

Diplomarbeit

**GLP-1-Rezeptor-Agonisten
Potential und Risiken nach aktuellem
Forschungsstand**

eingereicht von

Leonard Klick

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann

Wien, 31. März 2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Wien, am 31. März 2026

Leonard Klick eh.

Zusammenfassung in Deutsch

Einleitung: Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 zählen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit und gehen mit einer hohen Krankheitslast und relevanten Folgeerkrankungen einher. GLP-1-Rezeptor-Agonisten haben in den letzten Jahren aufgrund ihrer Effekte auf Blutzuckerkontrolle und Körpergewicht erheblich an Bedeutung gewonnen. Ziel dieser Arbeit ist es, das Potential und die Risiken von GLP-1-Rezeptor-Agonisten anhand des aktuellen Forschungsstandes darzustellen.

Methoden: Diese Diplomarbeit basiert auf einer systematischen Literaturrecherche. Berücksichtigt wurden insbesondere systematische Reviews, Metaanalysen, randomisierte kontrollierte Studien sowie Leitlinien zu pharmakologischen Grundlagen, klinischer Wirksamkeit, Nebenwirkungen und möglichen zusätzlichen Indikationen von GLP-1-Rezeptor-Agonisten.

Ergebnisse: Die ausgewertete Evidenz zeigt, dass GLP-1-Rezeptor-Agonisten eine wirksame Therapieoption bei Typ-2-Diabetes und Adipositas darstellen. Sie verbessern die glykämische Kontrolle, senken den HbA1c-Wert und führen zu einer klinisch relevanten Gewichtsreduktion. Besonders Semaglutid und Tirzepatid zeigten ausgeprägte Effekte. Darüber hinaus fanden sich Hinweise auf kardiovaskuläre und renale Vorteile. Das Nebenwirkungsprofil ist vor allem durch gastrointestinale Beschwerden geprägt. Weitere diskutierte Risiken sind Gallenwegs-, Retina- und Pankreaserkrankungen, wobei die Evidenz teils uneinheitlich ist. Zusätzlich werden mögliche positive Effekte in weiteren Indikationsbereichen untersucht.

Schlussfolgerung: GLP-1-Rezeptor-Agonisten stellen eine bedeutende Weiterentwicklung in der Behandlung von Typ-2-Diabetes und Adipositas dar. Neben der Blutzuckersenkung bieten sie vor allem Vorteile hinsichtlich Gewichtsreduktion und kardiometabolischer Effekte. Gleichzeitig bleibt eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, da langfristige Sicherheitsaspekte weiterhin Gegenstand aktueller Forschung sind.

Abstract in Englisch

Introduction: Obesity and type 2 diabetes mellitus are among the most common chronic diseases worldwide and are associated with a high burden of illness and significant complications. In recent years, GLP-1 receptor agonists have gained considerable importance because of their effects on glycemic control and body weight. The aim of this thesis is to present the potential and risks of GLP-1 receptor agonists based on the current state of research.

Methods: This diploma thesis is based on a systematic literature review. Particular consideration was given to systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, and guidelines addressing the pharmacological basis, clinical efficacy, adverse effects, and possible additional indications of GLP-1 receptor agonists.

Results: The reviewed evidence shows that GLP-1 receptor agonists represent an effective therapeutic option for type 2 diabetes and obesity. They improve glycemic control, reduce HbA1c levels, and lead to clinically relevant weight loss. Semaglutide and tirzepatide in particular demonstrated pronounced effects. In addition, evidence suggests cardiovascular and renal benefits. The adverse effect profile is mainly characterized by gastrointestinal symptoms. Other discussed risks include biliary, retinal, and pancreatic disorders, although the evidence is partly inconsistent. Possible beneficial effects in further indications are also being investigated.

Conclusion: GLP-1 receptor agonists represent a significant advancement in the treatment of type 2 diabetes and obesity. Beyond glucose lowering, they offer particular benefits with regard to weight reduction and cardiometabolic effects. At the same time, a careful benefit-risk assessment remains necessary, as long-term safety aspects continue to be the subject of ongoing research.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung	1
Tabellenverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1. Adipositas	6
1.1.1 Definition und Klassifikation	6
1.1.2 Ätiologie.....	8
1.1.3 Epidemiologie.....	9
1.1.4 Komorbiditäten, Mortalität und Lebenserwartung.....	11
1.1.5 Kosten und Relevanz	12
1.1.6 Management und Therapieoptionen	13
1.1.7 Lebensstilinterventionen.....	14
1.1.8 Pharmakologische Optionen	14
1.1.9 Bariatrische Chirurgie.....	15
1.2. Diabetes Mellitus	16
1.2.1. Epidemiologie und Kosten.....	17
1.2.2. Diabetesformen	18
1.2.2.1. Typ-1-Diabetes mellitus	19
1.2.2.2. Typ-2-Diabetes mellitus.....	20
1.2.2.3. Gestationsdiabetes	20
1.2.2.4. Andere spezifische Diabetestypen.....	22
1.2.3. Diabetes Mellitus Typ-2.....	22
1.2.3.1. Pathophysiologie.....	22
1.2.3.2. Klinische Manifestationen.....	24
1.2.3.3. Screening.....	26
1.2.3.4. Diagnosekriterien	27
1.2.3.5. Komplikationen	28
1.2.3.6. Management und Therapieoptionen	31
2. GLP-1-Rezeptoragonisten als Schnittstelle zwischen Typ-2-Diabetes und Adipositas	33

2.1.	Physiologische Grundlagen von GLP-1.....	34
2.2.	GLP-1-Rezeptoragonisten.....	35
3.	Entwicklung und Klassifikation langwirksamer GLP-1-Rezeptoragonisten.....	36
3.1	Zugelassene GLP-1-Rezeptoragonisten für Typ-2-Diabetes mellitus	37
3.1.1.	Glykämische Wirksamkeit von GLP-1-Rezeptoragonisten und Tirzepatid bei Typ-2-Diabetes.....	38
3.2	Zugelassene GLP-1-Rezeptoragonisten für das Gewichtsmanagement	40
3.2.1.	Wirksamkeit von GLP-1-RAs zur Gewichtsreduktion	41
4.	Sicherheitsprofil der zugelassenen GLP-1-RAs	43
4.1.	Dulaglutid.....	43
4.2.	Exenatid.....	44
4.2.1.	Byetta	45
4.2.2.	Bydureon	47
4.3.	Liraglutid	49
4.3.1.	Saxenda	49
4.3.2.	Victoza.....	51
4.4.	Semaglutid.....	52
4.4.1.	Ozempic	53
4.4.2.	Rybelsus.....	54
4.4.3.	Wegovy	56
4.5.	Tirzepatid.....	58
4.6.	Vergleichende Bewertung der Sicherheitsprofile.....	59
5.	Identifizierte und Potenzielle Risiken laut der European Medicines Agency ..	61
5.1.	Wichtige Identifizierte Risiken.....	62
5.1.1.	Komplikationen der diabetischen Retinopathie	63
5.2.	Wichtige Potenzielle Risiken	64
5.2.1.	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)	65
5.2.2.	Pankreaskarzinom.....	67
5.2.3.	Komplikationen der diabetischen Retinopathie	71
5.2.4.	Neoplasien	71
6.	Das Potential von GLP-1-Rezeptoragonisten.....	72

6.1. Weiterentwicklung GLP-1-basierter Therapien: Multiagonisten und neue Applikationsformen	73
6.2. Potenzielle zusätzliche klinische Indikationen von GLP-1-Rezeptoragonisten anhand aktueller Metaanalysen	76
6.2.1. Metabolisch bedingte Steatohepatitis.....	76
6.2.2. Hepatozelluläres Karzinom	77
6.2.3. Renale und kardiovaskuläre Effekte.....	79
6.2.4. Morbus Parkinson	81
6.2.5. Alzheimer-Krankheit und milde kognitive Beeinträchtigung	83
6.2.6. Chronische Entzündungen	85
6.2.7. Obstruktive Schlafapnoe und Blutdruck	86
6.2.8. Eventuelle weitere zusätzliche Einsatzgebiete und Forschungsbedarf	
88	
7. Diskussion	89
Material und Methoden	92
Literaturverzeichnis	93

Abkürzungen und deren Erklärung

AHI – Apnoe-Hypopnoe-Index

BBS – Bardet-Biedl-Syndrom

BMI – Body-Mass-Index

BIP – Bruttoinlandsprodukt

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use

CKD – Chronic Kidney Disease

CRP – C-reaktives Protein

DPP-4 – Dipeptidylpeptidase-4

eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate

EMA – Europäische Arzneimittel-Agentur / European Medicines Agency

EPAR – European Public Assessment Report

FDA – Food and Drug Administration

GDM – Gestationsdiabetes mellitus

GIP – Glucose-dependent insulinotropic polypeptide

GLP-1 – Glucagon-like peptide-1

GLP-1-RA – GLP-1-Rezeptor-Agonist

GLP-1-RAs – GLP-1-Rezeptor-Agonisten

GLP-1RA / GLP-1RAs – Glucagon-like peptide-1 receptor agonist(s)

HbA1c – glykiertes Hämoglobin

HR – Hazard Ratio

IL-1 β – Interleukin-1 beta

IL-6 – Interleukin-6

MACE – Major adverse cardiovascular events

MASH – Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis

MCI – Mild cognitive impairment

MDS-UPDRS – Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale

NAACCR – North American Association of Central Cancer Registries

NAFLD – Non-alcoholic fatty liver disease

NAION – Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy

OGTT / oGTT – Orale Glukosetoleranztest

OSA – Obstruktive Schlafapnoe

PCOS – Polyzystisches Ovarsyndrom

PMCID – PubMed Central Identifier

PMID – PubMed Identifier

RCT / RCTs – Randomized controlled trial / Randomized controlled trials

SGLT2 – Sodium-glucose cotransporter 2

T2D – Type 2 diabetes

T2DM – Type 2 diabetes mellitus

TNF- α – Tumornekrosefaktor alpha

WHO – World Health Organization

WHR – Waist-to-hip ratio

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risiko für Komorbiditäten anhand des BMIs	6
Tabelle 2: Risiko für metabolische Komplikationen anhand des Taillenumfangs	7
Tabelle 3: Wichtige identifizierte Risiken von der European Medicines Agency	61
Tabelle 4: Wichtige potenzielle Risiken von der European Medicines Agency	63

1. Einleitung

Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 zählen zu den zentralen gesundheitspolitischen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts. Beide Erkrankungen nehmen in ihrer Häufigkeit zu(2,3), sind eng miteinander verknüpft und gehen mit einer hohen Krankheitslast, relevanten Folgeerkrankungen(4,5) sowie erheblichen direkten und indirekten Kosten für Gesundheitssysteme einher(6).

Vor diesem Hintergrund haben GLP-1-Rezeptor-Agonisten in den letzten Jahren eine besondere klinische Bedeutung erlangt. Als inkretinbasierte Therapie imitieren sie zentrale Wirkungen des endogenen GLP-1(5) und verbessern die glykämische Kontrolle(7). Darüber hinaus beeinflussen sie gastrointestinale und zentrale Regulationsmechanismen, indem sie die Magenentleerung verlangsamen sowie Appetit und Nahrungsaufnahme reduzieren(5), wodurch klinisch relevante Gewichtsreduktionen möglich werden(8). Diese Wirkungen machen GLP-1-RAs zu einem entscheidenden Bindeglied zwischen der Therapie des Typ-2-Diabetes und dem Gewichtsmanagement bei Adipositas. Parallel dazu wurden potenzielle zusätzliche Effekte, etwa auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte, beobachtet(9).

Mit der raschen therapeutischen Expansion dieser Substanzklasse rücken jedoch auch Sicherheitsfragen und potenzielle Risiken stärker in den Mittelpunkt. Gleichzeitig entwickeln sich neue Wirkprinzipien (Multiagonisten) und Applikationsformen dynamisch weiter, was eine kontinuierliche Neubewertung von Nutzen und Risiko erforderlich macht.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, das Risiko und Potenzial von GLP-1-Rezeptor-Agonisten im Kontext von Typ-2-Diabetes und Adipositas systematisch darzustellen und den aktuellen Forschungsstand zu Wirksamkeit, Zusatznutzen und Sicherheitsprofil zu beschreiben. Besonderes Augenmerk liegt auf der

Einordnung identifizierter und potenzieller Risiken sowie auf der Frage, welche zusätzlichen klinischen Indikationen sich aus aktueller Evidenz ableiten lassen. Die Arbeit ist so aufgebaut, dass zunächst die medizinischen Grundlagen und die klinische Relevanz von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 dargestellt werden. Darauf aufbauend werden die Physiologie und pharmakologischen Grundlagen des GLP-1-Systems erläutert sowie die Entwicklung und Klassifikation der verfügbaren GLP-1-basierten Therapien beschrieben. In den folgenden Kapiteln werden Wirksamkeit und Sicherheitsprofil zugelassener Substanzen aufgearbeitet, relevante Risiken anhand aktueller wissenschaftlicher Evidenz dargestellt und abschließend zukünftige Potenziale sowie mögliche Erweiterungen der Indikationsgebiete beschrieben.

1.1. Adipositas

Adipositas ist eine Erkrankung, bei der sich überschüssiges Körperfett in einem Ausmaß ansammelt, das die Gesundheit beeinträchtigen kann(1,10). Dabei unterscheiden sich adipöse Individuen nicht nur hinsichtlich der Menge des überschüssigen Fettes, sondern auch bezüglich dessen Verteilung im Körper. Diese Fettverteilung spielt eine zentrale Rolle für das individuelle Krankheitsrisiko und die Art der Folgeerkrankungen. Besonders das viszerale (intraabdominelle) Fett – auch bekannt als “abdominelle Fettverteilung” oder “androider Fettverteilungstyp” – ist mit einem deutlich höheren Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden als die periphere oder „gynoid“ Fettverteilung, bei der das Fett hauptsächlich an Hüfte und Oberschenkeln gespeichert wird(1).

1.1.1 Definition und Klassifikation

Um Übergewicht und Adipositas einordnen zu können, wurde international der Body-Mass-Index (BMI) als zentrales Instrument eingeführt. Dieser stützt sich auf Körpermaße, die aus dem Verhältnis von Gewicht und Größe abgeleitet werden. Diese Werte können unkompliziert erhoben werden und ermöglichen eine schnelle Beurteilung des Körpergewichts. Er wird berechnet, indem das Körpergewicht in Kilogramm durch das Quadrat der Körpergröße in Metern geteilt wird. So lässt sich das Verhältnis von Gewicht und Größe einfach beurteilen. Als Beispiel: Eine Person wiegt 70 Kilogramm und ist 1,70 Meter groß. Teilt man 70 durch $1,70 \times 1,70$ (also 2,89), ergibt sich ein BMI von etwa 24,2(1,10).

Klassifikation	BMI	Risiko für Komorbiditäten
Untergewicht	<18.50	Niedrig (aber erhöhtes Risiko für andere gesundheitliche Probleme)
Normalgewicht	18.50 – 24.99	Durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25.00	-
Präadipositas	25.00 – 29.99	Erhöht
Adipositas Grad I	30.00 – 34.99	Moderat
Adipositas Grad II	35.00 – 39.99	Hoch / Schwer
Adipositas Grad III	≥ 40.00	Sehr hoch / Sehr schwer

Tab.1 Risiko für Komorbiditäten anhand des BMIs (1)

Da der Body-Mass-Index (BMI) lediglich ein indirektes, alters- und geschlechtsunabhängiges Maß zur Einschätzung der Körperfettmasse darstellt(1), kann seine Anwendung unter bestimmten Umständen zu Fehlinterpretationen führen. Der BMI unterscheidet nämlich nicht zwischen Körperfett und fettfreier Körpermasse. Personen mit einem hohen Anteil an Muskelmasse, wie beispielsweise Kraftsportler*innen, weisen daher häufig ebenfalls erhöhte BMI-Werte auf, ohne tatsächlich übermäßig viel Körperfett zu besitzen(10). Zudem bildet der BMI die komplexen Zusammenhänge zwischen Körpergewicht und Gesundheitsrisiko nur unzureichend ab, da weitere Einflussfaktoren wie Ernährung, körperliche Aktivität oder ethnische Zugehörigkeit eine wesentliche Rolle spielen.(1)

Für eine präzisere Beurteilung des Gesundheitszustands reicht die alleinige Betrachtung des BMI somit nicht aus. Ergänzende Messgrößen wie zum Beispiel: der Taillenumfang, das Taille-Hüft-Verhältnis (WHR), die Computertomographie, der Ultraschall, die Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die Messung der Hautfaltendicke können ergänzend eingesetzt werden, um den Körperfettgehalt und zusätzliche Informationen über die Fettverteilung zu liefern und ermöglichen

so eine differenziertere Einschätzung des Risikos für Adipositas-assoziierte Erkrankungen(1).

Da die Exakte Körperfettbestimmung teuer ist und der Taillenumfang besser als der BMI mit der intraabdominalen Fettmenge korreliert, bietet sich der Taillenumfang gut als weiteres Screening-Instrument an(4). Der Taillenumfang wird gemessen, indem einer stehenden Person ein Maßband waagrecht um den Körper gelegt wird – ohne dabei die Haut einzuschnüren. Die Messung erfolgt in der Mitte zwischen dem oberen Rand des Rippenbogens und dem Beckenkamm, idealerweise während einer leichten Ein- und Ausatmung. (10)

Taillenumfang	Mäßig erhöhtes Risiko	Deutlich erhöhtes Risiko
Männer	>94 cm	>102 cm
Frauen	>80 cm	>88 cm

Tab. 2: Risiko für metabolische Komplikationen anhand des Taillenumfangs (1)

Insgesamt können der BMI und der Taillenumfang zwar als hilfreiches Screening-Instrument dienen, doch erst unter Berücksichtigung der individuellen Körperzusammensetzung und weiterer Risikofaktoren, wie die individuelle Fettverteilung, Ethnie, Alter, Geschlecht, Rauchen etc.(4), lässt sich das tatsächliche gesundheitliche Risiko zuverlässig bewerten.

1.1.2 Ätiologie

Adipositas ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der eine positive Energiebilanz nicht auf eine einzelne Ursache zurückgeführt werden kann, sondern aus dem Zusammenspiel biologischer, psychischer und umweltbezogener Faktoren entsteht. Trotz hoher Erblichkeit des Körpergewichts lässt sich bislang nur ein kleiner Teil der Variabilität durch bekannte molekulargenetische Faktoren erklären.

Perinatale Einflüsse können die spätere Appetitsteuerung und den Stoffwechsel langfristig prägen. Die Nahrungsaufnahme wird einerseits über zentrale neuronale Regelkreise und andererseits über Signale aus dem Magen-Darm-Trakt beeinflusst. Zusätzlich wirken neben diesen physiologischen Mechanismen eine adipogene Umwelt, individuelle Ernährungsgewohnheiten sowie psychosomatische Faktoren wie affektive Störungen oder binge-eating-typisches Essverhalten auf die Energieaufnahme ein. Auch der Energieverbrauch spielt eine wesentliche Rolle, insbesondere der Ruheenergieumsatz, die Thermogenese und die körperliche Aktivität. Differenzialdiagnostisch ist außerdem an sekundäre Formen der Adipositas zu denken, die durch Grunderkrankungen oder durch gewichtsfördernde Medikamente begünstigt werden können, etwa bestimmte Antipsychotika, Antidepressiva, Insulin, Sulfonylharnstoffe, Kortikosteroide und Betablocker(10).

1.1.3 Epidemiologie

In Österreich wird das Thema Übergewicht und Adipositas auch immer relevanter. Die Daten der Statistik Austria zeigen, dass Übergewicht und Adipositas in Österreich zwischen 2014 und 2019 deutlich zugenommen haben. Grundlage sind Erhebungen zur Bevölkerung ab 15 Jahren in Privathaushalten(2,3) – im Jahr 2014 wurden rund 7,24 Millionen Personen erfasst(3), im Jahr 2019 rund 7,42 Millionen(2). Damit sind die Ergebnisse sehr gut vergleichbar und geben ein aussagekräftiges Bild über die Entwicklung des Körpergewichts in Österreich.

Während im Jahr 2014 insgesamt 32,4 % der Bevölkerung übergewichtig und 14,3 % adipös waren(3), stiegen diese Anteile bis 2019 auf 34,5 % Übergewichtige und 16,6 % Adipöse(2). Somit erhöhte sich der Anteil der Personen mit einem zu hohen Körpergewicht innerhalb von fünf Jahren von 46,7 % auf rund 51 %(2,3).

Bei der Betrachtung nach Geschlechtern zeigt sich, dass Männer insgesamt häufiger betroffen sind. Im Jahr 2014 waren 39,4 % der Männer übergewichtig und 15,6 % adipös(3), 2019 bereits 41,4 % bzw. 18,1 %(2). Auch bei den Frauen ist ein Anstieg erkennbar: Der Anteil der Übergewichtigen stieg von 25,9 % auf 27,9 %, jener der Adipösen von 13,2 % auf 15,2 %. Damit ist die Gewichtszunahme in beiden Geschlechtern ähnlich stark, wenngleich Männer insgesamt stärker betroffen bleiben.(2,3)

Auch regional bestehen Unterschiede. 2019 war der Anteil an Adipositas in Burgenland (21,7 %) und Niederösterreich (18,8 %) am höchsten, während die niedrigsten Werte in Tirol (13,3 %) und Salzburg (14,6 %) beobachtet wurden(2). Bereits 2014 zeigte sich ein ähnliches Muster, wobei der Westen des Landes tendenziell schlanker war als der Osten(3).

Insgesamt verdeutlichen die Erhebungen, dass in Österreich innerhalb von nur fünf Jahren ein deutlicher Anstieg von Übergewicht und Adipositas stattgefunden hat. Besonders betroffen sind Männer und ältere Menschen, und auch regionale Unterschiede bestehen fort – mit höheren Werten im Osten des Landes. Der Trend zeigt klar, dass Gewichtsprobleme in der österreichischen Bevölkerung weiter zunehmen(2,3).

In den vergangenen Jahrzehnten ist die Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas weltweit deutlich angestiegen. Im Jahr 2022 galten rund 2,5 Milliarden Erwachsene ab 18 Jahren als übergewichtig, davon etwa 890 Millionen als adipös. Damit war zu diesem Zeitpunkt etwa jeder sechste Erwachsene weltweit von Adipositas betroffen – ein Wert, der sich im Vergleich zu 1990 nahezu verdoppelt hat.

Auch unter Kindern und Jugendlichen ist ein deutlicher Anstieg zu beobachten. Im Jahr 2024 waren schätzungsweise 35 Millionen Kinder unter fünf Jahren übergewichtig. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 19 Jahren zeigte sich ein ähnlicher Trend: Im Jahr 2022 waren weltweit mehr als 390 Millionen in

dieser Altersgruppe übergewichtig. Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas stieg hier von 8 % im Jahr 1990 auf 20 % im Jahr 2022. Während vor drei Jahrzehnten nur etwa 2 % der 5- bis 19-Jährigen – rund 31 Millionen – als adipös galten, waren es 2022 bereits 8 %, was etwa 160 Millionen jungen Menschen entspricht.(11)

1.1.4 Komorbiditäten, Mortalität und Lebenserwartung

Adipöse Menschen haben eine eingeschränkte Lebensqualität, da sie häufiger an körperlichen und psychischen Beschwerden leiden(10). Das Auftreten dieser Beschwerden wird maßgeblich durch den Schweregrad und die Dauer der Adipositas beeinflusst. Zusätzlich wird der Krankheitsverlauf wesentlich durch genetische Veranlagungen und weitere individuelle Risikofaktoren beeinflusst(12).

Zu den wichtigsten Erkrankungen, die in engem Zusammenhang mit Adipositas stehen, zählen neben dem Diabetes mellitus Typ 2 auch eine Reihe weiterer chronischer und degenerativer Leiden. Häufig treten arterielle Hypertonie, Dyslipidämie sowie verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen bis hin zur Herzinsuffizienz auf. Ebenso ist die „Metabolic associated steatotic liver disease“ (MASLD) eine häufige Folgeerkrankung. Im Bereich des Verdauungssystems wird Adipositas häufig mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit in Verbindung gebracht. Auch das polyzystische Ovarialsyndrom und Fertilitätsprobleme treten häufiger auf. Zudem kommt es häufiger zu chronischen Nierenerkrankungen, Belastungsharninkontinenz sowie respiratorischen Komplikationen wie dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom und dem adipositasassoziierten Hypoventilationssyndrom(4).

Durch die übermäßige Körpermasse wird die Beweglichkeit und die Leistungsfähigkeit reduziert, was alltägliche Aktivitäten und berufliche Tätigkeiten erschwert(10). Das zusätzliche Gewicht belastet außerdem den

Bewegungsapparat: Arthrosen und andere degenerative Erkrankungen der Gelenke und Knochen treten bei übergewichtigen Personen deutlich häufiger auf. Darüber hinaus ist Adipositas mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Tumorerkrankungen sowie neurodegenerative Krankheiten wie Demenz verbunden(4).

Zusätzlich führen gesellschaftliche Stigmatisierung, ein negatives Körperbild und geringes Selbstwertgefühl oft zu sozialem Rückzug sowie Depressionen und Angststörungen(4,10). Essstörungen, bipolare Störungen bis hin zu autoaggressivem Verhalten werden ebenfalls beschrieben(4). Zusammenfassend kann man sagen, dass von Adipositas Betroffene sowohl körperlich als auch psychosozial in ihrem Leben deutlich beeinträchtigt sind(10).

In der groß angelegten Studie zeigte sich, dass bei weißen Erwachsenen Übergewicht und Adipositas mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit verbunden sind. Die niedrigste Sterblichkeitsrate wurde bei einem Body-Mass-Index (BMI) zwischen 20,0 und 24,9 festgestellt(13). Durch diese gesundheitlichen Einflüsse verursachte Adipositas im Jahr 2019 in der österreichischen Bevölkerung unter 85 Jahren etwa 4000 Todesfälle, was rund 8,2 % aller Todesfälle in dieser Altersgruppe entsprach(6).

1.1.5 Kosten und Relevanz

In einer Analyse aus dem Jahr 2019 wurden die verursachten Kosten durch Adipositas durch sowohl direkte medizinische als auch indirekte Ausgaben analysiert. Die jährlichen, auf Adipositas zurückzuführenden Gesamtkosten wurden auf rund 2,41 Milliarden Euro geschätzt, was etwa 0,61 % des österreichischen Bruttoinlandsprodukts (BIP) entspricht. Besonders auffällig ist, dass die Ausgaben für Personen mit Adipositas Grad II und III, die rund 38 % der gesamten adipositasbedingten Kosten ausmachten, im Verhältnis deutlich höher

lagen als jene für Adipositas Grad I. Insgesamt entfielen etwa 4,6 % der gesamten österreichischen Gesundheitsausgaben im Jahr 2019 auf direkte medizinische Kosten im Zusammenhang mit Adipositas(6).

Durch die steigende Inzidenz und die damit eingehende sinkende Lebenserwartung und die damit verbundenen Kosten machen Adipositas ein immer relevanteres Krankheitsbild.

1.1.6 Management und Therapieoptionen

Das Hauptziel einer Gewichtsreduktionstherapie besteht darin, das Körpergewicht langfristig zu senken. Damit kann man nicht nur die damit verbundenen gesundheitlichen Risiken sowie die Lebensqualität verbessern(12), sondern auch die Lebenserwartung steigern(14).

Lebensstilmaßnahmen werden bei Personen mit einem Body-Mass-Index (BMI) ab 25 kg/m² empfohlen, sofern Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren vorliegen, die durch eine Gewichtsreduktion positiv beeinflusst werden können. Auch ohne Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren kann ab einem BMI von 25 kg/m² Lebensstilmaßnahmen empfohlen werden. Ab einem BMI von 30 kg/m² sind Lebensstilmaßnahmen immer indiziert.

Pharmakologische Therapien kommen bei einem BMI ab 30 kg/m² infrage oder bereits ab einem BMI von 27 kg/m², wenn Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren bestehen.

Bariatrisch-chirurgische Eingriffe sollten erst dann in Erwägung gezogen werden, wenn durch konservative Maßnahmen kein ausreichender Gewichtsverlust erzielt werden kann. Sie sind insbesondere indiziert bei Personen mit einem BMI von 35 kg/m² oder höher, deren Gesundheit durch eine Gewichtsreduktion verbessert

werden kann, sowie bei Personen mit einem BMI ab 30 kg/m², wenn adipositasassoziierte Begleiterkrankungen vorliegen(4).

1.1.7 Lebensstilinterventionen

Lebensstilinterventionen bilden die Grundlage der Therapie bei Personen mit Übergewicht oder Adipositas. Ziel ist eine langfristige und stabile Gewichtsreduktion von etwa 0,25 bis 1 kg pro Woche beziehungsweise 5 bis 10 % des Ausgangsgewichts innerhalb von sechs Monaten. Die Therapie umfasst im Wesentlichen drei zentrale Elemente: eine Umstellung der Ernährung auf eine energie- und fettreduzierte Kost, eine regelmäßige Steigerung der körperlichen Aktivität sowie verhaltensmodifizierende Maßnahmen zur Unterstützung der Lebensstiländerung. Entscheidend ist dabei eine negative Energiebilanz, das heißt, der tägliche Energieverbrauch sollte die Energieaufnahme übersteigen. Konkret wird ein Energiedefizit von etwa 500 bis 600 kcal pro Tag angestrebt. Alle Maßnahmen sollten praxisnah, individuell anpassbar und auf die persönlichen Lebensumstände, gesundheitlichen Voraussetzungen und Präferenzen der betroffenen Person abgestimmt sein(4).

1.1.8 Pharmakologische Optionen

Die Pharmakologische Intervention setzt die Lebensstilmodifikation als Grundlage voraus. Vor der Einstellung müssen Patient*innen über mögliche Risiken und Nebenwirkungen sowie die für die Behandlung notwendigen Kontrollen und über die zu erwartenden Effekte aufgeklärt werden (4).

Neben den beiden Wirkstoffen, die auf der Wirkung von GLP-1-Rezeptoragonisten basieren (Liraglutid und Semaglutid), sowie der Wirkstoffkombination, die sowohl am GLP-1- als auch am GIP-Rezeptor angreift (Tirzepatid), welche im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch ausführlich beschrieben werden, sind derzeit (Stand

2025) in Österreich drei weitere Medikamente zur Gewichtskontrolle und Behandlung der Adipositas zugelassen (15–20):

➤ **IMCIVREE** (Wirkstoff: Setmelanotid)

Dieses Medikament ist zugelassen zur Behandlung genetisch bedingter Adipositasformen, die durch Störungen der Hungerverarbeitung im Gehirn ausgelöst werden. Es wird ab einem Alter von zwei Jahren angewendet und ist zugelassen für folgende Syndrome: Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), POMC-(Proopiomelanocortin)-Mangel-bedingte Adipositas, PCSK1-(Protein-Convertase-Subtilisin/Kexin-Typ 1)-Mangel-bedingte Adipositas, LEPR-(Leptinrezeptor)-Mangel-bedingte Adipositas (15).

➤ **MYSIMBA** (Wirkstoff: Bupropion und Naltrexon)

Dieses Medikament wirkt auf bestimmte Bereiche im Gehirns, die an der Regulation der Nahrungsaufnahme und des Energieverbrauchs beteiligt sind (17).

➤ **XENICAL** (Wirkstoff: Orlistat)

Dieses Medikament wirkt im Verdauungssystem. Xenical bindet an Lipasen im Verdauungstrakt und blockiert deren Funktion, das aufgenommene Fett zu spalten. So wird etwa ein Drittel des Fettes aus der aufgenommenen Nahrung an der Verdauung hindert und wird weiters über den Stuhl ausgeschieden (18).

1.1.9 Bariatrische Chirurgie

Die Bariatrische Chirurgie soll erst dann in Betracht gezogen werden falls die konservativen Therapieansätze keine Wirkung erweisen (4). Die drei wichtigsten bariatrischen Operationsverfahren sind:

- Der **Magen Bypass**. Bei diesem Verfahren werden der Magen und ein Teil des Dünndarms umgangen, wobei der Magen zu einem sehr kleinen Beutel

verkleinert wird. Dadurch wird das Nahrungsvolumen deutlich reduziert, und auch die Nährstoffaufnahme nimmt ab. Der Eingriff ist teilweise reversibel.

- Das **anpassbare Magenband**. Hierbei wird ein Band um den oberen Teil des Magens gelegt, das extern verstellbar ist. Diese Methode beschränkt die Nahrungsaufnahme, wobei das Ausmaß der Einschränkung individuell reguliert werden kann. Das Verfahren ist vollständig reversibel.
- Die **Schlauchgastrektomie**. Dabei wird der Magen vertikal verkleinert, wobei etwa 80 % des Magenvolumens entfernt werden. Auch hier wird das Nahrungsvolumen eingeschränkt. Dieses Verfahren ist irreversibel (21).

Nach einer bariatrischen Operation ist eine lebenslange medizinische Nachbetreuung der Patient*innen erforderlich. Aufgrund der veränderten physiologischen Gegebenheiten kann es zu Nährstoffdefiziten kommen, die sowohl durch die eingeschränkte Nahrungsaufnahme als auch durch operationsbedingte Malabsorption entstehen können. Ebenso können psychische Probleme nach dem Eingriff fortbestehen oder erneut auftreten. Eine kontinuierliche Betreuung ist daher unerlässlich, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen und angemessen zu behandeln (22).

1.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus umfasst verschiedene Stoffwechselerkrankungen, die alle durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) gekennzeichnet sind. Eine ausgeprägte Hyperglykämie kann typische Beschwerden wie vermehrtes Wasserlassen, starken Durst, Müdigkeit, Leistungsabfall, unbeabsichtigten Gewichtsverlust, Sehstörungen und eine erhöhte Infektanfälligkeit verursachen und im schlimmsten Fall zu einer Ketoazidose oder einem hyperosmolaren Syndrom mit Komagefahr führen. Bleibt der Blutzucker dauerhaft erhöht, kann dies die Insulinsekretion oder -wirkung beeinträchtigen und langfristig zu Schäden an verschiedenen Organen wie Augen, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäßen sowie zu einem erhöhten Risiko für bestimmte Krebserkrankungen führen (23).

1.2.1. Epidemiologie und Kosten

Die Daten der Statistik Austria zeigen, dass Diabetes in Österreich zwischen 2014 und 2019 spürbar häufiger auftrat. Grundlage dafür sind große bevölkerungsrepräsentative Erhebungen ab 15 Jahren, bei denen 2014 rund 7,24 Millionen Menschen und 2019 rund 7,42 Millionen Menschen einbezogen wurden.

Im Jahr 2014 lag die Diabetes-Prävalenz in der Bevölkerung bei 4,9 Prozent, während sie 2019 bereits 6,0 Prozent betrug (2,3). Das liegt zwar immer noch unter dem EU-Durchschnitt von 7%(24), doch zeigt sich innerhalb von fünf Jahren ein deutlicher Anstieg, der darauf hinweist, dass Diabetes als Gesundheitsproblem zunehmend an Bedeutung gewinnt.

Die Prävalenz bei Männern erhöhte sich von 5,4 Prozent im Jahr 2014 auf 6,5 Prozent im Jahr 2019. Bei den Frauen stieg sie im selben Zeitraum von 4,5 Prozent auf 5,5 Prozent.

In der Altersgruppe 15 bis unter 60 Jahre stieg die Prävalenz zwischen 2014 und 2019 bei Männern von 2,6 Prozent auf 3,0 Prozent und bei Frauen leicht von 2,0 Prozent auf 2,1 Prozent. Deutlich stärker fiel die Zunahme in den höheren Altersgruppen aus, die den Gesamtdurchschnitt entscheidend beeinflussen. Bei Männern ab 60 Jahren erhöhte sich die Prävalenz von 14,0 Prozent auf 16,0 Prozent, bei Frauen ab 60 Jahren von 10,2 Prozent auf 13,0 Prozent. Dies zeigt, dass insbesondere ältere Menschen zunehmend belastet sind.

Auch regionale Unterschiede bestehen fort und haben sich zum Teil verstärkt. Während in Oberösterreich und Salzburg die Prävalenz leicht sank, stieg sie in den übrigen sieben Bundesländern an. Besonders stark betroffen war das Burgenland, wo der Wert von 7,1 Prozent auf 10,0 Prozent anstieg. Insgesamt lässt sich ein klares Ost-West-Gefälle erkennen, bei dem das Burgenland, Wien

und Niederösterreich die höchsten Prävalenzen aufweisen – ein Muster, das bereits 2014 sichtbar war und sich 2019 noch deutlicher abzeichnete.

Insgesamt bestätigen die Daten, dass Diabetes in Österreich zwischen 2014 und 2019 spürbar zugenommen hat. Besonders ältere Menschen und Männer sind betroffen, und die regionalen Unterschiede bleiben klar erkennbar (2,3).

Auch global lässt sich ein deutlicher Anstieg der Diabetesfälle beobachten. Während im Jahr 1990 noch etwa 7 % der Erwachsenen betroffen waren, stieg dieser Anteil bis 2022 auf 14 % an und hat sich damit innerhalb von drei Jahrzehnten verdoppelt. Besonders bemerkenswert ist zudem, dass im Jahr 2022 rund 59 % der Erwachsenen ab 30 Jahren keine Medikamente zur Behandlung ihrer Erkrankung erhielten, ein Hinweis auf erhebliche Defizite in der medizinischen Versorgung.

Seit den frühen 2000er-Jahren hat außerdem die Zahl der Todesfälle infolge von Diabetes weiter zugenommen während interessanterweise gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit, im Alter zwischen 30 und 70 Jahren an einer der vier großen nichtübertragbaren Krankheiten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, chronischen Atemwegserkrankungen oder Diabetes, zu sterben, weltweit im Zeitraum von 2000 bis 2019 um etwa 20 % sank (25)

1.2.2. Diabetesformen

Diabetes mellitus wird anhand der Pathophysiologie in vier Hauptgruppen eingeteilt: Typ-1-Diabetes-mellitus, Typ-2-Diabetes-mellitus, Andere spezifische Diabetestypen und Gestationsdiabetes (26).

1.2.2.1. Typ-1-Diabetes mellitus

Der Subtyp 1a des Diabetes mellitus entsteht durch eine Autoimmunreaktion, bei der das Immunsystem schrittweise die insulinproduzierenden β -Zellen der Bauchspeicheldrüse angreift und zerstört. Erst wenn etwa 80–90 % dieser Zellen verloren sind, wird die Erkrankung klinisch sichtbar. Bereits in der frühen, noch unauffälligen Phase, dem sogenannten prädiabetischen Stadium, lassen sich Immunphänomene wie Autoantikörper nachweisen, die auf den laufenden Autoimmunprozess hinweisen können.

Die Auslöser dieser Fehlreaktion des Immunsystems sind bisher nicht abschließend geklärt. Als mögliche Faktoren werden Virusinfektionen, bestimmte immunstimulierende Therapien sowie Ernährungsaspekte wie Vitamin-D-Mangel oder eine kurze Stilldauer diskutiert. Auch ein Zusammenhang mit hohem sozioökonomischem Status und sehr hygienischen Lebensumständen wird vermutet.

Zwillingsstudien und epidemiologische Daten deuten zudem auf eine genetische Veranlagung hin, deren Durchschlagskraft jedoch gering ist. Doch tritt die Erkrankung familiär gehäuft auf und wird oft von weiteren Autoimmunerkrankungen begleitet, wie zum Beispiel: Hashimoto-Thyreoiditis, Zöliakie oder Vitiligo. Wahrscheinlich fördern veränderte Umweltbedingungen bei genetisch anfälligen Personen zunehmend den Ausbruch der Erkrankung und tragen damit zur weltweit steigenden Inzidenz von Typ-1-Diabetes bei.

Der Subtyp 1b stellt eine seltenere Variante des Typ-1-Diabetes dar und wird als idiopathische Form bezeichnet. Er ist erblich bedingt, jedoch nicht durch eine Fehlreaktion des Immunsystems ausgelöst. Wie auch beim Subtyp 1a gehen auch hier die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse zugrunde, was zu einem Insulinmangel führt, allerdings ohne nachweisbare immunologische Ursachen (26).

1.2.2.2. Typ-2-Diabetes mellitus

Die Pathogenese des Typ-2-Diabetes wird in erheblichem Maße durch genetische Prädispositionen bestimmt. Neben der komplexen, multifaktoriellen Vererbung tragen auch umwelt- und lebensstilbedingte Einflussfaktoren maßgeblich zur Manifestation bei. Die Erkrankung zeigt eine ausgeprägte familiäre Häufung: Liegt bei einem Elternteil ein Diabetes mellitus Typ 2 vor, beträgt das Erkrankungsrisiko für die Nachkommen etwa 40 %. Sind beide Eltern betroffen, erhöht sich diese Wahrscheinlichkeit auf rund 80 %. Auch unter Geschwistern lässt sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von etwa 40 % beobachten. Die höchste Übereinstimmungsrate findet sich bei monozygoten Zwillingen, bei denen in etwa 90 % der Fälle eine gemeinsame Erkrankungsmanifestation auftritt (26).

1.2.2.3. Gestationsdiabetes

Der Gestationsdiabetes mellitus (GDM) zählt heute zu den häufigsten medizinischen Komplikationen in der Schwangerschaft und nimmt weltweit weiter zu. Dafür verantwortlich sind unter anderem steigende Adipositasraten, höheres maternales Alter sowie neue, sensitivere Diagnosekriterien. Der Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist eine erstmals in der Schwangerschaft auftretende Störung der Glukosetoleranz und geht mit erhöhten Risiken für Mutter und Kind sowie langfristigen metabolischen Folgeerkrankungen einher (27).

Die Diagnose eines Gestationsdiabetes erfolgt entweder über eine Nüchternplasmaglukose ab 92 mg/dl oder mittels eines 75-g-oralen Glukosetoleranztests (oGTT) (28). Nach den WHO-Empfehlungen, die auf den Ergebnissen der HAPO-Studie beruhen (29), gilt ein GDM als gesichert, wenn einer der folgenden Grenzwerte überschritten wird: ein Plasmaglukosewert nüchtern von ≥ 92 mg/dl, ein 60-Minuten-Wert von ≥ 180 mg/dl oder ein 120-Minuten-Wert von ≥ 153 mg/dl. Der oGTT ist verpflichtend für alle Schwangeren

mit zuvor unauffälligen Glukosewerten und wird zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche im Rahmen des Mutter-Kind-Pass-Programms durchgeführt.

Bereits bei der ersten pränatalen Vorstellung wird ein Screening auf einen bislang unerkannten Typ-2-Diabetes empfohlen, wenn Risikofaktoren vorliegen, wie nach vorangegangenen GDM oder Prädiabetes, bei Adipositas, metabolischem Syndrom, höherem Alter, Gefäßerkrankungen, auffälliger Anamnese wie Fehlbildungen, Totgeburten oder rezidivierenden Aborten, sowie bei Zugehörigkeit zu ethnischen Gruppen mit einem gesteigerten Diabetesrisiko.

Frauen, die schon vor der 20. Schwangerschaftswoche diagnostische Kriterien eines manifesten Diabetes erfüllen, werden nicht als Gestationsdiabetes eingestuft sondern als Schwangere mit Typ-2-Diabetes Mellitus (28).

Nach Feststellung eines GDM gehören eine qualifizierte Ernährungsberatung, regelmäßige Blutzuckerselbstkontrollen und, sofern medizinisch möglich, eine Steigerung der körperlichen Aktivität zur Basistherapie. Werden die angestrebten Glukoseziele nicht erreicht, wird eine Insulinbehandlung als Therapie der Wahl empfohlen. Parallel dazu sind engmaschige geburtshilfliche und sonografische Kontrollen notwendig, um maternale und fetale Risiken möglichst gering zu halten.

Vier bis fünf Wochen nach der Entbindung sollten Frauen mit Gestationsdiabetes erneut ein 75-g-oGTT durchgeführt werden, um verbleibende Störungen der Glukosetoleranz auszuschließen. Falls unauffällig, werden im Abstand von zwei bis drei Jahren weitere Untersuchungen empfohlen. Zusätzlich sollten alle betroffenen Frauen umfassend über ihr deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankungen informiert und zu nachhaltigen Lebensstilveränderungen motiviert werden, darunter Gewichtsreduktion, gesunde Ernährung und regelmäßige Bewegung. Auch die Kinder profitieren von einer langfristigen Nachsorge, da sie ein höheres Risiko für Übergewicht und Adipositas sowie erhöhte Glukoseparameter aufweisen (28).

1.2.2.4. Andere spezifische Diabetestypen

Die unter „andere spezifische Diabetesformen“ zusammengefassten Störungen bilden eine sehr heterogene Gruppe, da sie unterschiedliche Ursachen, Mechanismen und therapeutische Anforderungen aufweisen.

Diese speziellen Diabetesformen können als Folge seltener Autoimmunerkrankungen, bestimmter Infektionen oder endokriner Störungen entstehen. Ebenso ist eine durch Medikamente ausgelöste Hyperglykämie möglich, ebenso wie das Auftreten im Zusammenhang mit genetischen Syndromen. Darüber hinaus gibt es Diabetesformen, die durch Erkrankungen oder Funktionsstörungen der Bauchspeicheldrüse bedingt sind, wie zum Beispiel durch Pankreas Tumore, zystische Fibrose, ect. (28).

1.2.3. Diabetes Mellitus Typ-2

Da der Diabetes mellitus Typ 2 die einzige Diabetesform ist, für deren Therapie GLP-1-Rezeptor-Agonisten zugelassen sind, konzentriert sich diese Arbeit ausschließlich auf diese Entität und geht im Folgenden näher darauf ein.

1.2.3.1. Pathophysiologie

Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1, der primär durch einen absoluten Insulinmangel gekennzeichnet ist, beruht die Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2 auf dem Zusammenspiel einer peripheren Insulinresistenz, insbesondere in Skelettmuskel, Leber und Fettgewebe, sowie einer zunehmend eingeschränkten glukoseabhängigen Insulinsekretion (26). Für die Entstehung dieser Stoffwechselstörung sind chronisch erhöhte Plasmakonzentrationen von Glukose, freien Fettsäuren und Aminosäuren von zentraler Bedeutung. Eine kalorienreiche Ernährung mit hohem Anteil an einfachen Zuckern, die rasche

Blutzuckeranstiege verursacht, sowie eine insgesamt übermäßige Energiezufuhr begünstigen die Entwicklung von Adipositas und erhöhen damit das Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 2. Darüber hinaus tragen dauerhaft erhöhte Spiegel insulinantagonistischer Hormone, wie Kortisol im Rahmen chronischer Stressbelastung, zur Ausbildung einer Insulinresistenz bei.

Als zentrale Ursache der Insulinresistenz gilt das vermehrte viszerale Fettgewebe. Mit zunehmender Hypertrophie der Fettzellen nimmt deren Insulinresistenz zu, und es werden vermehrt freie Fettsäuren in den systemischen Kreislauf freigesetzt. Diese führen zu einer Dysregulation des Glukosestoffwechsels, indem sie die Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur hemmen und gleichzeitig die hepatische Glukoneogenese stimulieren. Langfristig beeinträchtigen freie Fettsäuren zudem die Insulinsekretion und können über lipotoxische Effekte zur Apoptose pankreatischer β -Zellen beitragen. Zusätzlich fördern sie die Bildung intrazellulärer Metabolite wie Diacylglycerin, welches über die Aktivierung der Proteinkinase C die Insulinsignaltransduktion hemmt.

Neben diesen metabolischen Effekten spielt auch die veränderte endokrine Funktion des Fettgewebes eine wesentliche Rolle. Während gesundes Fettgewebe insulin-sensitivierende Hormone wie Adiponektin und Leptin sezerniert, sind beim Diabetes mellitus Typ 2 sowohl eine Leptinresistenz als auch eine verminderte Adiponektinsynthese nachweisbar. Hypertrophiertes viszerales Fettgewebe setzt hingegen vermehrt proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und Interleukin-6 frei, deren Signaltransduktionswege ebenfalls die Insulinwirkung antagonisieren (30).

Unter physiologischen Bedingungen führt ein Glukosereiz zu einer biphasischen, pulsatilen Insulinfreisetzung aus den β -Zellen des Pankreas. Diese umfasst eine initiale, rasche und kurz anhaltende Sekretionsphase, gefolgt von einer länger anhaltenden zweiten Phase, die der Feinregulation des Glukosestoffwechsels dient. Beim Diabetes mellitus Typ 2 ist diese frühe Insulinantwort weitgehend nicht mehr vorhanden. Die nachfolgende prolongierte Sekretionsphase versucht, diesen

Defekt zu kompensieren, was in der Folge zu einer reaktiven Hyperinsulinämie führt.

Darüber hinaus zeigt sich eine gesteigerte Glukagonsekretion, die nach Nahrungsaufnahme unzureichend supprimiert wird. Parallel besteht eine gestörte Freisetzung der Inkretinhormone gastric inhibitory peptide (GIP) und glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Diese Veränderungen resultieren in einer verminderten mahlzeitenadäquaten Insulinfreisetzung sowie in einer fehlenden Suppression der Glukagonsekretion (26).

Die verminderte Insulinwirkung im Sinne einer Insulinresistenz führt zusammen mit einer gestörten Insulinsekretion und einer nach den Mahlzeiten nicht ausreichend gehemmten Glukagonfreisetzung zu einer vor allem postprandialen Hyperglykämie. Zusätzlich verstärkt die glukagonbedingte Steigerung der hepatischen Glukoneogenese die Hyperglykämie und trägt zur Entstehung erhöhter Nüchternblutzuckerwerte bei. Die dadurch erhöhten Insulinspiegel verstärken wiederum die Insulinresistenz, sodass ein pathophysiologischer Teufelskreis entsteht, den die β -Zellen des Pankreas nur begrenzt auf Dauer durch eine gesteigerte Insulinproduktion ausgleichen können. Im weiteren Verlauf kann es zu einer zunehmenden Abnahme der körpereigenen Insulinproduktion kommen, die als Sekundärversagen der β -Zell-Funktion bezeichnet wird (31).

1.2.3.2. Klinische Manifestationen

Beim Typ-2-Diabetes besteht in der frühen Krankheitsphase zunächst eine kompensierte Insulinresistenz. Zu diesem Zeitpunkt sind die Betroffenen meist noch symptomarm oder symptomfrei. Klinische Symptome, treten in der Regel erst in späteren Stadien auf und stehen im Zusammenhang mit einer länger bestehenden Hyperglykämie sowie begleitenden Fettstoffwechselstörungen (30).

Aus diesem Grund können häufig nur unspezifische und oftmals nur gering ausgeprägte Symptome wegweisend sein. Klassische Zeichen wie Polydipsie und Polyurie treten aufgrund einer erhöhten individuellen Nierenschwelle für Glukose nicht bei allen Patient*innen auf. Viele Betroffene fühlen sich trotz deutlich erhöhter Blutzuckerwerte subjektiv leistungsfähig. Sehverschlechterungen können bei ausgeprägten Blutzuckerschwankungen auftreten und sind sowohl Ausdruck einer unzureichenden Stoffwechseleinstellung als auch Folge einer raschen Blutzuckerverbesserung. Ein wechselnder Visus kann dabei auf einen nicht oder unzureichend eingestellten Diabetes hinweisen.

Psychische Veränderungen sowie eine verminderte geistige Leistungsfähigkeit können ebenfalls auftreten und bessern sich häufig im Rahmen einer normnahen Blutzuckereinstellung. Charakteristisch für den Diabetes mellitus Typ 2 sind zudem hypoglykämieähnliche Symptome bei normwertigen oder erhöhten Blutzuckerspiegeln, bedingt durch die langjährige Anpassung des Organismus an chronische Hyperglykämie. Eine zu rasche Absenkung der Blutzuckerwerte kann daher Symptome einer Unterzuckerung auslösen, obwohl keine echte Hypoglykämie vorliegt. In solchen Fällen ist eine vorsichtige, schrittweise Reduktion der Blutzuckerwerte unter Vermeidung ausgeprägter Schwankungen erforderlich.

Ein weiteres häufiges klinisches Merkmal ist die erhöhte Infektanfälligkeit. Eine chronische Hyperglykämie beeinträchtigt die Barrierefunktion von Haut und Schleimhäuten sowie die Funktion des angeborenen und adaptiven Immunsystems. Dies begünstigt bakterielle und mykotische Infektionen, insbesondere der Haut und der Schleimhäute im Genital- und Analbereich, sowie unspezifischen Pruritus.

Zu den akuten Komplikationen zählt das hyperosmolare Koma, das vor allem bei älteren Patient*innen auftritt und durch eine ausgeprägte Hyperglykämie in Kombination mit einem erheblichen Flüssigkeitsmangel gekennzeichnet ist, ohne dass es zur Entwicklung einer Ketoazidose kommt. (26)

1.2.3.3. Screening

Ein Hyperglykämie-Screening sollte bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren durchgeführt werden. Hierzu zählen ein Body-Mass-Index von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, bei Personen asiatischer Herkunft bereits $\geq 23 \text{ kg/m}^2$, sowie eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus bei erstgradigen Verwandten. Auch bestimmte ethnische Gruppen mit erhöhtem Diabetesrisiko, darunter Personen asiatischer, afrikanischer oder lateinamerikanischer Herkunft, sollten frühzeitig gescreent werden. Weitere Indikationen sind das Vorliegen vaskulärer Erkrankungen, eine arterielle Hypertonie ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ oder antihypertensive Therapie), ein niedriges HDL-Cholesterin ($< 35 \text{ mg/dl}$) und/oder erhöhte Triglyzeridwerte ($> 250 \text{ mg/dl}$).

Zusätzliche Risikofaktoren stellen das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS), ein Hypogonadismus, körperliche Inaktivität, das Vorhandensein einer Acanthosis nigricans, eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) sowie chronischer Tabakkonsum dar. Ebenso wird bei HIV-positiven Personen ein regelmäßiges Screening empfohlen.

Bei bekanntem Prädiabetes sollte ein Screening jährlich erfolgen. Frauen mit Zustand nach Gestationsdiabetes sollten mindestens alle drei Jahre untersucht werden.

Bei allen übrigen Personen sollte ein Diabetes-Screening ab einem Alter von 35 Jahren durchgeführt werden. Bei unauffälligen Ergebnissen ist eine Wiederholung des Screenings alle drei Jahre ausreichend. Engmaschigere Kontrollen sollten abhängig von den individuellen Risikofaktoren und den jeweiligen Screening-Ergebnissen geplant werden (23,32).

1.2.3.4. Diagnosekriterien

Der Diabetes mellitus wird anhand der Nüchtern-Glukose, der Gelegenheitsglukose, des oralen Glukosetoleranztests (OGTT) und des HbA1c diagnostiziert.(23) Der HbA1c-Wert dient zur Einschätzung der längerfristigen Blutzuckereinstellung. Er entsteht durch eine glukoseabhängige, nicht enzymatische Bindung von Glukose an Hämoglobin und spiegelt den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten etwa zwei bis drei Monate wider. (31) Da sich die Hyperglykämie schleichend entwickelt und Störungen der Nüchtern- und postprandialen Glykämie unterschiedliche zeitliche Verläufe zeigen, stimmen die Diagnosegrenzwerte der einzelnen Parameter nicht immer vollständig überein.

Ein manifester Diabetes mellitus liegt vor bei wiederholt erhöhten Blutglukosewerten an mindestens zwei verschiedenen Tagen. Ein Diabetes mellitus liegt vor bei einer Gelegenheitsglukose (nicht nüchtern, venös oder kapillär) von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) an zwei Tagen oder bei einmaligem Nachweis dieses Wertes in Kombination mit klassischen Symptomen. Ebenso ist die Diagnose gesichert bei einer Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) an zwei unterschiedlichen Tagen. Im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests gilt ein 2-Stunden-Wert von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) im venösen Plasma ebenfalls als diagnostisch. Alternativ kann ein Diabetes mellitus bei einem HbA1c-Wert von $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) bestätigt werden, sofern dieser an zwei Tagen gemessen wird.

Neben dem manifesten Diabetes mellitus lassen sich anhand der genannten Parameter auch Stadien eines erhöhten Diabetesrisikos im Sinne eines Prädiabetes identifizieren. Eine abnorme Nüchternglukose liegt bei einer Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), jedoch < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) vor. Eine gestörte Glukosetoleranz ist definiert durch einen 2-Stunden-Wert im OGTT von ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l), aber < 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Ein erhöhtes Diabetesrisiko kann zudem anhand des HbA1c-Wertes angenommen

werden, wenn dieser zwischen $\geq 5,7\%$ (39 mmol/mol) und $< 6,5\%$ (48 mmol/mol) liegt.

Normoglykämische Werte liegen unter 100 mg/dl (5,6 mmol/l) nüchtern und unter 140 mg/dl (7,8 mmol/l) postprandial. Niedrigere Werte schließen das Vorliegen früher Störungen des Glukosestoffwechsels oder bereits bestehender Folgeerkrankungen nicht sicher aus. Diese Grenzwerte basieren auf der kontinuierlichen Beziehung zwischen steigenden Blutglukosewerten und dem Risiko diabetesassoziierter Folgekomplikationen; bei unklaren Befunden kommt dem OGTT eine besondere Bedeutung zu. (23)

1.2.3.5. Komplikationen

Die Komplikationen des Typ-2-Diabetes mellitus lassen sich grundsätzlich in akute, potenziell lebensbedrohliche Stoffwechsellentgleisungen und chronische Folgeerkrankungen einteilen. Während akute Komplikationen heutzutage nur noch selten tödlich verlaufen, sind es vor allem die langfristigen vaskulären Schäden, die maßgeblich die Lebenserwartung und die Lebensqualität von Menschen mit Diabetes beeinflussen.

Zu den schwerwiegendsten akuten Komplikationen zählen die ketoazidotische sowie die hyperglykämisch-hyperosmolare Stoffwechsellentgleisung, die beide als medizinische Notfälle gelten. Die diabetische Ketoazidose tritt überwiegend bei Patient*innen mit Typ-1-Diabetes auf und ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Hyperglykämie, gesteigerte Lipolyse und die vermehrte Bildung von Ketonkörpern. Ursache ist ein absoluter Insulinmangel in Kombination mit einer erhöhten Ausschüttung insulinantagonistischer Hormone, was zu einer metabolischen Azidose mit erniedrigtem pH-Wert und reduziertem Bicarbonatspiegel führt. Begleitend kommt es zu erheblichen Verlusten von Wasser, Elektrolyten und Glukose.

Im Gegensatz dazu entwickelt sich die hyperosmolare Stoffwechsellage typischerweise bei Typ-2-Diabetes. Hier liegt ein relativer Insulinmangel vor, der zwar eine massive Hyperglykämie erlaubt, jedoch die überschießende Ketonkörperbildung verhindert. Häufige Auslöser sind diätetische Fehler sowie eine schlechte metabolische Einstellung, eine relevante Azidose fehlt in der Regel.

Klinisch zeigen beide Entgleisungsformen deutliche Zeichen der Dehydratation wie Polyurie, Polydipsie, trockene Schleimhäute und einen verminderten Hautturgor. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen können das Volumendefizit zusätzlich verstärken. Während bei der Ketoazidose typischerweise Azetongeruch der Atemluft, Kussmaul-Atmung und abdominale Schmerzen auftreten, fehlen diese Zeichen meist bei der hyperosmolaren Entgleisung. Nur ein kleiner Teil der Betroffenen ist tatsächlich bewusstlos.

Die Diagnose wird laborchemisch gestellt und zeigt stets erhöhte Blutzuckerwerte, wobei diese bei hyperosmolaren Zuständen extrem hoch sein können. Die Ausprägung der Hyperglykämie korreliert dabei nicht mit dem Schweregrad der Azidose. Differenzialdiagnostisch ist insbesondere die Hypoglykämie abzugrenzen, die sich akut entwickelt und durch feuchte Haut sowie neuromuskuläre Symptome charakterisiert ist. Die Therapie erfordert eine sofortige intensivmedizinische Behandlung mit raschem Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts, intravenöser Insulingabe und bei ketoazidotischen Zuständen eine vorsichtige Korrektur der Azidose. Eine zu rasche Senkung der Osmolalität ist zu vermeiden, um neurologische Komplikationen zu verhindern. Die Letalität ist bei der hyperosmolaren Entgleisung deutlich höher als bei der diabetischen Ketoazidose.

Die chronischen Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus sind überwiegend vaskulärer Natur und lassen sich in Mikro- und Makroangiopathien einteilen. Sie sind für den Großteil der diabetesassoziierten Mortalität verantwortlich. Die diabetische Mikroangiopathie stellt einen generalisierten, diabetesspezifischen Prozess dar, der alle Kapillarsysteme betreffen kann. Klinisch manifestiert sie sich

vor allem in Form der diabetischen Retinopathie und Nephropathie, kann jedoch auch andere Organe und Gewebe betreffen. Zentrale pathogenetische Grundlage ist die chronische Hyperglykämie, die über nicht enzymatische Glykierungsprozesse zur Bildung sogenannter Advanced Glycation End Products führt. Diese verursachen strukturelle und funktionelle Veränderungen an Proteinen und Basalmembranen, was zu einer Verdickung der Kapillarbasalmembranen, einem gestörten Sauerstofftransport sowie veränderten Bluteigenschaften führt. Weitere metabolische Effekte umfassen eine vermehrte Sorbitbildung, hämostatische Veränderungen und die verstärkte Freisetzung lokaler Wachstumsfaktoren. Arterielle Hypertonie und Nikotinkonsum stellen zusätzliche Risikofaktoren dar.

Bei der diabetischen Retinopathie zeigt sich insbesondere bei Typ-2-Diabetes häufig bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Befall der Netzhaut, was auf die lange asymptomatische Krankheitsphase zurückzuführen ist. Das Risiko und der Schweregrad der Retinopathie nehmen mit der Dauer des Diabetes und der Qualität der Stoffwechseleinstellung zu. Therapeutisch stehen je nach Stadium Laserkoagulation, intravitreale Injektionen zur Hemmung pathologischer Gefäßneubildung sowie operative Verfahren zur Verfügung.

Die diabetische Nephropathie entwickelt sich ebenfalls schleichend und ist eng mit der Dauer der Erkrankung sowie der Blutdruck- und Stoffwechselkontrolle assoziiert. Histologisch finden sich charakteristische Veränderungen in Form einer diffusen oder nodulären Glomerulosklerose. Therapeutisch stehen blutdrucksenkende und nephroprotektive Maßnahmen im Vordergrund, bei fortgeschrittenem Verlauf kann eine Nierenersatztherapie erforderlich werden. Die Prognose wird maßgeblich durch begleitende kardiovaskuläre Risikofaktoren beeinflusst.

Eine der häufigsten chronischen Komplikationen ist die diabetische Neuropathie, von der etwa die Hälfte der Patient*innen im Verlauf der Erkrankung betroffen sind. Pathogenetisch werden sowohl metabolische Störungen als auch eine

Mikroangiopathie der versorgenden Gefäße diskutiert. Klinisch lassen sich verschiedene Formen unterscheiden, am häufigsten tritt eine symmetrische sensomotorische Polyneuropathie der Füße und Unterschenkel auf. Typische Symptome sind distale Sensibilitätsstörungen, brennende Schmerzen und eine Zunahme der Beschwerden in der Nacht. Die Therapie ist überwiegend symptomorientiert und setzt eine möglichst gute Stoffwechseleinstellung voraus.

Das diabetische Fußsyndrom entsteht meist durch das Zusammenwirken von Neuropathie und Makroangiopathie. Aufgrund verminderter Schmerzempfindung und eingeschränkter Durchblutung können bereits geringfügige Verletzungen zu chronischen Ulzerationen und Infektionen führen. Je nach zugrunde liegender Pathogenese wird zwischen einem neuropathischen und einem ischämischen Fuß unterschieden. Präventive Maßnahmen, eine frühzeitige Diagnostik und eine interdisziplinäre Behandlung sind entscheidend für den Verlauf und die Prognose.

Die diabetische Makroangiopathie äußert sich in Form einer beschleunigten Arteriosklerose und stellt die häufigste Ursache diabetesbedingter Morbidität und Mortalität dar. Sie betrifft vor allem die Koronararterien, zerebralen Gefäße sowie die peripheren Arterien. Neben klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren spielen auch diabetesspezifische Mechanismen eine Rolle. Klinisch unterscheiden sich die Manifestationen nicht grundlegend von denen bei Nichtdiabetiker*innen, verlaufen jedoch häufig atypisch und symptomarm, was die Diagnosestellung erschwert. (31)

1.2.3.6. Management und Therapieoptionen

Die Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus stützt sich auf zwei zentrale Säulen. Den Grundpfeiler bildet eine umfassende Basistherapie, die eine nachhaltige Umstellung des Lebensstils mit angepasster Ernährung, Gewichtsreduktion und regelmäßiger körperlicher Aktivität umfasst. Eine kontinuierliche Motivation der

Betroffenen, strukturierte Schulungsmaßnahmen sowie die Einbindung des familiären Umfelds tragen wesentlich zum langfristigen Therapieerfolg bei. Ergänzend dazu kommt eine medikamentöse Behandlung zum Einsatz, die je nach Krankheitsverlauf den Einsatz oraler Antidiabetika und gegebenenfalls von Insulin beinhaltet.(26)

Ziel der Behandlung ist primär die Erreichung von Symptommfreiheit sowie der Erhalt beziehungsweise die Wiederherstellung der Lebensqualität. Darüber hinaus sollen akute Stoffwechsellentgleisungen vermieden und das Risiko für diabetesbedingte Folgekomplikationen langfristig reduziert werden.

Laut den österreichischen Leitlinien ist die zentrale Zielgröße zur Beurteilung der glykämischen Einstellung der HbA1c-Wert. Für die Mehrheit der Patient*innen wird ein HbA1c-Zielwert von unter 7 % angestrebt, da dieser mit einem ausreichenden Schutz vor mikro- und makrovaskulären Komplikationen assoziiert ist. Bei kurzer Diabetesdauer und langer Lebenserwartung kann ein strengeres Therapieziel von unter 6,5 % sinnvoll sein, sofern keine relevanten Nebenwirkungen auftreten. Bei Patient*innen mit mehreren schweren Hypoglykämien, eingeschränkter Lebenserwartung oder fortgeschrittenen Spätkomplikationen kann hingegen ein HbA1c-Wert von bis zu 8,0 % als ausreichend angesehen werden. Neben dem HbA1c gelten die Nüchtern glukose mit Zielwerten unter 130 mg/dl, idealerweise unter 110 mg/dl, sowie die postprandiale Glukosekonzentration zwei Stunden nach einer Mahlzeit mit maximal 180 mg/dl als weitere relevante Richtgrößen der Stoffwechselkontrolle.

Bei Typ-2-Diabetes gilt: Liegt eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vor oder besteht bereits ein hohes Risiko für eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung, ist der Einsatz eines GLP-1-Rezeptoragonisten oder eines SGLT-2-Hemmers mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen angezeigt, und zwar unabhängig vom HbA1c-Wert. Beide Wirkstoffklassen können mit Metformin kombiniert werden und sollen bereits bei Neudiagnose als Kombinationstherapie berücksichtigt werden.

Auch bei Herzinsuffizienz wird unabhängig vom HbA1c die Gabe eines Gliflozins empfohlen, eine Kombination mit Metformin ist möglich und soll ebenfalls frühzeitig erfolgen. Ist bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes und nachgewiesener atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder Herzinsuffizienz der HbA1c trotz dieser Therapie über dem Zielbereich, kann die Behandlung um weitere Medikamente mit dokumentierter kardiovaskulärer Sicherheit erweitert werden, etwa DPP-4-Hemmer (wenn kein GLP-1-Analogon eingesetzt wird), Basalinsulin, Pioglitazon oder Sulfonylharnstoffe.

Bei chronischer Niereninsuffizienz soll ebenfalls frühzeitig, unabhängig vom HbA1c, ein SGLT-2-Hemmer zusätzlich etabliert werden, idealerweise auch hier in Kombination mit Metformin, falls SGLT-2-Hemmer nicht möglich sind, wird auf GLP-1-Rezeptoragonisten ausgewichen. Wenn keine kardiovaskuläre Erkrankung, keine Herzinsuffizienz und keine chronische Niereninsuffizienz vorliegen, bleibt Metformin die Basistherapie und kann je nach Therapieziel mit SGLT-2-Hemmern oder GLP-1-Rezeptoragonisten kombiniert werden. Steht insbesondere das Gewichtsmanagement im Vordergrund, sollen GLP-1-Rezeptoragonisten bevorzugt eingesetzt werden.(33)

2. GLP-1-Rezeptoragonisten als Schnittstelle zwischen Typ-2-Diabetes und Adipositas

Die bisherigen Kapitel zeigen, dass Adipositas und Typ-2-Diabetes mellitus nicht unabhängig voneinander betrachtet werden können, sondern in einem engen pathophysiologischen und klinischen Zusammenhang stehen(4,30).

Beide Erkrankungen nehmen sowohl in Österreich(2,3), als auch weltweit in ihrer Häufigkeit zu(11,25). Angesichts der damit verbundenen Komplikationen(4,31) gewinnen Therapiestrategien, die nicht nur die glykämische Kontrolle verbessern,

sondern auch das Körpergewicht reduzieren, zunehmend an Bedeutung. Vor diesem Hintergrund rücken GLP-1-Rezeptoragonisten verstärkt in den Fokus, da sie sowohl in der Adipositas-therapie als auch in der Behandlung des Typ-2-Diabetes einen wichtigen Stellenwert haben.

2.1. Physiologische Grundlagen von GLP-1

Das Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) sowie das Gastric Inhibitory Peptide (GIP) werden als Inkretine betitelt und sind für etwa 70 % der nach einer Glukoseaufnahme ausgeschütteten Insulinmenge verantwortlich(34).

GIP wird von enteroendokrinen K-Zellen im oberen Abschnitt des Dünndarms, insbesondere im Duodenum und Jejunum, produziert. Nachdem die cDNAs und Gene des Proglucagons entschlüsselt worden waren, konnte zudem GLP-1 als weiteres Inkretin identifiziert werden. GLP-1 zirkuliert in zwei biologisch gleich wirksamen Varianten, GLP-1(7-37) und GLP-1(7-36)amid, wobei Letztere nach einer Mahlzeit typischerweise in höheren Mengen im Blut nachweisbar ist.

Der Hauptanteil der GLP-1-Produktion findet in enteroendokrinen L-Zellen des distalen Ileums und des Kolons statt. Dennoch steigen die GLP-1-Spiegel, ähnlich wie die von GIP, bereits kurze Zeit nach der Nahrungsaufnahme an. Die frühe Sekretion wird vermutlich durch ein Zusammenspiel hormoneller und neuronaler Mechanismen ausgelöst, noch bevor der Verdauungsbrei die weiter distal gelegenen L-Zellen direkt erreicht. Zwar sind auch im Duodenum und Jejunum L-Zellen vorhanden, doch ist deren exakter Beitrag zum schnellen initialen Anstieg der GLP-1-Konzentrationen bislang nicht eindeutig geklärt.

Im nüchternen Zustand liegen die GLP-1-Plasmaspiegel typischerweise bei etwa 5–10 pmol/L und erhöhen sich nach dem Essen rasch auf Werte zwischen 15 und 50 pmol/L. Sowohl GLP-1 als auch GIP werden im Kreislauf nur kurz in ihrer

aktiven Form gehalten, da sie schnell durch Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) enzymatisch abgebaut und zusätzlich über die Nieren eliminiert werden (35)(36).

2.2. GLP-1-Rezeptoragonisten

GLP-1-Rezeptoragonisten imitieren die physiologischen Wirkungen von GLP-1 an der Bauchspeicheldrüse, im Intestinum und im Gehirn. (31) Wie das endogene Hormon binden sie an GLP-1-Rezeptoren, die zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren zählen, und aktivieren diese. (30) An den β -Zellen der Langerhans-Inseln führt dies über eine cAMP-vermittelte Signaltransduktion zu einer Stimulation der Insulinfreisetzung. Dieser Effekt ist strikt glukoseabhängig: Mit steigenden Blutzuckerwerten nimmt die Insulinsekretion zu, während sie bei Glukosewerten unter 70 mg/dl ausbleibt. Dadurch verstärken Inkretin-Analoga gezielt die glukoseinduzierte Insulinsekretion und sind nur selten mit Hypoglykämien assoziiert. (37) Darüber hinaus verlangsamen sie die Magenentleerung und reduzieren den Appetit. (31) Dies führt in weiterer Folge zu einer Gewichtsreduktion. Der Mechanismus beruht auf der Aktivierung mehrerer Hirnregionen die an Appetitsteuerung, Sättigung und Belohnungsverarbeitung beteiligt sind. Dazu zählen verschiedene Kerne im Hypothalamus sowie Strukturen im Hirnstamm wie der parabrachiale Kern und der Nucleus tractus solitarius. Darüber hinaus sind auch der ventrale Hippocampus und Areale des mesolimbischen Belohnungssystems, in diese Wirkung eingebunden. (38) Zudem wurden für diese Substanzklasse unter anderem eine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte sowie nephroprotektive Effekte nachgewiesen. (9)

3. Entwicklung und Klassifikation langwirksamer GLP-1-Rezeptoragonisten

Da das physiologisch wirksame GLP-1 nur eine Halbwertszeit von ca. 2 Minuten hat,(39) setzt an dieser Stelle die pharmazeutische Entwicklung an. Zur Steigerung der klinischen Wirksamkeit der GLP-1-Agonisierung bei Typ-2-Diabetes und Adipositas wurden langwirksame GLP-1-Analoga konzipiert, die dem DPP-IV-vermittelten Abbau entgehen und dadurch eine verlängerte Halbwertszeit im Blut aufweisen.(40)

Die derzeit zugelassenen GLP-1-Rezeptor-Agonisten wurden entweder von Exendin-4 oder von humanem GLP-1 entwickelt.(41) Exendin-4 ist ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Peptid, das eine Sequenzhomologie von etwa 53 % zu humanem GLP-1 aufweist. Es wurde ursprünglich aus dem Gift der Echsenart *Heloderma suspectum* isoliert.(42). Zu den auf Exendin-4 basierenden Substanzen zählen Exenatid und Lixisenatid (welches in Europa aus kommerziellen Gründen nicht mehr zugelassen ist), während Albiglutid (welches in Europa aus kommerziellen Gründen nicht mehr zugelassen ist), Dulaglutid, Liraglutid und Semaglutid strukturell auf GLP-1 beruhen. Tirzepatid stellt bislang den einzigen zugelassenen dualen Agonisten dar, der sowohl den GIP- als auch den GLP-1-Rezeptor aktiviert, wobei eine ausgeprägte, jedoch nicht gleichgewichtige Koagonisten-Wirkung vorliegt. Bei der Entwicklung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten wurde darauf abgezielt, Wirkstoffe zu erzeugen, die gegenüber der enzymatischen Spaltung durch DPP-4 stabil sind und infolge chemischer Modifikationen sowie spezieller galenischer Formulierungen eine verlangsamte renale Elimination aufweisen. Dadurch wird drauf abgezielt, die pharmakologische Halbwertszeit deutlich zu verlängern und eine supraphysiologische Aktivierung des GLP-1-Rezeptors zu ermöglichen.(41) Auf Basis dieser Strategie wurden (Stand Februar 2026) mehrere Präparate zur Behandlung des Typ-2-Diabetes und zum Gewichtsmanagement entwickelt, von denen einige derzeit in der Europäischen Union bereits verfügbar sind:

3.1 Zugelassene GLP-1-Rezeptoragonisten für Typ-2-Diabetes mellitus

Zurzeit (Stand Februar 2026) sind für die Indikation Typ-2-Diabetes mellitus mehrere GLP-1-Rezeptoragonisten als Monopräparate zugelassen, die überwiegend subkutan über Fertigpens appliziert werden. Eine wesentliche Ausnahme stellt orales Semaglutid dar, das als Tablette eingenommen wird. Semaglutid wird als subkutane Injektion 1× wöchentlich angewendet (Ozempic).(43) Daneben steht orales Semaglutid als Tablette zur Verfügung, das 1× täglich eingenommen wird (Rybelsus).(44) Dulaglutid ist als Injektion 1× wöchentlich zugelassen (Trulicity).(45) Liraglutid wird bei Typ-2-Diabetes als Injektion 1× täglich angewendet (Victoza).(46) Als weitere zugelassene GLP-1-RA sind Exenatid-Präparate relevant: Byetta wird 2× täglich subkutan appliziert (jeweils vor den Mahlzeiten)(47), während Bydureon als Depotformulierung 1× wöchentlich injiziert wird.(48)

Neben den klassischen GLP-1-RA ist für diese Arbeit zudem Tirzepatid (Mounjaro) zu berücksichtigen. Tirzepatid ist ein dualer GIP/GLP-1-Rezeptoragonist und ist in der EU zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes sowie für das Gewichtsmanagement zugelassen. Die Anwendung erfolgt als subkutane Injektion 1× wöchentlich.(49)

Innerhalb der Diabetesindikation nehmen Fixkombinationen aus Basalinsulin und GLP-1-(basiertem) Wirkstoff eine eigene Stellung ein, da sie die Therapie in einem Pen bündeln und im Alltag meist nach einem spezifischen Titrationsschema appliziert werden. In der EU ist Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy) zugelassen und wird 1× täglich injiziert.(50) Ebenfalls zugelassen ist Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua), das 1× täglich innerhalb von 1 Stunde vor einer Mahlzeit (bevorzugt vor derselben Mahlzeit) verabreicht wird.(51) Ergänzend ist mit Kyinsu (Insulin

icodec/Semaglutid) eine Fixkombination verfügbar, die als subkutane Injektion 1× wöchentlich angewendet wird.(52)

3.1.1. Glykämische Wirksamkeit von GLP-1-Rezeptoragonisten und Tirzepatid bei Typ-2-Diabetes

GLP-1-Rezeptoragonisten stellen einen festen Bestandteil der modernen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 dar, da sie durch ihre inkretinvermittelte Wirkung eine effektive Senkung der Blutzuckerwerte ermöglichen. In einer aktuellen Metaanalyse aus dem Jahr 2025, die in „Nature“ veröffentlicht wurde, wurden 64 randomisierte Studien mit insgesamt 25.572 TeilnehmerInnen eingeschlossen und die Wirksamkeit verschiedener GLP-1-Rezeptoragonisten sowie des Dualagonisten Tirzepatid auf HbA1c und Nüchtern glukose verglichen. Insgesamt zeigten alle untersuchten Substanzen eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle im Vergleich zu Placebo, wobei klare Unterschiede zwischen den Wirkstoffen erkennbar waren.(7)

Semaglutid zählt innerhalb der klassischen GLP-1-Rezeptoragonisten zu den wirksamsten Substanzen hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle. In der genannten Analyse lag die mittlere HbA1c-Reduktion unter Semaglutid bei -1,5 Prozentpunkten gegenüber Placebo, begleitet von einer Reduktion der Nüchtern glukose um rund -2,0 mmol/L.(7) Diese hohe Wirksamkeit wird durch eine weitere große Netzwerk-Metaanalyse bestätigt, die von der British Medical Association (BMJ) veröffentlicht wurde, 76 Studien verglich und 39.246 TeilnehmerInnen einschloss. In dieser Analyse zeigte Semaglutid gegenüber Placebo eine HbA1c-Senkung von -1,40 Prozentpunkten und eine Senkung der Nüchtern glukose von -1,99 mmol/L.(53) Ergänzend beschreibt eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse, dass Semaglutid im Vergleich zu Dulaglutid und Exenatid die stärkste HbA1c-Reduktion aufweist und damit besonders

geeignet ist, wenn eine ausgeprägte glykämische Verbesserung angestrebt wird.(54)

Liraglutid zeigt ebenfalls eine robuste Wirksamkeit bei Diabetes Typ 2, liegt jedoch in direkten Vergleichen meist hinter Semaglutid. In der Nature-Metaanalyse reduzierte Liraglutid den HbA1c-Wert um $-1,2$ Prozentpunkte gegenüber Placebo und senkte die Nüchtern glukose um etwa $-1,6$ mmol/L.(7) In der BMJ-Metaanalyse war die HbA1c-Reduktion unter Liraglutid mit $-1,04$ Prozentpunkten ebenfalls signifikant, ebenso die Reduktion der Nüchtern glukose mit $-1,46$ mmol/L.(53)

Dulaglutid ist als wöchentlich zu applizierender GLP-1-Rezeptoragonist klinisch verbreitet und zeigt ebenfalls relevante Effekte auf die glykämische Kontrolle. In der Nature-Metaanalyse reduzierte Dulaglutid den HbA1c-Wert gegenüber Placebo um $-1,3$ Prozentpunkte und senkte die Nüchtern glukose um etwa $-1,8$ mmol/L.(7) In der BMJ-Metaanalyse lag die HbA1c-Reduktion unter Dulaglutid bei $-1,09$ Prozentpunkten gegenüber Placebo, die Nüchtern glukose sank um $-1,49$ mmol/L.(53)

Exenatid gilt im Vergleich zu den langwirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten als eher moderat wirksam hinsichtlich HbA1c und Nüchtern glukose. In der BMJ-Metaanalyse zeigte Exenatid eine HbA1c-Reduktion von $-0,81$ Prozentpunkten und eine Nüchtern glukose-Reduktion von $-0,90$ mmol/L gegenüber Placebo.(53) Auch die systematische Übersichtsarbeit, die Semaglutid, Dulaglutid und Exenatid vergleicht, beschreibt Exenatid als wirksam, aber insgesamt weniger ausgeprägt als die neueren Präparate.(54)

Tirzepatid, ein Dualagonist am GLP-1- und GIP-Rezeptor, erreicht in vergleichenden Analysen die stärksten Effekte auf die glykämische Kontrolle. In der Nature-Metaanalyse zeigte Tirzepatid die größte HbA1c-Reduktion gegenüber Placebo mit $-2,3$ Prozentpunkten sowie die stärkste Senkung der Nüchtern glukose mit $-3,1$ mmol/L.(7) Die BMJ-Metaanalyse bestätigt diese

Überlegenheit mit einer HbA1c-Reduktion von -2,10 Prozentpunkten und einer Nüchtern glukose-Reduktion von -3,12 mmol/L.(53) Damit ist Tirzepatid besonders relevant für Patient*innen mit Diabetes Typ 2, bei denen eine intensive glykämische Senkung erforderlich ist.

Neben der Wirksamkeit ist für die klinische Einordnung die Verträglichkeit entscheidend. Beide Metaanalysen weisen darauf hin, dass GLP-1-basierte Therapien insgesamt mit einem erhöhten Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen einhergehen, was im klinischen Alltag die Dosissteigerung und die Therapieadhärenz beeinflussen kann.(7,53) Zusammenfassend zeigen die zugelassenen GLP-1-Rezeptoragonisten Semaglutid, Liraglutid, Dulaglutid und Exenatid sowie der Dualagonist Tirzepatid klare Vorteile für die glykämische Kontrolle bei Diabetes Typ 2. Hinsichtlich HbA1c- und Nüchtern glukosesenkung ergibt sich eine Wirksamkeits-Hierarchie zugunsten von Tirzepatid, gefolgt von Semaglutid, danach Dulaglutid und Liraglutid, während Exenatid im Mittel geringere Effektstärken zeigt.(7,53)

3.2 Zugelassene GLP-1-Rezeptoragonisten für das Gewichtsmanagement

Für das Gewichtsmanagement bei Adipositas und Übergewicht stehen in der EU zurzeit (Stand Februar 2026) drei GLP-1-basierte bzw. inkretinbasierte Therapien zur Verfügung, die grundsätzlich als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Ernährung und erhöhter körperlicher Aktivität eingesetzt werden. Semaglutid 2,4 mg (Wegovy) wird 1× wöchentlich subkutan injiziert. Zur besseren gastrointestinalen Verträglichkeit erfolgt eine schrittweise Dosis eskalation bis zur Erhaltungsdosis.(55) Liraglutid 3 mg (Saxenda) wird 1× täglich subkutan angewendet und ebenfalls stufenweise aufdosiert.(56) Darüber hinaus ist Tirzepatid (Mounjaro) in der EU neben der Behandlung von Typ-2-Diabetes auch für das Gewichtsmanagement zugelassen. Die Anwendung erfolgt 1× wöchentlich

subkutan mit Dosisescalation.(49) Alle drei Wirkstoffe sind indiziert zur Gewichtsreduktion und Gewichtserhaltung bei Erwachsenen mit einem initialen BMI ≥ 30 kg/m² (Adipositas) oder BMI ≥ 27 bis < 30 kg/m² (Übergewicht) bei mindestens einer gewichtsassozierten Komorbidität, z. B. Dysglykämie (Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes), Hypertonie, Dyslipidämie, obstruktive Schlafapnoe oder kardiovaskulärer Erkrankung. (49,55,56)

3.2.1. Wirksamkeit von GLP-1-RAs zur Gewichtsreduktion

GLP-1-basierte Therapien führen in randomisierten Studien konsistent zu einer klinisch relevanten Gewichtsreduktion.(8,57,58) In einer großen Meta-Analyse aus dem Jahr 2025 wurden 47 RCTs mit insgesamt 23.244 TeilnehmerInnen ausgewertet. Eingeschlossen waren Studien zu bereits zugelassenen GLP-1-Rezeptoragonisten sowie zu noch in Entwicklung befindlichen GLP-1-Rezeptoragonisten. In allen untersuchten Kategorien wurde ein Gewichtsverlust beschrieben, wobei sich Unterschiede je nach Wirkstoff, Dosis, Population und Behandlungsdauer zeigten.

Semaglutid weist in dieser Evidenzbasis die stärksten Effekte unter den klassischen GLP-1-Rezeptoragonisten auf. In der genannten Meta-Analyse war Semaglutid mit der größten mittleren Gewichtsreduktion assoziiert, mit $-7,18$ kg. Parallel zeigte sich die größte mittlere BMI-Reduktion mit $-2,86$ kg/m² sowie die stärkste Taillenumfangsreduktion mit $-6,39$ cm. Zusätzlich legt eine dosisbezogene Meta-Regression nahe, dass Semaglutid eine ausgeprägte Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigt. Pro 1 mg Dosisanstieg ergab sich im Mittel eine zusätzliche Gewichtsänderung von $-4,33$ kg und eine zusätzliche BMI-Änderung von $-1,51$ kg/m².

Liraglutid ist ebenfalls wirksam, jedoch im direkten Vergleich in der Regel weniger potent als Semaglutid. Es wurde eine mittlere Gewichtsreduktion von $-3,80$ kg und

eine BMI-Reduktion von $-1,45 \text{ kg/m}^2$ beschrieben. In der 47-RCT-Meta-Analyse war Liraglutid zudem mit einer kleineren Taillenumfangsreduktion von $-3,13 \text{ cm}$ verbunden als Semaglutid. Die dosisbezogene Analyse weist außerdem auf eine weniger steile Dosis-Wirkungs-Kurve im Vergleich zu Semaglutid hin. Pro 1 mg Dosisanstieg zeigte sich eine zusätzliche Gewichtsänderung von etwa $-1,99 \text{ kg}$.(8)

Tirzepatid, ein GLP-1/GIP-Co-Agonist, erreicht in Meta-Analysen die stärksten gewichtsbezogenen Effekte und rangiert in Rankings wiederholt vor GLP-1-Monotherapien.(8,57) In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2025, die 22 randomisierte kontrollierte Studien mit 2.258 TeilnehmerInnen verglich, zeigte Tirzepatid in der Dosierung 15 mg eine ausgeprägte mittlere Gewichtsreduktion von $-10,82 \text{ kg}$.

Neben der reinen kg-Abnahme ist die Körperzusammensetzung für die klinische Bewertung relevant. Die eben erwähnte Meta-Analyse zeigt, dass unter GLP-1-basierten Therapien sowohl Fettmasse als auch Lean Mass (Gesamtkörpergewicht ohne Speicherfett) abnehmen. Im Mittel entfällt etwa ein Viertel des Gewichtsverlusts auf Lean Mass. Dabei waren Tirzepatid 15 mg und Semaglutid $2,4 \text{ mg}$ am effektivsten für Gewichts- und Fettmassereduktion, schnitten jedoch vergleichsweise ungünstig hinsichtlich Lean-Mass-Erhalt ab. Im Gegensatz dazu war Liraglutid in den untersuchten Dosierungen unter den GLP-1-Rezeptoragonisten das einzige Präparat, das eine signifikante Gewichtsreduktion zeigte, ohne dass die Lean-Mass-Reduktion statistisch signifikant wurde. Damit rangierte Liraglutid günstig für den kombinierten Endpunkt Gewicht minus Lean-Mass-Verlust.(57)

Zusammenfassend sprechen die Metaanalysen für eine klare Wirksamkeit aller drei Substanzen, mit einer Potenz-Hierarchie zugunsten von Tirzepatid und Semaglutid gegenüber Liraglutid hinsichtlich absoluter Gewichtsabnahme. Gleichzeitig sollte bei besonders starker Gewichtsreduktion unter Tirzepatid und Semaglutid die mögliche Lean-Mass-Mitreduktion mitbedacht werden.(8,57,58)

4. Sicherheitsprofil der zugelassenen GLP-1-RAs

In diesem Kapitel werden die Nebenwirkungen aller in der Europäischen Union zugelassenen GLP-1-Rezeptoragonisten sowie des Dualagonisten Tirzepatid dargestellt. Die folgenden Daten wurden aus der Datenbank von der European Medicine Agency entnommen und verglichen:

4.1. Dulaglutid

In den abgeschlossenen Phase-2- und Phase-3-Studien zur initialen Zulassung von Dulaglutid in Dosierungen von 0,75 mg und 1,5 mg wurden insgesamt 4.006 Patient*innen mit Dulaglutid behandelt, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln. Die in klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betrafen den Gastrointestinaltrakt, insbesondere Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Diese Nebenwirkungen waren überwiegend leicht bis mäßig ausgeprägt und vorübergehend. Die Ergebnisse der Langzeitstudie zu kardiovaskulären Endpunkten mit 4.949 Patient*innen, die über einen Median von 5,4 Jahren beobachtet wurden, waren mit den Ergebnissen der Zulassungsstudien konsistent.

Die Übersicht der Nebenwirkungen basiert auf der Auswertung der vollständigen Dauer der Phase-2- und Phase-3-Studien, der Langzeitstudie zu kardiovaskulären Endpunkten sowie auf Daten aus der Post-Marketing-Überwachung. Die unerwünschten Wirkungen werden folgend nach Häufigkeit dargestellt.

Sehr häufig ($\geq 1/10$) treten gastrointestinale Nebenwirkungen auf, darunter Übelkeit, Durchfall, Erbrechen und abdominelle Schmerzen. Zudem werden sehr häufig Hypoglykämien beobachtet, insbesondere bei Anwendung von Dulaglutid in

Kombination mit Insulin, Metformin, Glimepirid oder als Kombination mit Metformin und Glimepirid.

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) kommt es zu Hypoglykämien bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin und Pioglitazon. Darüber hinaus treten häufig Appetitminderung, Dyspepsie, Verstopfung, Flatulenz, abdominelle Distension, gastroösophageale Refluxkrankheit sowie Aufstoßen auf. Ebenfalls häufig wird Fatigue berichtet. In den Untersuchungen zeigen sich zudem häufig kardiale Veränderungen wie Sinustachykardie und ein AV-Block ersten Grades.

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) treten Überempfindlichkeitsreaktionen, Dehydratation, Dysgeusie sowie Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Zudem werden gelegentlich hepatobiliäre Erkrankungen wie Cholelithiasis und Cholezystitis beobachtet.

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) kommt es zu anaphylaktischen Reaktionen sowie Angioödemem. Im gastrointestinalen Bereich werden selten eine akute Pankreatitis sowie eine verzögerte Magenentleerung beschrieben.

Mit nicht bekannter Häufigkeit wurde in Post-Marketing-Berichten eine nicht-mechanische intestinale Obstruktion beschrieben. (45)

4.2. Exenatid

Exenatid ist in Europa in zwei unterschiedlichen Arzneimitteln zugelassen, die sich hinsichtlich Darreichungsform, Applikationsintervall und Freisetzungsprofil unterscheiden. Während Byetta Exenatid mit sofortiger Freisetzung enthält und zweimal täglich appliziert wird, handelt es sich bei Bydureon um eine Formulierung mit verlängerter Freisetzung zur einmal wöchentlichen Anwendung. Beide Präparate sind zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Trotz des

identischen Wirkstoffs ergeben sich Unterschiede im Nebenwirkungsprofil, insbesondere hinsichtlich der Häufigkeit bestimmter unerwünschter Wirkungen, die auf das unterschiedliche Freisetzungs- und Dosierungsschema zurückzuführen sind.

Die nachfolgenden Abschnitte stellen die Nebenwirkungsprofile von Byetta und Bydureon getrennt dar.

4.2.1. Byetta

Die Sicherheit von Byetta wurde sowohl in klinischen Studien als auch anhand von Spontanmeldungen nach der Markteinführung umfassend untersucht. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen betrafen den Gastrointestinaltrakt, insbesondere Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Übelkeit trat überwiegend zu Beginn der Therapie auf und ließ im weiteren Behandlungsverlauf häufig nach. Hypoglykämien wurden vor allem bei gleichzeitiger Anwendung von Exenatid und Sulfonylharnstoffen beobachtet. Die meisten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt.

Seit der Markteinführung wurden zudem Fälle von akuter Pankreatitis mit nicht bekannter Häufigkeit sowie Fälle von akutem Nierenversagen mit gelegentlicher Häufigkeit berichtet.

Die nachfolgende Übersicht der Nebenwirkungen basiert auf Daten aus klinischen Studien, in denen Exenatid als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Thiazolidindionen oder anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln angewendet wurde, sowie auf Spontanmeldungen aus der Post-Marketing-Überwachung.

Sehr häufig ($\geq 1/10$) treten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Ebenfalls sehr häufig kommt es zu Hypoglykämien,

wenn Exenatid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit der Kombination aus Sulfonylharnstoff und Metformin angewendet wird.

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) wird eine Appetitminderung beobachtet. Im Bereich des Nervensystems treten häufig Kopfschmerzen und Schwindel auf. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Dyspepsie, abdominelle Schmerzen, gastroösophageale Refluxkrankheit, abdominelle Distension, Verstopfung und Flatulenz sowie ein Gefühl von Nervosität („feeling jittery“). Darüber hinaus werden häufig Asthenie, Hyperhidrose, Pruritus und/oder Urtikaria berichtet.

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) treten Cholezystitis und Cholelithiasis auf. Zudem kann es zu Dehydratation kommen, meist im Zusammenhang mit Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall. Ebenfalls gelegentlich werden Dysgeusie und Somnolenz beobachtet. Im gastrointestinalen Bereich wurden Eruktation sowie eine verzögerte Magenentleerung beschrieben. Darüber hinaus können gelegentlich Hautreaktionen wie Alopezie auftreten. Ebenso wurden Einschränkungen der Nierenfunktion beobachtet, einschließlich erhöhter Serumkreatininwerte, Nierenfunktionsstörungen, akutem Nierenversagen oder einer Verschlechterung einer bestehenden chronischen Niereninsuffizienz. Reaktionen an der Injektionsstelle sowie eine Gewichtsabnahme wurden ebenfalls gelegentlich berichtet.

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) kommt es zu intestinaler Obstruktion sowie zu anaphylaktischen Reaktionen.

Mit nicht bekannter Häufigkeit wurden Fälle von akuter Pankreatitis berichtet. Zudem wurden arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie sowie Veränderungen des International Normalized Ratio (INR) bei gleichzeitiger Warfarin-Therapie beschrieben, die teilweise mit Blutungsereignissen einhergingen. Darüber hinaus wurden makulöse und papulöse Hautausschläge sowie angioneurotische Ödeme gemeldet.(47)

4.2.2. Bydureon

Die Sicherheit von Bydureon wurde in klinischen Studien bei erwachsenen Patient*innen sowie anhand von Spontanmeldungen nach der Markteinführung bewertet. Das Nebenwirkungsprofil ist überwiegend durch gastrointestinale Beschwerden gekennzeichnet, insbesondere Übelkeit und Durchfall. Die Übelkeit trat vorwiegend in der frühen Behandlungsphase auf und nahm im weiteren Therapieverlauf häufig ab. Darüber hinaus wurden lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Juckreiz, Hautrötungen oder Knötchenbildung, beschrieben. Hypoglykämien traten insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen auf. Die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen war leicht bis mäßig ausgeprägt.

Die Darstellung der Nebenwirkungen basiert auf klinischen Studien, in denen Exenatid mit verlängerter Freisetzung als Monotherapie oder in Kombination mit Diät und Bewegung, Metformin, Sulfonylharnstoffen, Thiazolidindionen oder Insulin angewendet wurde, sowie auf Daten aus der Post-Marketing-Überwachung.

Sehr häufig ($\geq 1/10$) werden gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfall beobachtet. Hypoglykämien treten bei Anwendung in Kombination mit Sulfonylharnstoffen auf.

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) treten weitere gastrointestinale Beschwerden auf, darunter Erbrechen, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, abdominale Distension, gastroösophageale Refluxkrankheit, Verstopfung und Flatulenz. Darüber hinaus werden häufig Kopfschmerzen, Schwindel, eine verminderte Appetitwahrnehmung sowie allgemeine Symptome wie Fatigue und Asthenie berichtet. Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Pruritus und Erythem, sind ebenfalls häufig. Hypoglykämien treten häufig bei gleichzeitiger Anwendung von Insulin auf.

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) werden Geschmacksstörungen und Somnolenz beobachtet. Des Weiteren treten gelegentlich eine verzögerte Magenentleerung, Dehydratation sowie verschiedene Hautreaktionen wie Hyperhidrose, Alopezie oder ein Hautausschlag an der Injektionsstelle auf. Ebenfalls gelegentlich werden Einschränkungen der Nierenfunktion beschrieben, einschließlich erhöhter Serumkreatininwerte, einer Verschlechterung einer bestehenden Niereninsuffizienz oder eines akuten Nierenversagens. Auch Aufstoßen wird gelegentlich berichtet.

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) kommt es zu einem anaphylaktischen Schock oder zu einem Nervositätsgefühl („feeling jittery“).

Mit nicht bekannter Häufigkeit wurden makulöse und papulöse Hautausschläge, angioneurotische Ödeme, Abszesse und Zellulitis an der Injektionsstelle sowie arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie berichtet. Zudem wurden Veränderungen der International Normalized Ratio (INR) bei gleichzeitiger Therapie mit Warfarin beobachtet, die teilweise mit Blutungsereignissen einhergingen.(48)

Zusammenfassend zeigen Byetta und Bydureon aufgrund ihres identischen Wirkstoffs Exenatid ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil, das überwiegend durch gastrointestinale Beschwerden geprägt ist und vor allem zu Therapiebeginn auftritt. Unterschiede ergeben sich hauptsächlich aus dem unterschiedlichen Freisetzungsprofil, wobei bei Bydureon häufiger lokale Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet werden. Hypoglykämien treten bei beiden Präparaten insbesondere bei Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen auf, während schwerwiegende unerwünschte Ereignisse insgesamt selten sind.(47,48)

4.3. Liraglutid

Liraglutid ist in Europa unter zwei verschiedenen Arzneimittelnamen, Saxenda und Victoza, zugelassen. Beide Präparate enthalten denselben Wirkstoff, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich Dosierung und Indikation. Während das niedriger dosierte Victoza zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt wird, ist Saxenda zur Gewichtsreduktion zugelassen. Trotz des identischen Wirkstoffs weisen die beiden Präparate aufgrund der unterschiedlichen Dosierung und Anwendung Unterschiede im Nebenwirkungsprofil sowohl in Bezug auf die Häufigkeit als auch auf die Ausprägung der unerwünschten Wirkungen auf. Die nachfolgenden Abschnitte stellen die Nebenwirkungsprofile beider Arzneimittel dar. (46,56)

4.3.1. Saxenda

Die Sicherheit von Saxenda wurde in fünf doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht, an denen insgesamt 5.813 erwachsene Patient*innen mit Übergewicht oder Adipositas und mindestens einer gewichtsassoziierten Begleiterkrankung teilnahmen. Mit einem Anteil von 67,9 % bei den behandelten Patient*innen stellten gastrointestinale Nebenwirkungen die häufigsten während der Behandlung beobachteten unerwünschten Wirkungen dar.

Die nachfolgende Übersicht der Nebenwirkungen basiert auf Daten aus klinischen Phase-2-, Phase-3a- und Phase-3b-Studien sowie auf Erkenntnissen aus der Post-Marketing-Überwachung.

Sehr häufig ($\geq 1/10$) treten Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts auf, darunter Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Obstipation. Darüber hinaus werden Kopfschmerzen sehr häufig berichtet.

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) kommt es zu Hypoglykämien, insbesondere bei Patient*innen ohne Diabetes mellitus Typ 2, die Saxenda in Kombination mit Diät und körperlicher Aktivität anwenden. Diese Ereignisse wurden überwiegend auf Grundlage von Patient*innenberichten erfasst und nicht mittels objektiver Blutzuckermessungen bestätigt. Weitere häufige Nebenwirkungen umfassen Schlafstörungen (wurde ausschließlich innerhalb der ersten drei Monate der Therapie berichtet), Schwindel und Geschmacksstörungen. Im gastrointestinalen Bereich werden häufig Mundtrockenheit, Dyspepsie, Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit, Oberbauchschmerzen, Flatulenz, Aufstoßen und abdominelle Distension beobachtet. Zudem treten häufig Cholelithiasis, Hautausschläge sowie allgemeine Nebenwirkungen wie Reaktionen an der Injektionsstelle, Asthenie und Fatigue auf. In laborchemischen Untersuchungen zeigen sich zudem häufig erhöhte Lipase- und Amylasewerte.

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) treten Dehydratation, Tachykardie, Urtikaria, Cholezystitis, eine akute Pankreatitis sowie eine verzögerte Magenentleerung auf. Darüber hinaus wird gelegentlich über ein allgemeines Krankheitsgefühl berichtet.

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) kommt es zu anaphylaktischen Reaktionen sowie zu schweren renalen Nebenwirkungen wie akuter Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörungen.

Mit nicht bekannter Häufigkeit können eine intestinale Obstruktion sowie eine kutane Amyloidose auftreten; diese Ereignisse stammen überwiegend aus der Post-Marketing-Überwachung.(56)

4.3.2. Victoza

Die Sicherheit von Victoza wurde in fünf großen, langfristigen Phase-3a-Studien untersucht, in denen insgesamt über 2.500 erwachsene Patient*innen mit Liraglutid behandelt wurden. Die Anwendung erfolgte entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff (mit oder ohne Metformin) oder Metformin plus Pioglitazon. Die in den klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen betrafen den Gastrointestinaltrakt. Dabei traten insbesondere Übelkeit und Durchfall sehr häufig auf, während Erbrechen, Obstipation, Oberbauchschmerzen und Dyspepsie häufig beobachtet wurden. Diese gastrointestinalen Beschwerden zeigten sich vor allem zu Beginn der Behandlung und nahmen in der Regel nach einigen Tagen bis Wochen unter fortgesetzter Therapie ab.

Die nachfolgende Übersicht der Nebenwirkungen basiert auf Daten aus langfristigen kontrollierten Phase-3a-Studien, einer großen kardiovaskulären Langzeitstudie sowie aus Erkenntnissen der Post-Marketing-Überwachung.

Sehr häufig ($\geq 1/10$) treten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfall auf.

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) werden Infektionen der oberen Atemwege, darunter Nasopharyngitis und Bronchitis, beobachtet. Zudem treten häufig Hypoglykämien, Appetitminderung, Anorexie, Kopfschmerzen und Schwindel auf. Im gastrointestinalen Bereich werden häufig Erbrechen, Dyspepsie, Oberbauchschmerzen, Obstipation, Gastritis, Flatulenz, abdominelle Distension, gastroösophageale Refluxkrankheit, abdominelles Unwohlsein sowie Zahnschmerzen berichtet. Darüber hinaus treten häufig eine erhöhte Herzfrequenz, Hautausschläge, Fatigue sowie Reaktionen an der Injektionsstelle auf. In laborchemischen Untersuchungen zeigen sich zudem häufig erhöhte Lipase- und Amylasewerte.

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) treten Dehydratation, Geschmacksstörungen (Dysgeusie) sowie eine verzögerte Magenentleerung auf. Zudem werden gelegentlich hepatobiliäre Erkrankungen wie Cholelithiasis und Cholezystitis sowie renale Nebenwirkungen wie Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen beobachtet. Darüber hinaus treten gelegentlich Hautreaktionen wie Urtikaria und Pruritus sowie ein allgemeines Krankheitsgefühl auf.

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) kommt es zu anaphylaktischen Reaktionen sowie zu einer intestinalen Obstruktion.

Sehr selten ($< 1/10.000$) werden Fälle von Pankreatitis, einschließlich nekrotisierender Pankreatitis, berichtet.

Mit nicht bekannter Häufigkeit kann eine kutane Amyloidose auftreten.(46)

Zusammenfassend zeigen Saxenda und Victoza aufgrund ihres identischen Wirkstoffs Liraglutid ein grundsätzlich vergleichbares Nebenwirkungsprofil, das überwiegend durch gastrointestinale Beschwerden geprägt ist. Während bei Saxenda im Rahmen der Adipositas therapie vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen und systemische Begleiterscheinungen im Vordergrund stehen, spielen bei Victoza zusätzlich Hypoglykämien, insbesondere in Kombination mit anderen antidiabetischen Therapien, sowie diabetesassoziierte Begleitkomplikationen eine größere Rolle.(46,56)

4.4. Semaglutid

Semaglutid ist derzeit in Europa unter drei verschiedenen Arzneimittelnamen zugelassen, die sich hinsichtlich Darreichungsform, Dosierung und Indikation unterscheiden. Während Ozempic und Rybelsus primär zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden, ist Wegovy zur Gewichtsreduktion bei

Adipositas zugelassen. Trotz des identischen Wirkstoffs zeigen die einzelnen Präparate Unterschiede im Nebenwirkungsprofil sowohl hinsichtlich der Häufigkeit als auch der Ausprägung.

Die nachfolgenden Abschnitte stellen die Nebenwirkungsprofile von Ozempic, Rybelsus und Wegovy getrennt dar. (44,55,59)

4.4.1. Ozempic

In insgesamt acht Phase-3a-Studien wurden 4.792 Patient*innen mit Semaglutid in Dosierungen von bis zu 1 mg behandelt. Die in klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betrafen den Magen-Darm-Trakt, insbesondere Übelkeit und Durchfall, die sehr häufig auftraten, sowie Erbrechen, das häufig berichtet wurde. Diese Beschwerden waren überwiegend leicht bis mäßig ausgeprägt und klangen in der Regel nach kurzer Zeit ab.

Die Übersicht der Nebenwirkungen basiert auf Daten aus allen Phase-3-Studien, einschließlich der Langzeitstudie zu kardiovaskulären Endpunkten sowie auf Erkenntnissen aus der Post-Marketing-Überwachung bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes. Durch diese Daten lässt sich das Spektrum der unerwünschten Wirkungen nach Häufigkeit differenzieren:

Sehr häufig ($\geq 1/10$) treten Hypoglykämien auf, wenn Semaglutid in Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen angewendet wird. Zudem werden sehr häufig Übelkeit und Durchfall beobachtet.

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) kommt es bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen oralen Antidiabetika zu Hypoglykämien. Ebenfalls häufig werden eine verminderte Appetitwahrnehmung, Schwindel und Kopfschmerzen beobachtet. Darüber hinaus treten häufig gastrointestinale Beschwerden auf, darunter Erbrechen, abdominelle Schmerzen, abdominelle Distension, Obstipation, Dyspepsie, Gastritis,

gastroösophageale Refluxkrankheit, Aufstoßen und Flatulenz. Weitere häufig berichtete Nebenwirkungen sind Komplikationen der diabetischen Retinopathie, Cholelithiasis sowie Fatigue. In Untersuchungen zeigen sich zudem häufig erhöhte Lipase- und Amylasewerte sowie eine Gewichtsabnahme.

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) treten Überempfindlichkeitsreaktionen auf, die verschiedene unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Hypersensitivität umfassen, darunter Hautausschlag und Urtikaria, sowie Geschmacksstörungen. Darüber hinaus werden gelegentlich eine erhöhte Herzfrequenz, eine akute Pankreatitis sowie eine verzögerte Magenentleerung beobachtet. Zudem können Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten.

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) kommt es zu anaphylaktischen Reaktionen.

Sehr selten ($< 1/10.000$) wird das Auftreten einer nicht-arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) berichtet.(59)

4.4.2. Rybelsus

In zehn Phase-3a-Studien wurden insgesamt 5.707 Patient*innen mit Semaglutid behandelt, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln. Die Behandlungsdauer lag je nach Studie zwischen 26 und 78 Wochen. Am häufigsten traten in den klinischen Prüfungen Nebenwirkungen des Magen-Darm-Trakts auf, insbesondere Übelkeit und Durchfall, die sehr häufig berichtet wurden, sowie Erbrechen, das häufig auftrat. Auf Grundlage basierend auf Ergebnissen der Phase-3-Studien sowie der Post-Marketing-Erfahrungen bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes lässt sich das Spektrum der unerwünschten Wirkungen nach Häufigkeit differenzieren:

Sehr häufig ($\geq 1/10$) treten Hypoglykämien auf, wenn orales Semaglutid in Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen angewendet wird. Zudem werden sehr häufig Übelkeit und Durchfall berichtet.

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) kommt es zu Hypoglykämien bei Anwendung mit anderen oralen Antidiabetika sowie zu einer verminderten Appetitwahrnehmung. Im Bereich des Nervensystems treten häufig Schwindel, Dysästhesien und Kopfschmerzen auf. Häufig werden außerdem Komplikationen der diabetischen Retinopathie beobachtet. Im gastrointestinalen Bereich treten häufig Erbrechen, abdominelle Schmerzen, abdominelle Distension, Verstopfung, Dyspepsie, Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit und Flatulenz auf. Darüber hinaus wird häufig Fatigue berichtet. In laborchemischen Untersuchungen zeigen sich häufig erhöhte Lipase- und Amylasewerte.

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) treten Überempfindlichkeitsreaktionen auf, die als verschiedene unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Hypersensitivität umfassen, darunter Hautausschlag und Urtikaria. Darüber hinaus werden gelegentlich Geschmacksstörungen sowie eine erhöhte Herzfrequenz berichtet. Im gastrointestinalen Bereich treten gelegentlich Aufstoßen sowie eine verzögerte Magenentleerung auf. Ebenfalls gelegentlich werden Cholelithiasis sowie eine Gewichtsabnahme beobachtet.

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) kommt es zu einer akuten Pankreatitis sowie zu anaphylaktischen Reaktionen.

Sehr selten ($< 1/10.000$) wird das Auftreten einer nicht-arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) berichtet.(44)

4.4.3. Wegovy

In vier Phase-3a-Studien erhielten insgesamt 2.650 erwachsene Teilnehmende Wegovy über einen Zeitraum von 68 Wochen. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen betrafen den Gastrointestinaltrakt, wobei insbesondere Übelkeit, Diarrhö, Obstipation und Erbrechen berichtet wurden.

Auf Grundlage der Studiendaten sowie der Erfahrungen aus der Post-Marketing-Überwachung lässt sich das Nebenwirkungsprofil nach Häufigkeitskategorien wie folgt darstellen:

Sehr häufig ($\geq 1/10$) treten Kopfschmerzen auf. Ebenfalls sehr häufig werden gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet, darunter Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung und abdominelle Schmerzen. Darüber hinaus wird sehr häufig über Fatigue berichtet. Diese unerwünschten Wirkungen treten überwiegend während der Dosissteigerungsphase auf, die der Erreichung der Erhaltungsdosis von 2,4 mg Semaglutid dient. Die Dosissteigerungsphase erstreckt sich über einen Zeitraum von 16 Wochen.

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) kommt es bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu Hypoglykämien. Im Bereich des Nervensystems werden häufig Schwindel, Dysgeusie und Dysästhesien beschrieben, wobei mit Ausnahme der Dysästhesien auch diese Nebenwirkungen überwiegend in der Dosissteigerungsphase auftreten. Häufige gastrointestinale Beschwerden umfassen Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie, Aufstoßen, Flatulenz und abdominelle Distension, die ebenfalls vorwiegend während der Dosissteigerung beobachtet werden. Bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 wird zudem häufig eine diabetische Retinopathie berichtet. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Haarausfall, Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Cholelithiasis.

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) treten kardiovaskuläre Ereignisse wie Hypotonie, orthostatische Hypotonie und eine erhöhte Herzfrequenz auf. Im

gastrointestinalen Bereich werden gelegentlich eine akute Pankreatitis sowie eine verzögerte Magenentleerung beschrieben. Darüber hinaus zeigen sich gelegentlich erhöhte Amylase- und Lipasewerte.

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) kommt es zu anaphylaktischen Reaktionen sowie zu Angioödemem.

Sehr selten ($< 1/10.000$) wird das Auftreten einer nicht-arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) berichtet.(55)

Zusammenfassend zeigen Ozempic, Rybelsus und Wegovy aufgrund ihres identischen Wirkstoffs Semaglutid ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil, das überwiegend durch gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Durchfall und Erbrechen geprägt ist. Unterschiede ergeben sich vor allem aus Indikation, Dosierung und Applikationsform: Während bei Ozempic und Rybelsus, die zur Behandlung des Typ-2-Diabetes eingesetzt werden, insbesondere das Risiko für Hypoglykämien bei Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Therapien sowie Komplikationen der diabetischen Retinopathie im Vordergrund stehen, weist Wegovy insgesamt ein breiteres und stärker ausgeprägtes Nebenwirkungsspektrum auf. Bei Wegovy treten systemische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Fatigue sowie gastrointestinale Beschwerden häufiger auf, wohingegen Hypoglykämien eine geringere Rolle spielen. Bei allen drei Arzneimitteln kann zudem eine intestinale Obstruktion mit bislang unbekannter Häufigkeit auftreten, wobei es sich um einen gruppierten Begriff handelt, der die Ereignisse „intestinal obstruction“, „ileus“ und „small intestinal obstruction“ umfasst. Darüber hinaus wurde für Ozempic das Auftreten eines Angioödems mit bislang nicht bekannter Häufigkeit beschrieben. Insgesamt sind die meisten Nebenwirkungen bei allen drei Präparaten leicht bis mäßig ausgeprägt und vorübergehend, während schwerwiegende Ereignisse selten beobachtet werden. (44,55,59)

4.5. Tirzepatid

In insgesamt zwölf abgeschlossenen Phase-3-Studien wurden 8.158 Patient*innen mit Tirzepatid behandelt, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln. Die in den klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen betrafen den Gastrointestinaltrakt. Diese traten überwiegend in milder bis moderater Ausprägung auf. Insbesondere Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen wurden vermehrt während der Dosisescalationsphase beobachtet, nahmen jedoch im weiteren Verlauf der Behandlung deutlich ab.

Basierend auf den Daten dieser Phase-3-Studien sowie ergänzenden Erkenntnissen aus der Post-Marketing-Überwachung wurden folgende Nebenwirkungen beschrieben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$) treten gastrointestinale Beschwerden auf, darunter Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, abdominelle Schmerzen und Obstipation. Diese Nebenwirkungen wurden insbesondere in Studien zur Gewichtsreduktion sowie in Obstructive-Sleep-Apnea-Studien sehr häufig beobachtet, während sie bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus seltener auftraten. Zudem kommt es sehr häufig zu Hypoglykämien, wenn Tirzepatid in Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen angewendet wird.

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) werden Hypoglykämien bei gleichzeitiger Anwendung mit Metformin oder SGLT-2-Inhibitoren berichtet. Ebenfalls häufig tritt eine verminderte Appetitwahrnehmung auf, jedoch ausschließlich im Rahmen der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. Im gastrointestinalen Bereich werden häufig Dyspepsie, abdominelle Distension, gastroösophageale Refluxkrankheit, Aufstoßen und Flatulenz beschrieben. Darüber hinaus treten häufig Fatigue sowie Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Laborchemisch zeigen sich häufig eine

erhöhte Herzfrequenz sowie erhöhte Lipase- und Amylasewerte. Erhöhte Calcitoninspiegel wurden häufig in Gewichtsverluststudien und gelegentlich in Studien zu Typ-2-Diabetes mellitus sowie Obstructive Sleep Apnea beobachtet. Haarausfall, Schwindel sowie vaskuläre Nebenwirkungen wie Hypotonie traten überwiegend im Rahmen der Behandlung von Übergewicht auf.

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) werden Hypoglykämien bei Anwendung in Kombination mit Metformin berichtet. Darüber hinaus treten gelegentlich Geschmacksstörungen (Dysgeusie), Dysästhesien, Cholelithiasis, Cholezystitis, akute Pankreatitis sowie eine verzögerte Magenentleerung auf. Ebenfalls gelegentlich werden Schmerzen an der Injektionsstelle beschrieben. Gewichtsabnahmen werden ebenfalls gelegentlich als Nebenwirkung aufgeführt, insbesondere im Kontext der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus, da dieser Effekt in Gewichtsreduktionsstudien therapeutisch intendiert ist.

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) wurden anaphylaktische Reaktionen sowie Angioödeme berichtet, die überwiegend aus Post-Marketing-Daten stammen.
(49)

4.6. Vergleichende Bewertung der Sicherheitsprofile

Abschließend zeigt der Vergleich der aus der EMA-Datenbasis entnommenen Sicherheitsdaten, dass alle betrachteten GLP-1-RAs ein klassencharakteristisches Nebenwirkungsprofil mit überwiegend gastrointestinalen Ereignissen (v. a. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö/Obstipation und abdominelle Beschwerden) aufweisen, sich jedoch in einzelnen Schwerpunkten und in präparatespezifischen Risiken unterscheiden. Hypoglykämien sind substanzübergreifend vor allem dann klinisch relevant, wenn eine Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen erfolgt; die Bedeutung dieses Risikos variiert abhängig von Indikation und

Begleittherapie (z. B. bei Dulaglutid, Exenatid, Semaglutid und Tirzepatid besonders im Kombinationssetting).

Darüber hinaus zeigen sich klare wirkstoffspezifische Unterschiede:

Dulaglutid ist neben gastrointestinalen Nebenwirkungen durch häufig berichtete kardiale Veränderungen (Sinustachykardie, AV-Block ersten Grades) sowie hepatobiliäre Ereignisse (Cholelithiasis/Cholezystitis) gekennzeichnet; zusätzlich wurde eine nicht-mechanische intestinale Obstruktion mit unbekannter Häufigkeit beschrieben.

Exenatid weist deutliche Unterschiede zwischen den Formulierungen auf:

Während bei Byetta insbesondere ausgeprägte gastrointestinale Nebenwirkungen, Hypoglykämien in Kombination mit Sulfonylharnstoffen sowie seltene Ereignisse wie intestinale Obstruktionen und Post-Marketing-Signale zu Pankreatitis und renalen Funktionsstörungen berichtet werden, treten bei Bydureon häufiger lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auf, einschließlich entzündlicher Veränderungen bis hin zu Abszessen oder Zellulitis. Zudem sind für Exenatid spezifisch arzneimittelinduzierte Thrombozytopenien sowie Veränderungen des INR bei gleichzeitiger Warfarin-Therapie beschrieben.

Bei Liraglutid ergeben sich Unterschiede entsprechend Dosierung und Indikation:

Saxenda ist im Rahmen der Adipositas therapie durch ein sehr hohes Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen sowie zusätzliche systemische Begleiterscheinungen (u. a. Kopfschmerzen; Fatigue/Asthenie) und gallengängige Ereignisse (z. B. Cholelithiasis/Cholezystitis) geprägt; zudem wurden selten schwere renale Nebenwirkungen und mit unbekannter Häufigkeit eine kutane Amyloidose berichtet. Victoza zeigt im Diabetes-Setting zusätzlich ein relevantes Hypoglykämierisiko in Kombinationstherapien sowie ein Spektrum häufiger Ereignisse, darunter Infektionen der oberen Atemwege und eine erhöhte Herzfrequenz.

Lixisenatid unterscheidet sich von den übrigen GLP-1-RAs insbesondere dadurch, dass anaphylaktische Reaktionen im Vergleich häufiger berichtet werden; darüber hinaus werden u. a. Infektionen sowie Rückenschmerzen beschrieben.

Für Semaglutid zeigen sich deutliche indikationsabhängige Unterschiede: Bei Ozempic und Rybelsus stehen neben gastrointestinalen Nebenwirkungen vor allem Hypoglykämien in Kombinationstherapien sowie Komplikationen der diabetischen Retinopathie im Vordergrund, während Wegovy ein insgesamt breiteres Nebenwirkungsspektrum mit sehr häufigen Kopfschmerzen, Fatigue und dosissteigerungsassoziierten gastrointestinalen Beschwerden aufweist. Als seltene beziehungsweise sehr seltene Besonderheiten wurden für Semaglutid Angioödeme (Ozempic) sowie die nicht-arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) berichtet.

Tirzepatid schließlich ist durch eine ausgeprägte Häufung gastrointestinaler Nebenwirkungen während der Dosisescalationsphase gekennzeichnet und weist darüber hinaus indikationsabhängige Besonderheiten wie erhöhte Calcitoninspiegel, Hypotonie, Schwindel und Haarausfall vor allem im Kontext der Gewichtsreduktion auf. Insgesamt verdeutlicht der Vergleich, dass trotz eines gemeinsamen Klassenprofils die Auswahl eines geeigneten GLP-1-RA eine differenzierte Berücksichtigung wirkstoffspezifischer Risiken, der jeweiligen Indikation sowie der Begleitmedikation erfordert. (44–49,55,56,59,60)

5. Identifizierte und Potenzielle Risiken laut der European Medicines Agency

Die European Medicines Agency veröffentlicht für jedes zentral zugelassene Arzneimittel einen ausführlichen Bewertungsbericht, den sogenannten European Public Assessment Report (EPAR). Ein zentraler Bestandteil dieses Dokuments ist der Risk Management Plan, der darlegt, welche wesentlichen Risiken mit einem Arzneimittel verbunden sein können, wie sich diese Risiken verringern lassen und auf welche Weise zusätzliche Daten gewonnen werden sollen, um bestehende Unsicherheiten oder fehlende Informationen zu klären.

Wichtige Risiken eines Arzneimittels sind jene Sicherheitsaspekte, die besondere Maßnahmen des Risikomanagements erfordern, um potenzielle Gefahren genauer

zu untersuchen oder zu minimieren und so eine sichere Anwendung zu gewährleisten. Diese Risiken können entweder bereits identifiziert sein, das heißt, es besteht ausreichende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und der Anwendung des Arzneimittels, oder sie gelten als potenziell, wenn ein solcher Zusammenhang aufgrund der verfügbaren Daten möglich erscheint, jedoch noch nicht bestätigt ist und weiterer wissenschaftlicher Prüfung bedarf. Fehlende Informationen beziehen sich hingegen auf Sicherheitsaspekte, zu denen derzeit keine ausreichenden Daten vorliegen und die daher im Rahmen weiterer Untersuchungen erhoben werden müssen. Im folgenden Kapitel wird auf identifizierte und potenzielle Risiken für alle in Europa zugelassenen GLP-1-Rezeptor-Agonisten inklusive des Dualen GLP-1-GIP-Rezeptor-Agonisten Tirzepatid näher eingegangen (61).

5.1. Wichtige Identifizierte Risiken

Folgende wichtigen identifizierten Risiken wurden von der European Medicines Agency genannt:

Dulaglutid	<ul style="list-style-type: none"> • Keine bekannt
Exenatid	<ul style="list-style-type: none"> • Keine bekannt
Liraglutid	<ul style="list-style-type: none"> • Keine bekannt
Semaglutid	<ul style="list-style-type: none"> • Komplikationen der diabetischen Retinopathie (nur für Patient*innen mit Diabetes Mellitus Typ 2)
Tirazepid	<ul style="list-style-type: none"> • Keine bekannt

Tab. 3: Wichtige identifizierte Risiken von der European Medicines Agency (61–70)

5.1.1. Komplikationen der diabetischen Retinopathie

Semaglutid ist der einzige GLP-1-Rezeptoragonist, bei der die diabetische Retinopathie sowohl als wichtiges identifiziertes Risiko als auch als Nebenwirkung im Sicherheitsprofil genannt ist. Im Rahmen der klinischen Entwicklungsprogramme wurde Semaglutid in oraler und subkutaner Darreichungsform umfassend im Hinblick auf dieses Risiko untersucht. Basierend auf den Ergebnissen der Phase-3a-Studien zu oralem Semaglutid ergaben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer diabetischen Retinopathie unter der oralen Behandlung. Die berichteten Ereignisse waren überwiegend nicht schwerwiegend und wiesen meist einen leichten bis mäßigen Schweregrad auf. Sie wurden größtenteils im Rahmen routinemäßiger augenärztlicher Untersuchungen festgestellt. Zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des Schweregrades der Ereignisse oder des daraus resultierenden Behandlungsbedarfs. Teilnehmende mit entsprechenden Ereignissen wiesen häufig bereits vor Studienbeginn eine diabetische Retinopathie sowie eine längere Diabetesdauer auf, ohne dass behandlungsbedingte Unterschiede erkennbar waren.

Auch für die subkutane Anwendung von Semaglutid wird diabetische Retinopathie auf Grundlage der Ergebnisse des klinischen Entwicklungsprogramms als wichtiges identifiziertes Risiko bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes beschrieben. In der STEP-2-Studie trat diabetische Retinopathie bei 2,7 % der mit Semaglutid s.c. in einer Dosierung von 1,0 mg behandelten Teilnehmenden auf. Bei Teilnehmenden, die 2,4 mg Semaglutid s.c. erhielten, lag der entsprechende Anteil bei 4,0 %, während in der Placebogruppe ebenfalls 2,7 % betroffen waren. Keines der gemeldeten Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft, und die Mehrzahl war von leichter Ausprägung. In allen Behandlungsgruppen war eine diabetische Retinopathie zu Studienbeginn bei Teilnehmenden mit Ereignissen häufiger vorhanden als bei jenen ohne Ereignisse. Die meisten Befunde wurden im Rahmen der vorgesehenen Augenuntersuchungen festgestellt und nicht aufgrund neu aufgetretener Augensymptome. In der überwiegenden Zahl der Fälle

war keine therapeutische Maßnahme erforderlich, sondern lediglich eine fortgesetzte Beobachtung.(64)

Ergänzend dazu zeigte eine zweijährige klinische Studie mit 3 297 Patient*innen mit Typ-2-Diabetes, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko, eine lange Diabetesdauer und eine unzureichende Blutzuckereinstellung aufwiesen, dass adjudizierte Komplikationen der diabetischen Retinopathie häufiger bei mit Semaglutid behandelten Patient*innen auftraten als unter Placebo (3,0 % vs. 1,8 %).(55)

5.2. Wichtige Potenzielle Risiken

Folgende wichtige potenzielle Risiken wurden von der European Medicines Agency genannt:

Dulaglutid	<ul style="list-style-type: none"> • Medulläres Schilddrüsenkarzinom • Pankreaskarzinom
Exenatid	<ul style="list-style-type: none"> • Medulläres Schilddrüsenkarzinom • Pankreaskarzinom
Liraglutid	<ul style="list-style-type: none"> • Medulläres Schilddrüsenkarzinom • Pankreaskarzinom • Neoplasien (inklusive Melanom)
Semaglutid	<ul style="list-style-type: none"> • Medulläres Schilddrüsenkarzinom • Pankreaskarzinom • Rybelsus: Neoplasien (maligne und nicht-maligne)
Tirazepid	<ul style="list-style-type: none"> • Medulläres Schilddrüsenkarzinom • Pankreaskarzinom • Komplikationen der diabetischen Retinopathie

Tab. 4: Wichtige potenzielle Risiken von der European Medicines Agency (61–70)

5.2.1. Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)

In tierexperimentellen Untersuchungen an Nagetieren führten klinisch relevante Dosierungen von GLP-1-Rezeptor-Agonisten zu einer dosis- und behandlungsdauerabhängigen Zunahme der Häufigkeit von C-Zell-Tumoren der Schilddrüse, einschließlich Adenomen und Karzinomen.(64) Anders als die Hinweise aus Beobachtungsstudien vermuten lassen, ergaben tierexperimentelle Untersuchungen an nicht-humanen Primaten unter langfristiger Verabreichung von Liraglutid keine Anzeichen für eine vermehrte Calcitoninfreisetzung oder eine Proliferation von C-Zellen in der Schilddrüse. Auffällig ist jedoch, dass bestimmte papilläre Schilddrüsenkarzinome beim Menschen GLP-1-Rezeptoren exprimieren. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Wirkung von GLP-1 gezielt in Bezug auf verschiedene Subtypen von Schilddrüsenkarzinomen, insbesondere dem PTC, näher zu untersuchen. (71)

Ob diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, lässt sich aus präklinischen und klinischen Daten nicht ableiten. Bisher gibt es keine Hinweise darauf, dass GLP-1-Rezeptor-Agonisten Erkrankungen der Schilddrüsen-C-Zellen beim Menschen verursacht. (71) Allerdings ist die aktuelle Human-Datenbasis sowohl hinsichtlich der Anzahl exponierter Personen als auch der Beobachtungsdauer nicht ausreichend, um die Bedeutung der in Ratten gefundenen Tumoren zuverlässig für Patient*innen mit Typ-2-Diabetes einzuschätzen, zumal maligne Erkrankungen oft erst nach vielen Jahren entstehen.

Zusätzlich ist es schwieriger einen Zusammenhang festzustellen, da Menschen mit Diabetes generell eine höhere Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen aufweisen als die Allgemeinbevölkerung (6,6 % gegenüber 10,8 %). Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Typ-2-Diabetes und einem erhöhten Risiko für Schilddrüsenkarzinome konnte jedoch nicht bestätigt werden: Während einige

Studien keinen Zusammenhang zeigen, berichten andere von einem um 20–34 % erhöhten Risiko im Vergleich zu Personen ohne Diabetes. (61)

Angesichts dieser Erkenntnisse und der Notwendigkeit einer kontinuierlichen Überwachung möglicher Langzeitfolgen wurde das medulläre Schilddrüsenkarzinom von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als bedeutendes potenzielles Risiko für alle zugelassenen GLP-1-Rezeptor-Agonisten eingestuft. (61–70)

Aufgrund der präklinische Studienergebnisse, die bei Nagetiermodellen eine dosis- und zeitabhängige Zunahme von C-Zell-Hyperplasien und C-Zell-Tumoren unter GLP-1-RA-Therapie zeigten, wurde die MTC-Surveillance-Studie, auch bekannt als MTC-Register im Jahr 2010 als Teil einer FDA-Postmarketing-Auflage in Leben gerufen. Anfangs war die Studie nur für Liraglutid initiiert, welches der erste in den USA zugelassenen langwirksamen GLP-1-Rezeptoragonist war. Inzwischen umfasst das Register auch weitere zugelassene GLP-1-RAs wie Exenatid, Albiglutid, Dulaglutid, Semaglutid(72), Liraglutid(68) und Tirazepid(73). Künftig können weitere Hersteller, die eine Zulassung für GLP-1-RAs erhalten, ebenfalls zur Teilnahme verpflichtet werden.

Angesichts der sehr niedrigen Inzidenz des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) in der Allgemeinbevölkerung, laut Daten der North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) etwa 0,24 Fälle pro 100.000 Personenjahre im Zeitraum vor Markteinführung der GLP-1-RAs (2001–2009), wurde die Studie als langfristiges aktives Beobachtungsprogramm konzipiert, um potenzielle Langzeiteffekte systematisch zu erfassen.

Das Ziel des MTC-Registers besteht darin, über einen Zeitraum von 15 Jahren nach der Zulassung eines GLP-1-RAs (bzw. entsprechend den Vereinbarungen mit der FDA) die jährliche MTC-Inzidenz in den USA zu dokumentieren und neue Fälle zu erfassen, um mögliche Zusammenhänge mit einer GLP-1-RA-Exposition zu untersuchen. Als Grundlage dienen die umfangreichen Datensätze der NAACCR, ergänzt durch Informationen aus 28 staatlichen Krebsregistern (State

Cancer Registries, SCRs), die rund 84 % der US-Bevölkerung sowie 85 % der jährlich neu diagnostizierten MTC-Fälle abdecken.(72)

Zu den Limitationen des Registers zählen insbesondere die insgesamt geringe Zahl von MTC-Fällen unter Exposition gegenüber GLP-1-RAs, regionale Unterschiede in der Erfassung und Meldung sowie administrative Hürden bei der Einwilligungserklärung. Zusätzlich ist eine ausreichende Verbreitung der GLP-1-RA-Therapie notwendig, um mögliche Inzidenzsteigerungen sicher von zufälligen Schwankungen im Hintergrundrisiko abgrenzen zu können.

Trotz dieser Herausforderungen stellt das MTC-Register derzeit das zentrale Instrument zur systematischen Erfassung eines möglichen Zusammenhangs zwischen GLP-1-RA-Anwendung und dem Auftreten eines seltenen, aber schwerwiegenden Tumors wie dem medullären Schilddrüsenkarzinom dar. (72)

5.2.2. Pankreaskarzinom

Im Jahr 2014 veröffentlichten die FDA und die EMA eine umfassende Bewertung zur Sicherheit inkretinbasierter Therapien im Hinblick auf ein mögliches Risiko für das Auftreten von Pankreaskarzinomen. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden sowohl präklinische als auch klinische Daten analysiert. Auf präklinischer Ebene prüfte die FDA über 250 toxikologische Studien an rund 18.000 Tieren, darunter sowohl Nagetiere als auch Nicht-Nagetiere. Selbst bei lebenslanger Verabreichung von inkretinbasierten Wirkstoffen in Dosierungen, die deutlich über der klinisch üblichen Anwendung lagen, zeigten sich keine Hinweise auf die Entstehung pankreatischer Tumoren. Die EMA bestätigte diese Ergebnisse unabhängig für die in der Europäischen Union zugelassenen Medikamente derselben Substanzklasse.

Da ein Einfluss von Vorerkrankungen in gesunden Tiermodellen nicht ausgeschlossen werden konnte, wurden ergänzend spezifische Studien in erkrankten Nagetiermodellen durchgeführt, unter anderem mit chemisch induzierter Pankreatitis sowie in diabetischen Modellen. Auch hier zeigten sich keine therapieassoziierten neoplastischen Veränderungen im Pankreas. In einem weiteren Versuch mit einem Hochfett-diät-Mausmodell unter 12-wöchiger Exenatid-Behandlung wurden minimale histologische Veränderungen beobachtet, die jedoch als gering ausgeprägt galten und nicht eindeutig auf das Medikament zurückgeführt werden konnten.

Ergänzend zur präklinischen Evidenz wurden klinische Sicherheitsdaten aus mehr als 200 Studien mit etwa 41.000 Patient*innen ausgewertet. Über 28.000 Personen erhielten darin inkretinbasierte Medikamente, darunter 15.000 über mindestens 24 Wochen und 8.500 über ein Jahr oder länger. Auch die EMA führte eine vergleichbare Analyse durch, die alle zugelassenen inkretinbasierten Wirkstoffe in der EU einbezog. In den Zulassungsstudien zeigten sich zwar geringe Unterschiede in der Häufigkeit von Pankreatisfällen, die absolute Zahl der Ereignisse blieb jedoch insgesamt niedrig.

Zudem wurden verschiedene beobachtende Studien berücksichtigt, deren Ergebnisse jedoch aufgrund methodischer Schwächen, etwa unzureichend der Kontrolle von Störfaktoren und uneinheitlicher Definitionen, keine belastbare Aussage über einen kausalen Zusammenhang zuließen. Insgesamt kamen sowohl FDA als auch EMA zu dem Schluss, dass nach aktuellem Stand der Evidenz kein kausaler Zusammenhang zwischen inkretinbasierter Medikation und dem Auftreten von Pankreaskarzinomen belegt werden kann. Dennoch betonen beide Behörden, dass aufgrund der potenziell langen Latenzzeit maligner Erkrankungen eine kontinuierliche Überwachung erforderlich bleibt, insbesondere im Rahmen laufender Sicherheitsstudien und klinischer Langzeitbeobachtungen. (74)

Eine aktuelle bevölkerungsbasierte Kohortenstudie aus Israel aus dem Jahr 2024 untersuchte ebenfalls den möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe von

GLP-1-Rezeptoragonisten und dem Risiko für Pankreaskarzinome bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes. Die Analyse bezog über 543.000 Personen im Alter von 21 bis 89 Jahren ein, die zwischen 2009 und 2017 über das staatliche Gesundheitssystem Clalit versichert waren. Dabei erhielten 6,1 % der Patient*innen eine GLP-1RA-Therapie, während 19,7 % mit Basalinsulin behandelt wurden.

Der primäre Endpunkt der Studie war das erstmalige Auftreten eines Pankreaskarzinoms. Besonderes Augenmerk galt dabei dem Zeitraum zwischen dem fünften und siebten Jahr nach Beginn der medikamentösen Behandlung, um mögliche Verzerrungen durch umgekehrte Kausalität zu minimieren. In diesem Zeitraum ließ sich kein erhöhtes Risiko unter GLP-1RA im Vergleich zur Basalinsulin-Gruppe feststellen.

Diese Ergebnisse untermauern die bisherigen Erkenntnisse aus präklinischen und regulatorischen Bewertungen: In den ersten sieben Jahren nach Therapiebeginn konnte kein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome unter GLP-1RA festgestellt werden. Dennoch bleibt eine langfristige Beobachtung notwendig, um potenzielle Spätfolgen zuverlässig ausschließen zu können. (75)

Im Rahmen der Post-Marketing-Sicherheitsüberwachung wurden mehrere großangelegte Beobachtungsstudien initiiert, um potenzielle Risiken für Pankreaskarzinome unter GLP-1-Rezeptoragonisten und verwandten Wirkstoffen systematisch zu untersuchen. Ziel ist es, durch populationsbasierte Analysen die Inzidenz von Pankreastumoren unter realen Versorgungsbedingungen mit geeigneten Vergleichsgruppen einzuordnen.

Eine dieser Studien ist, eine europaweite Post-Authorisation Safety Study.(65,66) Sie soll noch bis ca. März 2026 laufen und ist eine nicht-interventionelle Sicherheitsstudie, die im Rahmen der behördlichen Nachzulassung durchgeführt wird. Ziel ist es, das Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes zu bewerten, die eine Behandlung mit Exenatid

begonnen haben. Dieses Risiko wird mit jenem von Patient*innen verglichen, die mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten behandelt wurden, die keine GLP-1-Rezeptoragonisten enthalten.

Die Untersuchung erfolgt als retrospektive, populationsbasierte Beobachtungsstudie unter Verwendung bereits existierender Daten aus elektronischen Gesundheitsdatenbanken. Insgesamt werden Daten aus acht Quellen in sieben europäischen Ländern ausgewertet, darunter Frankreich, Spanien, das Vereinigte Königreich, Finnland, Dänemark, Norwegen und Schweden. Eingeschlossen werden Personen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes, die zwischen 2006 und 2023 erstmals Exenatid oder ein vergleichbares Nicht-GLP-1-RA-Medikament erhalten haben. (76)

Zusätzlich befasst sich eine weitere Studie mit dem potenziellen Risiko für Pankreaskarzinome im Zusammenhang mit inkretinbasierter Therapie. Dabei handelt es sich ebenfalls um eine laufende, nicht-interventionelle Post-Authorisation Safety Study, die das Risiko für Pankreaskarzinome bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes unter der Behandlung mit Semaglutid untersucht.(77) Diese Ergebnisse werden nicht nur für das Typ-2-Diabetes-Kollektiv, sondern auch für die Risikobewertung der semaglutidbasierten Adipositas-Therapie relevant sein. (62)

Die multinationale Kohortenstudie nutzt Registerdaten aus Dänemark, Norwegen und Schweden und umfasst den Zeitraum von 2018 bis 2023. Ziel ist es, das Risiko einer Pankreaskarzinomdiagnose bei neuen AnwenderInnen von Semaglutid im Vergleich zu Patient*innen zu ermitteln, die andere nicht-inkretinbasierte Antidiabetika erhalten haben, die üblicherweise im gleichen Stadium der Typ-2-Diabetes-Therapie eingesetzt werden.

Als aktive Vergleichssubstanzen dienen unter anderem Sulfonylharnstoffe, SGLT-2-Inhibitoren sowie verschiedene Insulintherapieformen. Die Datenerhebung erfolgt über nationale Verschreibungs-, Krebs- und Patient*innenregister, die zur

Erfassung der Medikamentenexposition, der Diagnose von Pankreaskarzinomen sowie relevanter Begleitvariablen herangezogen werden. (77)

Diese Studien stellen einen integralen Bestandteil der kontinuierlichen Nutzen-Risiko-Bewertung dar und sollen dazu beitragen, potenzielle Langzeitriskiken verlässlich zu erfassen.

5.2.3. Komplikationen der diabetischen Retinopathie

Tirzepatid verbessert die glykämische Kontrolle klinisch relevant und kann dadurch grundsätzlich das Risiko von Komplikationen der diabetischen Retinopathie senken(67). Da es aber im Vergleich zu anderen zugelassenen GLP-1-Rezeptoragonisten zu einer sehr raschen Blutzuckerverbesserung kommt(7,53), wird diskutiert, ob es deswegen vorübergehend zu einer Verschlechterung der Retinopathie führen kann. Die verfügbaren Studiendaten sprechen derzeit nicht für einen kausalen Zusammenhang zwischen Tirzepatid und Retinopathiekomplikationen. Eine abschließende Bewertung ist jedoch eingeschränkt, weil Patient*innen im klinischen Entwicklungsprogramm mit relevanter Retinopathie-Vorgeschichte nicht eingeschlossen waren.

Zur weiteren Klärung wird das Progressionsrisiko unter Tirzepatid in einer laufenden Zusatzstudie untersucht. In der Studie soll untersucht werden, ob Tirzepatid in einer Dosierung bis 15 mg einmal wöchentlich im Vergleich zu Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich das Fortschreiten der diabetischen Retinopathie beeinflusst. Zusätzlich wird die Sicherheit von Tirzepatid hinsichtlich retinopathiebezogener Ereignisse im Vergleich zu Dulaglutid bewertet, um bestehende Sicherheitsbedenken zu möglichen DR-Komplikationen zu klären.(67)

5.2.4. Neoplasien

Aus den bisher verfügbaren klinischen Studiendaten ergeben sich keine Hinweise darauf, dass GLP-1-basierte Therapien das Risiko für Neoplasien erhöhen(64,68,69). In den Phase-3a-Studien war der Anteil an Teilnehmenden mit Neoplasien, sowohl benignen als auch malignen, insgesamt mit den Vergleichsgruppen vergleichbar, jedoch unter oralem Semaglutid (Rybelsus) geringfügig höher. Da bislang nur relativ wenige Personen über einen längeren Zeitraum mit oralem Semaglutid behandelt wurden, lässt sich das Neoplasierisiko derzeit nicht abschließend und belastbar beurteilen. Aus diesem Grund werden Neoplasien als potenzielles Risiko berücksichtigt. Die meisten gemeldeten Neoplasien waren nicht schwerwiegend, verliefen mild und wurden überwiegend als eher nicht mit Rybelsus zusammenhängend eingeschätzt(64).

Auch für Liraglutid gibt es insgesamt keinen Hinweis darauf, dass die Behandlung Neoplasien begünstigt. Im klinischen Entwicklungsprogramm für Typ-2-Diabetes zeigte sich zwar anfangs numerisch eine etwas höhere Zahl an Meldungen zu Neoplasien unter Liraglutid als unter den Vergleichstherapien, die Häufigkeit maligner Neoplasien war jedoch insgesamt ähnlich bei Patient*innen mit und ohne Liraglutid. In einer großen Langzeitstudie wurden Neoplasien in vergleichbaren Anteilen sowohl in der Liraglutid-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe festgestellt. Maligne Melanome traten insgesamt selten auf, was der Seltenheit der Erkrankung entspricht. Bei der geringen Fallzahl zeigte sich jedoch ein numerisches Ungleichgewicht mit einer etwas höheren Melanomrate unter Liraglutid. Vor diesem Hintergrund werden Neoplasien, einschließlich Melanomen, bei Liraglutid in der Behandlung des Typ-2-Diabetes als wichtiges potenzielles Risiko eingestuft(68,69).

6. Das Potential von GLP-1-Rezeptoragonisten

GLP-1-Rezeptoragonisten haben sich in den letzten Jahren als zentrale Therapieoptionen in der Diabetestherapie und im Gewichtsmanagement etabliert. Parallel dazu rückt jedoch zunehmend in den Fokus, dass GLP-1-basierte Therapien potenziell weit über diese beiden Kernindikationen hinausreichen könnten. Eine wachsende Zahl präklinischer Studien, klinischer Beobachtungen und erster Pilotstudien am Menschen hat eine breite Palette möglicher zusätzlicher Einsatzgebiete aufgezeigt und damit zahlreiche Fragen zu ihrem Nutzen bei weiteren medizinischen Erkrankungen aufgeworfen.

Die aktuelle Dynamik dieses Forschungsfeldes zeigt sich einerseits in der Entwicklung neuer Moleküle, die über zusätzliche oder kombinierte Wirkmechanismen den GLP-1-Signalweg gezielt erweitern, und andererseits in innovativen Verabreichungs- und Applikationssystemen, die eine einfachere Anwendung und eine bessere Therapietreue ermöglichen sollen. Parallel dazu wird die Wirksamkeit GLP-1-basierter Medikamente in einem wachsenden Spektrum zusätzlicher klinischer Indikationen untersucht. (78)

6.1. Weiterentwicklung GLP-1-basierter Therapien: Multiagonisten und neue Applikationsformen

Die stetig zunehmende Häufigkeit von Adipositas und Typ-2-Diabetes(2,3) sowie die daraus resultierenden Komorbiditäten und Komplikationen unterstreichen die Notwendigkeit, neue und wirksamere Medikamente zu entwickeln. GLP-1-Rezeptoragonisten haben sich dabei als besonders wirksame und klinisch relevante Substanzklasse etabliert, da sie sowohl die glykämische Kontrolle verbessern als auch eine relevante Gewichtsreduktion ermöglichen.(53) Vor diesem Hintergrund richtet sich ein Teil der aktuellen Arzneimittelentwicklung darauf, die bekannten Effekte der GLP-1-Rezeptoraktivierung weiter zu optimieren, etwa durch höhere Wirksamkeit, bessere Verträglichkeit und eine langfristig praktikable Anwendung(79).

Ein zentraler Ansatz besteht darin, GLP-1-basierte Wirkstoffe so weiterzuentwickeln, dass sie neben dem GLP-1-Rezeptor zusätzlich weitere Zielstrukturen adressieren und damit breiter wirksame metabolische Effekte erzielen(80). Da die parallele Gabe mehrerer Peptide pharmakologisch anspruchsvoll ist, unter anderem aufgrund unterschiedlicher pharmakokinetischer Profile, möglicher Peptid-Peptid-Wechselwirkungen und der Schwierigkeit, eine stabile, gut steuerbare Wirkstoffexposition zu erreichen,(80) verlagert sich der Fokus zunehmend auf kombinierte Einzelmoleküle. Diese vereinen mehrere Rezeptorwirkungen in einem Wirkstoff(81).

Mittlerweile ist bereits der erste Dualagonist am Markt verfügbar: Tirzepatid wirkt gleichzeitig am GLP-1-Rezeptor und am GIP-Rezeptor.(49) Diese Kombination hat sich in klinischen Studien sowohl hinsichtlich der Gewichtsreduktion als auch der Senkung des HbA1c als wirksamer erwiesen als reine GLP-1-Rezeptoragonisten(82). Damit zeigt sich beispielhaft, welches Potenzial in der gezielten Erweiterung des Inkretinprinzips liegt. Darüber hinaus existieren zahlreiche weitere G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die beispielsweise an den Langerhans'schen Inselzellen exprimiert werden und als potenzielle Angriffspunkte für neu entwickelte Medikamente in Frage kommen(83). Dieses breite Rezeptorspektrum eröffnet Perspektiven für Wirkstoffklassen, die über GLP-1 hinaus mehrere metabolische Regelkreise gleichzeitig modulieren.

Ein wichtiger nächster Entwicklungsschritt sind Triple-Agonisten wie Retatrutid, die neben dem GLP-1- und dem GIP-Rezeptor zusätzlich auch am Glukagonrezeptor wirken(84). Durch die zusätzliche Glukagon-Komponente wird in aktuellen Studien eine potenziell ausgeprägte metabolische Wirksamkeit beschrieben, die sich unter anderem in deutlichen Effekten auf Körpergewicht und Stoffwechselfparameter widerspiegelt(85). Neben diesen Inkretin-Glukagon-Kombinationen werden weitere spezifische Molekülkonzepte untersucht, etwa Efinopegdutide, das GLP-1 mit einer Glukagonrezeptor-Komponente kombiniert und primär zur Behandlung der nicht-alkoholischen Steatohepatitis beziehungsweise metabolisch bedingten

Steatohepatitis sowie der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung evaluiert wird. Dieser Ansatz ist besonders relevant, da metabolische Lebererkrankungen eng mit Adipositas und Typ-2-Diabetes verknüpft sind und bisher nur begrenzte pharmakologische Therapieoptionen bestehen(86). Zahlreiche weitere Kandidaten befinden sich in der Entwicklung, eine detaillierte Darstellung würde jedoch den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Neben der Erweiterung der Wirkmechanismen spielt auch die Optimierung der Verabreichungsform eine zentrale Rolle. So befindet sich unter anderem Orforglipron in der Forschung, ein oral verfügbarer, niedermolekularer (non-peptide) GLP-1-Rezeptoragonist, der derzeit sowohl zur Gewichtsreduktion bei Adipositas als auch zur Behandlung des Typ-2-Diabetes untersucht wird. In bisherigen Studien zeigte eine einmal tägliche Gabe von Orforglipron zusätzlich zu Lebensstilmaßnahmen eine statistisch signifikant stärkere Gewichtsabnahme im Vergleich zu Placebo. Das Sicherheitsprofil war dabei vergleichbar mit dem anderer GLP-1-Rezeptoragonisten(87). Orale Wirkstoffe könnten insbesondere in Hinblick auf Akzeptanz und langfristige Therapietreue Vorteile bieten, da sie die Barriere einer Injektionstherapie reduzieren.

Parallel dazu werden auch Kombinationen weiterentwickelt: Neben den bereits zugelassenen Kombinationen aus GLP-1-Rezeptoragonisten und Insulinvariationen(50–52) wird zum Beispiel CagriSema untersucht, eine Kombination aus Semaglutid und Cagrilintid. Cagrilintid ist ein neuartiges, langwirksames, Amylin-Analogon(88). Es fördert das Sättigungsgefühl unter anderem durch eine verzögerte Magenentleerung sowie durch Wirkungen auf spezifische Hirnregionen(89). In Kombination mit Semaglutid könnte Cagrilintid die Effizienz der Gewichtsreduktion daher weiter verbessern(90).

Insgesamt zeigt sich, dass aktuell intensiv an GLP-1-basierten Therapien geforscht wird, die zum Beispiel, entweder über zusätzliche oder kombinierte Wirkmechanismen den GLP-1-Signalweg gezielt erweitern(80) oder durch die Verabreichung neuer Darreichungsformen wie orale Präparate(87). Viele

Wirkstoffe mit potenziell klinischer Relevanz und Zukunftsaussichten befinden sich noch in der Entwicklung oder stehen erst am Beginn der Entdeckung. Eine vollständige Übersicht über alle Kandidaten wäre jedoch zu umfangreich. Daher konzentriert sich die folgende Darstellung auf potenzielle zusätzliche klinische Indikationen von GLP-1-Rezeptoragonisten, die anhand aktueller Metaanalysen eingeordnet werden.

6.2. Potenzielle zusätzliche klinische Indikationen von GLP-1-Rezeptoragonisten anhand aktueller Metaanalysen

In diesem Kapitel werden anhand aktueller Metaanalysen in dem Zeitraum von Januar 2024 bis Februar 2026 potenzielle zusätzliche Indikationen von GLP-1-Rezeptoragonisten präsentiert und die Auswirkungen von GLP-1-Rezeptoragonisten auf verschiedenste Krankheitsbilder und Organsysteme dargestellt.

6.2.1. Metabolisch bedingte Steatohepatitis

Mehrere aktuelle Metaanalysen untersuchten, ob GLP-1-Rezeptoragonisten bei metabolisch bedingter Steatohepatitis (MASH) neben Gewichts- und Stoffwechseleffekten auch leberspezifische Endpunkte verbessern können.

In einer großen Metaanalyse randomisierter Studien mit insgesamt 25 RCTs und 2600 Patient*innen zeigte sich unter GLP-1-basierten Therapien eine Reduktion des Leberfettgehalts sowie Verbesserungen zentraler Krankheitsmerkmale, wobei insbesondere histologische Parameter wie Steatose, Ballooning und lobuläre Entzündung günstiger ausfielen, während Effekte auf Fibrose insgesamt weniger konsistent berichtet wurden. Zusätzlich wurden in dieser Auswertung

Verbesserungen von Leberenzymen (ALT, AST, GGT) und nicht-invasiven Fibroseparametern wie der Lebersteifigkeit beschrieben. (91)

Fokussierte Metaanalysen, die sich auf biopsiebasierte, placebokontrollierte Studien bei MASH konzentrieren, berichten darüber hinaus höhere Raten patient*innenrelevanter histologischer Zielgrößen. Dazu zählen insbesondere die klinische Verbesserung von MASH ohne Verschlechterung der Fibrose sowie in Teilen auch Vorteile bei Fibrose-Endpunkten, wobei Fibroseverbesserungen vor allem in Analysen ohne Zirrhose-Populationen deutlicher ausfielen. In einer weiteren Auswertung wurde zudem hervorgehoben, dass eine Fibroseverbesserung insbesondere dann konsistent nachweisbar war, wenn eine größere Gewichtsabnahme erreicht wurde. (92,93)

Diese Evidenz wird durch die europäische Zulassungsbewertung zusätzlich unterstrichen: In einer Zusammenfassung der positiven Stellungnahme des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) wird eine Empfehlung für Semaglutid (Kayshild) zur Behandlung Erwachsener mit nicht-zirrhotoser MASH und moderat bis fortgeschrittener Fibrose (F2–F3) dargestellt. Als klinisch relevante Nutzenkriterien werden dabei histologische Endpunkte wie die Resolution von MASH ohne Verschlechterung der Fibrose sowie eine Verbesserung der Fibrose ohne Verschlechterung der MASH gegenüber Placebo angeführt. Nun wird die Marktzulassung im nächsten Schritt von der Europäischen Kommission weiterbearbeitet. (94)

6.2.2. Hepatozelluläres Karzinom

Die im Jahr 2024 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse untersuchte den Zusammenhang zwischen der Anwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten und dem Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes mellitus. Insgesamt wurden 764

Publikationen identifiziert, von denen nach Anwendung definierter Ein- und Ausschlusskriterien acht Studien in die Analyse aufgenommen wurden. Die Studien stammten überwiegend aus den USA, ergänzt durch Untersuchungen aus Taiwan sowie aus nordischen Ländern. Die Größe der Studienpopulationen variierte erheblich und reichte von mehreren Tausend bis zu knapp zwei Millionen Patient*innen. Untersucht wurden Patient*innenkollektive mit Typ-2-Diabetes, teilweise mit zusätzlichen Lebererkrankungen wie metabolisch bedingter Fettleber oder Leberzirrhose.

Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigten, dass eine Behandlung mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten mit einem signifikant geringeren Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms assoziiert war, insbesondere im Vergleich zu Insulin oder keiner Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika wie Metformin oder DPP-4-Inhibitoren ergab sich kein signifikanter Unterschied im Leberkrebsrisiko, während gegenüber Sulfonylharnstoffen ein signifikanter Vorteil zugunsten der GLP-1-Rezeptor-Agonisten beobachtet wurde.

Unterschiede zwischen den Studien wurden auf variierende Patient*innenkollektive, Begleiterkrankungen, Vergleichstherapien und Beobachtungszeiträume zurückgeführt. Auch bei Personen ohne vorbestehende Lebererkrankung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten und einem reduzierten Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. (95)

6.2.3. Renale und kardiovaskuläre Effekte

Mehrere aktuelle Metaanalysen aus den Jahren 2024 bis 2026 untersuchten, inwieweit GLP-1-Rezeptoragonisten neben metabolischen Effekten auch klinisch relevante renale und kardiovaskuläre Endpunkte beeinflussen. Insgesamt zeigt sich ein konsistentes Bild, wonach GLP-1-RA sowohl das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse als auch eine progressive Verschlechterung der Nierenfunktion reduzieren können. Die Stärke und Ausprägung der Effekte variiert dabei je nach Endpunktdefinition, untersuchter Population (insbesondere bei CKD) und Vergleichstherapie.

In einer großen Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Outcome-Studien mit insgesamt 85.373 Teilnehmenden wurde gezeigt, dass GLP-1-RA bei Personen mit Typ-2-Diabetes das Risiko eines kombinierten klinischen Nierenendpunkts um 18% reduzierten (bestehend aus Nierenversagen, Tod infolge von Nierenversagen oder einer anhaltenden Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, ohne Einbezug einer neu aufgetretenen Makroalbuminurie) und zudem das Risiko für Nierenversagen um 16% senkten. Parallel dazu ergaben sich klare kardiovaskuläre Vorteile mit einer Reduktion von Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) um 13% (bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall) sowie einer Reduktion der Gesamtmortalität um 12%.

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, einschließlich akuter Pankreatitis und schwerer Hypoglykämie, zeigte sich kein Unterschied zwischen der GLP-1-Rezeptoragonisten-Gruppe und der Kontrollgruppe. Allerdings wurde die Behandlung in den GLP-1-RA-Gruppen häufiger aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig abgebrochen. (9)

Eine populationsspezifische Perspektive liefert eine Metaanalyse, die sich gezielt auf Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²)

konzentrierte. Hier zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion des kombinierten Nierenendpunkts bei niedriger Heterogenität.

Darüber hinaus wurde eine Reduktion des Risikos für eine eGFR-Abnahme beschrieben. Zusätzlich war die Gesamtmortalität geringer, wobei hier eine höhere Heterogenität angegeben wurde, auch komposite kardiovaskuläre Endpunkte fielen zugunsten von GLP-1-RA aus. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass GLP-1-RA gerade in der CKD-Risikogruppe einen klinisch relevanten Beitrag zur Verlangsamung der Krankheitsprogression leisten können. (96)

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse untersuchte, wie sich GLP-1-Rezeptoragonisten unter einer begleitenden Therapie mit SGLT2-Inhibitoren verhalten, da beide Substanzklassen kardiovaskuläre und renale Vorteile zeigen. Dafür wurden drei Outcome-Studien bei Personen mit Typ-2-Diabetes mit insgesamt 17.072 Teilnehmenden zusammengefasst. Dabei zeigte sich, dass sich weder das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse noch das Risiko schwerer Hypoglykämien je nach SGLT2-Status unterschied. Insgesamt spricht die Evidenz dafür, dass beide Wirkstoffklassen unabhängige und wahrscheinlich additive Effekte haben, sodass eine Kombinationstherapie zusätzliche kardiovaskuläre und renale Vorteile bieten könnte. (97)

Jedoch ergab eine weitere systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus dem Jahr 2025, die GLP-1-Rezeptoragonisten mit SGLT2-Inhibitoren hinsichtlich unerwünschter renaler Endpunkte bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes verglich, dass sich gegenüber SGLT2-Inhibitoren kein genereller Vorteil für GLP-1-RA ergibt. Vielmehr wurden höhere Risiken für akutes Nierenversagen, nierenbezogene Hospitalisierungen sowie eine eGFR-Abnahme von $\geq 40\%$ beobachtet. Für eine eGFR-Abnahme von $\geq 50\%$ oder das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz zeigten sich hingegen keine eindeutigen Unterschiede. Wenn bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes bereits renale Beschwerden vorliegen und eine Entscheidung zwischen SGLT2-Hemmern und GLP-1-Rezeptoragonisten getroffen werden muss, spricht die Evidenz eher dafür, bevorzugt einen SGLT2-Hemmer einzusetzen. (98)

Die kardiovaskulären Effekte von GLP-1-RA wurden darüber hinaus auch für Populationen ohne Diabetes im Kontext von Übergewicht/Adipositas untersucht. Eine Metaanalyse von 10 RCTs mit 29.325 nicht-diabetischen Patient*innen zeigte eine signifikante Reduktion von Major Adverse Cardiovascular Events, Gesamtmortalität, Myokardinfarkt sowie Revaskularisationen, während sich für kardiovaskulären Tod oder Schlaganfall keine konsistenten Unterschiede ergaben. (99)

Für die Einordnung der kardiovaskulären Nutzenprofile ist zudem zu berücksichtigen, dass sich die Effektstärken zwischen einzelnen Studien teilweise unterscheiden können. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse zeigt, dass GLP-1-Rezeptoragonisten bei Personen mit Typ-2-Diabetes das Risiko für MACE (definiert als Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall) sowie für kardiovaskulären Tod und die Gesamtmortalität insgesamt signifikant senken. Dabei fiel die Risikoreduktion tendenziell stärker aus, je höher das Ausgangs-BMI und je älter die Patient*innen waren. Als mögliche Erklärung wird ein Zusammenspiel verschiedener Mechanismen diskutiert, darunter bessere glykämische Kontrolle, Gewichtsreduktion und weitergehende metabolische Effekte wie eine Reduktion von Entzündung und oxidativem Stress.(100) Insgesamt unterstützen diese Ergebnisse die Betrachtung, dass Patient*innengruppen mit höherem Ausgangsrisiko bzw. ungünstigerem kardiometabolischem Profil im Vergleich besonders stark profitieren. (101)

6.2.4. Morbus Parkinson

Mehrere im Jahr 2025 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalyse bewerteten GLP-1-Rezeptoragonisten als potenzielle Therapieoption

bei Morbus Parkinson auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien (102–105). Dabei wurden unterschiedliche GLP-1-Rezeptoragonisten mit Placebo bzw. mit der Standardtherapie verglichen. Als Endpunkte wurden vor allem motorische Skalen, wie das „Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale“ (106) ergänzt durch globale Scores, nicht-motorische Symptome und Lebensqualität herangezogen.

Für die motorische Symptomatik zeigen die Metaanalysen ein uneinheitliches Bild: In der Analyse von Albuquerque et al. (102) ergab sich insgesamt ein Vorteil zugunsten der GLP-1-Therapie, wobei der Effekt im Off-Zustand nur knapp an der Signifikanzgrenze lag, während im On-Zustand eine statistisch signifikante Verbesserung berichtet wurde. Auch die Metaanalyse in Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (103) beschrieb einen Vorteil für motorische Off-Messungen, wies jedoch gleichzeitig auf Heterogenität hin und zeigte für On-Bewertungen keinen klaren Gesamteffekt. Demgegenüber fand die Metaanalyse in Arquivos de Neuro-Psiquiatria (105) keine statistisch signifikante Verbesserung der motorischen Endpunkte, unabhängig davon, ob Off- oder On-Messungen ausgewertet wurden. In der Metaanalyse im Journal of Neurology (104) ergab sich in der Gesamtauswertung ebenfalls kein gesicherter motorischer Gesamteffekt. In Subgruppenanalysen wurde jedoch ein Unterschied nach Wirkprofil hervorgehoben, mit einem Vorteil für kurz wirksame GLP-1-Rezeptoragonisten, während lang wirksame Präparate keinen vergleichbaren Nutzen zeigten. (104)

Keine der Metaanalysen zeigten statistisch signifikanten Unterschiede in der berichteten Lebensqualität. Für nicht-motorische und kognitive Endpunkte wurde in Albuquerque et al. (102) eine Verbesserung der kognitiven Leistung beschrieben, während für die nicht-motorische Symptombelastung in den Metaanalysen überwiegend keine signifikanten Gruppenunterschiede berichtet wurden.

In der Gesamtschau wird in den Arbeiten ein heterogenes Wirksamkeitsmuster diskutiert, das unter anderem mit Unterschieden im Studiendesign, der Endpunktdefinition (Off/On-Messungen), den untersuchten GLP-1-Substanzen bzw. Wirkprofilen und den Beobachtungszeiträumen in Verbindung gebracht wird. Entsprechend wird betont, dass die beobachteten Effekte, besonders bei motorischen Skalen, eher als klinische Verbesserungen interpretiert werden und dass zur Beurteilung einer möglichen krankheitsmodifizierenden Wirkung methodisch robustere Studien mit längerer Nachbeobachtung erforderlich sind. (102–105)

6.2.5. Alzheimer-Krankheit und milde kognitive Beeinträchtigung

Eine Metaanalyse aus 2026 untersuchte, ob GLP-1-Rezeptoragonisten kognitive Endpunkte bei nicht-diabetischen Personen mit Alzheimer-Krankheit oder milder kognitiver Beeinträchtigung verbessern können. Berücksichtigt wurden ausschließlich randomisierte, placebokontrollierte Studien. Insgesamt gingen vier Studien mit 112 Teilnehmenden in die Auswertung ein, wobei 51 Personen einen GLP-1-Rezeptoragonisten erhielten. Die Nachbeobachtungszeiten lagen zwischen 3 und 18 Monaten. In der gepoolten Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der kognitiven Outcomes zwischen GLP-1-Rezeptoragonisten und Placebo. Auch in einer zusätzlichen Auswertung eines etablierten kognitiven Summenscores ergab sich kein signifikanter Behandlungseffekt. Die Autorinnen und Autoren weisen außerdem darauf hin, dass nur eine der eingeschlossenen Studien kognitive Endpunkte als primären Zielparameter definiert hatte, während kognitive Outcomes in den übrigen Studien eher sekundär oder explorativ erhoben wurden, was die Aussagekraft der Gesamtevidenz begrenzt. (107)

Zusätzlich liegt eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse aus 2023 vor, die randomisierten Studien zu GLP-1-Rezeptoragonisten bei Alzheimer-

Krankheit zusammenfasste und zusätzlich metabolische Parameter mit auswertete. Hier wurden fünf randomisierte Studien mit insgesamt 184 Teilnehmenden eingeschlossen. Eingesetzt wurden vor allem Liraglutid und Exenatid. In dieser gepoolten Auswertung wurde eine signifikante Verbesserung der kognitiven Funktion unter GLP-1-Rezeptoragonisten beschrieben, zugleich zeigten sich metabolische Veränderungen, darunter Abnahmen von BMI und Blutglukose. (108)

Im Vergleich richtet die 2026er Metaanalyse den Fokus konsequent auf nicht-diabetische Kollektive und damit stärker auf die Frage einer direkten kognitiven Wirkung von GLP-1-Rezeptoragonisten. Dadurch wird ein wesentlicher potenzieller Störfaktor reduziert: In gemischten Populationen könnten Veränderungen der Kognition teilweise indirekt über metabolische Effekte (z. B. verbesserte Glukosekontrolle oder Gewichtsveränderungen) beeinflusst sein. (107,108)

Entsprechend kommt die 2026er Analyse trotz vorhandener Einzelstudien zu einem insgesamt neutralen Gesamtergebnis. Laut der aktuellen Evidenzlage und begrenzter Studienzahl und teils nicht primär auf Kognition ausgerichteten Studiendesigns, lässt sich derzeit kein klarer Vorteil von GLP-1-Rezeptoragonisten gegenüber Placebo bei Alzheimer-Krankheit oder milder kognitiver Beeinträchtigung ohne Diabetes zeigen. Weshalb weitere gut geplante Studien und weitere Forschung nötig sind. (107)

Aktuell werden zwei große klinische Studien durchgeführt, um zu prüfen, ob der GLP-1-Rezeptoragonist Semaglutid bei früh symptomatischer Alzheimer-Krankheit einen Nutzen haben kann. Dabei handelt es sich um die Phase-3-Studien EVOKE und EVOKE+, die randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert angelegt sind und einmal täglich oral verabreichtes Semaglutid mit Placebo vergleichen. Eingeschlossen werden Personen im Alter von 55–85 Jahren mit milder kognitiver Beeinträchtigung oder milder Demenz aufgrund von Alzheimer und bestätigter

Amyloid-Pathologie. Pro Studie sind jeweils rund 1840 Teilnehmende vorgesehen. Zusätzlich werden Biomarkeranalysen bei allen Teilnehmenden durchgeführt. Laut Studienbeschreibung soll die Hauptphase der beiden Studien im September 2025 abgeschlossen sein und die anschließende 52-wöchige Verlängerungsphase soll bis Oktober 2026 laufen. (109)

6.2.6. Chronische Entzündungen

Mehrere aktuelle Arbeiten aus den Jahren 2025 und 2026 untersuchten, ob GLP-1-Rezeptoragonisten über ihre metabolischen Effekte hinaus auch systemische Entzündungsmarker beeinflussen und welche Bedeutung dies für immunemediated inflammatory diseases (immunvermittelte entzündliche Erkrankungen) haben könnte.(100,110–112) In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2026 wurden 33 Studien zu immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen eingeschlossen, überwiegend zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, ergänzt durch weitere immunvermittelte entzündliche Erkrankungen. Aufgrund ausgeprägter Heterogenität und möglicher Datenüberlappungen wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Insgesamt beschrieben mehrere Arbeiten günstigere krankheitsbezogene Endpunkte unter GLP-1RA (u. a. Hinweise auf geringeren Steroidgebrauch sowie teils günstigere klinische Outcomes wie Hospitalisationen, Komplikationen, Operationen oder Mortalität), wobei die Ergebnisse je nach Erkrankung und Studie variierten und die Datenlage für viele immunvermittelte entzündliche Erkrankungen begrenzt blieb. Für Psoriasis wurden vergleichsweise konsistentere Verbesserungen krankheitsaktivitätsbezogener Parameter berichtet. Gleichzeitig zeigten mehrere Studien metabolische Vorteile, insgesamt ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Exazerbation, während gastrointestinale Nebenwirkungen häufiger beschrieben wurden und überwiegend nicht schwerwiegend waren. (110)

Ergänzend quantifizierten drei Metaanalysen randomisierter Studien bei Typ-2-Diabetes die Effekte auf zirkulierende Entzündungsmarker. (100,111,112) Ren et al. (52 RCTs, 4734 Teilnehmende) berichteten signifikante Reduktionen von CRP, TNF- α , IL-6 und IL-1 β sowie eine Abnahme von Leptin und einen Anstieg von Adiponectin bei teils deutlicher Heterogenität. (100) Die Metaanalyse in *Frontiers in Endocrinology* (40 RCTs, 6029 Teilnehmende) zeigte ebenfalls eine Reduktion zentraler Entzündungsmarker, besonders für CRP im Vergleich gegenüber Placebo und anderen oralen Antidiabetika. TNF- α nahm gegenüber Placebo ab, während IL-6 je nach Vergleichstherapie variierte. (112) In *PeerJ* (25 Studien, 1878 Teilnehmende) wurden CRP und TNF- α ebenfalls signifikant reduziert, IL-6 jedoch insgesamt nicht signifikant verändert. (111)

Insgesamt weisen die zusammengefassten Daten darauf hin, dass GLP-1-Rezeptoragonisten in randomisierten Studien bei Typ-2-Diabetes mit einer Reduktion wichtiger systemischer Entzündungsmarker, insbesondere CRP und teilweise TNF- α , assoziiert sind. Für immunvermittelte entzündliche Erkrankungen ergeben sich aus der aktuellen Literatur vor allem Hinweise aus heterogenen, überwiegend beobachtenden Studien, sodass die klinische Relevanz dieser Effekte je nach Erkrankung derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Zukünftige, methodisch hochwertige und krankheitsspezifische Studien sind notwendig, um zu prüfen, ob die beobachteten antiinflammatorischen Effekte bei immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen auch mit verlässlichen klinischen Verbesserungen einhergehen. (100,110–112)

6.2.7. Obstruktive Schlafapnoe und Blutdruck

Eine im Juli 2024 publizierte Metaanalyse untersuchte den Effekt von GLP-1-Rezeptoragonisten bei Personen mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) anhand kontrollierter Studien. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) definiert, der angibt, wie viele Apnoen und Hypopnoen pro Stunde auftreten. Zusätzlich wurden Gewichtsparmeter (Gewicht, BMI) sowie

Blutdruckveränderungen (systolisch/diastolisch) ausgewertet. Insgesamt gingen sechs Studien mit 1067 Teilnehmenden in die Analyse ein.

In der gepoolten Auswertung zeigte sich unter GLP-1-Rezeptoragonisten eine statistisch signifikante Abnahme der OSA-Schwere mit einer mittleren Reduktion des AHI um $-9,48$ Ereignisse/Stunde, bei gleichzeitig ausgeprägter Heterogenität. Parallel wurden eine Gewichtsabnahme von $-10,99$ kg und eine Reduktion des BMI um $-1,60$ kg/m² beobachtet. Subgruppenanalysen deuteten auf Unterschiede nach Substanz und Population hin: Tirzepatid war mit einer stärkeren AHI-Reduktion assoziiert als Liraglutid ($-21,86$ vs. $-5,10$ Ereignisse/Stunde), und bei adipösen Personen fiel der Effekt ausgeprägter aus als bei nicht-adipösen.

Bezüglich des Blutdrucks nahm der systolische Blutdruck im Mittel um $-4,81$ mmHg ab, während der diastolische Blutdruck nur minimal verändert war(113). Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2024 untersuchte Blutdruckeffekte von GLP-1-Rezeptoragonisten nochmal genauer, wobei als primärer Endpunkt die mittlere Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruck definiert war. In dieser Analyse wurden 63 Studien mit insgesamt 53.072 Teilnehmenden eingeschlossen. Dabei reduzierte die GLP-1-Therapie den systolischen Blutdruck um 1,46 bis 3,40 mmHg, während die Veränderung des diastolischen Blutdrucks minimal bis nicht vorhanden war. Die geringe systolische Blutdrucksenkung wurde mit Gewichts-/BMI-Reduktion und verbesserter glykämischer Kontrolle in Verbindung gebracht, was dafürspricht, dass blutdrucksenkende Effekte eher indirekt vermittelt sind und wahrscheinlich nicht die Hauptursache klinischer Vorteile darstellen(114).

In der Gesamtschau weisen die Ergebnisse auf einen potenziellen Nutzen von GLP-1-Rezeptoragonisten bei OSA hin, insbesondere hinsichtlich einer Reduktion des AHI(113). Gleichzeitig erscheinen die Blutdruckeffekte insgesamt eher klein und überwiegend auf den systolischen Blutdruck begrenzt. Weitere methodisch robuste randomisierte Studien sind erforderlich, um den klinischen Stellenwert bei

OSA, den Einfluss begleitender Therapien sowie die Bedeutung indirekter metabolischer Effekte auf den Blutdruck verlässlich einzuordnen(113,114).

6.2.8. Eventuelle weitere zusätzliche Einsatzgebiete und Forschungsbedarf

Weitere potenzielle Einsatzgebiete von GLP-1-Rezeptoragonisten betreffen auch psychische und verhaltensbezogene Outcomes. Es ist plausibel, dass eine verbesserte kardiometabolische Situation sowie eine reduzierte systemische Entzündungsaktivität depressive Symptome günstig beeinflussen können. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2025 berichtet entsprechend eines statistisch signifikanten, insgesamt jedoch kleinen Effektes auf depressive Symptomatik, der auch als indirekte Folge geringerer körperlicher Belastung, eines verbesserten allgemeinen Wohlbefindens oder einer begleitenden Gewichtsabnahme interpretiert werden kann(115).

Gleichzeitig deuten Daten zur Binge-Eating-Störung darauf hin, dass GLP-1-Agonisten neben körperbezogenen Parametern auch essverhaltensbezogene Skalen verbessern können. Dies ist mit der Hypothese vereinbar, dass GLP-1-RA über eine zentralnervöse Modulation von Appetit- und Belohnungssystemen nicht nur die Sättigung fördern, sondern auch impulsives bzw. hedonisches Essverhalten beeinflussen(116).

Auch beim Typ-1-Diabetes zeigen GLP-1-RA als Add-on zur Insulintherapie vor allem metabolische Zusatznutzen: eine moderate HbA1c-Senkung, Gewichtsreduktion und einen geringeren Insulinbedarf, ohne klaren Hinweis auf eine Zunahme schwerer Hypoglykämien. Gleichzeitig findet sich kein Beleg dafür, dass der progressive Verlust der C-Peptid-Sekretion verhindert wird. Insgesamt spricht dies mechanistisch eher für Effekte über gesteigerte Sättigung, verzögerte Magenentleerung und eine Reduktion des Insulinbedarfs als für eine krankheitsmodifizierende β -Zell-Erhaltung(117).

Im neurologischen Bereich zeigt eine Metaanalyse zum nicht-diabetischen ischämischen Schlaganfall eine deutliche Diskrepanz zwischen präklinischer und klinischer Evidenz: Während in Tiermodellen konsistent neuroprotektive Effekte beschrieben werden, zeigen klinische Studien bei Menschen ohne Diabetes bislang keinen eindeutigen Nutzen hinsichtlich Schlaganfallinzidenz oder neurologischer Erholung. Als potenzielle Mechanismen werden antiinflammatorische Effekte, eine Reduktion oxidativen Stresses und günstigere zelluläre Stressantworten diskutiert. Unterschiede im Therapietiming, in der Dosierung, in den untersuchten Schlaganfallsubtypen sowie eine begrenzte Sensitivität klinischer Endpunkte könnten jedoch erklären, weshalb biologische Effekte nicht zuverlässig in klinische Verbesserungen übersetzt werden(118).

7. Diskussion

In dieser Diplomarbeit wurden das Potential und die Risiken von GLP-1-basierten Therapien im Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes und Adipositas dargestellt und beschrieben. Da diese Behandlungsansätze sowohl eine verbesserte Blutzuckereinstellung als auch eine Reduktion des Körpergewichts ermöglichen können(53), heben sie sich von vielen älteren Therapieoptionen ab, bei denen zwar der Blutzucker gesenkt wird, das Gewicht jedoch häufig unverändert bleibt oder sogar ansteigt(37). Besonders bei Patient*innen, bei denen Übergewicht bzw. Adipositas ein wesentlicher Teil des Krankheitsbildes ist, kann das den Behandlungserfolg spürbar erhöhen.

Für viele Betroffene ist die Gewichtsabnahme ein entscheidender Faktor, weil sie auch weitere Risikofaktoren positiv beeinflussen kann (siehe Kapitel 6.). In der Umsetzung bedeutet das aber auch, dass die Therapie gut begleitet werden muss. Der Erfolg hängt stark davon ab, ob die Behandlung langfristig durchgeführt wird und ob sie im Alltag gut vertragen wird. Zudem sollte die medikamentöse Therapie

nicht isoliert gesehen werden, sondern als Teil eines Gesamtkonzepts (Ernährung, Bewegung, Lebensstil und, je nach Situation, weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse Maßnahmen)(4).

Auf der anderen Seite spielen Nebenwirkungen und Sicherheitsaspekte eine große Rolle. Die häufigsten Probleme sind gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall, vor allem zu Beginn oder beim Steigern der Dosis (siehe Kapitel 4.). Diese Nebenwirkungen sind meist nicht gefährlich, können aber dazu führen, dass Patient*innen die Therapie abbrechen oder unregelmäßig anwenden. Daraus folgt für die Praxis, dass eine verständliche Aufklärung und ein strukturiertes Vorgehen bei der Dosiserhöhung besonders wichtig sind. Ein langsames Aufdosieren, praktische Tipps für den Alltag und ein früher Ansprechpartner bei Problemen können helfen, die Verträglichkeit zu verbessern und Therapieabbrüche zu vermeiden.

Bei der Bewertung möglicher Risiken ist außerdem zu berücksichtigen, dass nicht alle Sicherheitsfragen endgültig beantwortet sind (siehe Kapitel 5.). Gerade bei seltenen Ereignissen oder möglichen Langzeitrisiken ist die Datenlage teilweise eingeschränkt, weil dafür sehr große Studien und lange Beobachtungszeiträume notwendig sind. Deshalb bleibt die laufende Überwachung wichtig, und neue Erkenntnisse müssen regelmäßig in die klinische Entscheidung einfließen.

Beim Potenzial der Therapieoptionen wird deutlich, dass sich das Feld aktuell stark weiterentwickelt (siehe Kapitel 6.). Neben neuen Darreichungsformen und Wirkstoffen rücken vor allem Multiagonisten in den Fokus. Während GLP-1-Rezeptoragonisten „nur“ einen Zielrezeptor ansprechen, kombinieren Multiagonisten mehrere Wirkprinzipien (z. B. GLP-1/GIP oder weitere Kombinationen). Das Ziel ist, eine noch stärkere Wirkung auf Gewicht, Blutzucker und Stoffwechsel zu erreichen(80).

Auch die intensivere Forschung zu zusätzlichen Indikationen für GLP-1-Rezeptoragonisten ist sinnvoll, weil diese Wirkstoffe potenziell mehrere

Krankheitsprozesse gleichzeitig beeinflussen könnten (siehe Kapitel 6.). Damit könnten sie auch für Erkrankungen mit hohem ungedecktem Bedarf relevant werden, z. B. bei MASH, bei CKD- bzw. kardiovaskulären Hochrisikogruppen, bei neurodegenerativen Erkrankungen oder auch bei bestimmten Verhaltens- und Essstörungen (siehe Kapitel 6.2.). Gleichzeitig bestehen hier derzeit noch wesentliche Evidenzlücken. Viele Hinweise stammen aus heterogenen Studien oder aus Beobachtungsdaten, und es ist oft unklar, ob die Effekte tatsächlich direkt durch die Wirkstoffe entstehen oder vor allem indirekt über Gewichts- und Stoffwechselverbesserungen erklärt werden können. Weitere Forschung ist daher notwendig, um geeignete Zielgruppen klarer zu identifizieren, klinisch relevante Endpunkte zuverlässig zu prüfen, die Langzeitsicherheit sowie das Nutzen-Risiko-Profil in neuen Patient*innenkollektiven zu bewerten und daraus optimale Therapiestrategien abzuleiten. Langfristig könnte das zu einer präziseren und stärker risikoadaptierten Anwendung führen und, falls sich der Nutzen bestätigt, Krankheitslast und Folgekomplikationen in mehreren Bereichen gleichzeitig reduzieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen: GLP-1-basierte Therapien haben das Behandlungsspektrum bei Typ-2-Diabetes und Adipositas deutlich erweitert und bieten einen gut nachvollziehbaren Nutzen, besonders dann, wenn Gewichtsreduktion und metabolische Verbesserung gemeinsam erreicht werden sollen(51). Damit dieser Nutzen in der Praxis ankommt, sind passende Patient*innenselektion, realistische Zielsetzungen, gutes Nebenwirkungsmanagement und regelmäßige Verlaufskontrollen entscheidend. Gleichzeitig bleibt weiterer Forschungsbedarf, vor allem zu seltenen und langfristigen Risiken sowie zur optimalen Rolle von Multiagonisten und möglichen neuen Indikationen im Vergleich zu etablierten Wirkstoffen.

Material und Methoden

Diese Diplomarbeit basiert auf einer umfassenden, systematischen Literaturrecherche mit besonderem Fokus auf der Aktualität der verwendeten Evidenz. Der Schwerpunkt der Recherche lag auf der wissenschaftlichen Datenbank PubMed. Ergänzend wurden Fachzeitschriften und Fachbücher herangezogen, um die theoretischen Grundlagen sowie klinische und pharmakologische Hintergründe fundiert darzustellen. Zur Erweiterung und Absicherung der Recherche wurden außerdem Google Scholar sowie das Studienregister ClinicalTrials.gov genutzt.

Für die strukturierte Literatursuche wurden zentrale Suchbegriffe wie „GLP-1“, „Glucagon-like peptide 1“, „GLP-1 receptor agonist“ sowie „Glucagon-like peptide 1 receptor agonists“ verwendet. Die Auswahl der eingeschlossenen Literatur erfolgte anhand der inhaltlichen Relevanz für die Fragestellung sowie unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Qualität der Publikationen.

Zur Erhebung und Darstellung arzneimittelbezogener Informationen, insbesondere zu zugelassenen Präparaten, Indikationen sowie Sicherheits- und Risikoprofilen, wurden zusätzlich aktuelle Dokumente der European Medicines Agency (EMA) ausgewertet. Für epidemiologische Kennzahlen und aktuelle Prävalenzen in Bezug auf Diabetes und Adipositas wurden Daten von der Statistik Austria sowie der World Health Organization (WHO) herangezogen.

Alle in dieser Arbeit berücksichtigten Metaanalysen stammen aus dem Zeitraum Januar 2024 bis Februar 2026, um eine möglichst aktuelle und evidenzbasierte Beurteilung der Datenlage sicherzustellen.

Literaturverzeichnis

1. Organization WH. Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 266 S.
2. Klimont J. Österreichische Gesundheitsbefragung 2019.
3. Österreichische Gesundheitsbefragung 2014. 2014.
4. Brix JM. Konsensuspapier der Österreichischen Adipositasgesellschaft (ÖAG). Wien Klin Wochenschr. August 2025;137(S5):167–217. doi:10.1007/s00508-025-02568-w
5. Arastéh K, Herausgeber. Innere Medizin. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2024. 1 S. (Duale Reihe). doi:10.1055/b000000592
6. Reitzinger S, Czypionka T. Low-, moderate-, and high-risk obesity in association with cost drivers, costs over the lifecycle, and life expectancy. BMC Public Health. 31. Juli 2024;24(1):2069. doi:10.1186/s12889-024-19574-8
7. Ren X, Hua H, Wu Y, Zhang W, Long X, Bai Y, u. a. Efficacy and safety of GLP-1 agonists in the treatment of T2DM: A systematic review and network meta-analysis. Sci Rep. 6. Juli 2025;15(1):24103. doi:10.1038/s41598-025-09807-0
8. Wong HJ, Sim B, Teo YH, Teo YN, Chan MY, Yeo LLL, u. a. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists on Weight Loss, BMI, and Waist Circumference for Patients With Obesity or Overweight: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 47 Randomized Controlled Trials. Diabetes Care. 1. Februar 2025;48(2):292–300. doi:10.2337/dc24-1678
9. Badve SV, Bilal A, Lee MMY, Sattar N, Gerstein HC, Ruff CT, u. a. Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular disease outcomes: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. Januar 2025;13(1):15–28. doi:10.1016/S2213-8587(24)00271-7
10. Wirth A, Hauner H, Herausgeber. Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [zitiert 5. November 2025]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-22855-1> doi:10.1007/978-3-642-22855-1
11. World Health Organisation. Obesity and overweight [Internet]. Mai 2025. Report No. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
12. Hauner H, Moss A, Berg A, Bischoff SC, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, u. a. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“: der Deutschen Adipositas-Gesellschaft e.V.; der Deutschen

- Diabetes Gesellschaft; der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V.; der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. Version 2.0 (April 2014); AWMF-Register Nr. 050-001. Adipositas - Ursachen Folgeerkrankungen Ther. 2014;08(04):179–221. doi:10.1055/s-0037-1618857
13. Berrington De Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, u. a. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *N Engl J Med.* 2. Dezember 2010;363(23):2211–9. doi:10.1056/NEJMoa1000367
 14. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M, u. a. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med.* 15. Oktober 2020;383(16):1535–43. doi:10.1056/NEJMoa2002449
 15. European Medical Agency. Imcivree : EPAR - Product information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_en.pdf
 16. European Medical Agency. Mounjaro : EPAR - Product Information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_en.pdf
 17. European Medical Agency. Mysimba : EPAR - Product Information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_en.pdf
 18. European Medical Agency. Xenical : EPAR - Product Information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information_en.pdf
 19. European Medical Agency. Saxenda : EPAR - Product Information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_en.pdf
 20. European Medical Agency. Wegovy : EPAR - Product Information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf
 21. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, u. a. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts.* 2019;12(1):40–66. doi:10.1159/000496183
 22. Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, u. a. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery

- Medical Management. *Obes Facts*. 2017;10(6):597–632.
doi:10.1159/000481825
23. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. Januar 2023;135(S1):7–17. doi:10.1007/s00508-022-02122-y
 24. Mayerhofer A. Österreichischer Gesundheitsbericht 2022.
 25. World Health Organisation. Diabetes [Internet]. WHO; November 2024. Report No. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
 26. Hien P, Böhm B, Böhm B, Claudi-Böhm S, Krämer C, Kohlhas K. Diabetes-Handbuch [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [zitiert 5. November 2025]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-34944-7> doi:10.1007/978-3-642-34944-7
 27. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 26. September 2022;43(5):763–93. doi:10.1210/endrev/bnac003
 28. OEDG-Leitlinien-2023.
 29. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes: The HAPO Study Cooperative Research Group. *Obstet Gynecol Surv*. Oktober 2008;63(10):615–6. doi:10.1097/OGX.0b013e318187b7a2
 30. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Herausgeber. *Duale Reihe Physiologie*. 4., unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2021. 1 S.
 31. Arastéh K, Herausgeber. *Innere Medizin*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2024. 1 S. (Duale Reihe). doi:10.1055/b000000592
 32. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 1. Januar 2022;45(Supplement_1):S83–96. doi:10.2337/dc22-S006
 33. OEDG-Leitlinien-2023-Kurzversion.
 34. Wehling M, Busch E, Diener HC, Dippel E, Ebert U, Herausgeber. *Klinische Pharmakologie*. 2., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2011. 1 S.
 35. Wettergren A, Holst JJ. Biological Effects and Metabolic Rates of Glucagonlike Peptide-1 7-36 Amide and Glucagonlike Peptide-1 7-37 in Healthy Subjects Are Indistinguishable.

36. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*. November 2006;368(9548):1696–705. doi:10.1016/S0140-6736(06)69705-5
37. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H, Herausgeber. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016. 1 S. (Duale Reihe).
38. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 15. Mai 2016;310(10):R885–95. doi:10.1152/ajpregu.00520.2015
39. Vilsbøll T, Agersø H, Krarup T, Holst JJ. Similar Elimination Rates of Glucagon-Like Peptide-1 in Obese Type 2 Diabetic Patients and Healthy Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. Januar 2003;88(1):220–4. doi:10.1210/jc.2002-021053
40. Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int*. September 2019;128:94–105. doi:10.1016/j.neuint.2019.04.010 PubMed PMID: 31002893; PubMed Central PMCID: PMC7081944.
41. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol*. 2024;15:1431292. doi:10.3389/fendo.2024.1431292 PubMed PMID: 39114288; PubMed Central PMCID: PMC11304055.
42. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem*. April 1992;267(11):7402–5. doi:10.1016/S0021-9258(18)42531-8
43. European Medical Agency. Ozempic : EPAR - Product information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf
44. European Medical Agency. Rybelsus : EPAR - Product information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_en.pdf
45. European Medical Agency. Trulicity : EPAR - Product information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_en.pdf

46. European Medical Agency. Victoza : EPAR - Product Information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_en.pdf
47. European Medical Agency. Byetta : EPAR - Product Information [Internet]. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byetta-epar-product-information_en.pdf
48. European Medical Agency. Bydureon : EPAR - Product Information [Internet]. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bydureon-epar-product-information_en.pdf
49. European Medical Agency. Mounjaro : EPAR - Product Information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_en.pdf
50. European Medical Agency. Xultophy: EPAR - Product Information [Internet]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xultophy-epar-product-information_en.pdf
51. European Medical Agency. Suliqua: EPAR - Product Information [Internet]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suliqua-epar-product-information_en.pdf
52. European Medical Agency. Kyinsu: EPAR - Product Information [Internet]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyinsu-epar-product-information_en.pdf
53. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY, u. a. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 29. Januar 2024;384:e076410. doi:10.1136/bmj-2023-076410
54. Katz G. Efficacy, Safety, and Future of GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. Mai 2025;57(05):326–37. doi:10.1055/a-2569-7315
55. European Medical Agency. Wegovy : EPAR - Product Information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf
56. European Medical Agency. Saxenda : EPAR - Product Information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_en.pdf
57. Karakasis P, Patoulis D, Fragakis N, Mantzoros CS. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition:

- Systematic review and network meta-analysis. *Metabolism*. März 2025;164:156113. doi:10.1016/j.metabol.2024.156113
58. Pan X, Tan B, Chin YH, Lee ECZ, Kong G, Chong B, u. a. Efficacy and safety of tirzepatide, GLP-1 receptor agonists, and other weight loss drugs in overweight and obesity: a network meta-analysis. *Obesity*. Mai 2024;32(5):840–56. doi:10.1002/oby.24002
59. European Medical Agency. Ozempic : EPAR - Product information [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf
60. European Medical Agency. Lyxumia : EPAR - Product Information [Internet]. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information_en.pdf
61. European Medical Agency. Trulicity : EPAR - Risk-management-plan summary [Internet]. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/trulicity-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
62. European Medical Agency. Wegovy : EPAR - Risk management plan summary [Internet]. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/wegovy-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
63. European Medical Agency. Ozempic : EPAR - Risk management plan summary [Internet]. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ozempic-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
64. European Medical Agency. Rybelsus : EPAR - Risk management plan [Internet]. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rybelsus-epar-risk-management-plan_en.pdf
65. European Medical Agency. Byetta : EPAR - Risk-management-plan summary [Internet]. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/byetta-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
66. European Medical Agency. Bydureon : EPAR - Risk management plan summary [Internet]. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/bydureon-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
67. European Medical Agency. Mounjaro : EPAR - Risk Management Plan [Internet]. 2024. Verfügbar unter:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/mounjaro-epar-risk-management-plan_en.pdf
68. European Medical Agency. Saxenda : EPAR - Risk management plan [Internet]. 2025. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/saxenda-epar-risk-management-plan_en.pdf
69. European Medical Agency. Victoza : EPAR - Risk-management-plan summary [Internet]. 2019. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/victoza-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
70. European Medical Agency. Lyxumia : EPAR - Risk-management-plan summary [Internet]. 2021. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/lyxumia-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
71. Chiu WY, Shih SR, Tseng CH. A Review on the Association between Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Thyroid Cancer. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:1–7. doi:10.1155/2012/924168
72. Hale PM, Ali AK, Buse JB, McCullen MK, Ross DS, Sabol ME, u. a. Medullary Thyroid Carcinoma Surveillance Study: A Case-Series Registry. *Thyroid.* 1. Oktober 2020;30(10):1397–8. doi:10.1089/thy.2019.0591
73. Novo Nordisk Inc., AstraZeneca AB. Medullary Thyroid Carcinoma Surveillance Study: a Case-Series Registry, Protocol Amendment 8, version 9.0. 10. Februar 2023.
74. Amy G. Egan, M.D., M.P.H., Eberhard Blind, M.D., Ph.D., Kristina Dunder, M.D., Pieter A. de Graeff, M.D., B. Timothy Hummer, Ph.D., Todd Bourcier, Ph.D., and Curtis Rosebraugh, M.D., M.P.H. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med.* 27. Februar 2014;370(9):792–4. doi:10.1056/NEJMp1400601
75. Dankner R, Murad H, Agay N, Olmer L, Freedman LS. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Pancreatic Cancer Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2. Januar 2024;7(1):e2350408. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.50408 PubMed PMID: 38175642; PubMed Central PMCID: PMC10767614.
76. AstraZeneca. A Pan-European Post-Authorisation Safety Study: Risk of Pancreatic Cancer Among Type 2 Diabetes Patients Who Initiated Exenatide as Compared With Those Who Initiated Other Non-Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists Based Glucose Lowering Drugs (EXCEED) [Internet]. 2025 [zitiert 19. Dezember 2025]. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05663515?rank=1>

77. Anton Pottegård. NN9535-4447 Epidemiological assessment of the risk for pancreatic cancer associated with the use of semaglutide in patients with type 2 diabetes- A cohort study based on Nordic registry data [Internet]. 2025. Verfügbar unter: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3397/administrative-details>
78. Drucker D. Q&A with Daniel Drucker. *Med*. September 2024;5(9):1031–4. doi:10.1016/j.medj.2024.07.011
79. Nauck MA, Tuttle KR, Tschöp MH, Blüher M. Glucagon-like receptor agonists and next-generation incretin-based medications: metabolic, cardiovascular, and renal benefits. *The Lancet*. Januar 2026;S0140673625021051. doi:10.1016/S0140-6736(25)02105-1
80. Hasib A. Multiagonist Unimolecular Peptides for Obesity and Type 2 Diabetes: Current Advances and Future Directions. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. Januar 2020;13:117955142090584. doi:10.1177/1179551420905844
81. Bhat VK, Kerr BD, Vasu S, Flatt PR, Gault VA. A DPP-IV-resistant triple-acting agonist of GIP, GLP-1 and glucagon receptors with potent glucose-lowering and insulinotropic actions in high-fat-fed mice. *Diabetologia*. Juni 2013;56(6):1417–24. doi:10.1007/s00125-013-2892-2
82. Xie Z, Zheng G, Liang Z, Li M, Deng W, Cao W. Seven glucagon-like peptide-1 receptor agonists and polyagonists for weight loss in patients with obesity or overweight: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. Dezember 2024;161:156038. doi:10.1016/j.metabol.2024.156038
83. Nakatsuma A, Kiriya Y, Kino K, Ninomiya M. Diabetes drugs that protect pancreatic β cells. *Integr Mol Med*. 2016;3(1). doi:10.15761/IMM.1000189
84. Coskun T, Wu Q, Schloot NC, Haupt A, Milicevic Z, Khouli C, u. a. Effects of retatrutide on body composition in people with type 2 diabetes: a substudy of a phase 2, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. August 2025;13(8):674–84. doi:10.1016/S2213-8587(25)00092-0
85. Yan K, Yu H, Blaise B. Beyond GLP-1: efficacy and safety of dual and triple incretin agonists in personalized type 2 diabetes care—a systematic review and network meta-analysis. *Acta Diabetol*. 5. Juni 2025;62(9):1359–70. doi:10.1007/s00592-025-02534-y
86. Romero-Gómez M, Lawitz E, Shankar RR, Chaudhri E, Liu J, Lam RLH, u. a. A phase IIa active-comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinopegdutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. Oktober 2023;79(4):888–97. doi:10.1016/j.jhep.2023.05.013

87. Horn DB, Ryan DH, Kis SG, Alves B, Mu Y, Kim SG, u. a. Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist, for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (ATTAIN-2): a phase 3, double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *The Lancet*. Dezember 2025;406(10522):2927–44. doi:10.1016/S0140-6736(25)02165-8
88. Dehestani B, Stratford NR, Roux CWL. Amylin as a Future Obesity Treatment. *J Obes Metab Syndr*. 30. Dezember 2021;30(4):320–5. doi:10.7570/jomes21071
89. Boyle CN, Lutz TA, Le Foll C. Amylin – Its role in the homeostatic and hedonic control of eating and recent developments of amylin analogs to treat obesity. *Mol Metab*. Februar 2018;8:203–10. doi:10.1016/j.molmet.2017.11.009
90. Dutta D, Nagendra L, Harish B, Sharma M, Joshi A, Hathur B, u. a. Efficacy and Safety of Cagrilintide Alone and in Combination with Semaglutide (Cagrisema) as Anti-Obesity Medications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Endocrinol Metab*. September 2024;28(5):436–44. doi:10.4103/ijem.ijem_45_24
91. Wang Y. Efficacy of GLP-1-based Therapies on Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease and Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis.
92. Li M, Hu J, Han Chin Y, Chew HSJ, Wang W. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists and dual agonists in the treatment of patients with metabolic dysfunction associated steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 8. Oktober 2025;16:1681965. doi:10.3389/fendo.2025.1681965
93. Siranart N, Thompson CC, Jirapinyo P. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on histologic MASH: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Commun*. Februar 2026;10(2). doi:10.1097/HC9.0000000000000871
94. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP summary of positive opinion for Kayshild [Internet]. 2026. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-kayshild_en.pdf
95. Shabil M, Khatib MN, Ballal S, Bansal P, Tomar BS, Ashraf A, u. a. Risk of Hepatocellular Carcinoma with Glucagon-like Peptide-1 receptor agonist treatment in patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 18. November 2024;24(1):246. doi:10.1186/s12902-024-01775-2
96. Chen JY, Hsu TW, Liu JH, Pan HC, Lai CF, Yang SY, u. a. Kidney and Cardiovascular Outcomes Among Patients With CKD Receiving GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized

Trials. Am J Kidney Dis. Mai 2025;85(5):555-569.e1.
doi:10.1053/j.ajkd.2024.11.013

97. Neuen BL, Fletcher RA, Heath L, Perkovic A, Vaduganathan M, Badve SV, u. a. Cardiovascular, Kidney, and Safety Outcomes With GLP-1 Receptor Agonists Alone and in Combination With SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 26. November 2024;150(22):1781–90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071689
98. Fishkin A, Rozenberg A, Schechter M, Sehtman-Shachar DR, Aharon-Hananel G, Leibowitz G, u. a. Kidney Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Versus Other Glucose-Lowering Agents in People With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Data. *Diabetes Metab Res Rev*. Juli 2025;41(5):e70066. doi:10.1002/dmrr.70066
99. Singh S, Garg A, Tantry US, Bliden K, Gurbel PA, Gulati M. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular events in overweight or obese non-diabetic patients. *Curr Probl Cardiol*. März 2024;49(3):102403. doi:10.1016/j.cpcardiol.2024.102403
100. Ren Y, Chen Y, Zheng W, Kong W, Liao Y, Zhang J, u. a. The effect of GLP-1 receptor agonists on circulating inflammatory markers in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. Juli 2025;27(7):3607–26. doi:10.1111/dom.16366
101. Kalayci A. Clinical features modifying the cardiovascular benefits of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaf037>
102. Albuquerque MBD, Nunes LEDB, Oliveira Maldonado JVD, Melo Ferreira DG, Margato MM, Rabelo LV, u. a. GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease: An updated meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. Januar 2025;130:107220. doi:10.1016/j.parkreldis.2024.107220
103. Messak M, Abdelmageed A, Senbel AA, Khattab YA, Mandour Y, Shaker O, u. a. Efficacy and safety of GLP-1 agonists in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. August 2025;398(8):9721–36. doi:10.1007/s00210-025-03932-3
104. Zhang Y, Wang C, Wang Y, Wang T. Clinical efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. September 2025;272(9):555. doi:10.1007/s00415-025-13301-y
105. Nogueira LOS, Mazetto RASV, Defante MLR, Antunes VLJ, Gonçalves OR, Corso AMS, u. a. Efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 agonists for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. April 2025;83(04):001–10. doi:10.1055/s-0045-1806824

106. Christopher G. Goetz Stanley Fahn Pablo Martinez-Martin Werner Poewe Cristina Sampaio Glenn T. Stebbins Matthew B. Stern Barbara C. Tilley Richard Dodel Bruno Dubois Robert Holloway Joseph Jankovic Jaime Kulisevsky Anthony E. Lang Andrew Lees Sue Leurgans Peter A. LeWitt David Nyenhuis C. Warren Olanow Olivier Rascol Anette Schrag Stephanie R. Shaftman Jeanne A. Teresi Jacobus J. van Hilten Nancy LaPelle. MDS-UPDRS - The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. International Parkinson and Movement Disorder Society.
107. O'Mara A, Mody BP, Mammi M, Simjian T, Ghattas K, Kaliki S, u. a. The effect of GLP-1 receptor agonists on cognition in nondiabetic patients with mild cognitive impairment or alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci.* Januar 2026;47(1):149. doi:10.1007/s10072-025-08602-z
108. Bi Z, Wang L, Wang W. Evaluating the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cognitive function in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med.* 19. April 2023;32(11):1223–31. doi:10.17219/acem/161734
109. Cummings JL, Atri A, Feldman HH, Hansson O, Sano M, Knop FK, u. a. evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 8. Januar 2025;17(1):14. doi:10.1186/s13195-024-01666-7 PubMed PMID: 39780249; PubMed Central PMCID: PMC11708093.
110. Birda CL, Ibrahim F, Chatterjee A, Jena A, Sharma V, Sebastian S. Impact of GLP-1 analogues on immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev.* Januar 2026;25(1):103936. doi:10.1016/j.autrev.2025.103936
111. Zhao F, Wang H, Li S, Yun H, Su W. The effects of GLP-1 receptor agonists on metabolic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 3. Februar 2026;14:e20710. doi:10.7717/peerj.20710
112. Alrasheed T, Mostafa MEA, Madkhali MA, Khairy HA. Inflammatory biomarker response to GLP-1 receptor agonists versus other glucose-lowering medications in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol.* 15. Januar 2026;16:1734549. doi:10.3389/fendo.2025.1734549
113. Li M, Lin H, Yang Q, Zhang X, Zhou Q, Shi J, u. a. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *SLEEP.* 11. April 2025;48(4):zsae280. doi:10.1093/sleep/zsae280
114. Rivera FB, Lumbang GNO, Gaid DRM, Cruz LLA, Magalong JV, Bantayan NRB, u. a. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists modestly reduced blood

pressure among patients with and without diabetes mellitus: A meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Obes Metab.* Juni 2024;26(6):2209–28. doi:10.1111/dom.15529

115. Chen X, Zhao P, Wang W, Guo L, Pan Q. The Antidepressant Effects of GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* Januar 2024;32(1):117–27. doi:10.1016/j.jagp.2023.08.010
116. Radkhah H, Rahimipour Anaraki S, Parhizkar Roudsari P, Arabzadeh Bahri R, Zooravar D, Asgarian S, u. a. The impact of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists in the treatment of eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes.* 1. Februar 2025;30(1):10. doi:10.1007/s40519-025-01720-9
117. Rebelos E, Anastasiou IA, Tentolouris N, Karagiannis T, Tsapas A, Ferrannini E, u. a. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Hormones.* Dezember 2025;24(4):1141–51. doi:10.1007/s42000-025-00704-9
118. Michaelsen MK, Drasbek KR, Valentin JB, Svart M, Larsen JB, Kruuse C, u. a. GLP-1 Receptor Agonists as Treatment of Nondiabetic Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* Februar 2026;57(2):415–37. doi:10.1161/STROKEAHA.125.053075

Zur sprachlichen Optimierung dieser Arbeit wurden KI- Programme verwendet.

A) DeepL-Write, Jarosław Kutylowski

<https://www.deepl.com/de/write>

C) ChatGPT, Sam Altman

<https://chat.openai.com>