

## Direkte Inkretinmimetika zur Gewichtsreduktion

Sebastian Noe

Spätestens mit ihrer Verwendung durch Menschen des öffentlichen Lebens wie Elon Musk oder die Kardashians, wurde ihr Potenzial zur Gewichtsreduktion der Öffentlichkeit bewusst: Die Rede ist von der Gruppe der direkten Inkretinmimetika, deren einziger Vertreter bis vor kurzem die Glukagon-like Peptid 1 Rezeptoragonisten, kurz GLP-1 Agonisten, waren. Obwohl der „große Run“ auf die Substanzgruppe erst mit Semaglutid begann, handelt es sich nicht um eine wirklich neue Klasse: Andere Vertreter wie Exenatid oder Liraglutid sind in der Diabetologie schon seit 2005 im Einsatz. Im Jahr 2023 kam mit dem Wirkstoff Tirzepatid (Mounjaro®) der erste duale GLP/GIP-(Glukose-abhängiges, insulinotropes Polypeptid)Rezeptoragonist auf den deutschen Markt. Es handelt sich um eine Erweiterung der „einfachen“ GLP-1 Rezeptoragonisten, um ein weiteres Inkretinmimetikum und damit einen dualen Therapieansatz.

### Wirkmechanismus

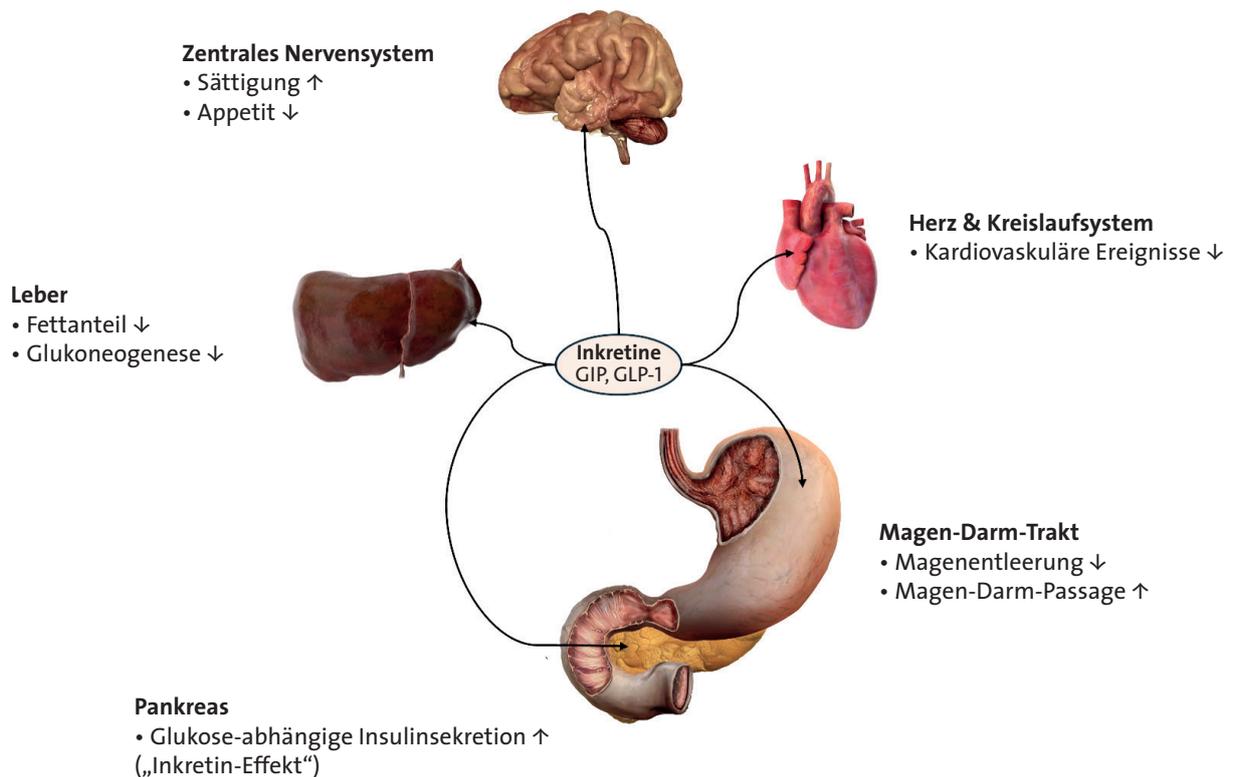
Die direkten Inkretinmimetika sind den im menschlichen Körper natürlich vorkommenden Hormonen der Gruppe der Inkretine nachempfunden und imitieren deren physiologische Effekte. Sie nehmen Einfluss auf die Hormonproduktion und -sekretion des Pankreas, verzögern die intestinale Glukosaaufnahme durch Verlangsamung der Magen-Darm-Passage und bewirken zentral die Hemmung von Appetit, sowie die Förderung von Sättigung.<sup>10,11</sup> Im Zusammenspiel der Effekte kommt es daher zu einer

Negativierung der Energiebilanz durch eine Reduktion der Kalorienzufuhr. Eine schematische Übersicht gibt Abbildung 1.

### Anwendung

Alle derzeit auf dem Markt befindlichen direkten Inkretinmimetika müssen subkutan appliziert werden. Einzige Ausnahme ist die (in Deutschland nicht im Markt befindliche) orale Formulierung von Semaglutid (Rybelsus®). Obwohl es sich bei dem positiven Einfluss auf das Körpergewicht um einen Klasseneffekt handelt, sind aktuell in Deutschland nur zwei GLP-1 Agonisten zur Gewichtsreduktion zugelassen: Liraglutid als Saxenda® und Semaglutid als Wegovy®. Die Präparate Viktoza® und Ozempic® haben hingegen, obwohl die Wirkstoffe ebenfalls Lira- bzw. Semaglutid sind, keine Zulassung zur Therapie der Adipositas, sondern ausschließlich zur Behandlung des Typ 2 Diabetes. Auch Tirzepatid ist mittlerweile zur Therapie der Adipositas zugelassen. Da Medikamente, die primär zum Zwecke der Gewichtsreduktion eingesetzt werden – ungeachtet ihrer Zulassung – nach dem SGB V pauschal von der Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen ausgenommen sind,<sup>1</sup> sind die Kosten dafür regelmäßig von den Patient:innen selbst zu übernehmen; die Verordnung muss als Privatleistung erfolgen. In Zeiten von Lieferengpässen der GLP-1 Agonisten sollten sich Verordner:innen bewusst machen, dass die zur Adipositas-therapie zugelassenen Präparate wiederum nicht für

Abbildung 1: Schematische Darstellung der positiven metabolischen Effekte von Inkretinmimetika auf ausgewählte Zielorgane



den Typ 2 Diabetes verordnet werden können, weshalb sie aus Sicht des Autors – zumindest bis zur Sicherstellung der Regelversorgung von Menschen mit Typ 2 Diabetes mit GLP-1 Agonisten – auch Menschen mit Typ 2 Diabetes vorenthalten bleiben sollten. Leider spielt die Preispolitik des Herstellers dem entgegen: Da Semaglutid als Wegovy® in gleicher Dosis deutlich teurer ist als Ozempic®, ist es häufig schwierig, Patient:innen zu vermitteln, warum sie für ein wirkstoffidentisches Präparat des gleichen Herstellers einen spürbar höheren Preis entrichten sollten.

### Effektivität

Wenngleich, wie bereits erwähnt, (fast) alle heute verwendeten GLP-1 Agonisten eine Gewichtsreduktion begünstigen, ist das Ausmaß des zu erwartenden Effektes abhängig von der eingesetzten Substanz und deren Dosierung.<sup>2,7</sup> Im Vergleich der verfügbaren GLP-1 Agonisten stellte sich Semaglutid als effektivste Substanz mit einem Wirkmechanismus dar.<sup>2,14</sup> Zwar ist das Ausmaß der Gewichtsreduktion unter Anwendung von GLP-1 Agonisten mitunter großen interindividuellen Schwankungen unterworfen; generell scheinen jedoch ca. die Hälfte aller Menschen mindestens 5 %, ca. 17,5 % mindestens 10 % ihres Ausgangsgewichtes zu verlieren.<sup>15</sup> Bei ausbleibendem Ansprechen trotz therapeutischer Dosierungen sollte stets auch

an Anwendungsfehler gedacht werden. Insbesondere bei den Multidosis-Pens kommt es mitunter nach Erfahrung des Autors zu Missverständnissen. Das dual wirksame Tirzepatid hat nicht nur seine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt;<sup>9</sup> vielmehr legen die aktuell verfügbaren Daten nahe, dass es möglicherweise sowohl in Sachen glykämischer Kontrolle, als auch Gewichtsreduktion, noch effektiver ist als reine GLP-1 Rezeptoragonisten.<sup>13</sup> Auch wenn es eigentlich keine Rationale gibt anzunehmen, dass GLP-1 Agonisten bei Menschen mit HIV nicht funktionieren sollten, wurden bei der CROI 2024 Daten vorgestellt, die ausdrücklich die Wirkung in einer Gruppe von Menschen mit HIV demonstrierten.<sup>17</sup>

### Sicherheit

Häufige Nebenwirkungen, die vor allem am Anfang der Anwendung auftreten und häufig im Laufe der Zeit nachlassen, sind gastrointestinaler Natur. Die verzögerte Magenentleerung kann zu Völlegefühl, Übelkeit und letztlich auch Erbrechen führen. Auch Obstipation und Durchfall kommen vor. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse kontrolliert- randomisierter Studien mit GLP-1 Rezeptoragonisten konnte gezeigt werden, dass deren Anwendung mit einem erhöhten Risiko für Gallenwegs- und -blasenerkrankungen verbunden ist. Dies beinhaltete jedoch kein

erhöhtes Malignomrisiko, sondern beschränkte sich auf Stein- und Entzündungserkrankungen. Es muss jedoch bedacht werden, dass es sich bei der vermehrten Entstehung von Gallenwegs- und -blasenerkrankungen bei starkem und schnellem Gewichtsverlust um ein lang bekanntes Phänomen handelt, das auch durch die Metaregression der -analyse gestützt wird und es sich damit möglicherweise nicht um einen substanzspezifischen Effekt handelt. Nach wie vor haftet den GLP-1 Rezeptoragonisten der Ruf an, das Risiko von Malignomen, insbesondere des Pankreas zu erhöhen. Momentan gibt es nach Ansicht des Autors jedoch keine ausreichende Evidenz, die diese Annahmen unterstützt.<sup>6</sup> Zur Assoziation zwischen der Anwendung von GLP-1 Agonisten und dem Risiko von Schilddrüsenmalignomen<sup>3,4,8,12,16</sup> bleiben weitere Daten abzuwarten.

## Entwicklungen

Mounjaro® besitzt mittlerweile auch eine Zulassung zur Therapie der Adipositas. Einige weitere Mehrfach-Therapiestrategien befinden sich derzeit in Erprobung in klinischen Phase 1 und 2 Studien. So werden neben weiteren GIP-Agonisten auch Glukagonrezeptor-Agonisten und Amylin-Analoga, jeweils in Kombination mit GLP-1 Agonisten, untersucht.<sup>5</sup>

## Inkretinmemtika für alle?

Wenn man die aktuelle Evidenz zur Wirksamkeit der direkten Inkretinmimetika betrachtet, vor allem die Fülle von

Daten zu GLP-1 Agonisten mit ihren vielfältigen positiven Eigenschaften, so sucht man zwangswise auch nach den Schattenseiten einer Substanzgruppe, die ohne Übertreibung eine Revolution der nicht-operativen Adipositas-therapie ausgelöst hat. Wie bereits zuvor erwähnt, wird das Monitoring der Entwicklung maligner Erkrankungen sicher auch weiterhin von klinisch-wissenschaftlichem Interesse sein, insbesondere Daten zu einer möglichen Häufung von malignen Schilddrüsentumoren.<sup>3,4,8,12,16</sup> In einer eigenen Arbeit konnten wir kürzlich in einer Gruppe von Menschen mit HIV Infektion zeigen, dass die Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten mit einer Abnahme der Konzentration von CD4+-Lymphozyten assoziiert ist, eine Beobachtung, die bereits unter indirekten Inkretinmimetika beschrieben wurde. Die Beobachtung sollte jedoch zunächst nicht nur in einer unabhängigen Stichprobe verifiziert werden; auch die klinische Relevanz dieser Beobachtung müsste evaluiert werden. Final soll noch erwähnt werden, dass viele Menschen nach dem Absetzen der Inkretinmimetika wieder Gewicht zunehmen. Dies sollte nicht als „Schwäche“, interpretiert werden, sondern spiegelt unser Verständnis der Adipositas als chronische Erkrankung wieder und ist demnach zu erwarten: Wenn Anwender:innen nicht entweder gleichzeitig andere Maßnahmen umsetzen und/oder einen zumindest edukativen Effekt der Medikamente über ihre Anwendung hinaus „mitnehmen“ können, so ist dies die logische Konsequenz.

Tabelle 1: Liste der aktuell in der „Roten Liste“ gelisteten in Deutschland verfügbaren GLP-1 Agonisten (Stand: 23.02.2024), sowie Tirzepatid.

Wirkstoff	Handelsname	Zulassung	Darreichungsform	Anwendungshäufigkeit	Dosierung [ED]
Dulaglutid	Trulicity®	T2D	Einzeldosis-Pen	wöchentlich	0,75–4,5 mg
Exenatid	Bydureon® Byetta®	T2D T2D	Einzeldosis-Pen Mehr dosis-Pen	wöchentlich zweimal täglich	2 mg 5–10 µg
Liraglutid	Saxenda® Victoza®	Ad T2D	Mehr dosis-Pen Mehr dosis-Pen	täglich täglich	0,6–3,0 mg 0,6–1,8 mg
Semaglutid	Ozempic® Rybelsus® Wegovy®	T2D T2D Ad	Mehr dosis-Pen Tablette Mehr dosis-Pen	wöchentlich täglich wöchentlich	0,25–2 mg 0,25–2 mg 0,25–2 mg
Tirzepatid	Mounjaro®	Ad/T2D	Einzeldosisampullen	wöchentlich	2,5–15 mg



**Autor dieser Ausgabe:**

**PD Dr. med. Sebastian Noe**

Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie  
MVZ München Am Goetheplatz  
Waltherstr. 32, 80337 München

## Literatur

1. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V). Gesetzliche Krankenversicherung - § 34 Ausgeschlossene Arznei-, Heil- und Hilfsmittel. 20. Dez. 1988. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/34.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/34.html) (besucht am 23. 02. 2024).
2. Omar S Alkhezi u. a. "Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: a network meta-analysis of randomized clinical trials". In: Obesity Reviews 24.3 (2023), e13543.
3. Sungho Bea u. a. "Risk of thyroid cancer associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study". In: Diabetes, Obesity and Metabolism 26.1 (2024), S. 108–117.
4. Julien Bezin u. a. "GLP-1 receptor agonists and the risk of thyroid cancer". In: Diabetes Care 46.2 (2023), S. 384–390.
5. Jonathan E Campbell u. a. "GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss—chemistry, physiology, and clinical applications". In: Cell Metabolism (2023).
6. Chuqing Cao, Shuting Yang und Zhiguang Zhou. "GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials". In: Endocrine 68 (2020), S. 518–525.
7. Yupeng Liu u. a. "The weight-loss effect of GLP-1RAs glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-diabetic individuals with overweight or obesity: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials". In: The American Journal of Clinical Nutrition (2023).
8. Ghanshyam Mali, Vivek Ahuja und Kiran Dubey. "Glucagon-like peptide-1 analogues and thyroid cancer: an analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database". In: Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 46.1 (2021), S. 99–105.
9. Yasmin Luz Lima de Mesquita u. a. "Efficacy and safety of the dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide for weight loss: A meta-analysis of randomized controlled trials". In: International Journal of Obesity 47.10 (2023), S. 883–892.
10. Donna Ryan und Andres Acosta. "GLP-1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond". In: Obesity 23.6 (2015), S. 1119–1129.
11. Charles F Shaefer Jr, Pamela Kushner und Richard Aguilar. "User's guide to mechanism of action and clinical use of GLP-1 receptor agonists". In: Postgraduate Medicine 127.8 (2015), S. 818–826.
12. Giovanni Antonio Silverii u. a. "Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". In: Diabetes, Obesity and Metabolism (2023).
13. Brandon Stretton u. a. "Weight loss with subcutaneous semaglutide versus other glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review". In: Internal medicine journal 53.8 (2023), S. 1311–1320.
14. Jennifer M Trujillo, Wesley Nuffer und Brooke A Smith. "GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies". In: Therapeutic advances in endocrinology and metabolism 12 (2021), S. 2042018821997320.
15. Kia Vosoughi, Roham Salman Roghani und Michael Camilleri. "Effects of GLP-1 agonists on proportion of weight loss in obesity with or without diabetes: Systematic review and meta-analysis". In: Obesity Medicine (2022), S. 100456.
16. Jiasheng Wang und Chang H Kim. "Differential risk of cancer associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: analysis of real-world databases". In: Endocrine Research 47.1 (2022), S. 18–25.
17. Heidi Crane u. a. „Impact of Semaglutide on Weight Change Among People With HIV: A Stratified Analysis by Baseline BMI“, Oral Abstract CROI 2024



## Unsere Experten

**Allgemeinmedizin/STI:** Dr. med. Sven Schellberg **Chemsex-Beratung:** Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis  
**Dermatologie:** Prof. Dr. med. Stefan Esser, Dr. med. Robert Jablonka **Diabetologie/Endokrinologie:** PD Dr. med. Sebastian Noe  
**Genetik:** Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg **Hepatology:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, PD Dr. med. Christian Wasmuth  
**Infektiologie:** Dr. med. Daniel Beer, Dr. med. Silke Heldwein, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, Prof. Dr. med. Christoph D. Spinner  
**Kardiologie:** Prof. Dr. med. Marcel Halbach, Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke  
**Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt **Onkologie:** Prof. Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl  
**Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling **Pharmazie:** Nikola Hanhoff – Pharm., Leonie Meemken – Pharm.  
**Pneumologie:** Dr. med. Meike Probst **Psychiatrie:** Dr. med. Christian Perro **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann, Dr. med. Nazifa Qurishi  
**Virologie:** Patrick Braun – Dipl. biol., Prof. Dr. Carsten Tiemann **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



Zum besseren Lesefluss wurde nur das generische Maskulinum verwendet. Selbstverständlich bezieht sich das immer auch auf weibliche und diverse Personen. Die Inhalte dieses Newsletters wurden unabhängig erstellt und unterliegen keiner Beeinflussung von Seiten der Sponsoren. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte von Seiten InXfo übernommen werden.

**Herausgeber:** InXfo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg  
**Logistik-Team:** Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf  
**Technischer Support:** Stefan Preis, Clinovate  
**Foto:** Adobe Stock

