

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Pharmakologische Ansätze in der Adipositas therapie

Lechleitner M

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014; 7 (2), 55-57*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Pharmakologische Ansätze in der Adipositas therapie

M. Lechleitner

Kurzfassung: Übergewicht und Adipositas erhöhen das Risiko für eine Reihe von Folgeerkrankungen, die die Lebensqualität signifikant einschränken und zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko beitragen. Lebensstilintervention ist die Basismaßnahme in der Behandlung von Übergewicht und Adipositas, medikamentöse Therapieformen sollen die Effektivität der Gewichtsreduktion intensivieren und eine Stabilisierung des Körpergewichts nach Gewichtsabnahme unterstützen. Zur medikamentösen gewichtsreduzierenden Therapie steht derzeit in Österreich der intestinale Lipasehemmer Orlistat zur Verfügung. Vor allem im

Rahmen der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 kann durch Metformin sowie durch die neueren Substanzklassen der Inkretintherapeutika und SGLT-2-Inhibitoren eine Gewichtsreduktion effektiv unterstützt werden.

Schlüsselwörter: Adipositas, pharmakologische Therapie

Abstract: Drug Treatment for Obesity. Overweight and obesity are associated with various comorbidities and thus lead to impaired quality

of life and an increased mortality. Lifestyle modifications remain the cornerstone of antiobesity therapy, while drugs can be an adjunct to assist and maintain weight loss. At present, the intestinal lipase inhibitor orlistat is the only drug approved in Austria for medical therapy of obesity. For patients with type-2 diabetes, metformin and the newer classes of antidiabetic drugs, such as incretin therapeutics and SGLT2-inhibitors, can support weight loss. **J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (2): 55–7.**

Key words: obesity, drug treatment

■ Einleitung

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas steigt in den wohlhabenden Ländern kontinuierlich an. Dementsprechend ist auch eine Zunahme der Folgeerkrankungen der Adipositas, wie vor allem Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom, nichtalkoholische Fettleber und Tumorerkrankungen, zu beobachten [1]. Datenerhebungen aus Österreich zeigen auf, dass rund 60 % der Bevölkerung übergewichtig oder adipös sind [1, 2].

Der Prävention und Behandlung von Übergewicht und Adipositas kommt große Bedeutung zu, um das Risiko für Folgeerkrankungen zu verringern und damit die Lebensqualität und altersentsprechende Lebenserwartung zu erhalten. Die Therapie der Adipositas umfasst grundsätzlich Lebensstilinterventionen, medikamentöse Behandlungsformen und bariatrisch-chirurgische Maßnahmen. Zu den Lebensstilmaßnahmen zählen Ernährungsempfehlungen, einschließlich der Anwendung von Formuladiäten, die Umsetzung von Bewegungsprogrammen und eine entsprechende psychologische Unterstützung [3]. Die interdisziplinäre Betreuung der betroffenen Patienten ist hinsichtlich der Effektivität und der Stabilisierung einer erzielten Gewichtsreduktion von großer Bedeutung.

Zahlreiche Einzelstudien und Metaanalysen haben unterschiedliche Diätformen hinsichtlich der Einflussnahme auf die Gewichtsreduktion evaluiert [4, 5]. Diskutiert wird dabei auch die Langzeitsicherheit von Diätformen, rezent vor allem unter Bezugnahme auf proteinreiche Varianten [6]. Eine mediterrane Ernährung erwies sich in mehreren Studien sowohl hinsichtlich der Effektivität in der Gewichtsreduktion als auch der protektiven Auswirkungen auf das kardiometabolische Risikoprofil als vorteilhaft [7–9]. Unterstützt werden günstige kardiovaskuläre Effekte durch körperliche Aktivität mit entsprechenden Ausdauer- und Krafttrainingsprogrammen [10, 11].

Eingelangt am 19. Februar 2014; angenommen nach Revision am 8. April 2014

Aus dem LKH Hochzirl, Zirl

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Monika Lechleitner, Ärztliche Direktorin, LKH Hochzirl, Anna-Dengel-Haus, A-6170 Zirl, Hochzirl 1; E-Mail: monika.lechleitner@tilak.at

■ Medikamentöse gewichtsreduzierende Therapieformen

Seit Jahrzehnten werden unterschiedliche medikamentöse Therapieformen zur Gewichtsreduktion entwickelt mit Einflussnahme auf Appetit- und Sättigungsmechanismen sowie den Energieumsatz. Aufgrund der zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlungsformen zur Gewichtsreduktion wurde die Mehrzahl der Substanzklassen mittlerweile vom Markt genommen (Tab. 1) [12, 13]. Als rein gewichtsreduzierende Substanz steht in Österreich derzeit nur der intestinale Lipasehemmer Orlistat zur Verfügung [12, 14].

Orlistat wurde 1998 für die medikamentöse Therapie der Adipositas zugelassen. Die Wirkweise von Orlistat beruht auf der Hemmung der pankreatischen und gastrischen Lipase mit einer in der Folge um ca. 30 % reduzierten Fettresorption. Eine rezente Metaanalyse unter Einschluss von 22 Studien konnte für Orlistat gegenüber Placebo eine um rund 2,9 kg größere Gewichtsreduktion aufzeigen [15]. Zu den Hauptnebenwirkungen von Orlistat zählen gastrointestinale Beschwerden, insbesondere bei Zufuhr fettreicher Nahrungsmittel.

In der XENDOS-Studie war die intensivere Gewichtsreduktion unter Orlistat als Zusatzmedikation zu den Lebensstilinterventionen von einer gegenüber Placebo um 37,3 % geringeren Progression in einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 gefolgt [16]. Hinsichtlich des Fettverteilungsmusters konnte für Orlistat eine signifikante Reduktion auch des viszeralen Fettgewebes beschrieben werden [17].

Cetilistat stellt einen neu entwickelten intestinalen Lipasehemmer dar, der im Vergleich zu Orlistat eine günstigere gastrointestinale Verträglichkeit aufweisen soll [18]. In Interventionsstudien konnte für Cetilistat eine dosisabhängige Gewichtsreduktion beschrieben werden. Für die klinische Praxis steht Cetilistat noch nicht zur Verfügung.

In den USA wurden 2013 der selektive Serotonin-Rezeptoragonist Lorcaserin und die Kombination von Phenteramin mit Topiramaten für die medikamentöse Therapie der Adipositas zu-

Tabelle 1: Medikamentöse Therapie zur Gewichtsreduktion – ein historischer Überblick. Mod. nach [13].

Substanz	Einführung	Wirkmechanismus	Status
Dinitrophenol	1930	Zunahme Grundumsatz	Zurückgezogen wegen Nebenwirkungen (Neuropathie, Katarakt)
Amphetamine	1936	Appetitsuppression	„Banned“: Suchtpotenzial, kardiovaskuläre Komplikationen
Amphetamin-Analoga (Phenteramin)	1959	Appetitsuppression	Zurückgezogen, erhöhtes Risiko für hämorrhagische Apoplexie
Fenfluramin	1963 (EU)	Appetitsuppression	1997 zurückgezogen (Herzklappenveränderungen, pulmonal-arterielle Hypertonie)
Dexfenfluramin	1985 (EU)	Appetitsuppression	1997 zurückgezogen (Herzklappenveränderungen, pulmonal-arterielle Hypertonie)
Orlistat	1998 (EU)	Fettresorption	Verfügbar
Sibutramin	2001 (EU)	Appetitsuppression	Zurückgezogen (erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Komplikationen)
Rimonabant	2006 (EU)	Appetitsuppression	2009 zurückgezogen (psychiatrische Komplikationen)

gelassen [19, 20]. Zu berücksichtigen ist das zum Teil beachtliche Nebenwirkungsrisiko dieser medikamentös gewichtsreduzierenden Substanzen.

■ Gewichtsreduzierende Medikamente bei Komorbiditäten

Weitere Optionen zur medikamentösen Unterstützung einer Gewichtsreduktion bei Übergewicht oder Adipositas stehen für die Therapiewahl bei Diabetes mellitus Typ 2 sowie die antidepressive und antiepileptische Behandlung zur Verfügung.

Diabetes mellitus Typ 2

Metformin stellt entsprechend den Leitlinienempfehlungen die Basismedikation in der medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 dar. Studien konnten eine Gewichtsreduktion auch bei adipösen Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus Typ 2 nachweisen [21]. Zu beachten ist, dass die Zulassung von Metformin an die Indikationsstellung bei Diabetes mellitus gebunden ist. Hinsichtlich des günstigen Effekts von Metformin auf das Körpergewicht werden unterschiedliche Mechanismen, einschließlich der Einflussnahme auf die Regulation von Appetit und Sättigung, diskutiert. Eine kürzlich publizierte Studie wies im murinen Modell eine zentrale Beeinflussung von Sättigungsmechanismen bei intrazerebroventrikulärer Metformin-Injektion nach [22].

Die zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassenen GLP-1-Analoga (Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid) bewirken entsprechend den Ergebnissen aus Interventionsstudien eine deutliche Gewichtsreduktion [23].

Gewichtsreduzierend wirkt auch die kürzlich zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassene Substanzklasse der SGLT-2-Inhibitoren. Durch Hemmung der Glukosereabsorption im proximalen Tubulus führen die SGLT-2-Inhibitoren zur Glukosurie mit einem durchschnittlichen Verlust von 70 g Glukose, entsprechend 280 kcal, pro Tag. Dapagliflozin als erster Vertreter dieses neuen Wirkprinzips führte in klinischen Studien in der Mono- und Kombinationstherapie zu einer Gewichtsreduktion von 1,5–3,0 kg in einem Zeitraum von 24 Wochen [24].

Antidepressive Therapie

Übergewicht und Adipositas zeigen häufig eine Assoziation mit depressiven Symptomen [25]. Die entsprechende antidepressive Therapie kann eine erwünschte Gewichtsreduktion unterstützen. So konnte für Milnacipran, das als Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wirkt, für Übergewichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und depressiver Symptomatik eine deutliche Gewichtsreduktion und Verbesserung der metabolischen Befunde nachgewiesen werden [26].

Antiepileptische Therapie

Die antiepileptische Substanz Topiramamat zeigt gewichtsreduzierende Effekte, die auch in klinischen Studien dargestellt werden konnten [27]. Nebenwirkungen, einschließlich neuropathischer Beschwerden, begrenzen den Einsatz in der rein gewichtsreduzierenden Therapie [28].

■ Zusammenfassung

Zur medikamentösen gewichtsreduzierenden Therapie steht derzeit in Österreich der intestinale Lipasehemmer Orlistat zur Verfügung. Vor allem im Rahmen der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 kann durch Metformin sowie durch die neueren Substanzklassen der Inkretintherapeutika und SGLT-2-Inhibitoren eine Gewichtsreduktion effektiv unterstützt werden.

■ Interessenkonflikt

Vorträge im Rahmen von Fortbildungen mit Unterstützung durch Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca, MSD, NovoNordisk, Novartis, Sanofi und Takeda.

■ Relevanz für die Praxis

Als rein gewichtsreduzierendes Medikament steht in Österreich derzeit nur der intestinale Lipasehemmer Orlistat zur Verfügung. Im Rahmen der Therapiewahl zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 kann durch Inkretintherapeutika und SGLT-2-Inhibitoren eine Gewichtsreduktion unterstützt werden.

Literatur:

- Von Ruesten A, Steffen A, Floegel A, et al. Trend in obesity prevalence in European adults cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PLoS one* 2011; 6: 1–9.
- Großschädl F, Stronegger WJ. Regional trends in obesity and overweight among Austrian adults between 1973–2007. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 363–9.
- Laddu D, Dow C, Hingle M, et al. A review of evidence-based strategies to treat obesity in adults. *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 512–25.
- Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285–93.
- Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women. *JAMA* 2007; 297: 969–77.
- Johnstone AM. Safety and efficacy of high-protein diets for weight loss. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 339–49.
- Richard C, Couture P, Desroches S, et al. Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on markers of inflammation in men with metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 51–7.
- Di Daniele N, Petramala L, DiRenzo L, et al. Body composition changes and cardiometabolic benefits of a balanced Italian Mediterranean Diet in obese patients with metabolic syndrome. *Acta Diabetol* 2013; 50: 409–16.
- Paoli A, Bianco A, Grimaldi KA, et al. Long term successful weight loss with a combination biphasic ketogenic mediterranean diet and mediterranean diet maintenance protocol. *Nutrients* 2013; 5: 5205–17.
- Strasser B, Arvandi M, Siebert U. Resistance training, visceral obesity and inflammatory response: a review of the evidence. *Obes Rev* 2012; 13: 578–91.
- Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2013; 1281: 141–59.
- Ling H, Lenz TL, Burns TL, et al. Reducing the risk of obesity: defining the role of weight loss drugs. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1308–21.
- Ioannides-Demos L, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes* 2011; 2011: 179674. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006492/> [gesehen 25.04.2014].
- Smith SR, Stenlof KS, Greenway FL, et al. Orlistat 60 mg reduced visceral adipose tissue: a 24-week randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Obesity* 2011; 19: 1796–803.
- Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacological treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 532–46.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–61.
- Thomas EL, Makwana A, Newbould R, et al. Pragmatic study of orlistat 60 mg on abdominal obesity. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 1256–62.
- Kopelman P, Bryson A, Hickling R, et al. Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *Int J Obes* 2007; 31: 494–9.
- Colman E, Golden J, Roberts M, et al. 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.
- Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121: 27–31.
- Kim HJ, Park EY, Oh MJ, et al. Central administration of metformin into the third ventricle of C57BL/6 mice decreases meal size and number and activates hypothalamic S6 kinase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 305: R499–R505.
- Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 672658. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362858/> [gesehen 25.04.2014].
- Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1020–31.
- Toups MS, Myers AK, Wisniewski SR, et al. Relationship between obesity and depression: characteristics and treatment outcomes with antidepressive medication. *Psychosom Med* 2013; 75: 863–72.
- Abrahamian H, Hofmann P, Kinzl J, et al. Diabetes mellitus and comorbid depression: improvement of both diseases with milnacipran. A replication study (results of the Austrian Major Depression Diabetes Mellitus study group). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8: 355–60.
- Abo-Elmatty DM, Zaitone SA. Topiramate induces weight loss and improves insulin sensitivity in dietary obese rats: comparison to sibutramine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 1187–95.
- Rueda-Clausen CF, Padwal RS, Sharma AM. New pharmacological approaches for obesity management. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 467–78.

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Monika Lechleitner

Studium und Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Univ.-Klinik in Innsbruck, Additivfacharzt für Endokrinologie, Geriatrie, Intensivmedizin und Nephrologie. Habilitation und kontinuierliche wissenschaftliche Tätigkeit mit Schwerpunkt Diabetes und Geriatrie. Seit 2005 Primaria für Innere Medizin und Akutgeriatrie am Landeskrankenhaus Hochzirl. Ärztliche Direktorin der LKHs Hochzirl und Natters.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)