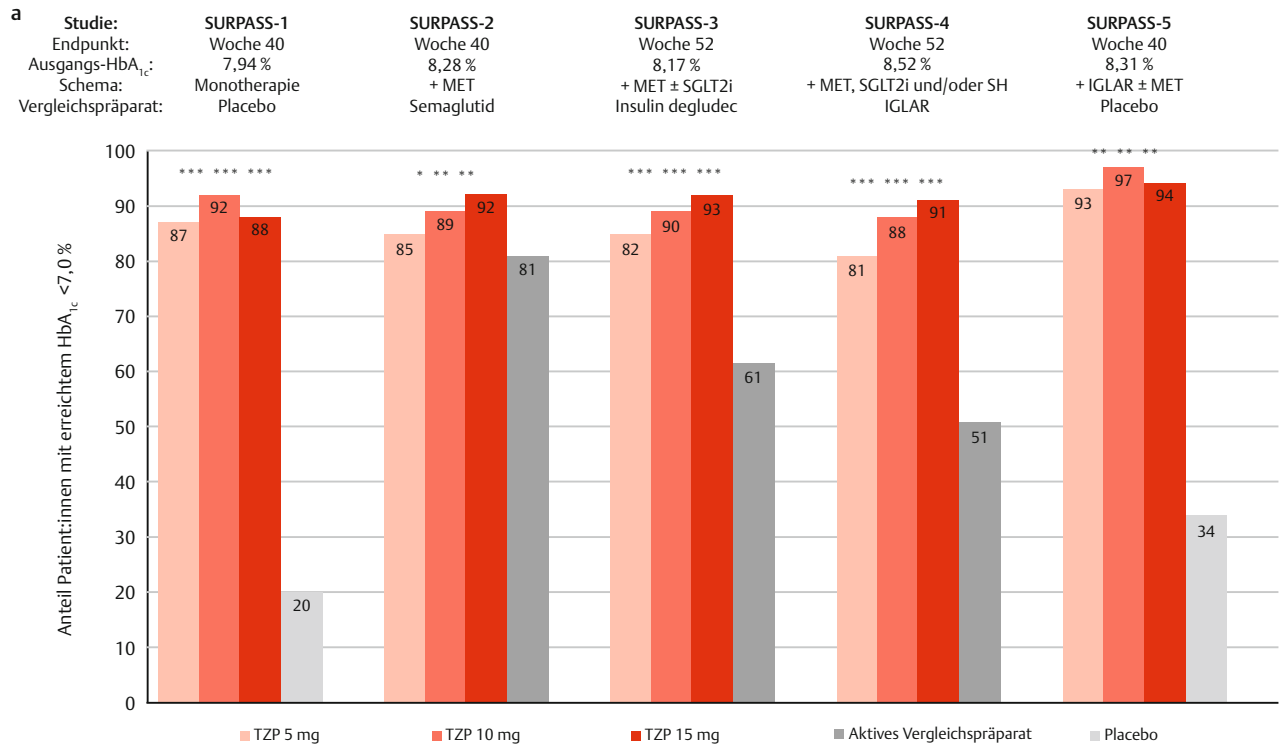
Semaglutid 1 mg, überlegen war. Unter Tirzepatid 15 mg konnte sogar eine mittlere Gewichtsreduktion im zweistelligen Bereich erzielt werden, was zuvor mit keiner derzeit verfügbaren antidiabetischen Arzneimitteltherapie bei T2D erreicht werden konnte. Selbst bei der Hintergrundtherapie mit Insulin glargin war die Behandlung mit Tirzepatid mit mittleren Gewichtsreduktionen von 6,2–10,9 kg bis Woche 40 verbunden [29]. Von den Patienten:innen unter Tirzepatid-Monotherapie oder mit oralen Antidiabetika als Hintergrundtherapie konnten > 60 % ihr Gewicht um ≥ 5 % verringern, während 13–43 % sogar eine Gewichtsabnahme von ≥ 15 % erreichten (► **Abb. 5**). Ein Gewichtsverlust von ≥ 10 % wurde darüber hinaus in jeder einzelnen der SURPASS-1–5-Studien von bis zu 69 % dieser Patienten:innen erzielt [28, 31]. Im Vergleich dazu verloren unter Tirzepatid 5–15 mg 54–85 % der Patienten:innen ≥ 5 % Gewicht, 23–51 % mehr als ≥ 10 % Gewicht und 7–32 % mehr als ≥ 15 % Gewicht, wenn sie begleitend mit Insulin glargin behandelt wurden [29].

Zusätzlich zur Gewichtsreduktion wurde gezeigt, dass Tirzepatid 5 mg, 10 mg und 15 mg im Vergleich zu Insulin degludec den Leberfettgehalt senkt (p < 0,05 für alle), gemessen mittels Magnetresonanztomographie in Woche 52 in der SURPASS-3-MRT-Substudie [35]. Eingeschlossene Patienten:innen der SURPASS-3-MRT-Substudie (Fettleber-Index von ≥ 60 zu Studienbeginn), die mit Tirzepatid mit Metformin, mit oder ohne Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor behandelt wurden, wiesen eine Reduktion des Leberfettgehalts von 30 % bis 47 % gegenüber dem Ausgangswert auf (p < 0,0001 für alle Dosierungen), sowie 67 % bis

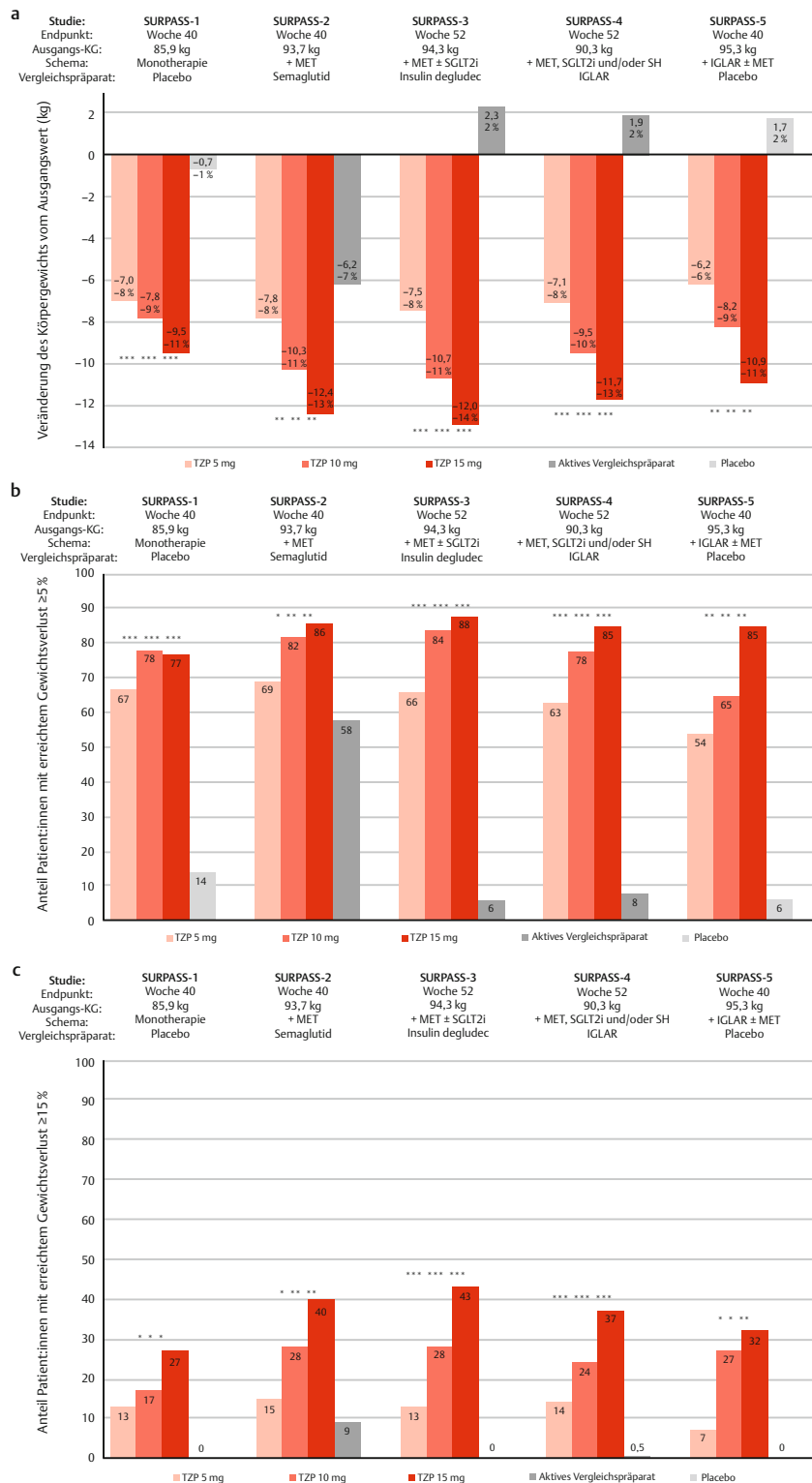
81 % der Patienten:innen erreichten eine ≥ 30 % Abnahme des Leberfettgehalts in Woche 52.

Blutzuckerselbstkontrolle und kontinuierliche Glukosemessung (continuous glucose monitoring, CGM)

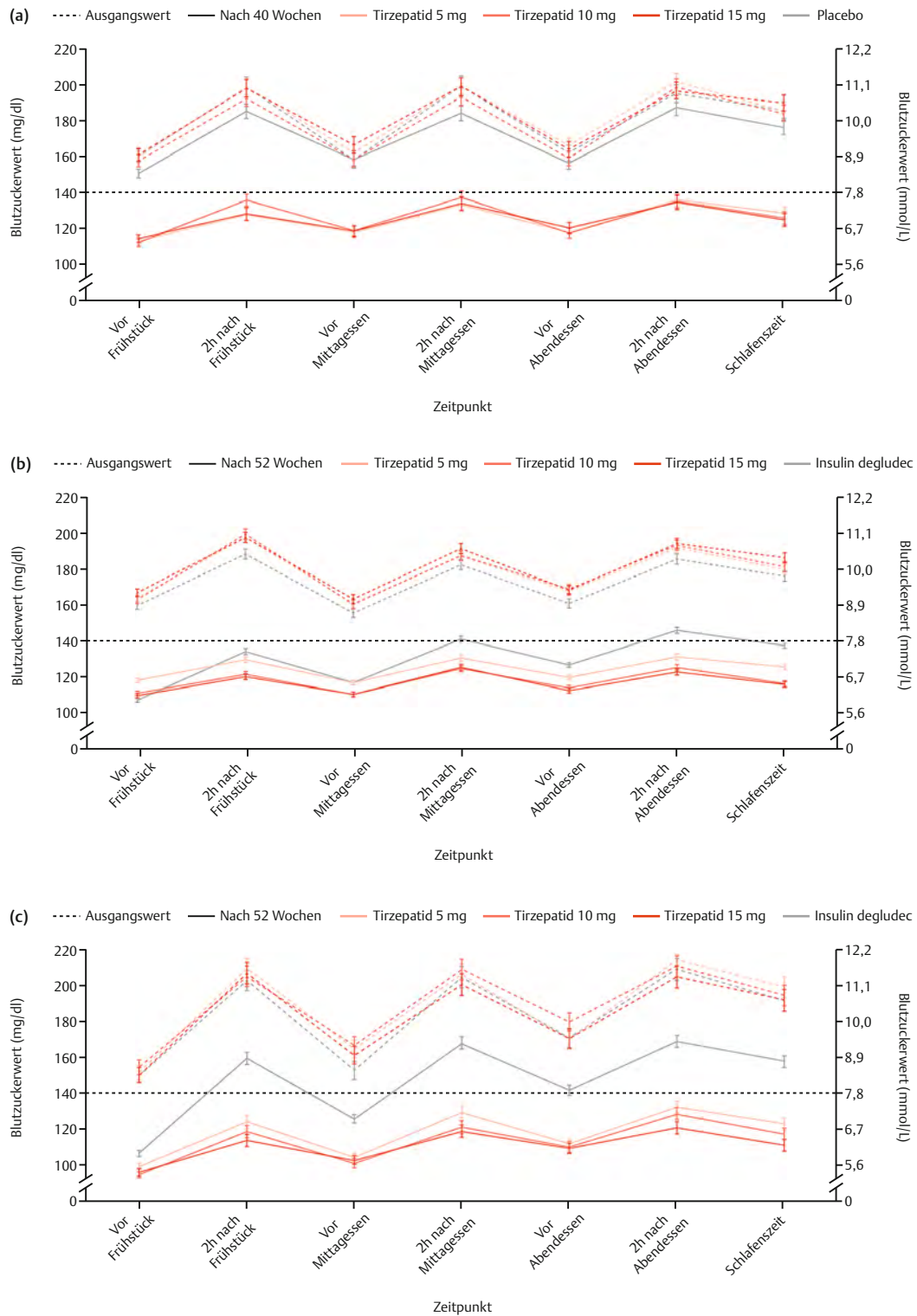
In SURPASS-1 zeigte das 7-Punkte-Profil zur Blutzuckerselbstkontrolle, das zu Studienbeginn und in Woche 40 erhoben wurde, dass sich der tägliche mittlere Glukosespiegel gegenüber dem Ausgangswert unter Tirzepatid-Monotherapie mit 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg um –55,7 mg/dL, –54,3 mg/dL bzw. –55,4 mg/dL verändert hatte verglichen mit –7,6 mg/dL für Placebo (p < 0,0001) [28]. Die Glukosewerte vor und 2 Stunden nach der Mahlzeit waren in Woche 40 mit allen Tirzepatid-Dosen im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant reduziert (p < 0,0001 für beide) [28] (► **Abb. 6a**). In SURPASS-3 wurden die 7-Punkte-Profile zu Studienbeginn und in Woche 52 erhoben [31]. In Woche 52 waren alle Tirzepatid-Dosen mit einer signifikant stärkeren Abnahme des mittleren Tages- sowie des postprandialen 2-Stunden-Glukosespiegels gegenüber dem Ausgangswert verbunden als unter Insulin degludec, wobei sowohl Tirzepatid als auch Insulin degludec zusammen mit einer oralen Antidiabetika-Hintergrundtherapie verabreicht wurden (p < 0,01 für alle Vergleiche) (► **Abb. 6b**) [31]. Darüber hinaus zeigten Daten aus der Substudie SURPASS-3-CGM, dass Tirzepatid Insulin degludec nach 52 Wochen überlegen war und klinisch bedeutsame Verbesserungen bezüglich der prozentualen Zeit erzielte, innerhalb welcher der enge Zielbereich von 3,9–7,8 mmol/L (71–140 mg/dL) (73 %



► **Abb. 4** Prozentsatz der Patient:innen, die zum Studienendpunkt in SURPASS-1 bis -5 HbA_{1c}-Ziele von **a** < 7,0 % und **b** < 5,7 % erreichten [28, 29, 30, 31, 32]. *p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001 gegenüber dem Vergleichspräparat. +, Zusatz zu; ±, mit oder ohne; HbA_{1c}, glykiertes Hämoglobin; MET, Metformin; SGLT-2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor); SH, Sulfonylharnstoff; TZP, Tirzepatid.



► **Abb. 5** Wirkung auf das Körpergewicht zum Studienendpunkt in SURPASS-1 bis -5. **a** Mittlere Veränderung (LS mean in %) des Körpergewichts vom Ausgangswert; **b** Anteil der Patient:innen, die eine Körpergewichtsreduktion von $\geq 5\%$ zum Endpunkt erreichten; und **c** Anteile der Patient:innen, die eine Körpergewichtsreduktion von $\geq 15\%$ zum Endpunkt erreichten [28, 29, 30, 31, 32]. Statistische Daten der Prozentsätze von Patient:innen mit erreichten Körpergewichts-bezogenen Zielen für SURPASS-2 nicht berichtet. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ gegenüber Vergleichspräparat. +, Zusatz zu; ±, mit oder ohne; HbA_{1c}, glykiertes Hämoglobin; KG, Körpergewicht; LS, least squares; MET, Metformin; SGLT-2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor); SH, Sulfonylharnstoff; TZP, Tirzepatid.



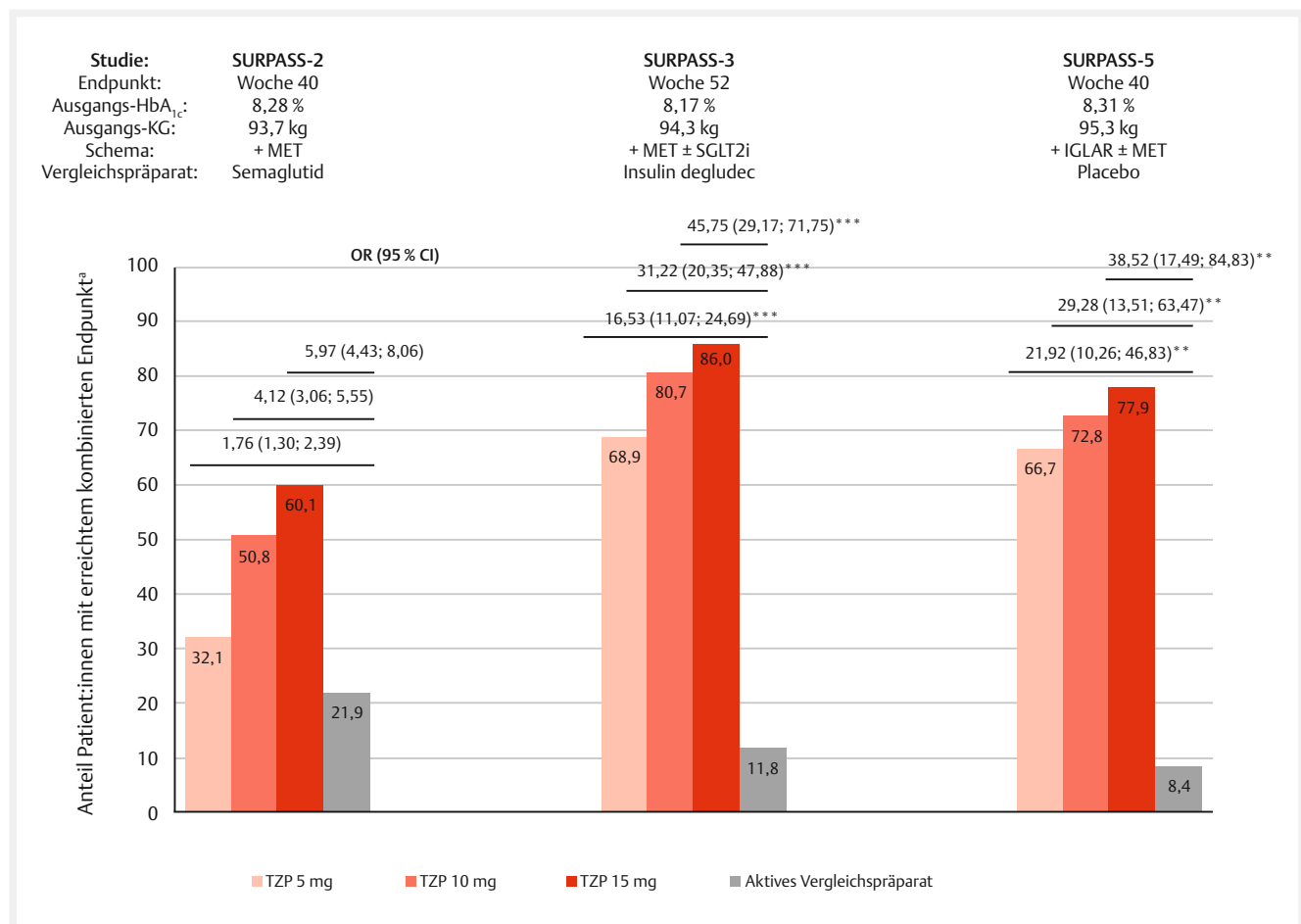
► **Abb. 6** 7-Punkt-Blutzuckertagesprofil (Selbstmessung) bei Patienten:innen unter Tirzepatid oder **a** Placebo (als Monotherapie) zu Studienbeginn und in Woche 40 in SURPASS-1 [28]; **b** Insulin degludec (beides mit Metformin +/- SGLT-2-Inhibitor) zu Studienbeginn und in Woche 52 in SURPASS-3 [31]; oder **c** Placebo (beides mit Insulin glargin +/- Metformin) zu Studienbeginn und in Woche 40 in SURPASS-5 [29]. h, Stunden; SGLT-2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor).

mit gepoolten Tirzepatid-Gruppen von 10 mg und 15-mg) bzw. der Zielbereich 3,9–10 mmol/L (71–180 mg/dL) (91 % mit Tirzepatid 10 mg und 15 mg) eingehalten wurde [36]. Außerdem verbrachten die Patienten:innen weniger Zeit im hypoglykämischen Bereich und wiesen eine verringerte glykämische Variabilität im Vergleich zu Insulin degludec nach 52 Wochen auf [36]. Gleichermaßen verbesserten in SURPASS-5 alle Dosen von Tirzepatid das 7-Punkte-Profil in Woche 40 im Vergleich zum Ausgangswert und zu Placebo signifikant, wenn sie mit Insulin glargin (mit oder ohne Metformin) verabreicht wurden (► **Abb. 6c**) [29]. Alle Tirzepatid-Dosierungen und -Behandlungsschemata führten in diesen Studien in Woche 40 oder 52 zu mittleren selbstkontrollierten Blutzuckerwerten von weniger als 140 mg/dL zwei Stunden nach einer Mahlzeit [28, 29, 31].

Kombinierte Endpunkte

Die Studien SURPASS-2-, -3- und -5 untersuchten außerdem die Wirkung von Tirzepatid auf vorab festgelegte kombinierte Endpunkte bezüglich HbA_{1c}, Gewicht und Hypoglykämie (► **Abb. 7**)

[29, 30, 31]. So bestand der kombinierte Endpunkt in SURPASS-2 aus einer HbA_{1c}-Zielwerterreichung von ≤ 6,5 % mit einem Gewichtsverlust von ≥ 10 % und ohne eine klinisch bedeutsame (Blutglukose < 54 mg/dL) oder schwere Hypoglykämie [30]. Dieser kombinierte Endpunkt wurde von mehr Patienten:innen unter Tirzepatid (32–60 %) als unter Semaglutid (22 %) erreicht [30]. In SURPASS-3 setzte sich der kombinierte Endpunkt hingegen aus einer HbA_{1c}-Zielwerterreichung von ≤ 6,5 % ohne Gewichtszunahme oder eine klinische bedeutsame (Blutglukose < 54 mg/dL) oder schwere Hypoglykämie, was in Woche 52 69–86 % der Patienten:innen unter Tirzepatid und nur 12 % unter Insulin degludec erreichten [31]. Auch in SURPASS-5 bestand der kombinierte Endpunkt aus einer HbA_{1c}-Zielwerterreichung von ≤ 6,5 % ohne Gewichtszunahme oder klinisch bedeutsame (Blutglukose < 54 mg/dL) oder schwere Hypoglykämie, was in dieser Studie in Woche 40 67–78 % der mit Tirzepatid und lediglich 8 % der mit Placebo behandelten Patienten:innen erzielten [29].



► **Abb. 7** Anteil der Patienten:innen mit erreichten kombinierten Endpunkten in SURPASS-2 [30], SURPASS-3 [31] und SURPASS-5 [29]. Modifizierte Intent-to-treat-Population. * $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ gegenüber Vergleichspräparat. ^aKombinierter Endpunkt für SURPASS-2: HbA_{1c} ≤ 6,5 % mit ≥ 10 % Gewichtsverlust und ohne klinisch bedeutsame Hypoglykämie (Blutglukose < 54 mg/dL) oder schwere hypoglykämische Ereignisse in Woche 40. Kombiniertes Endpunkt für SURPASS-3: HbA_{1c} ≤ 6,5 % ohne Gewichtszunahme oder klinisch bedeutsame Hypoglykämie (Blutglukose < 54 mg/dL) oder schwere hypoglykämische Ereignisse in Woche 52. +, Zusatz zu; ±, mit oder ohne; HbA_{1c}, glykiertes Hämoglobin; KG, Körpergewicht; KI, Konfidenzintervall; MET, Metformin; OR, Odds Ratio; SGLT-2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor); TZP, Tirzepatid.

Verträglichkeitsprofil von Tirzepatid

Hypoglykämie

Eine Zusammenfassung dokumentierter klinisch relevanter Hypoglykämien (definiert als Blutzuckerspiegel < 54 mg/dL) ist in ► **Tab. 2** dargestellt. In SURPASS-1 wurden keine klinisch relevanten Hypoglykämien bei Patienten:innen berichtet, die Tirzepatid (5–15 mg) als Monotherapie erhielten [28]. In den Studien SURPASS-2 und -3, in denen die Hintergrundtherapie aus Metformin oder Metformin mit oder ohne Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor (sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i) bestand, traten hingegen bei allen Tirzepatid-Dosierungen niedrige Hypoglykämieraten (0,2–1,9%) auf, vergleichbar mit Semaglutid und zahlenmäßig geringer als unter Insulin degludec [30, 31]. In SURPASS-4 erhielten alle Patienten:innen zusätzlich orale Antidiabetika, und 54% von diesen nahmen Sulfonylharnstoffe ein. Hier wurde eine klinisch bedeutsame Hypoglykämie in 9%, 6% bzw. 8% der Patienten:innen berichtet, die Tirzepatid-Dosierungen von 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg erhielten, wohingegen dies bei 19% der Patienten:innen mit Insulin glargin der Fall war [32]. Die meisten dieser hypoglykämischen Ereignisse wurden bei Patienten:innen mit begleitender Sulfonylharnstoff-Therapie beobachtet (84–95% der Ereignisse mit Tirzepatid vs. 68% mit Insulin glargin) [32]. Im Gegensatz dazu erhielten in SURPASS-5 alle Patienten:in-

nen Insulin glargin. Klinisch relevante Hypoglykämien traten hier bei 15,5%, 19,3% bzw. 14,2% der Patienten:innen auf, die begleitend Tirzepatid-Dosierungen von 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg erhielten, während es bei Placebo 12,5% waren [29].

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Im Jahr 2020 bewerteten Frias et al. [24] verschiedene Tirzepatid-Dosiseskalationsschemata und stellten fest, dass die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen von Tirzepatid verringert wurde, wenn niedrigere Anfangsdosen und kleinere Dosissteigerungen verwendet wurden. Deshalb erhielten im SURPASS-Phase-3-Studienprogramm alle auf Tirzepatid randomisierten Patienten:innen eine Anfangsdosis von 2,5 mg, die alle 4 Wochen in 2,5 mg-Schritten bis zum Erreichen der Zieldosis erhöht wurde.

In SURPASS-1 waren die häufigsten unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter Tirzepatid-Monotherapie gastrointestinale Nebenwirkungen, die bei 38–41% der Patienten:innen in allen Dosierungen berichtet wurden, während 19% der Patienten:innen in der Placebogruppe davon betroffen waren [28]. Gastrointestinale Ereignisse waren auch in SURPASS-2 bis -5 unabhängig von der Hintergrundtherapie die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse bei mit Tirzepatid behandelten Patienten:innen [29, 30, 31, 32] und traten im Allge-

► **Tab. 2** Raten klinisch bedeutsamer Hypoglykämien (Blutglukose < 54 mg/dL) in SURPASS-1 bis -5.

Studie (Hintergrundtherapie)	Anzahl (%) der Patienten:innen mit Ereignis			
	Tirzepatid 5 mg (N = 121)	Tirzepatid 10 mg (N = 121)	Tirzepatid 15 mg (N = 121)	Placebo (N = 115)
SURPASS-1 [28] (Keine Hintergrundtherapie)				
Hypoglykämie (BG < 54 mg/dL)	0	0	0	1 (1)
Schwere Hypoglykämie	0	0	0	0
SURPASS-2 [30] (Metformin)				Semaglutid 1 mg (N = 469)
Hypoglykämie (BG < 54 mg/dL)	3 (0,6)	1 (0,2)	8 (1,7)	2 (0,4)
Schwere Hypoglykämie	1 (0,2)	0	1 (0,3) ^a	0
SURPASS-3 [31] (Metformin ± SGLT2i)				Insulin degludec (N = 360)
Hypoglykämie (BG < 54 mg/dL)	5 (1,4)	4 (1,1)	7 (1,9)	26 (7,3)
Schwere Hypoglykämie	0	0	1 (0,3) ^b	0
SURPASS-4 [32] (Metformin, SGLT2i und/oder Sulfonylharnstoff)				Insulin glargin (N = 1000)
Hypoglykämie (BG < 54 mg/dL) oder schwer	29 (8,8)	20 (6,1)	27 (8,0)	191 (19,1)
Schwere Hypoglykämie	1 (0,3)	0	3 (0,9)	11 (1,1)
SURPASS-5 [29] (Insulin glargin ± Metformin)				Placebo (N = 120)
Hypoglykämie (BG < 54 mg/dL)	18 (15,5)	23 (19,3)	17 (14,2)	15 (12,5)
Schwere Hypoglykämie	0	2 (1,6)	1 (0,8)	0

^aDie Hypoglykämie wurde vom Prüfarzt nicht als schwer klassifiziert, aber als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet.

^bDie Hypoglykämie trat während der Dosisescalationsphase unter 2,5 mg Tirzepatid auf (Tag 28)

BG, Blutglukose; SGLT-2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor).

meinen in SURPASS-2 unter Tirzepatid und Semaglutid ähnlich häufig auf [30]. Die gastrointestinalen Ereignisse waren in der Regel leicht bis mittelschwer im Schweregrad, traten während der Dosissteigerungsphase am häufigsten auf und nahmen danach mit der Zeit an Häufigkeit ab [28, 29, 30, 31, 32].

Andere Nebenwirkungen

Nicht-gastrointestinale Ereignisse traten in SURPASS-1 bei einem ähnlichen Anteil Patienten:innen unter Tirzepatid-Monotherapie wie unter Placebo auf [28]. Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, wurden für 3–7% der mit Tirzepatid behandelten und 3% der mit Placebo behandelten Patienten:innen berichtet [28].

In SURPASS-1, -3 und -5 wurden keine Fälle von Pankreatitis gemeldet, die durch ein unabhängiges Expertenkomitee beurteilt wurden [28, 29, 31]. Allerdings wurden in SURPASS-2 und -4 bei einer kleinen Anzahl von Patienten:innen, die Tirzepatid erhielten, von Experten bestätigte Fälle von Pankreatitis berichtet (jeweils zwei Fälle in den 10-mg- und 15-mg-Gruppen in SURPASS-2 sowie ein, zwei bzw. drei Fälle in den 5-mg-, 10-mg- bzw. 15-mg-Gruppen in SURPASS-4); in diesen Studien wurde eine bestätigte Pankreatitis bei drei Patienten:innen, die Semaglutid erhielten, und bei einem Patienten bzw. einer Patientin, der/die Insulin glargin erhielt, berichtet [30, 32].

Reaktionen an der Injektionsstelle und Überempfindlichkeitsreaktionen wurden in SURPASS-1 bis -4 bei 2–4% bzw. 1–4% der mit Tirzepatid behandelten Patienten:innen dokumentiert; in SURPASS-1, -2, -3 und -5 waren keine derartigen Ereignisse schwerwiegend [28, 29, 30, 31, 32]. Sofern berichtet, waren unter der Behandlung aufgetretene Anti-Drug-Antikörper nicht mit schweren oder schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen oder Reaktionen an der Injektionsstelle verbunden, und es gab ebenso wenig Hinweise auf eine veränderte Pharmakokinetik oder eine verminderte Wirkung von Tirzepatid [28, 31, 32].

Außerdem wurden in keiner der Studien Fälle von medullärem Schilddrüsenkrebs berichtet [28, 29, 30, 31, 32].

Dosisanpassungen

Eine pharmakokinetische Analyse in Probanden mit normaler oder unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion bestätigte die mittlere Eliminationshalbwertszeit einer subkutanen 5-mg-Tirzepatid-Einzeldosis von etwa 5 Tagen [37]. Auch wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tirzepatid beobachtet, und zwar unabhängig vom Stadium der Nierenfunktionsstörung [37]. Dementsprechend ist bei Patienten:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion jeglichen Schweregrades, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz, keine Dosisanpassung erforderlich [37].

Auswirkungen von Tirzepatid auf das kardiovaskuläre Risiko

SURPASS-4 bewertete die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid im Vergleich zu Insulin glargin bei Erwachsenen mit T2D und hohem kardiovaskulärem Risiko, die mit oralen blutzuckersenkenden Medikamenten unzureichend eingestellt waren, und legte dabei einen besonderen Schwerpunkt auf die kardiovaskuläre Sicherheit. Auch wenn SURPASS-4 nicht für die prospektive

Analyse des kardiovaskulären Risikos als primärem Endpunkt ausgelegt war, war der Vergleich des kardiovaskulären Risikos zwischen Tirzepatid und Insulin glargin als sekundäres sicherheitsbezogenes Studienziel präspezifiziert [32]. Ungeachtet dessen war der adjudizierte zusammengesetzte Endpunkt aus vier schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (4 major adverse cardiovascular events = MACE-4; kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris) bei Patienten:innen unter Tirzepatid (5%; 5-mg-, 10-mg- und 15-mg-Dosisgruppen kombiniert) und denen unter Insulin glargin (6%; Hazard Ratio 0,74, 95%-KI 0,51–1,08) vergleichbar. Anzumerken ist jedoch, dass dieser mit Tirzepatid 15 mg im Vergleich zu Insulin glargin reduziert war (Hazard Ratio 0,50, 95%-KI 0,26–0,95).

In Bezug auf andere MACE traten Koronarinterventionen – einschließlich Koronararterien-Bypass-Transplantation und perkutane Koronarintervention – bei 3% unter Tirzepatid (alle Dosierungen) und 4% unter Insulin glargin in SURPASS-4 auf [32]. Transitorische ischämische Attacken wurden bei < 1% der Tirzepatid-Patienten:innen und bei keinem Patienten bzw. keiner Patientin, der/die Insulin glargin erhielt, berichtet [32]. Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz wurden bei < 1% unter Tirzepatid und < 1% unter Insulin glargin dokumentiert [32]. Ebenso trat der kardiovaskuläre Tod bei < 1% der Patienten:innen unter Tirzepatid und unter Insulin glargin auf [32].

Darüber hinaus wurde eine vorab festgelegte Metaanalyse zur kardiovaskulären Sicherheit im Rahmen des klinischen Studienprogramms von Tirzepatid durchgeführt [38]. Die Metaanalyse poolte Daten von 4887 mit Tirzepatid behandelten und 2328 mit Vergleichspräparaten (Placebo, Dulaglutid, Semaglutid, Insulin degludec und Insulin glargin) behandelten Patienten:innen aus SURPASS-1–5 [28, 29, 30, 31, 32], SURPASS J-mono [33] und einer Phase-2-Studie [25] und beinhaltete letztlich 142 Patienten:innen mit MACE-4-Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris). Die Analysen ergaben eine Hazard Ratio von 0,80 (95%-KI 0,57–1,11) für Tirzepatid im Vergleich zu allen Vergleichspräparaten [38]. Die meisten in die Metaanalyse eingeschlossenen MACE-4-Ereignisse wurden in SURPASS-4 berichtet.

Diese Daten legen nahe, dass Tirzepatid nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Derzeit läuft eine große kardiovaskuläre Endpunktstudie. SURPASS-CVOT (NCT04255433) untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid im Vergleich zu Dulaglutid bei Patienten:innen mit T2D und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (bestätigte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung, $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ und $\leq 10,0\%$, Body-Mass-Index $\geq 25 \text{ kg/m}^2$). Diese Studie vergleicht Tirzepatid in einer Dosierung von bis zu 15 mg einmal wöchentlich mit der einmal wöchentlichen Gabe von Dulaglutid 1,5 mg. SURPASS-CVOT ist somit die erste Studie zu kardiovaskulären Ergebnissen, die ein neueres Antidiabetikum mit einem aktiven Vergleichspräparat mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen (Dulaglutid 1,5 mg) vergleicht. Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE-3-Ereignisses (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall). Zusätzliche Endpunkte einschließlich aller Einzelkomponenten des MACE-3; Tod jeglicher Ursache; MACE-3 plus koronare Revaskularisation oder Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris; Ge-

wichtsänderung; Veränderungen der Lipidspiegel; und Nephropathie werden berücksichtigt.

Schlussfolgerungen

Die SURPASS-Studien belegen, dass der GIP/GLP-1-Rezeptoragonist Tirzepatid die glykämische Kontrolle deutlich verbessert sowie das Körpergewicht bei Patienten:innen mit T2D stark reduziert [28, 29, 30, 31, 32]. Die SURPASS-1–5-Studien zeigten erhebliche Vorteile für Tirzepatid bei allen bisher untersuchten Behandlungsschemata (von Monotherapie bis Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin) im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Behandlungen – einschließlich Insulin degludec und Semaglutid – auf [28, 29, 30, 31, 32]. Dementsprechend könnte Tirzepatid durch den Co-Agonismus von GIP- und GLP-1-Rezeptoren mit Vorteilen verbunden sein, die über die mit einem GLP-1-RA allein beobachteten hinausgehen, und so die Patienten:innen besser unterstützen, ihre HbA_{1c}-Ziele zu erreichen sowie das Körpergewicht zu reduzieren. Insgesamt weist das Verträglichkeitsprofil darauf hin, dass Tirzepatid gut vertragen wird, ein vergleichbares gastrointestinales Nebenwirkungsprofil wie verfügbare GLP-1-RA hat und mit einer sehr geringen Rate hypoglykämischer Ereignisse (außer in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin glargin) einhergeht, was aufgrund seines Wirkmechanismus und ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko erwartbar ist [28, 29, 30, 31, 32].

Dank des neuartigen Mechanismus der kombinierten Wirkung von GIP und GLP-1 und damit verbundener zusätzlicher klinischer Vorteile konnte Tirzepatid als erster GIP/GLP-1-Rezeptoragonist seiner Klasse etabliert werden und kann somit neue Dimensionen in der Therapie des T2D eröffnen.

Fördermittel

Eli Lilly and Company | <http://dx.doi.org/10.13039/100004312> | Finanzielle Unterstützung für die klinischen SURPASS-Studien und die Erstellung dieses Manuskripts wurde von Eli Lilly and Company bereitgestellt.

Danksagung

Die Autoren danken Patrick Moore und Caroline Spencer (Rx Communications, Mold, UK) für die Unterstützung im Medical Writing bei der Erstellung dieses Manuskripts, finanziert durch Eli Lilly and Company.

Interessenkonflikt

JA erhielt Honorare für Advisory Boards und Redneramt von Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, Novo Nordisk. TF erhielt Honorare für Advisory Boards, Redneramt und Editorial Boards von Amarin, Astra Zeneca, Atrogi, Bayer, Böhringer Ingelheim, Berlin Chemie, Cipla, Diabetes Akademie Bad Mergentheim, Diabetes Science Technology, Diabetes Stoffwechsel & Herz, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly and Company, Eysense, Fortbildungskolleg, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Remynd, Roche, Sanofi, Santis; Associate Editor Endocrinology Diabetes & Metabolism, Editor Diabetes Congress Reports. EH und SG sind Angestellte der Lilly Deutschland GmbH und besitzen Aktien der Firma Eli Lilly and Company. JS erhielt Honorare für Redneramt, Beratung und Forschungsförderung von Eli Lilly and Company.

Literatur

- [1] Akil L, Ahmad HA. Relationships between obesity and cardiovascular diseases in four southern states and Colorado. *J Health Care Poor Underserved* 2011; 22 (Suppl. 4): 61–72
- [2] Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 587–591. doi:10.2147/DMSO.S67400
- [3] Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circ Res* 2016; 118: 1723–1735. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306825
- [4] Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 253–263. doi:10.1016/S2213-8587(22)00033-X
- [5] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 88–98. doi:10.1038/nrendo.2017.151
- [6] IDF Diabetes Atlas. Online. Zugriff am 10.02.2022 unter <https://diabetesatlas.org>
- [7] Caleyachetty R, Barber TM, Mohammed NI et al. Ethnicity-specific BMI cutoffs for obesity based on type 2 diabetes risk in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 419–426. doi:10.1016/S2213-8587(21)00088-7
- [8] Hartmann B, Lanzinger S, Bramlage P et al. Lean diabetes in middle-aged adults: A joint analysis of the German DIVE and DPV registries. *PLoS One* 2017; 12: e0183235. doi:10.1371/journal.pone.0183235
- [9] Lean ME, Leslie WS, Barnes AC 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. doi:10.1016/S0140-6736(17)33102-1
- [10] Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412
- [11] Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care* 2015; 38: 1161–1172. doi:10.2337/dc14-1630
- [12] Ryan DH, Yockey SR. Weight loss and improvement in comorbidity: differences at 5%, 10%, 15%, and over. *Curr Obes Rep* 2017; 6: 187–194. doi:10.1007/s13679-017-0262-y
- [13] Look AHEAD Research Group. Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 913–921
- [14] Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol* 2019; 181: R211–R234. doi:10.1530/EJE-19-0566
- [15] Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* 2020; 31: 410–421. doi:10.1016/j.tem.2020.02.006
- [16] Krarup T, Saurbrey N, Moody AJ et al. Effect of porcine gastric inhibitory polypeptide on beta-cell function in type I and type II diabetes mellitus. *Metabolism* 1987; 36: 677–682. doi:10.1016/0026-0495(87)90153-3
- [17] Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301–307
- [18] Elahi D, McAloon-Dyke M, Fukagawa NK et al. The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-

- like peptide-1 (7–37) in normal and diabetic subjects. *Regul Pept* 1994; 51: 63–74. doi:10.1016/0167-0115(94)90136-8
- [19] Nauck MA, Bartels E, Orskov C et al. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7–36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 912–917. doi:10.1210/jcem.76.4.8473405
- [20] Finan B, Ma T, Ottaway N et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med* 2013; 5: 209ra151. doi:10.1126/scitranslmed.3007218
- [21] Brandt SJ, Kleinert M, Tschop MH et al. Are peptide conjugates the golden therapy against obesity? *J Endocrinol* 2018; 238: R109–R119. doi:10.1530/JOE-18-0264
- [22] Coskun T, Sloop KW, Loghin C 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. *Mol Metab* 2018; 18: 3–14
- [23] Ohwaki K, Furihata K, Mimura M et al. Poster 1024-P: effect of tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, on glycemic control and body weight in Japanese patients with T2DM. *Diabetes* 2019;68(1).
- [24] Frias JP, Nauck MA, Van J et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 938–946
- [25] Frias JP, Nauck MA, Van J et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2018; 392: 2180–2193
- [26] Eli Lilly & Company. Press release. Online. Zugriff am 04.03.2022 unter <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-tirzepatide-led-greater-improvements-liver-fat-content>
- [27] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 205–216. doi:10.1056/NEJMoa2206038
- [28] Rosenstock J, Wysham C, Frias JP 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: 143–155
- [29] Dahl D, Onishi Y, Norwood P 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: 534–545
- [30] Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 503–515
- [31] Ludvik B, Giorgino F, Jodar E 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: 583–598. doi:10.1016/S0140-6736(21)01443-4
- [32] Del Prato S, Kahn SE, Pavo I 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. doi:10.1016/S0140-6736(21)02188-7
- [33] Inagaki N, Takeuchi M, Oura T et al. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 623–633
- [34] Kadowaki T, Chin R, Ozeki A et al. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 634–644
- [35] Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 393–406
- [36] Battelino T, Bergenstal RM, Rodriguez A et al. Efficacy of once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec on glycaemic control measured by continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes (SURPASS-3 CGM): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 407–417
- [37] Urva S, Quinlan T, Landry J et al. Effects of Renal impairment on the pharmacokinetics of the dual gip and glp-1 receptor agonist tirzepatide. *Clin Pharmacokinet* 2021; 60: 1049–1059. doi:10.1007/s40262-021-01012-2
- [38] Sattar N, McGuire DK, Pavo I et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022; 28: 591–598. doi:10.1038/s41591-022-01707-4