GIP/GLP-1-Dual-Agonisten: Turbo für eine erfolgreiche Diabetes-Therapie

Prim. Univ. Prof. Dr. Thomas Stulnig

Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie
Klinik Hietzing, Wolkersbergenstraße 1, 1130 Wien

Diabetes mellitus breitet sich seit Jahren pandemisch aus. 2019 waren weltweit etwa 463 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt, die meisten von ihnen an Typ-2-Diabetes. Das entsprach einem Anstieg von fast 40 Millionen innerhalb von nur zwei Jahren. Der Ursprung des Typ-2-Diabetes besteht im Übergewicht und einem dysfunktionalen Fettgewebe, das vermehrt entzündungsfördernde Botenstoffe und freie Fettsäuren in die Zirkulation abgibt. Das ungünstige viszerale Fettgewebe liefert diese Substanzen über die Pfortader in hoher Konzentration direkt an die Leber. Die entstehende Insulinresistenz bewirkt eine verstärkte hepatische Glukoseproduktion, die sich in einem erhöhten Nüchtern-Blutzucker-Wert niederschlägt. Mit Fortdauer der Veränderungen führen eine verminderte Insulin- und erhöhte Glukagonsekretion verbunden mit verminderter muskulärer Glukoseaufnahme, verstärkter renaler Glukoserückresorption und verminderter Inkretinwirkung zur Hyperglykämie. Die hohe Glukosekonzentration selbst bewirkt die typischen mikrovaskulären Spätschäden an Nieren, Augen und Nerven. Dazu kommen Risikofaktoren wie Dyslipidämie und arterielle Hypertonie, die maßgeblich für das sehr hohe kardiovaskuläre Risiko von Diabetes-Patienten sind. Im Durchschnitt verliert ein 50-jähriger Diabetes-Patient durch seine Erkrankung etwa sechs Lebensjahre.

Während die optimale Blutzuckerkontrolle mikrovaskuläre Spätschäden effektiv verhindern kann, bewirkt eine allein blutzuckersenkende Therapie nur eine geringe bis mäßige Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Moderne Diabetes-Therapien beziehen durch ihren Wirkmechanismus die komplexe Pathophysiologie der Erkrankung mit ein und können dadurch Vorteile über die Blutzuckersenkung hinaus bringen. Kardiovaskuläre und renale Vorteile wurden vor allem für Vertreter der sodium-glucose cotransporter(SGLT)2-Hemmer und der Inkretinmimetika gezeigt.

„GIP/GLP-1-Dual-Agonisten intensivieren die erfolgreiche Inkretin-Therapie."

Inkretine sind Darmhormone, die die Insulinfreisetzung fördern. Für Glucagon-like peptide(GLP)-1 ist dieser Effekt besonders stark ausgeprägt; außerdem verhindert es die Apoptose der insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas. Darüber hinaus hat GLP-1 metabolische Wirkungen, indem es die Glykogenspeicherung in der Leber und die Glukoseaufnahme in Muskulatur und Fettzellen erhöht, die Darmmotilität vermindert, die Natriurese erhöht und günstige Wirkungen auf die Funktion von Gehirn und Herz ausübt.

Das natürliche GLP-1 wird binnen Minuten in der Zirkulation abgebaut und ist daher als Medikament nicht einzusetzen. Hingegen haben moderne GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1RA) eine deutlich verlängerte Wirksamkeit und können einmal täglich, manche auch nur einmal wöchentlich, verabreicht werden. GLP-1-Rezeptor-Agonisten senken besonders effektiv den Glukosespiegel, ohne Hypoglykämien zu verursachen. Darüber hinaus reduzieren sie effektiv das Körpergewicht und den Blutdruck und verbessern das Lipidprofil. Durch die Therapie mit einigen GLP-1-Rezeptor-Agonisten konnte das kardiovaskuläre Risiko und zum Teil sogar die Gesamtmortalität deutlich gesenkt werden. Auch die Nierenfunktion bleibt unter einer Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten deutlich besser erhalten.

Trotz dieser großen Erfolge mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten und anderen modernen Antidiabetika bleibt ein Bedarf an weiterer Blutzuckerkontrolle und Gewichtsreduktion sowie weitergehendem renalem und kardiovaskulärem Schutz bestehen. Diese „unmet needs" könnten durch Substanzen gestillt werden, die nicht nur GLP-1, sondern auch andere (Inkretin-)Hormone nachahmen. Daher werden derzeit Medikamente entwickelt, die nicht nur den GLP-1-Rezeptor, sondern auch den Rezeptor des glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) aktivieren.

Auf Basis der GLP-1-Sequenz wurden in der Substanz Tirzepatide (LY3298176) Modifikationen eingefügt, um mit demselben Peptid auch den GIP-Rezeptor zu aktivieren. In einer doppelblinden Phase-2-Studie wurde an Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem Ausgangs-HbA1c von 7,0 bis 10,5 Prozent die Wirksamkeit von Tirzepatide in verschiedenen Dosierungen über 26 Wochen auf den Glukosespiegel untersucht. Die Dosierung wurde dabei in den entsprechenden Gruppen schrittweise bis auf 10 bzw. 15 mg einmal wöchentlich erhöht. Als aktive Vergleichssubstanz fungierte der GLP-1-RA Dulaglutide. Es zeigte sich eine dosisabhängige Reduktion des HbA1c um bis zu 2,4 Prozent (Placebo + 0,1 Prozent). Die HbA1c-Senkung war deutlich stärker als durch Dulaglutide allein (-1,1 Prozent). Damit konnte die Überlegenheit des Dual-Agonisten im Vergleich zum GLP-1-Rezeptor-Mono-Agonisten gezeigt werden. Die Nüchternglykämie wurde durch Tirzepatide um 61 mg/dl reduziert und damit mehr als mit Dulaglutide (-22 mg/dl; Placebo +16 mg/dl). Das Sieben-Punkte-Blutzuckertagesprofil zeigte eine Reduktion des Blutzuckers vor den Mahlzeiten um 61 mg/dl (Dulaglutide -43 mg/dl) und nach den Mahlzeiten um 79 mg/dl (Dulaglutide -50 mg/dl). Typische Nebenwirkungen waren wie bei den GLP-1-RA vorwiegend gastrointestinaler Natur (Nausea, Emesis, Diarrhoe), waren aber meist von milder oder moderater Intensität und nur vorübergehend vorhanden. Die Nebenwirkungsrate kann wahrscheinlich mit einem verlangsamten Titrationsregime noch weiter reduziert werden. Alles in allem ist damit der GIP/GLP-1-RA-Dual-Agonist ein echter Turbo in der bereits so erfolgreichen Inkretin-basierten Diabetes-Therapie. Aber auch weitere Entwicklungen stehen an. So gibt es bereits erste Daten zu einem GIP/GLP-1/Glukagon-Tri-Agonisten, der im Tiermodell die Wirkung von Dual-Agonisten hinsichtlich Blutzuckersenkung und Gewichtsabnahme noch übertrifft.

Die Substanz Tirzepatide (LY3298176) wird derzeit auch am Karl-Landsteiner-Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie an der Klinik Hietzing im Rahmen einer Phase-3-Studie mit entwickelt.

Key Facts

- Typ-2-Diabetes ist ein pathophysiologisch komplexes Krankheitsbild basierend auf Übergewicht und geprägt von einer ungünstigen kardiovaskulären und renalen Prognose.
- Inkretine wie GLP-1 und GIP sind Hormone aus dem Magen-Darm-Trakt, die unter anderem die Insulinfreisetzung stimulieren.
- Inkretinmimetika, die den GLP-1-Rezeptor stimulieren, reduzieren nicht nur den Blutzucker und das Körpergewicht; für einige Vertreter wurde auch eine signifikante Verbesserung der kardiovaskulären und renalen Prognose gezeigt.
- GIP/GLP-1-Dual-Agonisten stehen derzeit in klinischer Entwicklung, wobei erste Ergebnisse die Wirkung von GLP-1-Rezeptor-Mono-Agonisten hinsichtlich Blutzuckersenkung und Gewichtsreduktion deutlich übertreffen.