

Update zu GLP-1 und Co-Agonisten

INNOVATIONEN IN DER INKRETIN-THERAPIE



Editorial



Prof. Dr. Thomas Seufferlein

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mittlen im Sommer möchten wir Ihnen einmal wieder Neues aus der Klinik für Innere Medizin I in unserem Newsletter näherbringen. Unsere Endokrinologie unter Leitung von Prof. Heni beschäftigt sich – neben anderen Themen – intensiv mit den Bereichen Diabetes, Stoffwechsel und Adipositas. Daher wollten wir Ihnen auch fachlicher Sicht einige Informationen zu Innovationen in der Inkretin-Therapie zukommen lassen, die sich natürlich auch auf andere Bereiche wie die Hepatologie erstrecken.

Der Fachbereich Hepatologie wird nach der Chefarztberufung von Eugen Ziser in der Klinik für Innere Medizin I jetzt von Frau Dr. Backhus geleitet, die sich allen, die sie noch nicht kennen, im Newsletter kurz vorstellt.

Wie immer stellen wir Ihnen auch neue Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Klinik vor und möchten Sie auf unsere aktuellen Studienangebote und Veranstaltungen aufmerksam machen.

Viel Spaß beim Lesen und beste Grüße

Ihr

Prof. Dr. Thomas Seufferlein

Innovationen in der Inkretin-Therapie

Ein Update zu GLP-1 und Co-Agonisten

1. Was sind Inkretin-Hormone und wie wirken sie?

Inkretin-Hormone wie das Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1) und das Glukose-abhängige insulinotrope Peptid (GIP) werden nach der Nahrungsaufnahme aus dem Darm freigesetzt und unterstützen die Blutzuckerregulation. GLP-1, das in den L-Zellen des Darms produziert wird, spielt dabei eine zentrale Rolle. Es verstärkt die glukoseabhängige Insulinsekretion im Pankreas. Darüber hinaus sind mittlerweile viele weitere Wirkungen dieser Hormone bekannt, die derzeit intensiv weiter erforscht werden. Besonders wichtig erscheint hier die Wirkung im Gehirn, wo GLP-1 unter anderem Hunger und Appetit reguliert und so zur Reduktion des Körpergewichts beitragen kann.

Inkretin-Hormone wie GLP-1 wurden therapeutisch nutzbar gemacht, um gezielt den Blutzucker zu regulieren. Dies erfolgt entweder durch die Applikation von GLP-1 Rezeptoragonisten, die die Wirkung von GLP-1 nachahmen, oder durch neuere Co-Agonisten, die mehrere Rezeptoren gleichzeitig ansprechen. Der erste zugelassene Co-Agonist (Tirzepatid) aktiviert sowohl den GLP-1- als auch den GIP-Rezeptor und bietet somit potenziell verstärkte Effekte auf die Blutzuckerkontrolle und das Körpergewicht.



2. Indikationen für GLP-1 Rezeptoragonisten und GLP-1/GIP Co-Agonist

GLP-1 Rezeptoragonisten haben sich zu einer vielseitigen Therapieoption entwickelt, die weit über die reine Blutzuckerkontrolle hinausgeht. Ursprünglich für die Behandlung von Typ-2-Diabetes entwickelt, sind diese Medikamente inzwischen auch in der Adipositas Therapie etabliert und bieten zudem möglicherweise Potenzial für weitere Anwendungsgebiete.



Zugelassene Indikationen

Typ-2-Diabetes mellitus:

GLP-1 basierte Medikamente sind bewährt zur Behandlung von Typ-2-Diabetes und senken den Blutzucker effektiv. Studien zeigen, dass verschiedene GLP-1 Rezeptor Agonisten nicht nur den HbA1c-Wert senken, sondern auch langfristig positive Effekte auf das Herz-Kreislauf-System haben. Für einige Substanzen ist eine Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse gezeigt worden. Unter anderem deswegen sind GLP-1 basierte Therapien mittlerweile fester Bestandteil nationaler und internationaler Leitlinien für die Behandlung des Typ-2-Diabetes und werden bei Risikopatienten zusammen mit Metformin sogar als Erstlinienmedikament empfohlen.

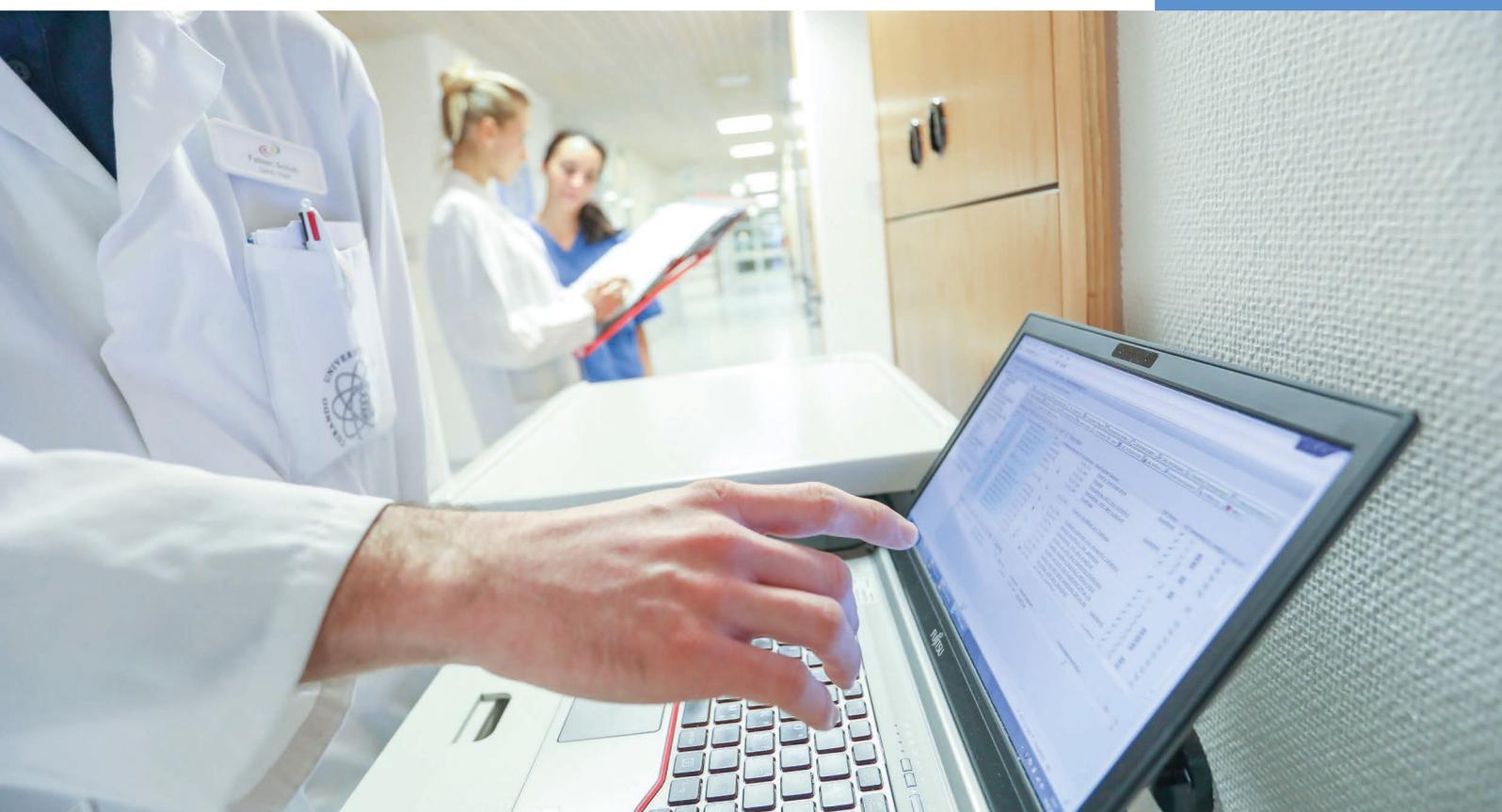
Adipositas:

Die Wirksamkeit von GLP-1 basieren Medikamenten in der Adipositasbehandlung hat selbst außerhalb von Fachkreisen großes Interesse geweckt, da erstmals eine deutliche und gleichzeitig sichere Gewichtsreduktion ohne bariatrische Operation möglich erscheint. Abhängig vom Präparat kann die Gewichtsabnahme bei einigen Patienten bis zu 25 % des Körpergewichts erreichen, was eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität bewirken kann. Für bestimmte Präparate wurden zudem positive Effekte auf verschiedene Begleit- oder Folgeerkrankungen der Adipositas festgestellt. Diese Therapie dient damit nicht nur kosmetischen Zwecken, sondern scheint auch die gesundheitlichen Folgen von Adipositas abzumildern.

Nicht zugelassene Indikationen / In Entwicklung

Diabetische Nephropathie:

Da Diabetes mellitus die häufigste Ursache für Nierenerkrankungen bei Erwachsenen ist, werden GLP-1-basierte Therapien auch hinsichtlich ihrer Effekte auf die Nieren untersucht. Erste vielversprechende Untersuchungen legen nahe, dass diese Medikamente (die besten Daten gibt es bisher für den GLP-1 Rezeptor Agonisten Semaglutid) eine Verringerung der Albuminurie bewirken und die Progression der Nierenerkrankung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes verlangsamen könnten. Dieser potenzielle Nutzen wird im Moment intensiv erforscht und könnte zukünftig neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen.



Metabolisch-assoziierte Fettlebererkrankung (MAFLD) und Steatohepatitis (MASH):

MAFLD und ihre fortschreitende Form MASH treten aufgrund von miteinander verbundener Krankheitsmechanismen häufig mit Übergewicht und Typ-2-Diabetes auf. Im Moment sind bei Fettlebererkrankungen in Deutschland keine GLP-1-basierten Therapien zugelassen. Allerdings gibt es auch hier intensive Forschungen, die vielversprechende Ergebnisse für die genannten Medikamente zeigen. Im Bereich der Leber wird der Fettgehalt verringert und der oxidative Stress reduziert. Die Leberwerte fallen und sowohl die hepatische de novo Lipogenese als auch die histopathologischen Veränderungen verbessern sich. Für einen Teil dieser günstigen Effekte kann die Gewichtsreduktion verantwortlich sein, es scheint aber darüber hinaus noch weitere Effekte zu geben, deren Mechanismen momentan intensiv erforscht werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen:

Kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Atherosklerose, arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz sind eng mit Typ-2-Diabetes und Adipositas verbunden. Mehrere Studien haben den Einfluss von GLP-1-Rezeptor Agonisten auf das kardiovaskuläre Outcome untersucht. Es zeigte sich, dass diese Medikamente sowohl Blutfette als auch den Blutdruck senken und auch die systemische, subklinische Inflammation verbessern. Diese Einflüsse scheinen sowohl zu einer Reduktion von Atherosklerose als auch zu reduzierten kardiovaskulären Erkrankungen zu führen (die meisten Daten hierzu sind momentan für Semaglutid verfügbar).

3. Nebenwirkungen

Die zugelassenen GLP-1-basierten Medikamente sind im Allgemeinen gut verträglich, dennoch können auch hier Nebenwirkungen auftreten. Die häufigsten betreffen den Magen-Darm-Trakt mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und gelegentlich Obstipation. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen treten meist zu Beginn der Behandlung auf und nehmen im Verlauf oft ab. Eine weitere mögliche Nebenwirkung ist das erhöhte Risiko für Gallensteine, insbesondere bei Patienten, die eine erhebliche Gewichtsabnahme erreichen. Mögliche seltene Nebenwirkungen werden derzeit intensiv erforscht. Bisherige Daten aus Beobachtungsstudien deuten in mehreren Untersuchungen jedoch eher auf potenziell günstige Effekte hin, beispielsweise bei gewichtsassoziierten Malignomen und neuropsychiatrischen Erkrankungen.

Ein weiteres aktuelles Thema ist der Verlust an Muskelmasse, der bei deutlicher Gewichtsabnahme neben dem gewünschten Verlust von Fettmasse immer mit auftritt. Bei GLP-1 basierten Therapien scheint jedoch das Verhältnis von Muskel- zu Fettmasse im Vergleich zum Ausgangsniveau günstiger zu bleiben, was die Funktionalität und Mobilität der Patienten häufig verbessert. Um den Muskelmasseverlust zu minimieren, wird trotzdem eine begleitende körperliche Aktivität empfohlen.



4. Weitere Entwicklungen (Co-Agonisten)

Die Weiterentwicklungen GLP-1-basierter Therapien scheint vor allem in der Entwicklung von Co-Agonisten zu liegen, die neben dem GLP-1-Rezeptor auch andere Rezeptoren ansprechen, um eine verstärkte therapeutische Wirkung zu erzielen. Tirzepatid ist der erste für Typ-2-Diabetes und Adipositas zugelassene Co-Agonist, der sowohl den GLP-1- als auch den GIP-Rezeptor aktiviert. Neben weiteren Co-Agonisten, mit anderen Zielrezeptoren werden derzeit auch Tri-Agonisten entwickelt, die beispielsweise zusätzlich den Glukagonrezeptor aktivieren. Ziel dieser Entwicklungen ist es, nicht nur die Gewichtsreduktion zu maximieren, sondern die Therapien weiter zu individualisieren und gezielt spezifische Stoffwechselstörungen anzugehen.



5. Eigene Forschung im Bereich Inkretine

Mit den vereinten Kompetenzen der Endokrinologie/Diabetologie, Gastroenterologie und Nephrologie bietet die Klinik für Innere Medizin 1 eine starke Grundlage für den Einsatz von GLP-1-basierten Therapien in der Patientenversorgung. Unsere interdisziplinäre Ausrichtung ermöglicht es uns, auch in komplexen und herausfordernden Situationen fundierte und abgestimmte Therapiekonzepte zu erarbeiten.

Neben der Patientenversorgung widmet sich die Klinik auch der Forschung an Inkretinhormonen und deren therapeutischem Potenzial. Die Arbeit konzentriert sich dabei auf zwei wesentliche Bereiche:

Endokrinologie (Sektionsleitung Prof. Heni):

In klinisch-experimentellen, translationalen Studien werden pharmainabhängig die zugrunde liegenden Mechanismen der Inkretinwirkung auf den menschlichen Stoffwechsel untersucht. Ein Fokus liegt dabei auf der Erforschung intra-individueller Unterschiede in der Inkretinantwort.

Hepatologie (Bereichsleitung Dr. Backhus):

Im Bereich der Hepatologie werden gerade mehrere Phase-III-Studien vorbereitet, die die Wirkung und das Sicherheitsprofil von GLP-1-basierten Therapien bei fortgeschrittener Leber-Fibrose (F2-F3), sowie bei kompensierter Zirrhose untersuchen. Hier werden wir uns über potentielle Studienteilnehmer freuen. Nähere Informationen sind über unser Studiensekretariat zu erfahren.

Literatur

1. Drucker, Holst. The expanding incretin universe: from basic biology to clinical translation. *Diabetologia*. 2023 Oct;66(10):1765-1779.
2. Kusminski, ..., Tschöp, Scherer. Transforming obesity: The advancement of multi-receptor drugs. *Cell*. 2024 Jul 25;187(15):3829-3853.
3. Zheng, ..., Gao J. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Sep 18;9(1):234.
4. Wagner, ..., Heni. Postprandial Dynamics of Proglucagon Cleavage Products and Their Relation to Metabolic Health. *Front Endocrinol*. 2022 Jun 29;13:892677.
5. Lenharo . Why do obesity drugs seem to treat so many other ailments? *Nature*. 2024 Sep;633(8031):758-760.





Dr. med. Johanna Backhus

Oberärztin, Fachärztin für Innere Medizin
Schwerpunkt Hepatologie

Spezialistin für interventionelle Verfahren und neue
Therapiekonzepte bei Leberzirrhose und portaler Hypertension

Dr. Johanna Backhus ist die neue Fachbereichsleitung in der Hepatologie

Dr. Johanna Backhus ist die neue Leiterin des Fachbereichs Hepatologie in unserer Klinik. Frau Backhus engagiert sich bereits seit Jahren in allen Bereichen der Hepatologie: Neben der langjährigen Tätigkeit im Bereich der hepatologischen Hochschulambulanz ist Frau Backhus insbesondere auch im Bereich der interventionellen Hepatologie tätig: Dabei werden sämtliche komplexe Eingriffe ((HVPG-Messungen, transjuguläre biopsien, TIPS-Anlagen) regelmäßig durchgeführt.

Insbesondere die diagnostische und interventionelle Therapie von portaler Hypertension bildet ein Schwerpunkt in der Tätigkeit des Teams um Frau Backhus in Zusammenarbeit mit Dr. Lisson aus der Klinik für Radiologie der Klinik für Radiologie (ärztlicher Direktor Prof. Dr.). In Zusammenarbeit mit den Transplantationszentren in Tübingen und München werden Patienten vor und nach Lebertransplantation in enger Abstimmung mit den Transplantationszentren versorgt.

Neue therapeutische Konzepte bei Leberzirrhose und portale Hypertension stellen auch den Forschungsschwerpunkt von Frau Dr. Backhus und der hepatologischen Studienambulanz dar.

Frau Backhus leitet hepatologischen Schwerpunkt Station M2B.



„Albert-Einstein-Allee“ überschreitende Zusammenarbeit zwischen Bundeswehrkrankenhaus Ulm und Klinik für Innere Medizin I

An vielen Stellen, nicht nur im Bereich der gemeinsamen Ausbildung von Medizinstudentin und Medizinstudenten, kooperieren das Bundeswehrkrankenhaus und das Universitätsklinikum Ulm. Auch die Klinik für Innere Medizin I ist in diese Kooperation involviert: Derzeit befinden sich 2 Fachärzte in Weiterbildung in unserer Klinik: Dr. Thomas Krämer absolviert seine Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie und verstärkt dabei das Team um Prof. Dr. Bernd Schröppel. Frau Dr. Birgit Richter absolviert eine Weiterbildung zur Zusatzbezeichnung Diabetologie unter Prof. Dr. Martin Heni.

Im Rahmen dieses Weiterbildungsstrukturentwerfes zeigt sich, wie sehr beide Kliniken vom fachlichen sowie auch persönlichen Austausch profitieren. Nicht zuletzt führt der „kurze Draht“ über die Albert-Einstein-Allee hinweg insbesondere auch zu einer besseren Abstimmung innerhalb der lokalen Gesundheitsregion mit allen universitären und nicht universitären Versorgern und kommt damit unmittelbar der Patientenversorgung zugute.



Neue ärztliche Mitarbeiter in der Klinik für Innere Medizin I

Wir begrüßen unsere neuen Mitarbeiter herzlich:

Dr. Thomas Krämer (BWK), Dr. Birgit Richter (BWK), Jeffrey Conde, Dr. Lena Halter (Sonographie),
Mathias Hehl, Katja Pepe, Meike Scharpf, Sophia-Marie Südhoff, Tatjana Zittel,
Dr. Leonie Ludwig (zum 01.08.2025)



Jeffrey Conde



Dr. med. Judith Fuchs



Matthias Hehl



Rebecca Spies

Das Team der Klinik für Innere Medizin I der Uniklinik Ulm





Aktuelle Studien

Im Mittelpunkt unserer unsere Tätigkeit als universitäres Zentrum steht die Verbesserung der Therapieoptionen für unsere Patienten. Deshalb bieten wir in allen Fachbereichen zahlreiche klinische Studien an, einerseits um unseren Patienten die neuesten Therapieoptionen bieten zu können, andererseits um aktiv an der medizinischen Weiterentwicklung beizutragen. Gerne stehen unsere Bereichsleiter für weitere Fragen zur Verfügung.

Anbei einige Studien, die derzeit aktiv rekrutieren:

BEREICH CED: MORBUS CROHN:

REASON-Studie: Therapie: Guselkumab ohne Placebogruppe

Für wen?

Vorbehandelte Patienten (bisher keine IL-23 Therapie) mit Morbus Crohn

COLITIS ULCEROSA:

REVMAP Studie: Therapie: Risankizumab vs. Vedolizumab bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa

Für wen? Vorbehandelte Patienten mit Colitis ulcerosa

BEREICH NEPHROLOGIE:

BaxDuo Arctic- Studie

Zweck der Prüfung ist es zu untersuchen, ob Baxdrostat in Kombination mit Dapagliflozin das Fortschreiten von chronischer Nierenerkrankung (CKD) verlangsamen, die Nierenfunktion erhalten und das kardiovaskuläre Risiko wirksamer senken können, als Dapagliflozin allein.

Für wen? Einschlusskriterien:

- eGFR 45 - 90 ml/min/1,73 m²
- Makroalbuminurie UACR >500 mg/g
- SBP ≥ 130 mmHg
- Stabile maximal verträgliche Tagesdosis eines ACE Hemmers oder eines ARB (nicht beides)
- Kalium ≤ 4,8 mmol/l
- Kein MRA

Impressum

Herausgeber

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Innere Medizin
Direktor Prof. Dr. T. Seufferlein
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm

Redaktion

T. Seufferlein, M. Müller

Kontakt

Tel. 0 731 500 44501

Fax 0 731 500 44502

Direktionssekretariat.innere1@
uniklinik-ulm.de

www.uniklinik-ulm.de/innere1

Gestaltung

webvisio mediadesign OHG

www.webvisio.de

Veranstaltungen 2025

01.10.2025

**Gastroenterologisch / Endokrinologisch /
Chirurgisches Kolloquium**

**Thema:
Maligne Erkrankungen des Magens**

04.11.2025

**Informationsveranstaltung
für Ärzte aller Fachrichtungen
Zentrum für personalisierte Medizin –
immunvermittelte Erkrankungen**

12.11.2025

**CCCU-POST
ESMO**

03.12.2025

**Gastroenterologisch / Endokrinologisch /
Chirurgisches Kolloquium
Thema: Tumore der Nebenniere**