



# Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Anwendung von Inkretinmimetika bei Diabetes mellitus Typ 2

Dr. med. Winfried Keuthage, Allyson Woodman

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) sollten vorrangig mit nicht-medikamentösen Lebensstilmaßnahmen therapiert werden. Dazu zählen Gewichtsreduktion, Ernährungstherapie und körperliche Bewegung. Außerdem können die Maßnahmen durch entsprechende Schulungen ergänzt werden. Zur Optimierung der Stoffwechsellage und/oder zur Risikoreduktion kardiorener Begleit- und Folgeerkrankungen kann eine medikamentöse Therapie ergänzt werden. Eine wichtige Rolle in der medikamentösen Therapie des T2D spielen die Inkretinmimetika, deren bekannteste Vertreter Semaglutid und Tirzepatid sind.

## Semaglutid und Tirzepatid: Indikation und Anwendung

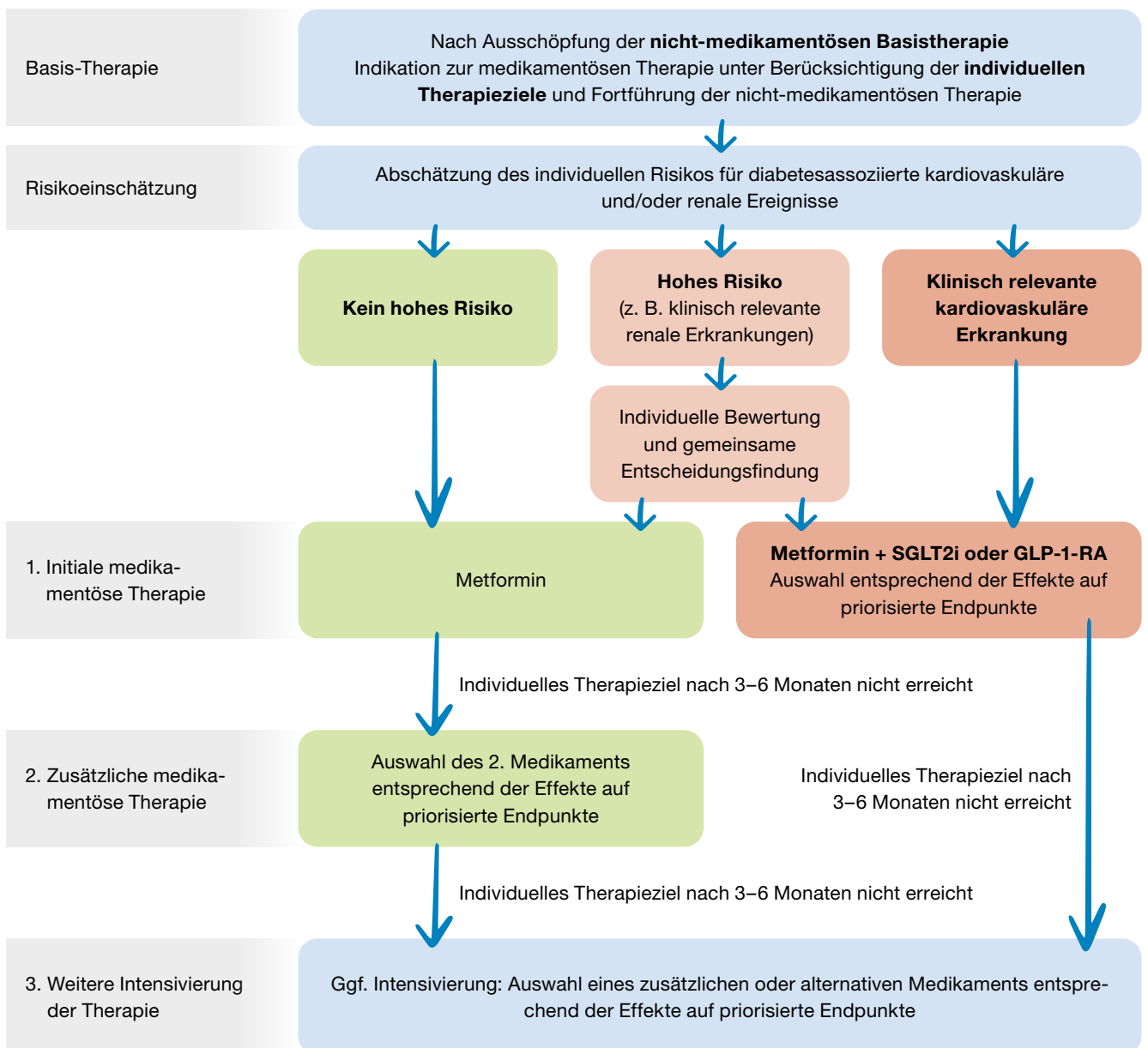
Semaglutid und Tirzepatid sind angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität:

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus

Semaglutid und Tirzepatid sind in allen Wirkstärken im Fertigpen erhältlich. Zusätzlich ist Tirzepatid in einer Durchstechflasche in allen Wirkstärken verfügbar. Die Zulassung von beiden Wirkstoffen umfasst sowohl die Anwendung bei Typ-2-Diabetes als auch bei Adipositas bzw. Übergewicht, wobei in diesem Artikel ausschließlich die Indikation Typ-2-Diabetes mellitus thematisiert wird.

## Dosierungsschema

Die Anfangsdosis von **Semaglutid** beträgt 0,25 Milligramm einmal wöchentlich. Wenn nach vier Injektionen der Patient kei-

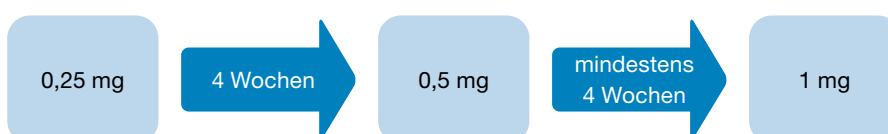


› Abbildung 1: Algorithmus der medikamentösen Therapie. Modifiziert nach [1].

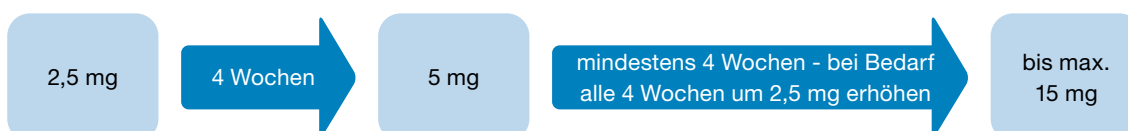
ne Beschwerden hat, sollte die Dosis auf 0,5 Milligramm einmal wöchentlich erhöht werden. Frühestens nach weiteren vier Wochen kann die Dosis auf ein Milligramm einmal wöchentlich erhöht werden.

Die Anfangsdosis von **Tirzepatid** beträgt 2,5 Milligramm einmal wöchentlich und kann bei Beschwerdefreiheit nach vier

Wochen auf 5 Milligramm einmal wöchentlich erhöht werden. Bei Bedarf kann die Dosis in 2,5-Milligramm-Schritten weiter erhöht werden, nachdem eine Behandlung mindestens vier Wochen mit der jeweils aktuellen Dosis erfolgt ist. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5 Milligramm, 10 Milligramm oder 15 Milligramm einmal wöchentlich.



› Abbildung 2: Dosierungsschema Semaglutid.



› Abbildung 3: Dosierungsschema Tirzepatid.

### Dosisanpassung bei bestehender Therapie mit anderen Oralen Antidiabetika (OADs)

Wenn Semaglutid oder Tirzepatid zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT2)-Inhibitor gegeben wird, kann die bestehende Dosis in der Regel unverändert beibehalten werden. Zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder Insulin sollte eine Dosisreduktion von Sulfonylharnstoff oder Insulin in Betracht gezogen werden, um das Risiko von Hypoglykämien zu senken. Die Reduzierung sollte allerdings regelmäßig durch Blutglukose-Selbstkontrollen überwacht werden. Beide Substanzen sollten nicht mit DPP-4-Hemmern kombiniert werden, da keine synergistischen Wirkungen zu erwarten sind.

**Wichtig:** Tirzepatid und Semaglutid haben kein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko, das heißt, sie verursachen selbst keine Hypoglykämien.

### Versäumte Dosis und Änderung des Dosierungsplans

Eine versäumte Dosis von Semaglutid oder Tirzepatid sollte innerhalb weniger Tage nachgeholt werden. Ansonsten wird sie übersprungen und die nächste Dosis am regulären Tag verabreicht. Beim Wechsel des Wochentags der wöchentlichen Gabe müssen mindestens drei Tage zwischen zwei Dosen liegen.

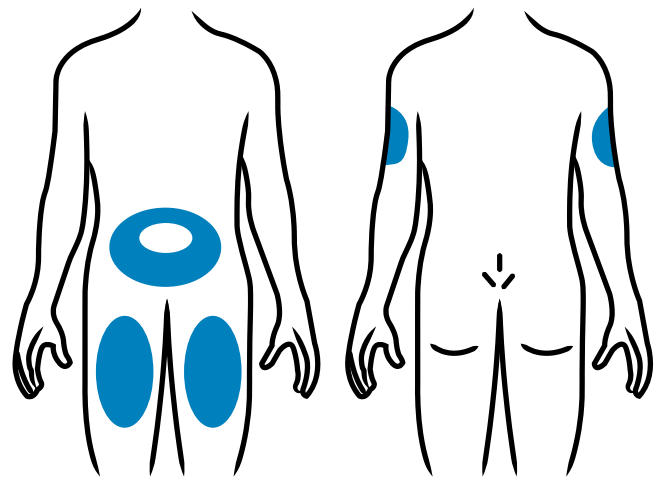
### Besondere Patientengruppen und Begleiterkrankungen

Eine Dosisanpassung von **Semaglutid** aufgrund des Alters ist nicht erforderlich. Allerdings sind die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit einem Alter  $\geq 75$  Jahre begrenzt. Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder Einschränkungen der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund von begrenzten Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, wird bei diesem Patientenkollektiv Semaglutid nicht empfohlen. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind begrenzt und bei der Behandlung ist deshalb Vorsicht geboten. Zur Behandlung von Semaglutid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Daten vor. Allerdings wurde Semaglutid zu Abnehmzwecken bereits von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für Jugendliche über zwölf Jahre zugelassen. Eine Zulassung für diese Zielgruppe durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) steht noch aus.

Es ist keine Dosisanpassung bei **Tirzepatid** aufgrund von Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnischer Zugehörigkeit oder Körpergewicht notwendig. Für Patienten im Alter von  $\geq 85$  Jahren liegen allerdings nur begrenzte und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) und bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist ebenfalls keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Tirzepatid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bzw. Dialyse und Patienten mit Leberfunktionsstörung sind wiederum begrenzt.

### Art der Anwendung

Tirzepatid und Semaglutid werden beide subkutan im Bereich Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm unabhängig von den Mahlzeiten injiziert. An jeder dieser Stellen wird jeweils eine ähnliche Exposition erreicht. Die Injektionsstelle sollte jedoch regelmäßig gewechselt werden. Die maximale Konzentration von Tirzepatid wird 8 bis 72 Stunden nach subkutaner Gabe erreicht. Die Steady-State-Exposition wird nach vier Wochen bei einmal wöchentlicher Gabe erreicht.



› Abbildung 4: Mögliche Injektionsstellen.

### Wirkmechanismus

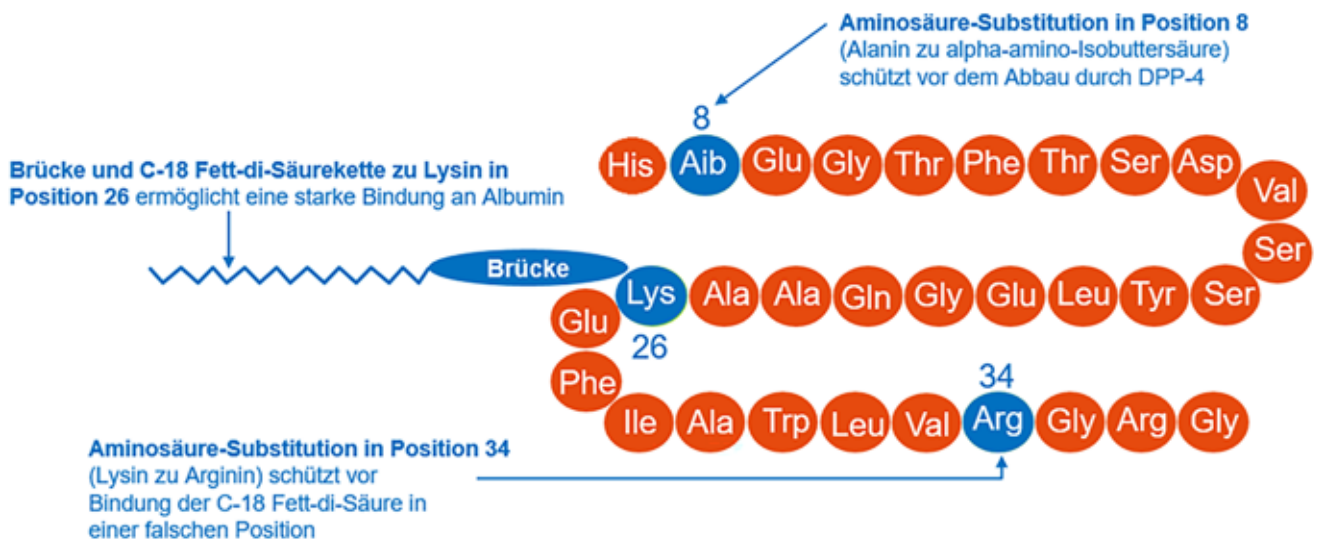
Sowohl Semaglutid als auch Tirzepatid entfalten ihre Wirkung durch die Bindung an den GLP-1-Rezeptor. Dies führt zu einer Regulation des Glukosestoffwechsels und des Appetits über Rezeptoren in der Bauchspeicheldrüse und im Gehirn. Trotz dieser Gemeinsamkeit gibt es wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen.

#### Semaglutid

Semaglutid weist eine 94-prozentige Sequenzhomologie zum natürlichen GLP-1 auf. Eine modifizierte Aminosäuresubstitution verhindert den Abbau durch die Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Die Addition einer C18-Fettsäure ermöglicht eine Bindung an Albumin. Dies führt zu einer verlängerten Halbwertszeit von ca. 165 Stunden (1 Woche) und erlaubt eine einmal wöchentliche subkutane Verabreichung [2].

Der blutglukosesenkende Effekt von Semaglutid basiert auf mehreren Mechanismen. Zum einen stimuliert es die glukoseabhängige Insulinsekretion, indem es die Betazellen der Bauchspeicheldrüse bei erhöhtem Blutglukosespiegel zur Insulinausschüttung anregt. Gleichzeitig hemmt es die glukoseabhängige Glucagonsekretion, wodurch die hepatische Glukosefreisetzung reduziert wird. Es wurde auch gezeigt, dass Semaglutid bei T2D-Patienten die Insulinantwort um das Zweifache bis Dreifache steigern kann. Darüber hinaus verbessert es die maximale sekretorische Kapazität der Betazellen und erhöht die Nüchtern-Insulinkonzentration.

Neben der direkten Wirkung auf den Glukosestoffwechsel beeinflusst Semaglutid auch andere metabolische Prozesse.



› Abbildung 5: Aufbau Semaglutid. Modifiziert nach [3].

Es verzögert die Magenentleerung in der frühen postprandialen Phase, was zu einer verbesserten Blutzuckerkontrolle beiträgt. Zusätzlich zeigt Semaglutid positive Effekte auf den Lipidstoffwechsel, indem es die Konzentration an Triglyceriden und das VLDL-Cholesterin senkt.

Ein weiterer wichtiger Effekt von Semaglutid ist die Reduktion des Körpergewichts. Diese erfolgt durch eine verminderte Energieaufnahme, die mit einer allgemeinen Appetitreduktion einhergeht. Da GLP-1-Rezeptoren auch in anderen Geweben wie dem Herz, den Blutgefäßen, den Nieren und dem Immunsystem exprimiert werden, zeigt Semaglutid zusätzliche kardiovaskuläre und systemische Wirkungen. Klinische Studien belegen, dass es die Plasmalipidwerte verbessert, den systolischen Blutdruck senkt und entzündungshemmende Effekte hat. Tiermodelle deuten zudem auf eine antiarteriosklerotische Wirkung hin, da Semaglutid die Bildung aortaler Plaques verringert und Entzündungen in diesen Plaques reduzieren kann [4].

### Tirzepatid

Tirzepatid ist ein lang wirkender GIP- (glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid) und GLP-1-Rezeptoragonist, der hochselektiv für humane GIP- und GLP-1-Rezeptoren ist. Aufgrund der chemischen Struktur ist die Halbwertszeit gegenüber dem natürlich vorkommenden GLP-1 verlängert. Zwar besteht eine hohe Affinität für den GLP-1-Rezeptor, wie für den GIP-Rezeptor, allerdings ist die Aktivität im Vergleich zum nativen Hormon geringer, während die Aktivität am GIP-Rezeptor der des nativen Hormons ähnelt. Beide Rezeptoren sind auf den endokrinen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse, sowie in Herz, Gefäßen, Immunzellen (Leukozyten), Darm und Niere vorhanden. GIP-Rezeptoren sind auch auf Adipozyten zu finden.

Tirzepatid erhöht zum einen die Glukosesensitivität der  $\beta$ -Zellen des Pankreas. So konnte in einer Clamp-Studie bei Patienten mit T2D gezeigt werden, dass 15 Milligramm Tirzepatid die Insulinsekretionsrate in den ersten beiden Phasen um 466 Prozent bzw. 302 Prozent gegenüber dem Ausgangswert erhöhte. Zum anderen war die Ganzkörper-Insulinsensitivität um 63 Prozent, gemessen am M-Wert, verbessert. Das ist auch auf die

Gewichtsreduktion von Patienten mit T2D durch die Einnahme von Tirzepatid zurückzuführen. Als weiterer Effekt konnte gezeigt werden, dass 15 Milligramm Tirzepatid die Konzentration an Nüchtern-Glucagon um 28 Prozent verringert, was zu einer niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Glucagonkonzentration führt.

Zudem wirkt sich die Einnahme von Tirzepatid positiv auf die postprandiale Glykämie aus, da es die Magenentleerung verzögert. Infolgedessen wird die Absorption von Glukose nach einer Mahlzeit verlangsamt. Dieser Effekt nimmt allerdings mit der Zeit ab.

Darüber hinaus werden sowohl GIP- als auch GLP-1-Rezeptoren in den Bereichen des Gehirns exprimiert, die für die Appetitregulierung wichtig sind. Tierstudien zeigen, dass Tirzepatid sich in Neuronen in Gehirnregionen, die an der Regulierung des Appetits und der Nahrungsaufnahme beteiligt sind, anreichert und diese aktiviert. Es steigert das Sättigungsgefühl und verringert das Hungergefühl. Infolgedessen ist die Nahrungsaufnahme verringert. Überdies reduziert Tirzepatid die Intensität von Heißhungerattacken und die Vorliebe für zucker- und fettreiche Lebensmittel. Zudem konnte gezeigt werden, dass Tirzepatid den Fettstoffwechsel über den GIP-Rezeptor modulieren kann. Ergebnis dieser beiden Prozesse ist ein geringeres Körpergewicht und eine geringere Körperfettmasse, vor allem im Bereich des viszeralen Fettes [5].

## Wirksamkeit von Semaglutid und Tirzepatid

### Semaglutid

Im Phase-III-Studienprogramm SUSTAIN wurden die Effekte von Semaglutid auf glykämische Kontrolle und das Körpergewicht bei Menschen mit T2D untersucht.

### SUSTAIN 1:

#### Monotherapie im Vergleich zu Placebo

In der SUSTAIN-1-Studie sank in der Monotherapie mit Semaglutid 0,5 Milligramm der HbA<sub>1c</sub>-Wert um 1,5 Prozentpunkte (versus 1,0 mg -1,6 %-Punkte; versus Placebo 0 %-Punkte). Zu-



© anmm - 123rf.com

dem reduzierte sich das Körpergewicht mit Semaglutid 0,5 mg um 3,7 Kilogramm (versus 1,0 mg -4,5 kg; versus Plazebo -1,0 kg) [6].

**SUSTAIN 2:**  
Kombinationstherapie im Vergleich zu Sitagliptin

In der SUSTAIN-2-Studie wurden Patienten, die bereits mit Metformin und/oder Thiazolidindione behandelt wurden, entweder auf Semaglutid (0,5 mg oder 1mg) oder Sitagliptin (100 mg) randomisiert. Unter der Kombinationstherapie mit Semaglutid 0,5 mg sank der HbA1c-Wert um 1,3 Prozentpunkte (versus 1,0 mg -1,6 %-Punkte; versus Sitagliptin 100 mg -0,5 %-Punkte). Zudem reduzierte sich das Körpergewicht mit Semaglutid 0,5 mg um 4,3 Kilogramm (versus 1,0 mg -6,1 kg; versus Sitagliptin 100 mg -1,9 kg) [7].

**SUSTAIN 3:**  
Kombinationstherapie im Vergleich zu Exenatid

In der SUSTAIN-3-Studie wurden Patienten, die bereits mit Metformin oder Metformin mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden, entweder auf 1 mg Semaglutid oder 2 mg Exenatid randomisiert. Unter der Kombinationstherapie mit Semaglutid sank der HbA1c-Wert um 1,2 Prozentpunkte (versus Exenatid 2 mg -0,9 %-Punkte). Zudem reduzierte sich das Körpergewicht mit Semaglutid um 5,6 Kilogramm (versus Exenatid 2 mg -1,9 kg) [8].

**SUSTAIN 4:**  
Kombinationstherapie im Vergleich zu Insulin glargin

In der SUSTAIN-4-Studie wurden Patienten, die bereits mit Metformin oder Metformin mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden, entweder auf Semaglutid (0,5 mg oder 1 mg) oder Insulin glargin randomisiert. Unter der Kombinationstherapie mit Semaglutid 0,5 mg sank der HbA1c-Wert um 1,2 Prozentpunkte (versus 1,0 mg -1,6 %-Punkte; versus Insulin glargin -0,8 %-Punkte). Zudem reduzierte sich das Körpergewicht mit Semaglutid 0,5 mg um 3,5 Kilogramm (versus 1,0 mg -5,2 kg; versus Insulin glargin +1,2 kg) [9].

**SUSTAIN 5:**  
Kombinationstherapie im Vergleich zu Plazebo

In der SUSTAIN-5-Studie wurden Patienten, die bereits mit Basalinsulin und evtl. Metformin behandelt wurden, entweder auf Semaglutid (0,5 mg oder 1 mg) oder Plazebo randomisiert. Unter der Kombinationstherapie mit Semaglutid 0,5 mg sank der

		Zusatztherapie	Änderung vom Ausgangs-HbA1c (%)	Änderung vom Ausgangskörpergewicht (kg)
<b>SUSTAIN 1 (30 Wochen)</b>				
Semaglutid	0,5 mg	keine	-1,5	-3,7
	1 mg		-1,6	-4,5
Plazebo			0	-1,0
<b>SUSTAIN 2 (56 Wochen)</b>				
Semaglutid	0,5 mg	Metformin und/oder Thiazolidindione	-1,3	-4,3
	1 mg		-1,6	-6,1
Sitagliptin	100 mg		-0,5	-1,9
<b>SUSTAIN 3 (56 Wochen)</b>				
Semaglutid	1 mg	Metformin und/oder Sulfonylharnstoff	-1,5	-5,6
Exenatid	2 mg		-0,9	-1,9
<b>SUSTAIN 4 (30 Wochen)</b>				
Semaglutid	0,5 mg	Metformin und/oder Sulfonylharnstoff	-1,2	-3,5
	1 mg		-1,6	-5,2
Insulin glargin			-0,8	+1,2
<b>SUSTAIN 5 (30 Wochen)</b>				
Semaglutid	0,5 mg	Basalinsulin und evtl. Metformin	-1,4	-3,7
	1 mg		-1,8	-5,1
Plazebo			-0,1	-1,4

› Tabelle 1: SUSTAIN 1 bis 5: Übersicht der glykämischen und gewichtsregulierenden Ergebnisse.

HbA1c-Wert um 1,4 Prozentpunkte (versus 1,0 mg -1,8 %-Punkte; versus Plazebo -0,1 %-Punkte). Zudem reduzierte sich das Körpergewicht mit Semaglutid 0,5 mg um 3,7 Kilogramm (versus 1,0 mg -5,1 kg; versus Plazebo -1,4 kg) [10].

**SUSTAIN 6:**  
Kardiovaskuläre und renale Endpunkte

In der SUSTAIN-6-Studie wurden T2D-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, chronischer Herzinsuffizienz oder chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 für zwei Jahre entweder auf Semaglutid (0,5 mg oder 1 mg) oder Plazebo randomisiert. Patienten unter Behandlung mit Semaglutid hatten ein signifikant um 26 Prozent geringeres relatives Risiko für den primären kombinierten kardiovaskulären Endpunkt im Vergleich zu Plazebo [11].

**Tirzepatid**

Im Phase-III-Studienprogramm **SURPASS** wurden die Effekte von Tirzepatid auf glykämische Kontrolle und Körpergewicht bei Menschen mit T2D untersucht.

**SURPASS-1:**  
Monotherapie im Vergleich zu Plazebo

In der SURPASS-1-Studie sank in der Monotherapie mit Tirzepatid 5 mg der HbA1c-Wert um 1,5 Prozentpunkte (versus 10 mg -1,9 %-Punkte; versus 15 mg -2,1 %-Punkte; versus Plazebo +0,1 %-Punkte). Zudem reduzierte sich das Körpergewicht mit Tirzepatid 5 mg um 7,0 Kilogramm (versus 10 mg -7,8 kg; versus 15 mg -9,5 kg; versus Plazebo -0,7 kg) [12].



### SURPASS-2:

#### Kombinationstherapie im Vergleich zu Semaglutid

In der SURPASS-2-Studie wurden Patienten, die bereits mit Metformin behandelt wurden, entweder auf Tirzepatid (5 mg, 10 mg oder 15 mg) oder Semaglutid (1 mg) randomisiert. Unter der Kombinationstherapie mit Tirzepatid 5 mg sank der HbA1c-Wert um 2,1 Prozentpunkte (versus 10 mg -2,4 %-Punkte; versus 15 mg -2,5 %-Punkte; versus Semaglutid 1 mg -1,9 %-Punkte). Zudem reduzierte sich das Körpergewicht mit Tirzepatid 5 mg um 7,8 Kilogramm (versus 10 mg -10,3 kg; versus 15 mg -12,4 kg; versus Semaglutid 1 mg -6,2 kg) [13].



© myskin123 - 123rf.com

### SURPASS-3:

#### Kombinationstherapie im Vergleich zu Insulin degludec

In der SURPASS-3-Studie wurden Patienten, die bereits mit Metformin und mit oder ohne SGLT2 Hemmer behandelt wurden, entweder auf Tirzepatid (5 mg, 10 mg oder 15 mg) oder Insulin degludec randomisiert. Unter der Kombinationstherapie mit Tirzepatid 5 mg sank der HbA1c-Wert um 1,9 Prozentpunkte (versus 10 mg -2,2 %-Punkte; versus 15 mg 2,4 %-Punkte; versus Insulin degludec -1,3 %-Punkte). Zudem reduzierte sich das Körpergewicht mit Tirzepatid 5 mg um 7,5 Kilogramm (versus 10 mg -10,7 kg; versus 15 mg -12,9 kg; versus Insulin degludec +2,3 kg) [14].

### SURPASS-4:

#### Kombinationstherapie im Vergleich zu Insulin glargin

In der SURPASS-4-Studie wurden Patienten, die bereits mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffe und/oder SGLT2-Hemmer behandelt wurden, entweder auf Tirzepatid (5 mg, 10 mg oder 15 mg) oder Insulin glargin randomisiert. Unter der Kombinationstherapie mit Tirzepatid 5 mg sank der HbA1c-Wert um 2,2 Prozentpunkte (versus 10 mg -2,4 %-Punkte; versus 15 mg -2,6 %-Punkte; versus Insulin glargin -1,5 %-Punkte). Zudem reduzierte sich das Körpergewicht mit Tirzepatid 5 mg um 7,1 Kilogramm (versus 10 mg -9,5 kg; versus 15 mg -11,7 kg; versus Insulin glargin +1,9 kg) [15].

### SURPASS-5:

#### Kombinationstherapie im Vergleich zu Plazebo

In der SURPASS-5-Studie wurden Patienten, die bereits mit Basalinsulin und evtl. Metformin behandelt wurden, entweder auf Tirzepatid (5 mg, 10 mg oder 15 mg) oder Plazebo randomisiert. Unter der Kombinationstherapie mit Tirzepatid 5 mg sank der HbA1c-Wert um 2,2 Prozentpunkte (versus 10 mg -2,6 %-Punkte; versus 15 mg -2,6 %-Punkte; versus Plazebo +1,0 %-Punkte). Zudem reduzierte sich das Körpergewicht mit

		Zusatz- therapie	Änderung vom Ausgangs- HbA1c (%)	Änderung vom ursprüng- lichen Körper- gewicht (kg)
<b>SURPASS 1 (40 Wochen)</b>				
Tirzepatid	5 mg	keine	-1,5	-7,0
	10 mg		-1,9	-7,8
	15 mg		-2,1	-9,5
Plazebo			+0,1	-0,7
<b>SURPASS 2 (40 Wochen)</b>				
Tirzepatid	5 mg	Metformin	-2,1	-7,8
	10 mg		-2,4	-10,3
	15 mg		-2,5	-12,4
Semaglutid	1 mg		-1,9	-6,2
<b>SURPASS 3 (52 Wochen)</b>				
Tirzepatid	5 mg	plus Metformin plus wahlweise SGLT2i	-1,9	-7,5
	10 mg		-2,2	-10,7
	15 mg		-2,4	-12,9
Insulin degludec			-1,3	+2,3
<b>SURPASS 4 (52 Wochen)</b>				
Tirzepatid	5 mg	plus 1–3 orale Antidiabetika (Metformin, Sulfonyl- harnstoff oder SGLT2i)	-2,2	-7,1
	10 mg		-2,4	-9,5
	15 mg		-2,6	-11,7
Insulin glargin			-1,5	+1,9
<b>SURPASS 5 (40 Wochen)</b>				
Tirzepatid	5 mg	Basalinsulin und evtl. Metformin	-2,2	-6,2
	10 mg		-2,6	-8,2
	15 mg		-2,6	-10,9
Plazebo			+1,0	+1,7

› Tabelle 2. SURPASS 1–5: Übersicht der glykämischen und gewichtsregulierenden Ergebnisse.

Tirzepatid 5 mg um 6,2 Kilogramm (versus 10 mg -8,2 kg; versus 15 mg -10,9 kg; versus Plazebo +1,7 kg) [16].

Neben der glykämischen Kontrolle und dem Gewicht konnten noch weitere Erkenntnisse in den SURPASS-Studien bezüglich Tirzepatid gemacht werden. So wurde festgestellt, dass Tirzepatid kardiovaskulär sicher ist. Außerdem führte die Behandlung mit Tirzepatid zu einer mittleren Senkung des systolischen Blutdrucks um 6 bis 9 mmHg und des diastolischen um 3 bis 4 mmHg. Studienübergreifend [12–16] führten 5 mg, 10 mg und 15 mg Tirzepatid zu einer Senkung der Serumtriglyzeride um 15 bis 19 Prozent, 18 bis 27 Prozent bzw. 21 bis 25 Prozent.

## Nebenwirkungen

### Gastrointestinaltrakt

Die Anwendung von Inkretinmimetika kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Semaglutid und Tirzepatid verursachen, vor allem zu Therapiebeginn bzw. bei Dosissteigerungen, häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Dosisabhängig trifft es bei etwa 20 bis 40 Prozent der Patienten zu. Der Schweregrad ist in den meisten Fällen leicht oder mäßig und von begrenzter Dauer.

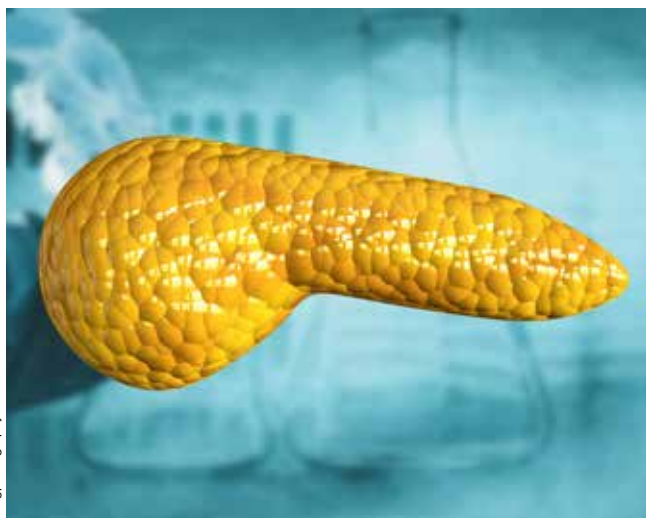
### Bauchspeicheldrüse

Erhöhte Lipase- und Amylasewerte wurden häufig bei beiden Wirkstoffen beobachtet. Im SUSTAIN-Studienprogramm mit Semaglutid wurden bei bis zu zehn Prozent der Patienten unter Behandlung erhöhte Lipasewerte festgestellt. Bei der Behandlung mit Tirzepatid kam es zu einem mittleren Anstieg der Pankreasamylase um durchschnittlich bis zu 38 Prozent und der Lipasewerte um bis zu 42 Prozent gegenüber dem Ausgangswert (In der Placebo-Gruppe durchschnittlicher Anstieg der Amylase um vier Prozent und der Lipase um null Prozent) [4, 5].

**Wichtig:** Wenn keine anderen Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis vorliegen, sind Erhöhungen der Pankreasenzyme allein kein Hinweis auf eine akute Pankreatitis.

Bei der Zulassung von Semaglutid und Tirzepatid wurde vorsichtig formuliert: Bei Verdacht auf Pankreatitis sind die beiden Substanzen abzusetzen; bei bestätigter Diagnose sollte die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit positiver Anamnese für eine Pankreaserkrankung ist Vorsicht geboten.

Große Metaanalysen zeigen mittlerweile, dass für beide Substanzen kein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome sowie akute Pankreatitiden besteht [17]



© agphotography - 123rf.com

### Diabetische Retinopathie

Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, die gleichzeitig mit Insulin und Semaglutid behandelt werden, ist Vorsicht geboten und eine enge Überwachung erforderlich. In einer zweijährigen klinischen Studie mit insulinbehandelten Patienten mit bekannter diabetischer Retinopathie trat die Häufigkeit von Komplikationen bei der Behandlung mit Semaglutid (3,0 %) höher auf als bei Placebo (1,8 %) [11]. Hierbei ist zu beachten, dass die Patienten teils schon vorerkrankt waren und die Verschlechterung mit der raschen Glukosesenkung zusammenhängen kann.

Tirzepatid wurde bei Patienten mit therapiebedürftiger diabetischer Retinopathie oder Makula-Ödem nicht untersucht und sollte unter angemessener Überwachung mit Vorsicht angewendet werden.

### Hypoglykämie

Tirzepatid und Semaglutid als Monotherapie verursachen keine Hypoglykämien. Patienten, die mit einem der beiden Wirkstoffe in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien haben. Dieses Risiko kann durch eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis zu Beginn der Behandlung verringert werden. Beide Wirkstoffe haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### Herzfrequenz

Im Studiensystem SUSTAIN wurde gezeigt, dass die Gabe von Semaglutid eine durchschnittliche Erhöhung der Herzfrequenz um 1 bis 6 bpm bewirkt. Die klinische Relevanz einer erhöhten Herzfrequenz unter Semaglutid ist noch nicht abschließend geklärt. Eine regelmäßige Kontrolle der Herzfrequenz kann bei Risikopatienten sinnvoll sein.

Das Phase-III-Studienprogramm SURPASS legte dar, dass die Gabe von Tirzepatid zu einem mittleren maximalen Anstieg der Herzfrequenz von drei bis fünf Schlägen pro Minute führt.

### Gallenblasenbezogene Ereignisse

In plazebokontrollierten-Phase-III-Studien führte die Behandlung mit Tirzepatid bei 0,6 Prozent der Patienten zu einer Cholezystitis und bei 0,2 Prozent zu einer akuten Cholezystitis. Allerdings sind akute gallenblasenbedingte Beschwerden positiv mit einer Gewichtsabnahme assoziiert.

	Semaglutid	Tirzepatid
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (% Patientenfälle)</b>		
Übelkeit	17–19,9	12,2–18,3
Durchfall	12,2–13,3	11,8–16,2
<b>Bauchspeicheldrüse (% Patientenfälle)</b>		
Akute Pankreatitis	0,3	1–3
<b>Stoffwechselstörungen (% Patientenfälle)</b>		
Schwere Hypoglykämie (bei gleichzeitiger Anwendung mit Sulfonylharnstoff bzw. Insulin)	1,2 bzw. 1,5	10–19

› Tabelle 3: Häufige Nebenwirkungen in Phase-III-Studien.

### Praxistipps

Die Ernährung kann helfen, Nebenwirkungen abzumildern.

1. Verzehr von kleineren Portionen am Tag
2. Vermeiden scharfer und fettreicher Nahrungsmittel
3. Bevorzugen von leicht verdaulichen Lebensmitteln
4. Achten auf das Hunger- und Sättigungsgefühl
5. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr

### Wechselwirkungen

Inkretinmimetika verzögern die Magenentleerung. Trotz potenzieller Auswirkungen auf Absorptionsrate oraler Arzneimittel, müssen keine Dosisanpassungen vorgenommen werden. Allerdings sollte bei oralen Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Warfarin, Digoxin) insbesondere der Therapiebeginn oder eine Dosiserhöhung überwacht werden [4, 5].



## Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund einer begrenzten Datenlage darf **Semaglutid** nicht in der Schwangerschaft angewendet werden. Wenn eine Patientin schwanger werden möchte oder bei Eintritt einer Schwangerschaft, muss Semaglutid abgesetzt werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit muss es mindestens zwei Monate vorher erfolgen. Bei säugenden Ratten wurde Semaglutid in die Muttermilch ausgeschieden. Da ein Risiko für ein gestilltes Kind nicht ausgeschlossen werden kann, darf Semaglutid während der Stillzeit nicht angewendet werden [4]. Es konnte in tierexperimentellen Studien eine Reproduktionstoxizität von **Tirzepatid** festgestellt werden. Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeptiva anwenden, und insbesondere in der Schwangerschaft, wird es nicht empfohlen. Bei Einnahme sollte es mindestens einen Monat vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Ein Risiko, dass Tirzepatid in die Muttermilch übergeht, kann nicht ausgeschlossen werden [5].

## Optimierung der Wirkung durch Ernährung und Bewegung

Inkretinmimetika haben, wie oben beschrieben, Einfluss auf den Appetit und das Sättigungsgefühl. Zudem wird zur Minimierung der Nebenwirkungen empfohlen, kleinere Portionen zu konsumieren. Um dadurch nicht in eine Mangelernährung zu rutschen ist es wichtig, die Patienten darauf hinzuweisen, sich vollwertig und nährstoffreich zu ernähren. Wichtig sind hier vor allem die Mikronährstoffe, die aber in zahlreichen Lebensmitteln enthalten sind. Von Bedeutung ist an dieser Stelle beispielsweise eine große Auswahl an verschiedenen Obst- und Gemüsesorten. Bei Getreideprodukten sollte auf die Vollkornvariante zurückgegriffen werden.

Daneben ist auch eine ausreichende Versorgung mit Proteinen von Vorteil. Zum einen, um die Muskelmasse zu erhalten, aber auch weil Proteine für eine schnelle Sättigung sorgen. Dafür sollte man wegen der Verträglichkeit vor allem auf magere Sorten von Fleischprodukten zurückgreifen. Außerdem ist es ratsam, tierische und pflanzliche Proteinquellen zu kombinieren. Täglich sollte man etwa 80 Gramm Proteine über die Nahrung anvisieren. Wenn das nicht möglich ist, können auch Eiweiß-Shakes Abhilfe schaffen. Für viele Patienten mit T2D ist es ein Ziel, Gewicht abzunehmen. Auch hierfür spielt die Proteinversorgung in Kombination mit Krafttraining eine wichtige Rolle. Ein Ziel der Abnahme ist es, Fett, aber möglichst wenig Muskelmasse abzubauen.

## Fazit

Inkretinmimetika, insbesondere Semaglutid und Tirzepatid, spielen eine zentrale Rolle in der Therapie des T2D, besonders bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Beide Substanzen wurden in klinischen Studien gut vertragen und wiesen ein ähnliches Sicherheitsprofil auf. Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen den Magen-Darm-Trakt. Sie können durch eine angepasste Ernährung gemildert werden. Eine begleitende Ernährungsberatung oder Diabetesschulung zu Therapiebeginn kann helfen, typische Nebenwirkungen zu reduzieren und den langfristigen Therapieerfolg zu optimieren.

## Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [abgerufen 06.02.2025]. [www.leitlinien.de/diabetes](http://www.leitlinien.de/diabetes).
2. Lau J et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem* 2015 Sep 24; 58(18): 7370–7380. Epub 2015 Sep 11
3. Lund A et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med* 2014 Jun; 25(5): 407–14. Epub 2014 Mar 30
4. EMA. (2018, Februar 21 ) Ozempic: EPAR – Product information [abgerufen 06.02.2025 ] [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_de.pdf)
5. EMA. (2024, Juni 17) Mounjaro. EPAR – Product information [abgerufen 06.02.2025 ] [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_de.pdf)
6. Sorli C et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Apr; 5(4): 251–260. Epub 2017 Jan 17
7. Ahrén B et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 May; 5(5): 341–354. Epub 2017 Apr 3
8. Ahmann AJ et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018 Feb; 41(2): 258–266. Epub 2017 Dec 15
9. Aroda VR et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 May; 5(5): 355–366. Epub 2017 Mar 23
10. Rodbard HW et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 Jun 1; 103(6): 2291–2301
11. Marso SP et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Nov 10; 375(19): 1834–1844. Epub 2016 Sep 15
12. 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 Jul 10; 398(10295): 143–155. Epub 2021 Jun 27
13. Frías JP et al. SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021 Aug 5; 385(6): 503–515. Epub 2021 Jun 25
14. 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 Aug 14; 398(10300): 583–598. Epub 2021 Aug 6
15. Del Prato S et al. 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 Nov 13; 398(10313): 1811–1824. Epub 2021 Oct 18
16. 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 Feb 8; 327(6): 534–545
17. Abd El Aziz M et al. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Apr; 22(4): 699–704. Epub 2019 Dec 11

**Dr. med. Winfried Keuthage**

**Allyson Woodman**

Diabetologische Schwerpunktpraxis, Münster

E-Mail: [dr@keuthage.de](mailto:dr@keuthage.de)

# Was kann ich unter der Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten selber tun?

Ihnen wurde das Medikament Semaglutid bzw. Tirzepatid verordnet. Beide gehören zur Klasse der Inkretinmimetika bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA). Das Medikament hilft, den Blutzucker zu senken und das Körpergewicht zu reduzieren, indem es im Körper die Effekte der körpereigenen Darmhormone GLP1 imitiert. Das Medikament wird einmal in der Woche gespritzt.

Die folgenden erwünschten Wirkungen sind bekannt:

- Verstärkung der körpereigenen Insulinfreisetzung. Das führt zu verbesserten Blutzuckerwerten.
- Magenentleerung wird verlangsamt. Dies führt zu einem schnelleren Sättigungsgefühl und zu einer langsameren Aufnahme von Nährstoffen aus dem Darm.
- Im Gehirn werden Hungergefühl und Appetit verringert.
- Der Blutdruck wird leicht gesenkt.
- Eine Leberverfettung bessert sich.
- Ein Schlaf-Apnoe-Syndrom verringert sich.
- Dies alles zusammen hat bei zahlreichen Menschen positive Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

## Welche Nebenwirkungen auftreten können

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden, wie vor allem Übelkeit, Durchfall, Verstopfung und Magenschmerzen. Fast jeder zweite Nutzer berichtet zu Therapiebeginn von Übelkeit, welche meist ein bis zwei Tage nach der Injektion am stärksten ist und danach von Tag zu Tag nachlässt.

## Ernährungstipps zur Optimierung der Therapie

Zu Therapiebeginn sollte eine Ernährungsberatung oder Diabeteserschulung erfolgen. Hierdurch lassen sich typische Nebenwirkungen reduzieren sowie der langfristige Therapieerfolg verbessern.

Durch die reduzierte Nahrungsaufnahme kann eine Gewichtsabnahme erfolgen. Dabei ist es jedoch wichtig, auf eine ausgewogene Ernährung zu achten, um einem Mangel an Vitaminen und Mineralstoffen vorzubeugen. Die richtige Auswahl der Lebensmittel spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Besonders wichtig

### Eiweißquellen

- |   |   |
|---|---|
| ■ Milchprodukte wie Magerquark, Naturjoghurt, Körniger Frischkäse, Käse | ■ Fisch   |
| ■ Eier  | ■ Garnelen  |
| ■ Eiweißpulver  | ■ Muscheln  |
| ■ Mageres Fleisch wie z. B. Hähnchen, Rind...                           | ■ Skyr  |
|   | ■ Nüsse (in Maßen)  |
|   | ■ Tofu/Seitan   |
|   | ■ Hülsenfrüchte (Soja, Linsen, Erbsen, Kichererbsen, ...) |

ist eine ausreichende Eiweißzufuhr, da während der Gewichtsabnahme auch Muskelmasse verloren gehen kann.

### Ernährungstipps

- Essen Sie kleinere Mahlzeiten über den Tag verteilt.
- Achten Sie auf Ihr Hungergefühl.
- Vermeiden Sie sehr fettige oder stark gewürzte Speisen.
- Trinken Sie ausreichend Wasser, besonders wenn Erbrechen oder Durchfall auftreten.
- Falls Übelkeit auftritt, essen Sie langsam und bevorzugen Sie leicht verdauliche Lebensmittel.
- Es wird Ihnen möglicherweise leichtfallen, auch längere Zeit nichts zu essen. Wenn sich dann leichte Übelkeit einstellt, hilft eine kleine Mahlzeit.
- Wählen Sie Lebensmittel mit vielen Vitaminen und Mineralstoffen wie z. B. Gemüse und Obst, um trotz reduziertem Appetit ausreichend versorgt zu sein.
- Achten Sie auf eine ausreichende Eiweißzufuhr. Versuchen Sie bei jeder Hauptmahlzeit eine Eiweißquelle zu integrieren und dabei tierische und pflanzliche Eiweißquellen zu kombinieren. Ziel ist es, täglich ca. 1 Gramm Eiweiß pro kg Körpergewicht zu sich zu nehmen. (ggf. Eiweiß-Shakes ergänzen).
- Kombinieren Sie Eiweiß mit ballaststoffreichen Kohlenhydraten z.B.: Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte, Gemüse), um den Blutzucker stabil zu halten.

## Bewegung und Muskelaufbau

Durch die Medikamente kommt es sehr wahrscheinlich zu einer Gewichtsabnahme. Dabei ist es besonders wichtig die Muskelmasse zu erhalten. Neben der Eiweißzufuhr spielt Krafttraining eine große Rolle. Achten Sie darauf, aktiv zu bleiben.

### Tipps zur Bewegungsoptimierung

- Wenn Sie nur wenig Zeit für Bewegung haben, nutzen Sie sie. Es ist immer besser, etwas zu tun, auch wenn es nur kurz ist, als gar nichts zu tun.
- Steigern Sie die Alltagsaktivität. Erledigen Sie kurze Strecken mit dem Rad oder zu Fuß statt das Auto zu nehmen. Nutzen Sie die Treppe statt des Aufzugs.
- Wenn Sie Gelenkschmerzen haben, bewegen Sie sich gelenkschonend (z. B. Radfahren, Schwimmen oder Nordic Walking).
- Achten Sie auf Warnzeichen für eine Überbelastung (z. B. übermäßiges Schwitzen, Herzrasen, Luftnot oder Schwindel). Legen Sie eine Pause ein und verringern Sie die Belastung.
- Manchmal geht es in der Gruppe leichter. Besuchen Sie einen Lauf-/Walking-Treff oder gründen Sie eine neue Gruppe mit Freunden.