

*Gewicht verlieren – Begleiterkrankungen verbessern*

# GLP-1-Agonisten in der Therapie der Adipositas

Unter einer Therapie mit GLP-1-Agonisten gelingt es vielen Patienten, signifikant an Gewicht zu verlieren. Viele Studien bestätigen nicht nur eine signifikante Gewichtsreduktion, sondern zeigen den positiven Einfluss auf metabolische Parameter, verschiedene Begleiterkrankungen und die allgemeine Gesundheit. Dr. Annic Baumgartner, Stv. Leitende Ärztin Endokrinologie, Kantonsspital Aarau, präsentiert die aktuellen Erkenntnisse und deren praktische Umsetzung in der ärztlichen Praxis.

**A**dipositas ist eine komplexe Erkrankung mit multifaktorieller Ursache und weitreichenden Folgen für die kardiometabole Gesundheit der Betroffenen. In der Schweiz sind 43% der erwachsenen Bevölkerung übergewichtig, von Adipositas betroffen sind 12% (1), siehe *Abbildung*.

Übergewicht und Adipositas entstehen in einem komplexen Zusammenspiel von (epi)genetischen, verhaltensbiologischen, hormonellen, psychologischen, kulturellen und sozioökonomischen Faktoren (2). Seltener entsteht eine Gewichtszunahme durch endokrine Primärerkrankungen, wie z.B. eine Hypothyreose oder ein Cushing-Syndrom. Monogene Ursachen (z.B. eine Leptin- oder eine Leptinrezeptor-Mutation) sind eine Rarität und fallen in der Regel bereits im Säuglingsalter auf. Medikamente wie Glukokortikoide, Antipsychotika oder Antidepressiva sind relativ häufige Kofaktoren einer ungünstigen Gewichtsentwicklung, seltener aber sind sie die alleinige Ursache.

Die Therapie muss der multifaktoriellen Genese Rechnung tragen und basiert weiterhin auf einer dauerhaften Verhaltensänderung. Hauptfokuse sind Ernährung, Bewegung und

Emotionsregulation. Die alleinige Fokussierung auf die Verhaltensänderung ist in ihrer Gesamtwirkung leider selten ausreichend oder nachhaltig genug (3).

Im Vergleich mit bariatrischen Verfahren, mit denen ein anhaltender Gewichtsverlust von 20–30% des Ausgangsgewichts erreicht werden kann, waren die Ergebnisse der pharmakologischen Therapie bis vor Kurzem deutlich unterlegen (4–6). Bisher kam keine Substanzklasse dem umfassenden kardiometabolen Effekt eines bariatrischen Eingriffs hinsichtlich dessen positiven Einflusses auf die Gesamt mortalität nahe (7).

Vor den Glucagon-like Peptide 1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) war in der Schweiz nur Orlistat (Xenical®) zugelassen. Die pharmakologische Maximalwirkung einer Gewichtsreduktion von 10% wurde jedoch aufgrund der eingeschränkten gastrointestinalen Toleranz selten erreicht, geschweige denn langfristig gehalten (8).

Die Einführung der GLP-1-RA zur Behandlung der Adipositas zeigt erstmals vielversprechende Ergebnisse im Hinblick auf die Gewichtsreduktion. Darüber hinaus hat diese Wirkstoffgruppe einen relevanten Einfluss auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, die Gesamt mortalität wie auch auf die Ausprägung metabolischer Folgeerkrankungen der Adipositas.

GLP-1-RA sind synthetische Peptide, die die Wirkung des körpereigenen GLP-1 nachahmen. GLP-1 gehört zu den Inkretinen und ist damit ein Hormon, das vor allem in den L-Zellen des Dünndarms gebildet wird. Seine Rezeptoren werden aber sehr breit in verschiedensten Organen und Geweben exprimiert, was eine Reihe von physiologischen Effekten auslöst (9–11). Die wichtigsten im Hinblick auf die Gewichtskontrolle sind:

- 1. zentral: Appetithemmung** – Verbesserung von Sättigung und Reduktion des Hungergefühls; zusätzlich verminderte emotionale Kopplung von Nahrungsmitteln im limbischen System, reduziertes Craving, verbesserte Kontrolle des Essverhaltens (12,13)
- 2. gastrointestinal: Verlangsamung der Magenentleerung** mit zentraler Rückkopplung und sekundär verstärkter und prolongierter Sättigung

## MERKPUNKTE

- Inkretin-Rezeptoragonisten ermöglichen erstmals eine markante Gewichtsreduktion von > 10% bei guter klinischer Toleranz und anhaltendem Erfolg unter Therapie.
- Der Effekt auf die Strukturen des limbischen Systems unterstützt den Therapieerfolg.
- Kardiometabolisch lassen sich unter Inkretin-Rezeptoragonisten relevante Verbesserungen erreichen und die Gesamt mortalität erstmals positiv beeinflussen.
- Aufgrund des zu erwartenden Gewichtsverlusts profitieren Patienten mit einem BMI zwischen 30 und ca. 35–38 kg/m<sup>2</sup> gesamthaft gesehen am meisten von der Therapie.
- Die bariatrische Chirurgie ist bei höherem BMI sowie im Hinblick auf die Nachhaltigkeit derzeit der Pharmakotherapie noch überlegen.

3. **metabolisch:** Stimulation der Insulinsekretion, Verbesserung der Betazellfunktion und Hemmung der Glucagonsekretion kumulierend in reduzierter Insulinresistenz

Die zentrale Wirkung der GLP-1-RA auf die emotionale Konnotation von Nahrungsmitteln und sogenannten «food noise» ist eine relevante und bisher nie pharmakologisch mitbeeinflusste Komponente, die sowohl das Ausmass der Gewichtsreduktion als auch die Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs massgeblich beeinflussen. Essstörungen wie emotionales (Über-)Essen und Binge-Eating haben eine hohe Prävalenz bei Adipositas. GLP-1-RA zeigen in ersten Studien dazu und auch in der Klinik erstaunliche Erfolge (14–16).

In der Schweiz für die Gewichtsreduktion zugelassene Inkretin-Rezeptoragonisten sind derzeit Semaglutid (Wegovy®; NovoNordisk) und Tirzepatid (Mounjaro®; Eli Lilly). Semaglutid ersetzt seit 2024 Liraglutid (Saxenda®; NovoNordisk). Tirzepatid ist ein sogenannter dualer Rezeptoragonist und wirkt sowohl am GLP-1-Rezeptor, als auch am GIP-Rezeptor (Glucose dependent insulinotropic polypeptide-Rezeptor). Die Wirkung am GIP-Rezeptor vermittelt eine zusätzliche Stimulation des Fettgewebes, die unter Semaglutid nicht beobachtet wird.

**Wirkung der Inkretin-Rezeptoragonisten auf Gewichtsentwicklung**

Die Wirkung von Semaglutid und Tirzepatid in Bezug auf die Gewichtsreduktion zeigen die nachfolgenden Grafiken. Bemerkenswert ist neben der durchschnittlichen Gewichtsreduktion, dass zunehmend mehr Patienten ein gutes Ansprechen zeigen. So erreichen knapp 75% der Patienten unter Semaglutid eine Gewichtsreduktion von  $\geq 10\%$  des Ausgangsgewichts. Bei Tirzepatid sind es sogar  $> 75\%$  der Patienten, die eine Gewichtsreduktion von  $\geq 15\%$  zeigen (10,11).

Um metabolische Folgen der Adipositas nachhaltig beeinflussen zu können, braucht es eine Gewichtsreduktion von 5–10%, für die Beeinflussung der Gesamtmortalität eine Gewichtsreduktion von mindestens 10%, was mit den neuen Substanzen erstmals verlässlich erreicht wird und für den grossen Nutzen dieser Moleküle steht (17).

**Einfluss der Inkretin-Rezeptoranaloga auf kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität**

Unter Semaglutid zeigte sich in einem Kollektiv von Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit sowohl eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse als auch der Gesamtmortalität um ca. 20% (18).

**Wirkung der Inkretin-Rezeptoranaloga auf metabolische Folgeerkrankungen der Adipositas Diabetes mellitus Typ 2**

In der Zulassungsstudie für Semaglutid (STEP-Studienprogramm) bei adipösen Patienten ohne fortgeschrittenen Diabetes mellitus zeigt sich eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub> um 0,45% (10). In einem Kollektiv von Diabetespatienten mit Überge-

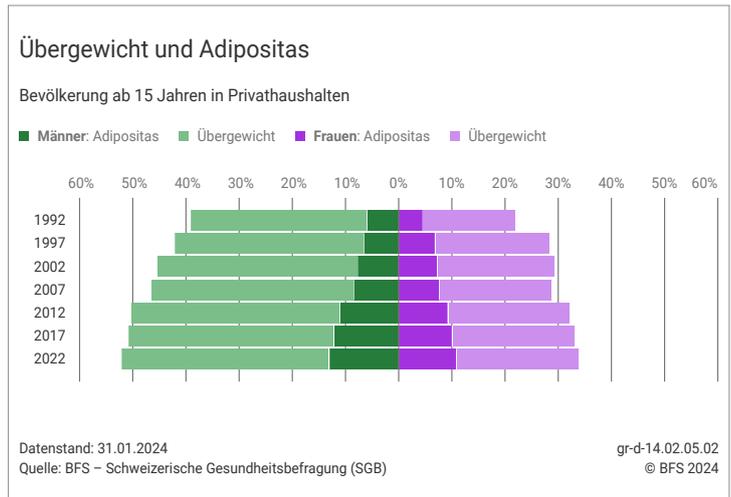


Abbildung: Übersicht der Gewichtsentwicklung in der Schweiz bis 2022. Bundesamt für Statistik BFS: Schweizerische Gesundheitsbefragung 2022 – Übergewicht und Adipositas. Stand 2024.

**Kriterien für die Kostenübernahme von Semaglutid für 3 Jahre gemäss SL\***

BMI  $> 28 \text{ kg/m}^2$  + nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie

oder

BMI  $> 35 \text{ kg/m}^2$

Tirzepatid ist nicht kassenpflichtig und muss in der Regel in Selbstzahlerleistung übernommen werden.

\* SL: Spezialitätenliste

wicht (SUSTAIN-Studienserie, SURPASS-Studienserie) ist der Effekt auf das HbA<sub>1c</sub> noch ausgeprägter und liegt im Bereich von  $-2\%$  (19).

**Hypertonie**

Eine Metaanalyse im «European Heart Journal» zeigte eine Reduktion des Blutdrucks um 5 mmHg unter Semaglutid. Zudem konnte bei 10% der Patienten eine Vereinfachung der antihypertensiven Medikation erfolgen (20). Tirzepatid zeigt vergleichbare Resultate (11,21).

**Herzinsuffizienz**

Bei Patienten mit Adipositas und Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) zeigt sich unter Semaglutid eine Reduktion der Hospitalisationen sowie eine deutliche Verbesserung mehrerer Faktoren der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit (22). Tirzepatid zeigt ebenfalls einen positiven Verlauf bei HFpEF (23).

**Metabolische Dysfunktions-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD)**

Die Ausprägung der Lebersteatose konnte durch Semaglutid deutlich reduziert werden (24). Ebenso zeigt sich ein Rückgang der hepatischen Inflammation wie auch eine Reduktion der Fibrosierung in der noch laufenden ESSENCE Studie (24).

**Limitationen und Nebenwirkungen**

Das Nebenwirkungsprofil der Inkretin-Rezeptoragonisten wird dominiert durch gastrointestinale Beschwerden wie Nausea und Vomitus, Obstipation und Diarrhö, wobei Nausea mit Abstand am häufigsten zum Absetzen führt. Zu berücksichtigen sind des Weiteren ein erhöhtes Risiko für Cholezystolithiasis und Pankreatitis (10).

In der Regel verbessert sich die Körperzusammensetzung durch die Therapie mit einem Inkretin-Rezeptoragonisten. 75–85% des Gewichtsverlusts ist in der Regel ein Verlust an Fettmasse, 15–25% aber betreffen die fettfreie Masse. Den grössten Anteil an fettfreier Masse haben Muskulatur und Knochen (25,26). Patienten, die unter Therapie sehr wenig Appetit haben oder unter ausgeprägter Nausea leiden, erreichen in der Regel keine ausreichende Proteinzufuhr mehr. Wenn zusätzlich keine dezidierte und ausreichende Stimulation der grossen Muskelgruppen durch Sport erfolgt, kann der Muskelverlust schnell bei 30% liegen. Entsprechend gilt es, Proteinzufuhr und sportliche Aktivität bei Risikopatienten strikt zu kontrollieren. Ebenso muss die Indikation für Inkretin-Rezeptoragonisten bei Patienten, die vor Therapie bereits ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Sarkopenie aufweisen, mit Vorsicht gestellt werden. Nutzen und Risiko müssen im Einzelfall gut abgewogen werden.

**Stellenwert der Inkretin-Rezeptoragonisten im klinischen Alltag**

Inkretin-Rezeptoragonisten ermöglichen erstmals eine markante Gewichtsreduktion von > 10% bei guter klinischer Toleranz und anhaltendem Erfolg unter Therapie. Der Effekt auf die Strukturen des limbischen Systems unterstützt den Therapieerfolg. Kardiometabolisch lassen sich unter Inkretin-Rezeptoragonisten relevante Verbesserungen erreichen und die Gesamtmortalität erstmals positiv beeinflussen. Aufgrund des zu erwartenden Gewichtsverlusts profitieren Patienten mit einem BMI zwischen 30 und ca. 35–38 kg/m<sup>2</sup> am meisten von der Therapie. Sie haben die grösste Chance auf eine Normalisierung des Gewichts und damit den maximalen kardiometabolen Benefit. Ebenso profitieren Patienten mit einem BMI > 50 kg/m<sup>2</sup> von einer Behandlung im Vorfeld eines bariatrischen Eingriffs zur Verbesserung des perioperativen Risikos sowie zur technischen Vereinfachung des Eingriffs. Die Patientengruppe mit einem BMI von 38–50 kg/m<sup>2</sup> erreicht in der Regel auch bei gutem Ansprechen keine Normalisierung des Gewichts. In dieser Gruppe gilt es, das Therapieziel klar zu definieren und die Wahrscheinlichkeit des Erreichens mit den Patienten offen zu diskutieren. Oft gilt es hier, eine konkretere Abwägung des Therapienutzens im Vergleich zu einem bariatrischen Eingriff zu machen.

Die Behandlung mit Semaglutid ist in der Schweiz drei Jahre kassenpflichtig möglich. Bei einem vorzeitigen Absetzen der Therapie (z.B. aufgrund Therapiemüdigkeit, subjektiv verfehltem Zielgewicht) wie auch beim Absetzen nach den drei Behandlungsjahren kommt es in der Regel zu einer erneuten Gewichtszunahme. Je nach Ausgangssituation, Lebensstiländerung, Ausmass der residuellen assoziierten Essverhaltensstörung fällt die Gewichtszunahme mehr oder weniger markant aus und ist praktisch ausschliesslich eine Zunahme an Fettmasse (27). Für die meisten Patienten mit gutem Ansprechen stellt sich damit die Frage nach einer Dauertherapie auf Selbstkostenbasis, um das Erreichte langfristig stabilisieren zu können. □

Korrespondenzadresse:

**Dr. med. Annic Baumgartner**

Stv. Leitende Ärztin

Co-Leiterin Kompetenzzentrum Ernährung, Essstörung und Adipositas (KEEA)

Medizinische Universitätsklinik und

Endokrinologie / Diabetes / Metabolismus

Kantonsspital Aarau

Tellstrasse H7, CH-5001 Aarau.

annic.baumgartner@ksa.ch

Referenzen:

1. Bundesamt für Statistik, Schweizerische Gesundheitsbefragung 2022 – Übergewicht und Adipositas. 2024.
2. Schwartz MW et al.: Obesity pathogenesis: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2017;38:267–96.
3. Shai I et al.: Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008;359:229–41.
4. Sjostrom L: Review of the key results from the Swedish Obese Subjects SOS trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013;273:219–34.
5. Sjostrom L et al.: Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357:741–52.
6. Adams TD et al.: Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N Engl J Med.* 2017;377:1143–55.
7. Carlsson LMS et al.: Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med.* 2020;383:1535–43.
8. Sjostrom L et al.: Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet.* 1998;352:167–72.
9. Zheng Z et al.: Glucagon-like peptide-1 receptor: Mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9:234.
10. Wilding JPH et al.: Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384:989–1002.
11. Jastreboff AM et al.: Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387:205–16.
12. Friedrichsen M et al.: The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Mar;23(3):754–762. doi: 10.1111/dom.14280. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33269530; PMCID: PMC789891413.
13. Blundell J et al.: Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep;19(9):1242–1251. doi: 10.1111/dom.12932. Epub 2017 May 5. PMID: 28266779; PMCID: PMC5573908.
14. Robert SA et al.: Improvement in binge eating in non-diabetic obese individuals after 3 months of treatment with liraglutide – a pilot study. *Obes Res Clin Pract.* 2015;9:301–4.
15. Nicolau J et al.: Short-term effects of semaglutide on emotional eating and other abnormal eating patterns among subjects living with obesity. *Physiol Behav.* 2022;257:113967.
16. Suzuki T et al.: Tirzepatide ameliorates eating behaviors regardless of prior exposure to glucagon-like peptide receptor agonists in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2024;38:108779.
17. Ryan DH et al.: Weight loss and improvement in comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and over. *Curr Obes Rep.* 2017;6:187–94.
18. Lincoff AM et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389:2221–32.
19. Frias JP et al.: Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385:503–15.

20. Kennedy C et al.: Semaglutide and blood pressure: An individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2024;45:4124–34.
21. Krumholz HM et al.: Tirzepatide and blood pressure reduction: Stratified analyses of the SURMOUNT-1 randomised controlled trial. *Heart.* 2024;110:1165–71.
22. Kosiborod MN et al.: Effects of semaglutide on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity: A prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. *Circulation.* 2024;149:204–16.
23. Packer M et al.: Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med.* 2025;392:427–37.
24. Newsome PN et al.: Semaglutide 2.4 mg in participants with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: Baseline characteristics and design of the phase 3 ESSENCE trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;60:1525–33.
25. Look M et al.: Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27:2720–9.
26. Rodriguez Jimenez B et al.: Transforming body composition with semaglutide in adults with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1386542.
27. Wilding JPH et al.: Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:1553–64.