

SEBASTIAN NOE, MÜNCHEN

Pharmakotherapie der Adipositas

Kalorienreduktion und Bewegung sind selbstverständlich die Grundpfeiler bei der Behandlung der Adipositas, doch das ist kein Grund auf die vielfältigen pharmakologischen Optionen zur Gewichtsreduktion zu verzichten.

In der Therapie der Adipositas in Deutschland gibt es einen "Hiatus Adipositas" was die Leistung der Krankenversicherungen angeht: So gibt es Kurse zu Prävention und Therapie der Adipositas, die auf Änderung der Gewohnheiten hinsichtlich Bewegung und Ernährung abzielen am „unteren Ende“ der Therapieskala sowie unter definierten Bedingungen die Kostenübernahme für bariatrische Eingriffe am „oberen Ende“. Für viele Menschen zwischen diesen Extremen steht damit eigentlich keine adäquate Behandlung aus dem Leistungskatalog der Krankenkassen zur Verfügung, obwohl effektive pharmakologische Therapien existieren. Die „Rote Liste“ verzeichnet in der Gruppe der „Antiadipositas/Appetitzügler“ sieben Präparate (Stand: September 2020), deren Wertigkeit jedoch sehr unterschiedlich zu beurteilen ist. In Leitlinien zur Therapie der Adipositas spielen nur wenige davon eine Rolle; nur auf diese soll im Folgenden weiter eingegangen werden.

LÜCKE IN KASSENLEISTUNG

Warum kommen Medikamente, die betroffene Patienten bei der Gewichtsabnahme unterstützen können, in Deutschland so selten zum Einsatz? Da, wie bereits angedeutet, keines der Medikamente in der Indikation „Adipositas“ zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnet werden kann, kommen die Pharmakotherapien nur für wenige Patienten wohl dauerhaft in Frage.

FALLBERICHT

Patient O., männlich, 42 Jahre

Ein 42-jähriger Patient berichtet über den Wunsch, Gewicht zu reduzieren, nachdem er über die letzten Jahre kontinuierlich zugenommen und nun ein Körpergewicht von 85 kg (BMI 29,1 kg/m²) bei einem Bauchumfang von 103 cm habe. An Begleiterkrankungen besteht neben einer chronischen HIV-1 Infektion ein arterieller Hypertonus, eine Hyperurikämie, eine gastro-ösophageale Refluxerkrankung, sowie eine gestörte Nüchternglukose.

Der Patient berichtet, unter "Fressattacken" zu leiden, wobei er vor allem abends nach der Arbeit häufig unkontrolliert esse. Auch während der Arbeit falle es ihm schwer, nicht ständig zu den im Rahmen der Teambesprechungen verfügbaren Süßigkeiten und Snacks zu greifen.

Nach Aufklärung über pharmakologische Möglichkeiten entschieden wir uns zu einem Therapieversuch mit Bupropion/Naltrexon, welches im folgenden langsam auf die empfohlene Dosis (2x 2 Tabletten täglich) aufdosiert und gut toleriert wurde.

Nach ca. drei Monaten berichtet der Patient von einem Nachlassen der Essensgelüste während des Tages und des Abends. Er könne sich wieder anderen Dingen widmen, ohne ständig das Gefühl zu haben, nur an Essen denken zu können. Das aktuelle Körpergewicht beträgt mittlerweile 80 kg (-5 kg) (BMI 27,4 kg/m²), der Bauchumfang hat sich auf 98 cm (-5 cm) reduziert. Weitere drei Monate später lag das Gewicht des Patienten bei 77 kg (-8 kg) (BMI 26,3 kg/m²). Der Tatsache Rechnung tragend, dass bei dem Patienten ein chronisches Leiden zugrunde liegt, vereinbarten wir eine Fortführung der Kombinationstherapie in einer Erhaltungsdosis von 2x 1 Tablette täglich.

Aktuell ist das Kombinationspräparat auf dem deutschen Markt nicht mehr erhältlich, der Patient hat mittlerweile und heute (ca. 2 Jahre später) sein Ausgangsgewicht fast wieder hergestellt (zuletzt gemessenes Gewicht: 83 kg).

ZUGELASSENE MEDIKAMENTE

ORLISTAT

Orlistat ist ein Derivat des aus *Steptomycetes* spp. isolierten Lipstatins, eines von vielen Beispielen natürlich vorkommender Lipasehemmer. Die Sub-

stanz verhindert durch irreversible Bindung an die Lipase im Darm die Aufspaltung und konsekutiv die Resorption von Nahrungsfetten, die eine Hauptquelle überschüssiger Nahrungskalorien darstellt. Orlistat wirkt effektiv, wenn es zur Nahrung einge-

nommen wird, vor allem dann, wenn die Nahrung einen hohen Teil von Fetten als Energieträger aufweist. Aufgrund des Wirkmechanismus sind gastrointestinale Nebenwirkungen naheliegend, ansonsten erfreut sich das Medikament guter Toleranz. Unbedingt hinzuweisen sind Patienten auf das Auftreten von Fettstühlen, die mitunter auch die Kontinenz der Patienten beeinträchtigen können. Der Effekt von Orlistat auf das Körpergewicht ist eher moderat einzustufen, dennoch gibt es für die Substanz Daten, die auch eine Verbesserung von Surrogatmarkern des kardiovaskulären Risikos belegen (LDL-Cholesterin, Triglyzeride, CRP, Nüchternblukose)^{7,4}, wobei das Ausmaß mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion zu korrelieren scheint.⁷ Orlistat ist generisch verfügbar und damit eine günstige pharmakologische Therapieoption, vor allem für Menschen mit Übergewicht und gering ausgeprägter Adipositas.

LIRAGLUTID

Liraglutid, ein Vertreter der GLP-1 Rezeptoragonisten, ist ein wirksames Medikament zur Unterstützung der Gewichtsabnahme. Sein Einfluss auf Gewicht und Surrogatmarker des kardiovaskulären Risikos ist dem von Orlistat überlegen.² Zudem konnte in großen Studien bei Menschen mit Typ 2 Diabetes (häufig in der Sekundärprävention) ein direkter Effekt auf harte kardiovaskuläre Endpunkte gezeigt werden.

Liraglutid wirkt über vielfältige Mechanismen, hauptsächlich jedoch wohl über Vermittlung einer frühen Sättigung und die Verzögerung der Magen-Darm-Passage. Aufgrund des

günstigen Wirkungs-Nebenwirkungsprofils sehen viele Expertenmeinungen und Therapieempfehlungen Liraglutid als Mittel der ersten Wahl in der Therapie der (höhergradigen) Adipositas an.

Die Applikation von Liraglutid erfolgt als einmal tägliche subkutane Injektion, die die/der PatientIn selbst durchführen kann. Für den Fertigen müssen passende Injektionsnadeln verordnet werden (entsprechend den Injektionsnadeln für Insulin-Pens), die nach jeder Anwendung gewechselt



werden. Wie in der Behandlung des Typ 2 Diabetes empfiehlt sich auch bei Adipositas ein Therapiebeginn mit 0,6 mg einmal täglich. Die Dosis wird – gute Verträglichkeit vorausgesetzt – wochenweise um weitere 0,6 mg gesteigert bis zu einer Erhaltungsdosis – anders als beim Typ 2 Diabetes – von maximal 3,0 mg täglich. Eine weitere Dosissteigerung ist zwar möglich, wird jedoch nicht regelhaft empfohlen.

Ein Pen enthält 18 mg Liraglutid, was in der normalen Erhaltungsdosis 6 Tagesdosen entspricht. Somit werden pro Monat ca. 5 Pens benötigt. Dies entspricht Kosten von aktuell ca. 290 Euro pro Monat!

TIPP FÜR DIE PRAXIS

Bei der Verordnung von Liraglutid gilt es auf die Zulassung der beiden verfügbaren Präparate zu achten. Während Victoza® für die Behandlung des Typ 2 Diabetes zugelassen ist und als Antidiabetikum grundsätzlich auch zulasten der GKV verordnet werden kann (rosa Rezept), ist Saxenda® nur als Antiadiposikum zugelassen und muss somit auf grünem Rezept oder Privat Rezept verordnet werden. Preis und Dosierbarkeit beider Präparate sind gleich, denn ist Vorsicht geboten,

da die Verordnung des Antidiabetikums Victoza® zur Gewichtsreduktion von der Praxissoftware möglicherweise automatisch auf Kassenrezept umgesetzt wird, was in der Einzelfallprüfung zu Rückforderungsansprüchen führen kann.

Das intrinsische Hypoglykämierisiko von Liraglutid, genau wie das der anderen eingesetzten Antidiabetika, ist als so gering anzusehen, dass es in der Praxis keine Rolle zu spielen scheint.

BUPROPION/NALTREXON

Die Kombination aus dem Antidepressivum Bupropion und dem Opiat-Antagonisten Naltrexon wirkt über zwei wesentliche Mechanismen: Zum einen wird die Fokussierung auf Nahrung durchbrochen, wo dies von Patienten als Problem empfunden wird. Zum zweiten wird das Belohnungsempfinden, welches mit Nahrungsaufnahme verbunden ist, reduziert. Beides führt letztlich dazu, dass Appetit gezügelt und „Craving“ nach Nahrung und insbesondere nach Snacks deutlich reduziert wird.

Das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil

der Kombinationstherapie lieferte immer wieder Grund zur Diskussion. Sorge bereitet dabei vor allem die Abstammung des Bupropions von den Katecholaminen und einem damit einhergehenden negativen kardiovaskulären Sicherheitsprofil. Dieses wird dennoch im Vergleich zu Lorcaserin und Phentermin/Topirammat als besser eingeschätzt⁸ – letztere sind in Deutschland aufgrund von Sicherheitsbedenken auch nicht zugelassen. Eine groß angelegte kontrollierte Studie zum kardiovaskulären Risiko beim Einsatz der Kombination Bupropion/Naltrexon an Menschen mit Risikofaktoren sollte hierzu Klarheit schaffen. In den Interimsanalysen der Studie gab es keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko⁵, dennoch führte der frühzeitige Studienabbruch aufgrund von Bekanntwerden vertraulicher Details durch den Sponsor zum vorzeitigen Abbruch der Studie. Letztlich dürften es wohl die auch damit verbliebenen Zweifel sein, die dazu führten, dass die Kombination nicht als Mittel der ersten Wahl in den Empfehlungen rangiert.

Vor allem bei Menschen, die sich vom Rauchen entwöhnen möchten, könnte das Präparat sinnvoll sein, da Bupropion das Rauchverlangen hemmt und damit geeignet ist, den Rauchstopp zu unterstützen, und gleichzeitig einer entwöhnungsbedingten Gewichtszunahme vorzubeugen könnte. Das Kombinationspräparat aus Bupropion und Naltrexon steht aktuell in Deutschland nicht zur Verfügung. Hintergrund ist das Fehlen eines Vertriebspartners. Diese Situation ist insbesondere für Patienten schwierig, die mit der Kombination gute Erfolge erzielt haben (s. Fallbeispiel). Die verfügbare Literatur zeigt jedoch, dass Bupropion auch allein einen positiven Effekt auf das Kör-

pergewicht hat⁶, so dass auch der alleinige Einsatz im Sinne eines off-label uses in Frage kommen könnte.

SYMPATHOMIMETIKA

Aus der Gruppe der Sympathomimetika stehen in Deutschland zwei Wirkstoffe (Amfeprabmon, Cathin) zur Verfügung. Der Stellenwert dieser Substanzklasse ist jedoch weitaus weniger gut definiert als bei den zuvor genannten Klassen und Substanzen. Das Nebenwirkungsprofil ist häufig ungünstig. Insbesondere von einer dauerhaften Therapie wird abgeraten. In den USA wird die Kombination aus dem Sympathomimetikum Phentermin und Topirammat in der kurzzeitigen Therapie der Adipositas eingesetzt – diese Kombination ist in Deutschland jedoch nicht erhältlich (s. u.).

OFF-LABEL USE

Einige nicht ausdrücklich zur Gewichtsreduktion zugelassene Medikamente sind in Studien – häufig bei Menschen mit Typ 2 Diabetes – mit Gewichtsreduktion verbunden. Ihr Einsatz kann eine vernünftige Alternative zu den zugelassenen Medikamenten sein, weil sie häufig preisgünstiger und/oder einfacher in der Handhabung sind. Wie für jeden off-label use gilt aber auch bei den Antiadiposita, dass der Aufklärung über möglichen Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen eine besondere Bedeutung zukommt.

METFORMIN

Metformin ist beim Einsatz als Antidiabetikum mit Gewichtsverlust assoziiert, weshalb es aufgrund der generischen Verfügbarkeit für viele Menschen eine preiswerte Alternative zu den teuren Antiadiposita darstellt. Eine formale Zulassung außerhalb des Typ 2 Diabetes besteht jedoch nicht.

Metformin kann nachweislich bei bereits bestehender Insulin-Resistenz (die ja häufig die Grundlage einer Adipositas darstellt) die Progredienz zum Typ 2 Diabetes verzögern. Der Effekt auf das Körpergewicht ist allerdings meist eher gering.³ Die gastrointestinalen Nebenwirkungen der Substanz können zur Gewichtsreduktion beitragen, dennoch sollte für eine gute Verträglichkeit und optimale Adhärenz eine einschleichende Dosierung gewählt werden. Besonders unter den Bedingungen eines off-label Einsatzes müssen Kontraindikationen und Empfehlungen zur Dosisanpassung genau beachtet werden. Bei Menschen mit HIV-Infektion soll hier auch nochmals auf mögliche Interaktionen mit anti-retroviralen Substanzen hingewiesen werden, die die Metformin-Konzentration im Plasma erhöhen können.

GLP-1 REZEPTORAGONISTEN (AUSSER LIRAGLUTID)

Alle GLP-1 Rezeptoragonisten haben bei Menschen mit Typ 2 Diabetes neben dem positiven Einfluss auf den Kohlehydratstoffwechsel auch einen positiven Einfluss auf das Körpergewicht. Darüber hinaus wurde (häufig in der Sekundärprävention) bei Menschen mit Typ 2 Diabetes für viele Substanzen dieser Gruppe ein positiver Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse gezeigt. Eine formale Zulassung der GLP-1 Rezeptoragonisten zur Gewichtsreduktion besteht nicht, weshalb ihr Einsatz (bei Menschen ohne Typ 2 Diabetes) einen off-label use darstellt. Da Patienten die Präparate ohnehin selbst bezahlen müssen, kann es sich trotzdem lohnen, über einen off-label Einsatz zu sprechen. Vor allem die langwirksamen GLP-1 Rezeptoragonisten oder in Zukunft möglicherweise auch das oral verfügbare

Semaglutid können hier echte Alternativen sein, die aufgrund der Anwendungsform die Adhärenz steigern. Bei ausbleibendem oder unzureichendem Erfolg kann dann in einem zweiten Schritt immer noch die Umstellung auf Liraglutid besprochen werden, da dieses über für den Diabetes übliche Dosen auftitriert werden kann.

BUPROPION

Bupropion wurde in der fixen Kombination mit Naltrexon bereits ausführlich besprochen. Bupropion, welches als Antidepressivum Anwendung findet, ist chemisch ebenfalls ein Katecholamin-Abkömmling, weshalb auch Bupropion als Monotherapie eine gewisse Bedeutung zukommt, vor allem für Menschen, die unter der Kombination gute Erfolge verzeichnen konnten, durch die mangelnde Verfügbarkeit aber wieder zunahmen. Die Studienlage legt nahe, dass der Effekt von Bupropion alleine auf das Körpergewicht ähnlich deutlich ist wie in der Fixkombination bzw. der gemeinsamen Anwendung beider Substanzen – zumindest für ausgewählte Patienten. Zu beachten ist dabei, dass die Dosierung in der Fixkombination 180 mg Bupropion entspricht, wohingegen für die Indikation der Depression nur Dosierungen von 150 mg und 300 mg zur Verfügung stehen. Diese dürfen auch nicht geteilt werden.

IN DEUTSCHLAND NICHT VERFÜGBAR

LORCASERIN

Lorcaserin ist ein Serotoninagonist, der in den USA seit 2012 zur Therapie übergewichtiger Menschen von der FDA zugelassen war. Ein bei der EMEA gestellter Antrag auf Zulassung wurde 2013 zurückgezogen, nachdem abseh-

Wirkstoff(e)	Übliche Erhaltungsdosis	Monatliche Kosten
Bupropion/Naltrexon	2x 2 90/8 mg täglich	derzeit außer Vertrieb
Dulaglutid	1x 1,5 wöchentlich	ca. 106 €
Liraglutid	3 mg täglich	ca. 280 €
Metformin	2x 1.000 mg täglich	ca. 6 €
Orlistat	60 -120 mg zu Hauptmahlzeiten	ab ca. 50 €

Tab 1 **Übersicht über Dosierung und Monatliche Kosten einiger zur Gewichtsreduktion verwendeten Substanzen**

bar war, dass die Zulassung nicht erteilt worden wäre. Aufgrund von Bedenken zu karzinogenen Effekten der Substanz (Bedenken, die in einem ersten Zulassungsantrag 2010 bereits zur Ablehnung der Zulassung durch die FDA geführt hatten) wurde dem Lizenzinhaber 2020 in den USA nahegelegt, das Medikament freiwillig vom amerikanischen Markt zu nehmen. Dieser Empfehlung kam das Unternehmen nach.

PHENTERMIN UND TOPIRAMAT

Obwohl Topiramamat auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zur Behandlung der Migräne erhältlich ist, sucht man die Kombination der beiden Substanzen hierzulande vergeblich. Hintergrund ist die Tatsache, dass für Phentermin in Deutschland bereits seit fast 50 Jahren keine Zulassung mehr existiert, nachdem das Medikament mit (fibrotischen) Herzklappenveränderung in Verbindung gebracht wurde.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Pharmakotherapie der Adipositas wird – zum Leidwesen vieler Betroffener – in Deutschland wohl zu selten eingesetzt. Dabei können vor allem die GLP-1 Agonisten, bei selektionierten Patienten auch andere Substanzen, gute bis sehr gute Erfolge vorweisen. Trotzdem sollte die Therapie der Adipositas immer multimodal stattfinden und Veränderungen der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten einschlie-

ßen. Bei Menschen mit Typ 2 Diabetes sollte an die differentialtherapeutische Wirkung (Gewichtsreduktion) der neueren Antidiabetika gedacht werden und diese Substanzen, das Fehlen von Kontraindikationen vorausgesetzt, frühzeitig angewandt und wann immer möglich einer frühen Insulintherapie vorgezogen werden.

*PD Dr. med. Sebastian Noe
MVZ München am Goetheplatz
Walterstraße 32 · 80337 München
E-Mail: sno@jajaprx.de*

- Giuseppe Derosa, Pamela Maffioli, and Amirhossein Sahebkar. "Improvement of plasma adiponectin, leptin and C-reactive protein concentrations by orlistat: a systematic review and meta-analysis". In: British journal of clinical pharmacology 81.5 (2016), pp. 819-834.
- Juan J Gorgojo-Martinez et al. "Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR Study". In: International Journal of Clinical Practice 73.11 (2019), e13399.
- Diabetes Prevention Program Research Group et al. "Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study". In: Diabetes care 35.4 (2012), pp. 731-737.
- Rohan Khera et al. "Association of Weight Loss Medications With Cardiometabolic Risk Factors: Systematic Review and Network Meta-Analysis". In: Circulation 134.suppl 1 (2016), A16413-A16413.
- Steven E Nissen et al. "Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial". In: Jama 315.10 (2016), pp. 990-1004.
- Raymond A Plodkowski et al. "Bupropion and naltrexone: a review of their use individually and in combination for the treatment of obesity". In: Expert opinion on pharmacotherapy 10.6 (2009), pp. 1069-1081.
- Amirhossein Sahebkar et al. "Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: a systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials". In: Pharmacological Research 122 (2017), pp. 53-65.
- Jessica L Verpeut and Nicholas T Bello. "Drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity". In: Expert opinion on drug safety 13.6 (2014), pp. 831-841.