

Therapie mit GLP1-Agonisten: Gefahr der Überdosierung von gewichtsabhängig dosierter Komedikation [CME]

Der Hype um die „Glucagon-like peptide 1 receptor“-Agonisten (GLP-1-A, Inkretin-Mimetika) ist ungebrochen: ihr „Off-label-use“ als „Abnehmspritze“ hat bereits zu globalen Versorgungsengpässen von Semaglutid geführt – zum Nachsehen von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Es gibt kaum eine Erkrankung, bei der der Einsatz von GLP-1-A derzeit nicht in Studien untersucht wird. Wir haben zuletzt über Semaglutid bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion berichtet ^[1]. Die Gewichtsabnahme unter GLP-1-A ist bei einem Teil der Patienten ein willkommener (Neben)Effekt und trägt (in Studien) subjektiv zur Verbesserung der Lebensqualität bei. Die unkontrollierte Anwendung als „Lifestyle-Medikament“ haben wir dagegen mehrfach kritisch kommentiert ^[2].

Ähnliches gilt für Tirzepatid, ein neues Inkretin-Mimetikum, das einmal wöchentlich subkutan gespritzt wird und sowohl als GLP-1-A als auch als Agonist des „Glucose-dependent insulintropic peptide“ (GIP) wirkt. In Studien bei Patienten mit Adipositas ohne Diabetes sank das Körpergewicht nach 18 Monaten um 15-20%, absolut teilweise um > 20 kg und bei 36% um mehr als ein Viertel ihres Körpergewichts ^[2] – vergleichbar mit der Auswirkung einer bariatrischen Operation. Es wird empfohlen, Tirzepatid wie auch andere GLP-1-A mit der niedrigsten Dosis von einmal 2,5 mg pro Woche zu beginnen und die Dosis anschließend alle 4 Wochen in 2,5-mg-Schritten/Woche zu steigern, je nach Verträglichkeit und klinischem Ziel bis zu einer maximalen Erhaltungsdosis von einmal 15 mg/Woche. Unter Therapie sind Nebenwirkungen häufig ^[3]: Übelkeit und Durchfall (jeweils sehr häufig: $\geq 1/10$), Fatigue, Haarausfall, Bauchweh, Refluxbeschwerden, Flatulenz, Verstopfung und Erbrechen (jeweils häufig: $\geq 1/100$). Zudem ist, wie bei den GLP-1-A, vermehrt mit Erkrankungen der Gallenwege zu rechnen ^[4]; die Langzeitsicherheit sowie Effekte auf kardiovaskuläre, gastrointestinale und psychische Endpunkte sind bisher ungewiss.

In einer Fallbesprechung im JAMA ^[5], der ein eigenes Editorial gewidmet ist ^[6], wurde jetzt auf eine besondere Gefahr im Zusammenhang mit Tirzepatid hingewiesen: Einem 62-jährigen Patienten mit starker Adipositas (Body-Mass-Index = BMI: 44,4 kg/m² bei 132 kg Körpergewicht) waren bei einem Arztbesuch 2,5 mg Tirzepatid pro Woche zur Gewichtsreduktion verordnet worden mit einer Dosissteigerung um 2,5 mg alle 4 Wochen, je nach Verträglichkeit auf bis zu 10 mg/Woche. Außerdem hatte der Patient eine Autoimmunhypothyreose und einen Typ-1-Diabetes und wurde mit Insulin sowie mit 200 µg Levothyroxin (L-T4) täglich behandelt; das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) zu Beginn der Therapie mit Tirzepatid betrug 1,9 mU/l. Der Patient erschien nach Aufdosierung über 4 Monate nicht zur geplanten Nachuntersuchung und setzte die Therapie mit 10 mg Tirzepatid/Woche und 200 µg L-T4/d für weitere 2 Monate unverändert fort. Nach 6 Monaten hatte er insgesamt > 36 kg abgenommen, als er mit Symptomen einer schweren Thyreotoxikose mit Palpitationen bei neu

aufgetretenem Vorhofflimmern, übermäßigem Schwitzen, Verwirrtheit, Fieber und zitternden Händen in die Notaufnahme gebracht wurde; das TSH betrug zu diesem Zeitpunkt 0,001 mU/l, freies Thyroxin 7,26 ng/dl (Normwert: 0,8-1,8 ng/dl), Gewicht 93 kg, BMI 31,2 kg/m².

Viele Patienten mit Typ-1-Diabetes sind auch übergewichtig. Tirzepatid ist für die Indikation Typ 1 Diabetes aber bisher nicht zugelassen. Eine Zulassung besteht 1. nur für die Therapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und 2. zum Gewichtsmanagement in Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Diät und erhöhter körperlicher Aktivität unter folgenden Bedingungen: Gewichtsabnahme und Gewichtserhaltung bei Erwachsenen mit einem Ausgangs-Body-Mass-Index (BMI) von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Adipositas) oder $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ bis $< 30 \text{ kg/m}^2$ (Übergewicht) bei Vorliegen mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung (z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, obstruktive Schlafapnoe, Herz-Kreislauf-Erkrankung, Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes mellitus). In einer kürzlich veröffentlichten kleinen Studie (n = 26) kam es bei übergewichtigen Typ-1-Diabetikern aber ebenfalls zu einer Gewichtsabnahme von $> 10\%$ in 6 Monaten unter verschiedenen Dosierungen, meist bis zu 7,5 mg/Woche^[7].

Bei dem genannten Patienten war die Insulindosis bei raschem Gewichtsverlust schrittweise reduziert worden; die Dosierung von L-T4 – die ebenfalls vom Körpergewicht abhängig ist – blieb dagegen unverändert. Üblicherweise sollte der TSH-Spiegel bei Hypothyreose nach jeder Dosisveränderung von L-T4 nach 4 bis 6 Wochen überprüft und die Dosis ggf. erneut angepasst werden; auch Schwangere und Patienten mit raschem Gewichtsverlust sollten häufiger untersucht werden^[8]. Die Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Medikamenten kann durch Veränderung des Verteilungsvolumens und der Körperfettmasse stark verändert werden und birgt Gefahren, wenn dies nicht berücksichtigt wird; das betrifft auch die Wirksamkeit und Sicherheit hormoneller Kontrazeptiva. Eine gute Zusammenarbeit zwischen Haus- und Fachärztinnen und -ärzten ist hier besonders wichtig.

In Tab.1 werden Medikamente mit geringer therapeutischer Breite resp. gewichtsadaptierter Dosierung aufgelistet (nach 4), auf deren Wirkungen bei Therapie mit Inkretin-Mimetika ggf. besonders zu achten ist, wenngleich diese in der Fachinformation nicht alle benannt werden; das gilt z.B. auch für L-T4.

Tabelle 1
Medikamente, deren Dosierung und Wirkungen bei starker Änderung des Körpergewichts gut überwacht werden sollten (nach 5; ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Dosierung nach Körpergewicht

Insulin
 Levothyroxin
 Antikoagulanzen (Dalteparin, Enoxaparin, Heparine)
 Antikonvulsiva (Carbamazepin, Ethosuximid, Phenobarbital, Phenytoin, Valproat)
 Tuberkulostatika (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol)
 Antibiotika
 Antimykotika (Fluconazol, Voriconazol)

Medikamente mit geringer therapeutischer Breite

Phenytoin
 Phenprocoumon, Warfarin
 Lithiumkarbonat
 Digoxin
 Theophyllin
 Tacrolimus
 Valproinsäure
 Carbamazepin
 Ciclosporin

Absorptions und Verteilungs-Probleme

Orale Kontrazeptiva

Fazit

Die Wirkungen von Medikamenten mit enger therapeutischer Breite oder solche, die nach Körpergewicht dosiert werden, sowie orale Kontrazeptiva sollten bei gleichzeitiger Therapie mit Inkretin-Mimetika (GLP-1 oder GIP/GLP-1-Analoga) bei dem zu erwartenden raschen Gewichtsverlust unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung engmaschiger überwacht werden.

Literatur

1. AMB 2023, 57, 81. ([Link zur Quelle](#))
2. AMB 2023, 57, 08DB01. AMB 2021, 55, 21. ([Link zur Quelle](#))
3. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_de.pdf ([Link zur Quelle](#))
4. AMB 2022, 56, 27. ([Link zur Quelle](#))
5. Karakus, K.E., et al.: JAMA Intern. Med. 2024, August 5. ([Link zur Quelle](#))
6. Johnson, T.A., et al.: JAMA Intern. Med. 2024, August 5. ([Link zur Quelle](#))
7. Akturk, H.K., et al.: J. Diabetes Sci. Technol. 2024, February 5. ([Link zur Quelle](#))
8. Alexander, J.T., et al.: J. Gen. Intern. Med. 2022, 37, 415. ([Link zur Quelle](#))