

Abstract: GLP-1-Rezeptoragonisten: Neue Perspektiven in der Behandlung von Adipositas und Typ-2-Diabetes

“GLP-1 Receptor Agonists”

Hintergrund

Adipositas und Typ-2-Diabetes mellitus zählen weltweit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen mit steigender Prävalenz und hoher kardiometabolischer Morbidität und Mortalität. Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten stellen eine neue Generation inkretinbasierter Therapeutika dar, die ursprünglich zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle entwickelt wurden. Inzwischen zeigen zahlreiche klinische Studien, dass diese Substanzklasse weit über die reine Glukosesenkung hinausgehende Effekte besitzt. Neben einer verbesserten glykämischen Kontrolle führen GLP-1-Rezeptoragonisten zu klinisch relevanter Gewichtsreduktion sowie zu positiven kardiovaskulären und nephrologischen Outcomes. Die vorliegende Übersichtsarbeit fasst aktuelle Erkenntnisse zu Wirkmechanismen, klinischer Wirksamkeit, Sicherheitsprofil und zukünftigen Einsatzmöglichkeiten von GLP-1-Rezeptoragonisten sowie dualen und triple Agonisten zusammen.

Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein narrativ angelegtes Review im „New England Journal of Medicine“, das Ergebnisse präklinischer Untersuchungen, randomisierter kontrollierter Studien, Phase-2- und Phase-3-Studien sowie Metaanalysen zusammenführt. Berücksichtigt wurden etablierte GLP-1-Rezeptoragonisten wie Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid ebenso wie neuere duale GLP-1/GIP-Agonisten, insbesondere Tirzepatid, sowie triple Agonisten wie Retatrutid. Analysiert wurden Effekte auf HbA1c-Werte, Körpergewicht, kardiovaskuläre Ereignisse, Nierenfunktion, metabolische Begleiterkrankungen sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Darüber hinaus wurden pathophysiologische Grundlagen der Inkretinwirkung und potenzielle zukünftige therapeutische Anwendungsgebiete diskutiert.

Resultate

Die analysierten Studien zeigen konsistent, dass GLP-1-Rezeptoragonisten eine deutliche Senkung der HbA1c-Werte bewirken. Langwirksame Substanzen wie Semaglutid erzielten stärkere und nachhaltigere Effekte als kurzwirksame Präparate. Duale Agonisten wie Tirzepatid reduzierten den HbA1c-Wert um bis zu zwei Prozentpunkte und erwiesen sich in mehreren Studien als überlegen gegenüber Semaglutid oder langwirksamen Insulinen. Triple Agonisten wie Retatrutid zeigten in Phase-2-Studien ebenfalls ausgeprägte blutzuckersenkende Effekte.

Besonders relevant sind die Ergebnisse hinsichtlich der Gewichtsreduktion. In den sog. „STEP-Studien“ (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity-Studien) führte Semaglutid bei adipösen Personen zu einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von nahezu 15 %, während Tirzepatid in den sog. SURMOUNT-Studien Reduktionen zwischen 15 und 21 % erreichte. Retatrutid zeigte in frühen Studien sogar Gewichtsverluste von bis zu 25 %. Gleichzeitig verbesserten sich metabolische Begleiterkrankungen wie metabolisch assoziierte Fettlebererkrankungen signifikant.

Darüber hinaus weisen große randomisierte kontrollierte Studien auf substanzielle kardiovaskuläre und renale Vorteile hin. In der sog. SUSTAIN-6-Studie reduzierte Semaglutid das Risiko schwerer kar-

diavaskulärer Ereignisse um 26 %. Weitere Studien wie LEADER, REWIND, PIONEER 6 und SOUL bestätigten protektive Effekte hinsichtlich Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), Herzinsuffizienz und diabetischer Nierenerkrankung. Zusätzlich konnte eine Verlangsamung der Progression chronischer Nierenerkrankungen beobachtet werden.

Die Wirkmechanismen der GLP-1-Rezeptoragonisten beruhen auf einer glukoseabhängigen Stimulation der Insulinsekretion, einer Hemmung der Glukagonfreisetzung, einer Verzögerung der Magenentleerung sowie zentralnervösen Effekten im Hypothalamus, die das Sättigungsgefühl steigern. Duale und triple Agonisten kombinieren diese Mechanismen mit zusätzlichen metabolischen Effekten von GIP- und Glukagonrezeptoraktivierung.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren gastrointestinaler Natur und umfassten Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Diarrhö, insbesondere während der Dosisescalation. Seltene, aber klinisch relevante Nebenwirkungen betrafen Cholelithiasis, Pankreatitis, akute Nierenschädigungen sowie potenzielle Auswirkungen auf Muskel- und Knochenmasse. Mehrere Studien zeigten eine Reduktion der fettfreien Masse und Hinweise auf einen Verlust der Knochendichte unter langfristiger Therapie. Zudem wurde nach Absetzen der Medikation häufig eine erneute Gewichtszunahme beobachtet.

Conclusio

GLP-1-Rezeptoragonisten markieren einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung von Adipositas und Typ-2-Diabetes mellitus. Die vorliegenden Evidenzen belegen nicht nur eine effektive Senkung von Blutzucker und Körpergewicht, sondern auch relevante kardiovaskuläre und nephroprotektive Vorteile. Besonders duale und triple Agonisten eröffnen neue therapeutische Perspektiven mit bislang unerreichter Wirksamkeit hinsichtlich Gewichtsreduktion und metabolischer Kontrolle. Trotz der überzeugenden Resultate bestehen weiterhin offene Fragen bezüglich Langzeitadhärenz, Sicherheit, Gewichtsstabilisierung nach Therapieende sowie möglicher Auswirkungen auf Muskel- und Knochenstoffwechsel. Ebenso bleiben Aspekte der Kosten, Verfügbarkeit und gesundheitlichen Chancengleichheit zentral. Insgesamt deutet die aktuelle Evidenz darauf hin, dass GLP-1-basierte Therapien künftig eine Schlüsselrolle in der Behandlung metabolischer sowie weiterer chronischer Erkrankungen einnehmen werden.

Literatur:

C.J. Rosen, J.R. Ingelfinger, GLP-1 Receptor Agonists, The New England Journal of Medicine 2026; 394: 1313-1324

Tipps für die Praxis: GLP-1-Rezeptoragonisten

Für Ärzt:innen

Frühzeitige Therapie: GLP-1-Rezeptoragonisten sollten frühzeitig bei Patient:innen mit Adipositas, Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko in Betracht gezogen werden.

Nebenwirkungsmanagement: Eine langsame Dosisescalation kann gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit oder Obstipation deutlich reduzieren und die Therapieadhärenz verbessern.

Monitoring: Neben HbA1c und Gewicht sollten auch Muskelmasse, Ernährungsstatus und gegebenenfalls die Knochengesundheit regelmäßig kontrolliert werden.

Langfristige Planung: Patient:innen sollten frühzeitig über eine mögliche Gewichtszunahme nach Therapieende und die Bedeutung nachhaltiger Lebensstilmaßnahmen informiert werden.

Individualisierung: Die Therapie sollte individuell an Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, chronischer Nierenerkrankung oder metabolische Erkrankungen angepasst werden.

Für Patient:innen

Lebensstil: Die Behandlung wirkt am besten in Kombination mit gesunder, abwechslungsreicher Ernährung, regelmäßiger Bewegung und langfristigen Änderungen des Lebensstils.

Nebenwirkungen: Kleine Mahlzeiten, langsames Essen und ausreichende Flüssigkeitszufuhr können mögliche Nebenwirkungen wie Übelkeit und Völlegefühl zu Beginn der Therapie lindern.

Muskelmasse: Eiweißreiche Ernährung und Krafttraining helfen, Muskelverlust während der Gewichtsabnahme vorzubeugen.

Therapietreue: Die Medikamente sollten regelmäßig und genau nach ärztlicher Anweisung angewendet werden, auch bei frühen Therapieerfolgen.

Warnzeichen: Bei starken Bauchschmerzen, anhaltendem Erbrechen oder anderen ungewöhnlichen Beschwerden sollte rasch ärztlicher Rat eingeholt werden.