

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Das pharmakologische Management von Adipositas

Toplak H

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2016; 9 (2), 43-45*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



Indexed in EMBASE/
Scopus/Excerpta Medica



Offizielles Organ folgender Gesellschaften



Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 08Z037833 M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Das pharmakologische Management von Adipositas

H. Toplak

Kurzfassung: Die Adipositas ist die am stärksten wachsende Erkrankung und eine sehr zentrale Herausforderung für Gesundheitssysteme weltweit. Epidemiologische und Interventions-Studien belegen den Wert eines Gewichtsverlustes besonders bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, Gewichtszunahmen auch moderater Art hingegen scheinen bei diesen von Nachteil. Die Basis der Therapie besteht immer in Lebensstilmodifikation; medikamentöse Therapien und bariatrische Eingriffe können lediglich ergänzend eingesetzt werden. In den USA wurden seit 2012 vier (Lorcaserin, Topiramate-Phentermin, Naltrexon-Bupropion und Liraglutid), in Europa lediglich die letzteren zwei pharmakologischen Therapieoptionen zugelassen – bei gleicher Studienlage. Aus unserer Sicht sind diese Produkte entweder langfris-

tig oder in einer Art Intervalltherapie einzusetzen, aber vielleicht am besten in der Gewichtserhaltung wie z. B. nach „very low“ oder „low calorie diets“ (VLCD, LCD).

Schlüsselwörter: Adipositastherapie, Lorcaserin, Topiramate-Phentermin, Naltrexon-Bupropion, Liraglutid

Abstract: The pharmacological management of obesity. Obesity is the quickest growing disease and a very central challenge for health systems worldwide. Epidemiological and intervention studies have confirmed the value of weight loss, especially in people with diabetes mellitus type 2, weight increases, even modest, on the

contrary seem to be disadvantageous. The basis of therapy is always lifestyle modification, drug treatment and bariatric surgery can be used additionally. Since 2012 in the US four pharmacological drug options (Lorcaserin, Topiramate-Phentermin, Naltrexon-Bupropion and Liraglutid), in Europe only the latest two have been registered – following the same study results. We consider such products as permanent or interval-treatment, but perhaps best for weight maintenance such as following very low or low calorie diets (VLCD, LCD). **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (2): 43–5.**

Keywords: Obesity therapy, Lorcaserin, Topiramate-Phentermin, Naltrexon-Bupropion, Liraglutid

■ Einleitung

Die Adipositas ist die am stärksten wachsende und zentrale Herausforderung für das Gesundheitswesen weltweit [1]. Obwohl jeder fünfte Todesfall auf eine Adipositas zurückgeht [2], werden effektive Maßnahmen nicht erreicht [3]. Die Adipositas spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung und damit auch in der Therapie von NCDs, der nicht-übertragbaren Erkrankungen [4]. Dem wurde in der Mailänder Deklaration von 2015 Rechnung getragen, die – mit der St. Vincent-Deklaration bei Diabetes mellitus vergleichbar – Aktionen einfordert [5].

■ Der potentielle Benefit von Gewichtsverlust in Diabetesprävention und Therapie

Im „Diabetes Prevention Programme“ (DPP) konnte ein moderater Gewichtsverlust mittels Lebensstilintervention die Diabetesmanifestation um 58 % reduzieren und war damit besser als mit Metformin (ohne Lebensstiländerung) [6]. Epidemiologische Daten belegen den Wert einer frühen Gewichtsreduktion bei Diabetes mellitus Typ 2. Jedes Kilo Gewichtsverlust im ersten Jahr nach Manifestation war in einer Studie von Lean et al. mit einem erhöhten „Survival“ von 3–4 Monaten assoziiert, 10 kg Gewichtsverlust mit einer Wiederherstellung der Lebenserwartung von 35 % [7]. Geplanter moderater Gewichtsverlust von etwa 10 kg konnte in einer Studie von Williamson die Mortalität von Diabetikern um etwa 25 % senken [8].

■ Implikationen für die Verwendung anti-adipöser medikamentöser Therapien

Aus Sicht der Adipositas hat die kombinierte Betrachtung von glykämischer Kontrolle und Körpergewicht (besser Muskel-

und Fettmasse bzw. deren Relation) zunehmend Bedeutung erlangt. In einer Observations-Studie von Eeg-Olofsson wurden koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Gesamt mortalität mit einer Gewichtszunahme unter antidiabetischer Therapie korreliert [9]. Entsprechende Interventionsstudien können allerdings nicht vorweggenommen werden, insbesondere bei lediglich leichter Gewichtszunahme. Aus Sicht des Gewichtsmanagements sind heute jedenfalls jene antidiabetischen Therapien zu bevorzugen, die das Gewicht der Diabetiker nicht steigern, sondern idealerweise eine Gewichtsreduktion unterstützen. Dies kann auch als Entscheidungshilfe bei der Auswahl der Medikamente dienen, insbesondere nach der Einleitung der heute fast obligaten Metformintherapie.

Neben der bewusst auch am Gewicht orientierten antihyperglykämischen Therapie sind in den USA mehrere Antiadiposita registriert worden, von denen Liraglutid (bis 1,8 mg bei Diabetes mellitus Typ 2 und 3 mg bei Adipositas) und die Fix-Kombination von Naltrexon und Bupropion auch in Europa von der EMA zugelassen worden sind. Beide zur Adipositas-therapie zugelassenen Produkte sind in Österreich aber noch nicht eingeführt. Eine Übersicht über alle Antiadiposita in den USA und bei uns in Europa ist in „Obesity Facts“ erschienen und wird im folgenden kurz dargestellt [10]. Über die Verwendung der Antiadiposita in der Diabetes-Therapie selbst können noch keine Empfehlungen abgegeben werden.

■ Der momentane Status der Adipositas-therapien

Behandlungen der Adipositas sollten individuell erarbeitet werden. Anbieter sollten ein weites Spektrum von Therapien anbieten, alleine oder in Kombination, zum Beispiel:

- Individual- und/oder Gruppen-Lebensstilmodifikation,
- Lebensstilmodifikation unter Nutzung von Nahrungssupplementen (wie hypokalorische Diäten = LCDs und/ oder stark hypokalorische Diäten = VLCDs),
- Zugabe von Anti-Adiposita,
- Bariatrische Operationen (ergänzend zu lebenslangem konservativen Management).

Eingelangt am 19.04.16, angenommen am 25.04.16

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak, Universitätsklinik für Innere Medizin, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, E-mail: hermann.toplak@medunigraz.at

Lebensstilmodifikation ist jedenfalls immer die Basis, wann immer möglich. Die Erfolge sind hier durch Applikation transdisziplinärer Maßnahmen mit Ernährung, Bewegung und Verhaltenstherapie im Rahmen eines psychosozial orientierten Modelles enorm gestiegen, zumindest in Patienten, die „managebar“ bzw. „zum Empowerment fähig“ sind. Pharmakologische Behandlungen und letztlich auch bariatrische Operationen können nur Teil eines solchen Managements sein [11].

■ Medikamentöse Adipositasstherapie – Update USA und Europa

Im Jahre 2012 hat die „US Food and Drug Administration (FDA)“ zwei neue Medikamente registriert: (1) Lorcaserin und (2) eine „extended-release“-Kombination von „low-dose“-Topiramaten/Phentermin [12]. Im September 2014 trat eine dritte Option hinzu: eine Kombination von Naltrexon und Bupropion.

Lorcaserin (nur USA)

Lorcaserin (10 mg b.i.d.) ist ein selektiver Serotonin-5-HAT-2C-Agonist, der die Nahrungsaufnahme reguliert und in etwa 3–4 % Gewichtsverlust resultiert [13]. Der Hunger wird reduziert und die Sättigung erhöht. Trotz der früheren Sicherheitsbedenken bei serotoninen Substanzen ist das Sicherheitsprofil adäquat. In Respondern, die in 12 Wochen 5 % Gewichtsverlust erreichen, wird nach 1 Jahr ein Gewichtsverlust von 10 kg erreicht [14]. Die Substanz wurde in Europa jedoch wegen Sicherheitsbedenken nicht zugelassen.

Topiramaten & Phentermin (nur USA)

Die „extended-release“- und „low-dose“-Kombination der 2 wohlbekannten Substanzen Topiramaten und Phentermin mit 23/46 und 92 mg Topiramaten und 3,75/7,5 und 15 mg Phentermin wurde entwickelt, um appetitsupprimierend und sättigungsinduzierend zu wirken. Diese Kombination ist sehr effizient, vermag eine etwa 10 % ige Gewichtsreduktion zu induzieren und ist darüber hinaus sehr sicher [15]. Kürzlich konnte auch ihre Rolle in der Diabetesprävention bestätigt werden [16].

Trotzdem stimmte die Europäische Zulassungsbehörde wegen psychiatrischer und kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken 2 × (2012 und 2013) gegen die Zulassung.

Naltrexon/Bupropion (USA und Europa)

Das dritte in den USA erhältliche Medikament ist wieder eine Kombination. Naltrexon wird als Opioid-Antagonist in der Opioid- und Alkohol-Abhängigkeit eingesetzt, während Bupropion als Noradrenalin- & Dopamin-Reuptake-Inhibitor in der Therapie der Depression und der Raucherentwöhnung eingesetzt wird. Obwohl die beiden Produkte alleine nicht zum Gewichtsmanagement geeignet sind, werden Hunger reduziert, vor allem auf Süßes und Fett, und dopaminerge „Reward-Systeme“ beeinflusst und damit eine Behandlungseffizienz erzielt. Die Wirkung scheint etwas geringer zu sein als bei Topiramaten/Phentermin, aber stärker als bei Orlistat und Lorcaserin [17]. Trotz eines psychiatrischen „Warnings“ wurde die Kombination in den USA letztlich registriert. Dem ist die EMA letztlich Ende 2014/Anfang 2015 gefolgt.

Liraglutid (USA und Europa)

Das neueste Adipositas-Medikament ist der GLP-1-Agonist Liraglutid. GLP-1-Infusionen reduzieren den vormahlzeitlichen Hunger und steigern die nachmahlzeitliche Sättigung [18]. Liraglutid wurde vielfach studiert und ist für den Typ-2-Diabetes in vielen Staaten seit einigen Jahren zugelassen. Patienten entwickeln anfangs oft Übelkeit, die zum Absetzen führen kann, aber nicht mit dem Behandlungserfolg zusammenhängt. Für die Adipositas wird mit 3 mg eine höhere Dosierung eingesetzt [19]. Die Zulassung in den US und schließlich in Europa ist erfolgt.

■ Zusammenfassung

In den USA bestehen mehr Behandlungs-Optionen als in Europa, zumindest 2 Optionen sind in Europa zugelassen worden und werden langsam aber doch auf den Markt kommen (bis April 2016 noch nicht erhältlich). Ein rezenter Review hat gezeigt, dass alle genannten Substanzen beim Gewichtsverlust wirksam sein können [20]. Viele Experten, so auch der Autor, finden jedoch, dass die Prävention einer Gewichtszunahme nach erfolgtem Gewichtsverlust noch viel interessanter erscheint, also zum Beispiel nach Gewichtsverlust mittels VLCD [21]. Solche Konzepte werden wohl zukunftsweisend sein, auch wenn die regulatorischen Prozesse derzeit auf den Gewichtsverlust allein fokussiert sind.

■ Interessenkonflikt

Der Autor hat Vortrags- und/oder Beratertätigkeit für Almased, Bodymed, Insumed, Novonordisk, Orexigen und Vivus geleistet.

Literatur:

- Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, et al. Obesity: the gateway to ill health – an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts* 2013; 6: 117–20.
- World Health Organisation (WHO). Fact Sheet No.311 (May 2012). w www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
- Frühbeck G. Obesity: screening for the evident in obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 570–2.
- Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Adams C, et al. Lancet NCD Action Group; NCD Alliance. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 2011; 377: 1438–47.
- <http://easo.org/2015-milan-declaration-a-call-to-action-on-obesity/> (zuletzt gesehen: 19 April 2016)
- Diabetes Prevention Program Research Group. *New Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
- Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990; 7: 228–33.
- Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1499–504.
- Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia* 2009; 52: 65–73.
- Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JC, Frühbeck G. 2014 EASO position statement on the use of anti-obesity drugs. *Obes Facts* 2015; 8: 166–74.
- Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? *Diabetes Care* 2008; 31 (suppl 2): S269–S277.
- Colman E, Golden J, Roberts M, Egan A, Weaver J, Rosebraugh C. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med* 2012; 367: 1577–9.
- Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311: 74–86.
- Smith SR, O'Neil PM, Astrup A, Finer N, et al. Early weight loss while on lorcaserin, diet and exercise as a predictor of week 52 weight-loss outcomes. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 2137–46.
- Sweeting AN, Tabet E, Caterson ID, Markovic TP. Management of obesity and cardiometabolic risk – role of phentermine/extended release topiramate. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 35–44.
- Garvey WT, Ryan DH, Henry R, Bohannon NJ, Toplak H, Schwiens M, Troupin B, Day WW. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care* 2014; 37: 912–21.
- Verpeut JL, Bello NT. Drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 831–41.

18. Torekov SS, Madsbad S, Holst JJ. Obesity – an indication for GLP-1 treatment? Obesity pathophysiology and GLP-1 treatment potential. *Obes Rev* 2011; 12: 593–601.
19. Ng SY, Wilding JP. Liraglutide in the treatment of obesity. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1215–24.
20. Bray GA. Medical treatment of obesity: the past, the present and the future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 665–84.
20. Manning S, Pucci A, Finer N. Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5: 135–48.

Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak

Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, an der Medizinischen Universität Graz. Er leitet einen Lehrstuhl für Medizinische Fortbildung und Lebenslanges Lernen (CPD) und einen Musterlehrgang für Angewandte Ernährungsmedizin und das ÖÄK Diplom Ernährungsmedizin in Graz und ist Fortbildungsreferent der Ärztekammer für Steiermark. Er ist derzeit Präsident der Europäischen Adipositasgesellschaft (EASO, 2015–2018) und der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG, 2016–2017).



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung