

*Neue Mittel zur Gewichtsabnahme***«Wertvolle Therapien gegen gefährliche Volkskrankheiten»**

Adipositas hat nicht nur gesundheitliche Auswirkungen, sondern beeinflusst auch die Arbeitsfähigkeit und letztlich die Wirtschaftsleistung einer Bevölkerung. Deshalb sollte die Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten nicht nur als «Lifestyle»-Therapie angesehen werden, denn sie verringert nicht nur das Gewicht, sondern auch adipositasbedingte chronische Folgeerkrankungen, wie Prof. Dr. John Deanfield, Director of the National Institute of Cardiovascular Outcomes Research, University College London, am Prevention Summit, Bern, erklärte. Neue Entwicklungen sind in den nächsten Jahren einige zu erwarten.

**M**it dem medizinischen Fortschritt in der Therapie von nicht übertragbaren chronischen Erkrankungen ist die weltweite Lebenserwartung in den letzten 60 Jahren um 19 Jahre angestiegen. Dennoch liegt der Anteil derer, die in schlechter Gesundheit leben, unverändert bei 50%, wie Prof. Deanfield Daten vom McKinsey Institute zitierte. Die Lebenserwartung zu erhöhen nütze somit aus ökonomischer Perspektive wenig, wenn die Produktivität infolge schlechten Gesundheitszustands stagniere oder abnehme.

Zu den herkömmlichen chronischen Erkrankungen muss Adipositas als neue weltweite gesundheitliche Herausforderung und angesichts der Verbreitung als neue Pandemie angesehen werden. Zwischen 1990 und 2022 verdoppelte sich gemäss World Health Organization (WHO) der Anteil Erwachsener mit Adipositas, und jener der 5–19-Jährigen vervierfachte sich (1). 80% der adipositasbedingten Todesfälle sind auf Typ-2-Diabetes, koronare Herzkrankheiten und Hirnschläge zurückzuführen (2). Das bedeutet, dass bis in zehn Jahren durch Adipositas nicht nur die Lebenserwartung, sondern auch die Wirtschaftsleistung sinken wird, dies bei steigenden Kosten zur Behandlung der adipositasbedingten Komorbiditäten (3), wie Prof. Deanfield erklärte. Beunruhigende Daten aus England zeigen, dass über 25% der 16–64 Jahre alten Bevölkerung infolge von chronischen Erkrankungen nicht Vollzeit arbeitet. Dabei findet sich der grösste Zuwachs

in den letzten zehn Jahren in der Gruppe der 16–34-Jährigen, so Prof. Deanfield.

**Mehr als nur «Lifestyle»-Medikamente**

Die gute Nachricht ist jedoch, dass erstmals Therapien zur Verfügung stehen, mit denen die Adipositas ohne schädliche Nebenwirkungen behandelt werden kann. Die ursprünglich als Antidiabetika entwickelten GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) und SGLT2-Hemmer senken den erhöhten Blutzucker, und als «Nebenwirkung» reduzieren sie das Gewicht und verbessern kardiovaskuläre Erkrankungen. Damit sind sie nach Ansicht von Prof. Deanfield keine «Lifestyle»-Medikamente, sondern wertvolle Therapien gegen gefährliche Volkskrankheiten.

Der Nutzen der SGLT2-Hemmer entsteht durch die vermehrte Glukoseausschwemmung mit dem Urin, wodurch der Blutzucker sinkt und in der Folge auch das Gewicht, zusätzlich verbessern sich die Herzinsuffizienzsymptome, wenn auch bei Letzterem der Mechanismus noch nicht ganz geklärt ist (4), so Prof. Deanfield.

GLP-1-RA senken den Blutzuckerspiegel glukoseabhängig durch die Stimulation der Insulinsekretion und die Verringerung der Glukagonsekretion (5). Sie wirken über die Antagonisierung des Abbaus des Sättigungshormons GLP-1 auch gewichtssenkend und senken im Fall von Semaglutid das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (6).

Die Frage stellte sich nun, ob der Effekt hinsichtlich des Gewichts und des kardiovaskulären Nutzens auch bei Nichtdiabetikern zu beobachten ist. Die SELECT-Studie untersuchte diese Frage bei 17 604 übergewichtigen (Body-Mass-Index [BMI]  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) Patienten mit Herzerkrankungen, aber ohne Diabetes. Die Teilnehmer erhielten während vier Jahren entweder Semaglutid 2,4 mg s.c. pro Woche oder Placebo. Dabei zeigte sich in der Verumgruppe eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts um 20%, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Hirnschlag. Schwere Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf. Leichtere Nebenwir-

**KURZ UND BÜNDIG**

- Adipositas hat erheblichen Einfluss auf die Gesundheit und Arbeitsfähigkeit.
- GLP-1-RA sind mit ihrem positiven Effekt auf weitere chronische Folgeerkrankungen mehr als nur «Lifestyle»-Medikamente.
- In den nächsten Jahren ist mit einer deutlichen Erweiterung der pharmakologischen Möglichkeiten zur Adipositas-therapie zu rechnen.

kungen, die zum Studienabbruch führten, waren in der Verumgruppe doppelt so häufig (16,6 vs. 8,2%) und hauptsächlich gastrointestinaler Natur. Das Sicherheitsprofil dieser Therapie sei damit hervorragend, stellte Prof. Deanfield fest. Überdies entwickelten während der Beobachtungszeit unter Semaglutid weniger Patienten eine Herzinsuffizienz als in der Placebo-Gruppe.

### Verhaltensänderung inklusive

Auch hier ist der Grund für den kardiovaskulären Effekt nicht abschliessend geklärt, so Deanfield. Veränderungen der Essgewohnheiten könnten jedoch ein Teil der Erklärung sein, denn unter der Semaglutid-Therapie nehmen die Teilnehmer mehr Früchte und Gemüse, mehr Hühnerfleisch, Fisch und weniger Fertigprodukte, Snacks, Backwaren, Süsses und Süssgetränke zu sich, wie der Experte ausführte. Möglicherweise erklärt die Kombination aus Medikation und Lebensstiländerung den zusätzlichen kardiovaskulären Nutzen, so Prof. Deanfield weiter. Es erscheinen auch zunehmend Berichte über antiinflammatorische Wirkungen von GLP-1-RA und GIP-/GLP-1-RA bei Leberfibrose, Kolonkarzinom, COVID-19 und Parkinson, was weitere Hinweise für die beobachteten Effekte liefern könnte.

### Entwicklung geht weiter

Neben den bereits bekannten GLP-1-RA (Semaglutid/Wegovy®) und GIP-/GLP-1-RA (Tirzepatid/Mounjaro®) sind weitere Wirkstoffklassen in Kombination mit GLP-1-RA in Entwicklung: GLP-1/Glukagon-RA (Survodutid, Pemvidutid), GIP-/GLP-1/Glukagon-RA, Kombinationen mit GLP-1-RA + Amylin-Agonisten (Semaglutid/Cagrilintid), Kombinationen mit GLP-1-RA + PYY-Agonisten und weitere orale GLP-1-RA. Viele dieser Neuentwicklungen sind bereits im Stadium der Phase III, sodass in den nächsten Jahren die Möglichkeiten zur Adipositas-Therapie vielfältiger werden, so Prof. Deanfield. Diese Studien sollten bis Ende Jahr abgeschlossen sein, so die Schätzung des Experten. In Phase II befindet sich zudem der Antikörper Bimagrumab, der den Fettabbau fördert, die Insulinresistenz verbessert und gleichzeitig den Muskelaufbau unterstützt.

Bis jetzt wurden die meisten Studien mit GLP-1-RA mit einer subkutanen Galenik durchgeführt. Eine kürzlich publizierte Arbeit (SOUL) verglich den kardiovaskulären Effekt von oralem mit subkutan appliziertem Semaglutid. Orales Semaglutid führte zu einer 14%igen Risikoreduktion für schwere kardiovaskuläre Ereignisse, die Studie wird möglicherweise vorzeitig beendet (8).

Weil Adipositas erheblichen Einfluss auf die Entstehung von kardierenalen und metabolischen Erkrankungen hat, sind die Gesundheit, Arbeitsfähigkeit und Produktivität einer übergewichtigen Bevölkerung nachhaltig betroffen. GLP-1-RA und Kombinationen ermöglichen nicht nur einen signifikanten Gewichtsverlust, sondern haben auch einen positiven Effekt auf Typ-2-Diabetes, chronische Nierenerkrankung und kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Prävention solcher adipositasbedingten Erkrankungen sollte daher im gesellschaftlichen Interesse sein, auch wenn noch viele Fragen zu klären sind, so

das Plädoyer von Prof. Deanfield. Beispielsweise jene, ab welchem Alter Adipositas behandelt werden sollte. Daten aus den Vereinigten Staaten von Amerika zeigen, dass 2-jährige Kinder mit Übergewicht ein 80%iges Risiko haben, im Alter von 35 Jahren adipös zu sein. Das trifft derzeit auf etwa die Hälfte der Kinder zu (9).

Mit GLP-1-RA und Kombinationen eröffnet sich eine neue Chance, sowohl die adipositasbedingten Komorbiditäten als auch die Volksgesundheit zu verbessern, so Prof. Deanfield abschliessend. □

### Valérie Herzog

Quelle: «New therapies: GLP1 and GIP/GLP-1 receptor agonists?». Prevention Summit, 24. Oktober 2024, Bern

### Referenzen:

1. World Health Organization (WHO): Obesity and Overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Letzter Zugriff: 13.1.25
2. Global Obesity Observatory: World Obesity Atlas 2024. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22>. Letzter Zugriff: 13.1.25
3. Global Obesity Observatory: The Economic Impact of Overweight & Obesity in 2020 and 2060. <https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Economic-Impacts-2-V2.pdf>. Letzter Zugriff: 13.1.25
4. Fachinformation Semaglutid. [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). Letzter Abruf: 13.1.25
5. Zinman B et al.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
6. Marso SP et al.: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
7. Lincoff AM et al.: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563
8. Sinha B et al.: Forecasting Trial Milestones: A Predictive Analysis for Early Termination of the SOUL Study. *Diabetes Ther.* 2024;15(10):2199-2209. doi:10.1007/s13300-024-01635-1
9. Ward ZJ et al.: Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2145-2153. doi:10.1056/NEJMoa1703860



Bildquelle: pixabay/photosforyou