

Therapiemöglichkeiten der Adipositas*

K. A. H. Iwen, J. Klein

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Medizinische Klinik I (Direktor: Prof. Hendrik Lehnert)

Schlüsselwörter

Adipositas therapie, Orlistat, Sibutramin, Rimonabant

Zusammenfassung

Adipositas ist eine Erkrankung mit weltweit zunehmender Prävalenz. Sie geht mit einer Reihe von weiteren Erkrankungen einher, wie kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 und Malignomen, wodurch sich ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ergibt. Die Entwicklung der Adipositas ist komplex und wird durch soziale und genetische Ursachen bestimmt. Die Grundlage der Therapie ist ein strukturiertes Basisprogramm, welches auf langfristige Veränderungen der Ernährung, der körperlichen Aktivität und des Lebensstils bzw. Verhaltens abzielt. Ist dieses nicht ausreichend, kommen zusätzlich pharmakologische und chirurgische Therapien zum Einsatz. In Deutschland sind drei Medikamente zur Behandlung der Adipositas zugelassen: 1. Orlistat bewirkt eine verminderte gastrointestinale Fettresorption, 2. Sibutramin steigert das Sättigungsgefühl, 3. Rimonabant wirkt zentralnervös und direkt peripher auf Sättigungsgefühl und Energieumsatz. Im klinischen Alltag senken diese Substanzen das Körpergewicht um 3 bis 5 kg. Kombinationen sind unzureichend getestet. Operative Verfahren zur Therapie der Adipositas, die so genannte bariatrische Chirurgie, stellen schließlich eine weitere langfristig wirksame Behandlungsoption dar, welche mit einer Reduktion der Mortalität einhergeht. Neue Therapien mit zentralen und peripheren Angriffspunkten zur Veränderung der Energiehomöostase sind in Entwicklung.

Keywords

Obesity therapy, orlistat, sibutramine, rimonabant

Summary

Obesity is a condition with increasing prevalence worldwide. It is associated with a number of other diseases such as cardiovascular disease, diabetes mellitus type 2 and several cancers, together accounting for a high morbidity and mortality. The development of obesity is complex and determined by social and genetic causes. Obesity treatment approaches are based on structured programmes aiming at long-term changes in diet, physical activity, lifestyle, and behaviour. If these efforts prove insufficient, pharmacologic and surgical options need to be considered. Currently, three drugs have been approved for the treatment of obesity in Germany: 1. Orlistat reduces gastrointestinal fat absorption, 2. Sibutramine increases satiety, and 3. Rimonabant influences satiety and energy expenditure via central and peripheral pathways. These medications reduce body weight by approximately 3 to 5 kg. Combinations have not been studied sufficiently. Surgical approaches, the so-called bariatric surgery, are further therapeutic options with proven long-term effects and a reduction in mortality. Novel therapeutic strategies are under development which aim at central and peripheral targets for the modulation of energy homeostasis.

Therapy of obesity

Med Welt 2008; 59: ■—■

Adipositas ist eine chronische Erkrankung mit weltweit zunehmender Prävalenz, welche mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht (1). In diesem Artikel werden die aktuellen Therapiemöglichkeiten dargestellt und ein Ausblick auf mögliche Optionen in der Zukunft gegeben.

Der Entwicklung von Übergewicht liegt grundsätzlich eine Störung des Gleichgewichts zwischen Energieaufnahme und -abgabe zu Grunde. Die Gesamtenergieabgabe setzt sich aus Grundumsatz, körperlicher Aktivität, und Thermogenese zusammen. Für Energieaufnahme hingegen sind die zu-

geführte Nahrungsmenge und das Ausmaß ihrer Resorption entscheidend. Stehen beide im Gleichgewicht miteinander, ist das Körpergewicht stabil. Die Regulation dieses Gleichgewichtes ist komplex und wird durch verschiedene neuroendokrine Mechanismen vermittelt (Abb. 1A). Energieaufnahme, Energieabgabe, Energiespeicherung und Sättigungsgefühl sind, vereinfacht dargestellt, die vier wichtigen Komponenten dieses Systems. Nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapien zielen auf eine Veränderung einer oder mehrerer dieser Komponenten (Abb. 1B).

Therapiegrundsätze

Die Ursachen der Adipositas können aus praktischen Gesichtspunkten in primäre und sekundäre eingeteilt werden. Beispiele für sekundäre sind hypothalamische Veränderungen, die mit Hyperphagie einhergehen oder Defekte des Melanokortin-4-Rezeptors. Andere sekundäre Ursachen wie Cushing-Syndrom, Hypothyreose, Medikamente (z. B. einige Antidepressiva, Antidiabetika oder Neuroleptika) bedürfen besonderer Aufmerksamkeit, da in diesen Fällen kausale Therapien zur Verfügung stehen.

Die Entwicklung einer primären Adipositas ist nach heutigem Wissenstand jedoch multifaktoriell, sie wird entscheidend durch soziale, genetische und komplexe hormonelle Prägungen bestimmt (1, 2). Die Annahme einer individuell einfach kognitiv steuerbaren Kontrolle des Energiestoffwechsels („Sie müssen halt weniger essen“) ist leider auch unter Berufsgruppen des Gesundheitswesens verbreitet, muss jedoch als irreführend und wenig hilfreich angesehen werden.

Die Adipositas therapie muss ebenso multifaktoriell und langfristig angelegt werden, wie es die Entstehung dieser Krankheit ist. Patienten haben oft hohe Erwartungen und sind enttäuscht, wenn diese nicht innerhalb möglichst kurzer Zeit erreicht werden. Diesen falschen Erwartungen muss vor Beginn jeder Therapie entgegengetreten werden. Ein geringer Gewichtsverlust von einigen Kilogramm innerhalb von 1 bis 2 Jahren sowie regelmäßige körperliche Aktivität senken die Adipositas-assoziierten Morbiditäten bereits erheblich (3).

Nach dem Vortrag, gehalten am 29. September 2007, anlässlich der Jahresveranstaltung „Adipositas“ der Akademie für Medizinische Fort- und Weiterbildung der Ärztekammer Schleswig-Holstein.

Therapiemodalitäten

Basisprogramm

Ein fest strukturiertes Basisprogramm ist die erste Stufe einer Adipositas-therapie und

Grundlage für jede weitere Therapieoption. Das Basisprogramm zielt auf die Veränderung von Ernährung, Bewegung, Verhalten und Lebensstil. Auf Details wird im Artikel „Basisprogramm/Ernährungsprogramm“ in dieser Ausgabe eingegangen.

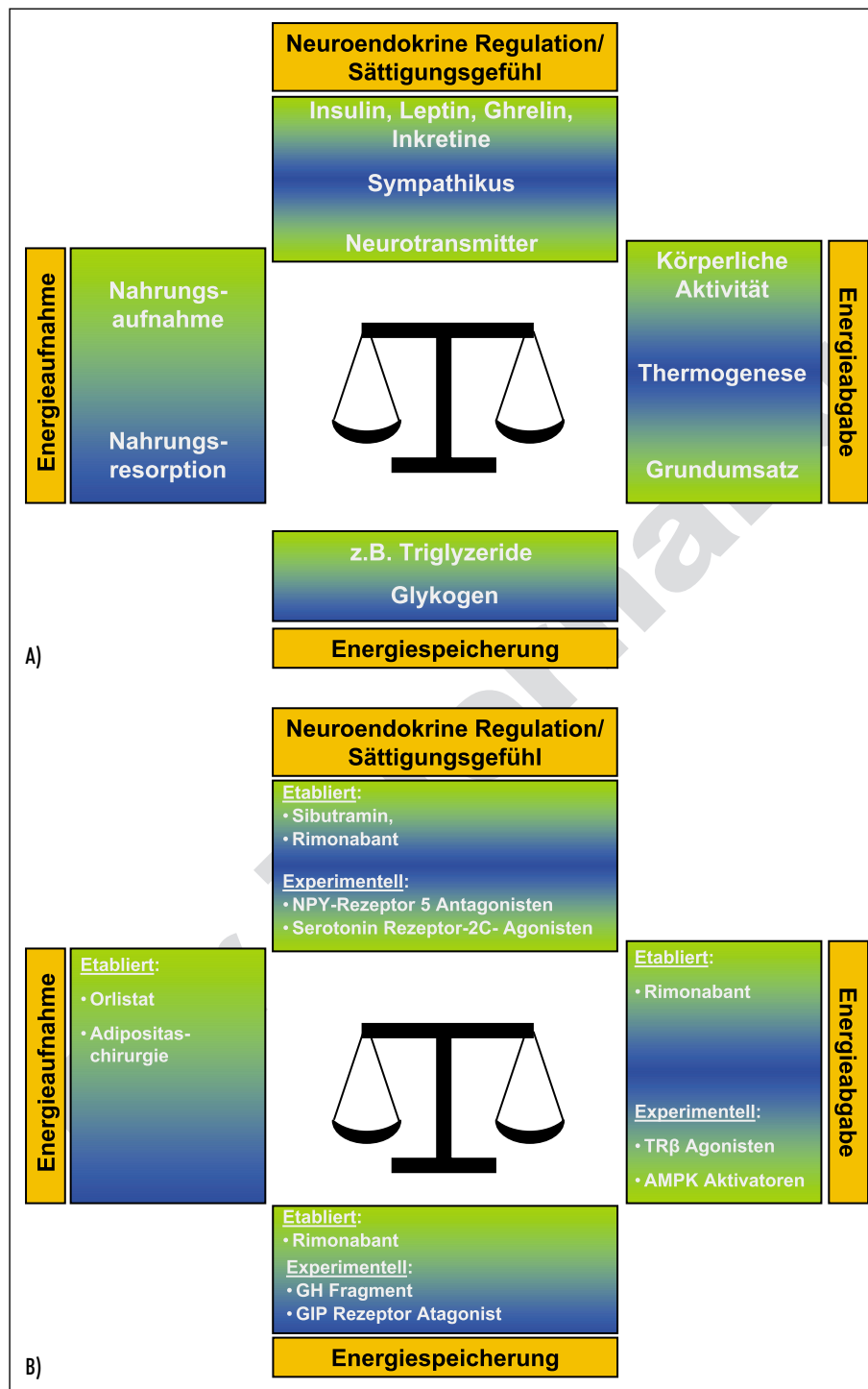


Abb. 1 A) Faktoren der Gewichtsregulation; B) Wirkprinzipien verschiedener Adipositas-therapien

In Deutschland zugelassene Pharmakotherapie

In Deutschland sind zurzeit drei Medikamente zur Adipositas-therapie zugelassen. Metaanalysen zeigen jeweils einen Placebo-korrigierten Gewichtsverlust von ca. 3 bis 5 kg. Kombinationen der Substanzen sind ungenügend getestet, pharmakodynamisch jedoch eventuell sinnvoll. Die Sicherheit solcher Kombinationen und Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte sowie Mortalität müssen in weiteren Studien überprüft werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat die drei aufgeführten Medikamente als sogenannte „Lifestyle“-Medikamente klassifiziert, sie können somit nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden (4).

Orlistat

Orlistat (Xenical®) ist ein Lipaseinhibitor, welcher nach oraler Gabe nicht in signifikanter Menge resorbiert wird. Gastrointestinal kommt es daher zu einer verminderten Aufnahme von Fetten; bei fettarmer Ernährung ist der Effekt von Orlistat daher deutlich reduziert.

In einer Reihe von Studien mit einer Dauer von 1 bis 4 Jahren wurde die Effektivität von Orlistat untersucht, diese Studien wurden in Metaanalysen evaluiert. Bei adipösen Patienten führt Orlistat zu einer mittleren, Placebo-korrigierten Gewichtsreduktion von ca. 3 kg. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und oraler Antidiabetikatherapie konnten ihr Gewicht um rund 2 kg, solche mit Insulintherapie um ca. 2,5 kg reduzieren. Darüber hinaus wurde eine geringe Reduktion des Blutdrucks, eine Reduktion der LDL-Cholesterinkonzentration und der Nüchtern-Glukosekonzentration beobachtet. (5, 6)

Orlistat wird per os zu fetthaltigen Hauptmahlzeiten eingenommen, die Höchstdosierung beträgt 3 x 120 mg. Auf Grund der verminderten Fettresorption kann es zu Steatorrhoe, einer erhöhten Stuhlfrequenz und Meteorismus kommen. Fettlösliche Vitamine werden vermindert aufgenommen, ebenso Ciclosporin und



Tab. 1 Pharmakotherapie

Wirkstoff Handelsname	Orlistat Xenical®	Sibutramin Reductil®	Rimonabant Acompla®
Wirkmechanismus	Im Gastrointestinaltrakt wirkender Lipaseinhibitor, Reduktion der Fettsorption	Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmemehemmung, Steigerung des Sättigungsgefühls, vermutlich Steigerung der Thermogenese	Hemmung des Endocannabinoid-Rezeptors Typ 1, Gewichtsverlust durch zentralnervöse und periphere Mechanismen
Applikation und Dosierung	per os zu den Mahlzeiten, einschleichend dosieren, bis zu 3 x 120 mg täglich	per os, 1 x 10 mg täglich, ggf. nach 4 Wochen auf 1 x 15 mg steigern	per os, 1 x 20 mg täglich
Unerwünschte Wirkungen	Steatorrhoe, höhere Stuhlfrequenz, Meteorismus	Obstipation, Übelkeit, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Angst, arterielle Hypertonie, Tachykardie, Flush-Symptomatik	Übelkeit, Infektionen der oberen Atemwege, Erbrechen, Schwindel, depressive Stimmungsveränderung, vereinzelt Suizidgedanken
Wechselwirkungen	Erniedrigte Resorption fettlöslicher Vitamine, Ciclosporin, Phenprocoumon, eventuell Amiodaron	Hepatische Metabolisierung durch CYP3A4 Cave bei Komedikation mit z.B. Makroliden, Carbamazepin u.a. Serotoninsyndrom möglich. Umfangreiche Kontraindikationen (s.a. Fachinformationen)	CYP3A4-Inhibitoren und -Aktivatoren beeinflussen Metabolisierung, z.B. Ketokonazol erhöht Wirkspiegel
Tageskosten bei Höchstdosierung	3,30 €	1,20 €	2,87 €
Mittlere Gewichtsreduktion in Studien	Rund 3 kg im Vergleich zu Placebo.	Rund 4,5 kg im Vergleich zu Placebo.	Rund 5 kg im Vergleich zu Placebo.
Praxisanmerkungen	Bei fettarmer Kost weniger wirksam, fettlösliche Vitamine zur Nacht supplementieren.	Engmaschige Blutdruck- und Herzfrequenzkontrollen	Kontrolle des psychopathologischen Befundes

eventuell Amiodaron. Bei Therapie mit Coumarinen (z. B. Warfarin) wurde eine Verstärkung der Wirksamkeit beobachtet. Vitamine sollten daher zur Nacht ersetzt und der Ciclosporinspiegel sowie die INR engmaschig kontrolliert werden. Bei maximaler Dosierung liegen die Tageskosten der Therapie bei 3,30 Euro (7).

Sibutramin

Sibutramin (Reductil®) führt über eine Wiederaufnahme-Hemmung von Noradrenalin und Serotonin an Nervenenden zu einer Steigerung des Sättigungsgefühls. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine Stimulierung der Thermogenese durch Sibutramin bei Nagetieren, beim Menschen ist dieser Effekt umstritten.

Mehrere Metaanalysen zu Sibutramin wurden veröffentlicht, in welchen eine Placebo-korrigierte Gewichtsreduktion von rund 3,5 kg ermittelt wurde. Patienten mit Diabetes mellitus konnten rund 4,5 kg unter Therapie mit Sibutramin abnehmen (5, 6).

Sibutramin wird ebenfalls per os app-

liziert, zunächst 10 mg einmal täglich, nach 4 Wochen kann die Dosis ggf. auf 15 mg einmal täglich gesteigert werden. Durch die verminderte synaptische Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin erklären sich viele der unerwünschten Wirkungen. Hierzu gehören Obstipation, Mundtrockenheit und Schlaflosigkeit sowie Übelkeit und Angst. Weitere, etwas weniger häufig auftretende Wirkungen sind Flush-Symptomatik, Tachykardie und arterielle Hypertonie. Die Blutdruckwerte müssen daher nach Beginn der Therapie engmaschig kontrolliert werden. ACE-Hemmer und Kalziumkanalblocker sind zur gleichzeitigen Behandlung einer arteriellen Hypertonie Medikamente der ersten Wahl, da die gewichtssenkende Wirkung des Sibutramins erhalten bleibt. Betarezeptorenblocker und Thiazid-Diuretika hingegen scheinen diese Wirkung abzuschwächen (8). Auch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten müssen bedacht werden. Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Ciclosporin) erhöhen die Plasmaspiegel von Sibutramin, Aktivatoren des Enzyms (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) be-

schleunigen den Abbau von Sibutramin. Ein Serotoninsyndrom kann bei gleichzeitiger Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmemhemmern, Monoaminoxidase-Hemmern oder bestimmten Opiaten (z. B. Pethidin, Fenanyl) auftreten. Bei maximaler Dosierung liegen die Tageskosten der Therapie bei 1,20 Euro (7).

Rimonabant

Ursprünglich zur Nikotinentwöhnung getestet, ist Rimonabant (Acompla®) ein selektiver Antagonist des Endocannabinoid-Rezeptors Typ 1 und bewirkt durch Blockierung dieses körpereigenen „Belohnungssystems“ eine zentralnervös vermittelte Reduktion der Nahrungsaufnahme. Darüber hinaus kommt es zu direkten peripheren gewichtssenkenden Effekten.

Vier Phase-III-Studien wurden bisher veröffentlicht. Adipöse Patienten konnten gegenüber der Placebogruppe rund 6 kg Körpergewicht verlieren, Patienten mit Diabetes mellitus rund 4 kg. Außerdem wurde eine Reduktion des Bauchumfangs und Ver-



besserung des Triglyzerid- und HDL-Cholesterin-Profiles beobachtet. Der Blutdruck war bei mit Rimonabant behandelten Patienten leicht niedriger als in den Kontrollgruppen (5, 6, 9).

Rimonabant wird per os appliziert, die Dosis beträgt 20 mg einmal täglich. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Übelkeit und Infektionen der oberen Atemwege. Weiterhin können Erbrechen, Schwindel und Hitzewallungen auftreten. Da Rimonabant Teile des Endocannabinoid-Systems blockiert, wurde von depressiven Stimmungsveränderungen und seltener Suizidgedanken berichtet. Die Kontrolle des psychopathologischen Befundes während der Therapie ist daher wichtig und das Medikament sollte nicht bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen genutzt werden. Rimonabant wird überwiegend hepatisch, unter anderem durch Cytochrom P 450 Enzyme, metabolisiert, daher muss bei einer Komedikation mit anderen CYP3A4 Inhibitoren wie Ketoconazol von einer Erhöhung des Wirkspiegels ausgegangen werden. Bei maximaler Dosierung liegen die Tageskosten der Therapie bei 2,87 Euro (9).

Patienten mit Adipositas und Diabetes mellitus

Neben den oben beschriebenen Medikamenten, die zur Therapie der Adipositas zugelassen sind, gibt es Antidiabetika mit gewichtssenkenden Eigenschaften.

Für das seit langem etablierte Medikament Metformin konnte ein gewichtssenkender Effekt von rund 2 kg nachgewiesen werden (10). Kürzlich wurde Exenatid (Byetta®) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Exenatid ist ein Agonist am Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)-Rezeptor und wirkt wie ein Inkretin-Hormon. Es führt somit zu einer blutzuckerabhängigen Sekretion von Insulin, Inhibition der Glukagonsekretion, verlangsamten Magenentleerung und verminderten Nahrungsaufnahme. Diese Effekte bewirkten in einer Studie eine Senkung des Körpergewichts von ca. 2 kg innerhalb von 26 Wochen, verglichen zum Ausgangsgewicht (11). Beide Medikamente müssen einschleichend dosiert werden, da Patienten die Medikamente

ansonsten oftmals wegen unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen absetzen.

Adipositaschirurgie

Adipositaschirurgie (bariatrische Chirurgie) ist die dritte Säule der Adipositas-therapie. Im Beitrag „Adipositaschirurgie“ in dieser Ausgabe, ist diese Therapieoption im Detail dargestellt.

Fazit für die Praxis

Die Therapie der Adipositas muss multifaktoriell und chronisch angelegt werden, bevorzugt in strukturierten Programmen. Ein Basisprogramm, das auf Veränderungen des Lebensstils, der Ernährung, der körperlichen Aktivität und des Verhaltens abzielt, ist die Grundlage der Therapie. Bei ausbleibendem Erfolg sollten frühzeitig pharmakologische und chirurgische Optionen erwogen werden, diese müssen individuell mit den Patienten besprochen werden. Pharmakologisch kommen drei in Deutschland zugelassene Medikamente in Frage. Der gewichtssenkende Effekt dieser Medikamente liegt zwischen 3 und 5 kg; bei der Auswahl des Medikamentes müssen weiterführende Aspekte beachtet werden. Orlistat empfiehlt sich z. B. bei Patienten mit einem relativ hohen Fettanteil ihrer Diät. Chronische Diarrhöen sollten jedoch nicht vorliegen, da diese verstärkt werden könnten. Sibutramin sollte bei ungenügend kontrolliertem Bluthochdruck, Tachykardie oder manifesten kardiovaskulären Erkrankungen vermieden werden. Rimonabant kommt bei Patienten mit Diabetes, einer Dyslipoproteinämie und solchen, die das Rauchen aufgeben wollen, als Option in Frage. Psychiatrische Erkrankungen, speziell depressive Episoden, sollten hingegen nicht vorliegen. Gesicherte Aussagen zu Kombinationstherapien können derzeit nicht getroffen werden. Die bariatrische Chirurgie ist als dritte Therapieoption die effektivste. Anders als für die medikamentöse Therapie, wurde eine Reduktion der Mortalität nachgewiesen.

Experimentelle Ansätze

Zurzeit wird eine Reihe von Substanzen auf ihre Wirksamkeit zur Behandlung der Adipositas getestet. Da bisher nur tierexperimentelle und Daten aus kleinen Studien an Probanden vorliegen, lassen sich noch keine Schlüsse zur deren breiten klinischen Einsatz ziehen.

Veränderung des Sättigungsgefühls: Neuropeptid Y stimuliert die Nahrungsaufnahme und reduziert die Energieabgabe durch die Neuropeptid-Y-Rezeptorsubtypen 1 und 5 im Hypothalamus. In einer 2-jährigen Studie mit einem selektiven Neuropeptid-Y-Rezeptor-5-Antagonisten konnte eine geringe Reduktion des Körpergewichts erreicht werden (5).

Serotonin-2C-Rezeptor-knock-out-Mäuse und Menschen mit Mutationen innerhalb dieses Rezeptors haben eine verstärkte Nahrungsaufnahme und Übergewicht. Auf Grund dieser Beobachtungen werden Serotonin-2C-Rezeptor-Agonisten entwickelt (5).

Veränderung der Fettspeicherung: Für ein Fragment des Wachstumshormons (GH) konnte eine Lipolyse-induzierende Wirkung nachgewiesen werden, es wird zurzeit klinisch getestet (5).

Das Gastric Inhibitory Peptide (GIP) ist, neben GLP-1, das zweite wichtige Inkretin-Hormon. GIP-Rezeptor-knock-out-Mäuse sind gegen eine Gewichtszunahme unter einer Diät mit hohem Fettanteil geschützt (12) und Präadipozyten dieser Tiere differenzieren kaum zu reifen Adipozyten (13). Auf Grund dieser Beobachtungen befinden sich GIP-Rezeptor-Antagonisten in tierexperimentellen Studien (14).

Veränderung der Thermogenese/Energieabgabe: Substanzen, welche spezifisch an den Schilddrüsenhormonrezeptor (TR) β binden, werden tierexperimentell getestet. Durch die fehlende Affinität zum TR α sollen unerwünschte Effekte auf den Proteinmetabolismus und das kardiovaskuläre System vermieden werden (15).

Die AMP-activated protein kinase (AMPK) wird zunehmend als ein „intrazellulärer Energiesensor“ angesehen und spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des Fettsäurestoffwechsels. Aktivatoren dieser Kinase befinden sich in der tierexperimentellen Evaluation (15).

Literatur

1. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197–11209.
2. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: An energy balance perspective. *Endocr Rev* 2006; er.2006–0032.
3. Giri M. Medical management of obesity. *Acta Clin Belg* 2006; 61: 286–294.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. <http://www.g-ba.de/informationen/>. 2007.
5. Bray GA, Ryan DH. Drug treatment of the overweight patient. *Gastroenterology* 2007; 132: 2239–2252.
6. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007; 369: 71–77.
7. Rote Liste 2007.
8. Scholze J et al. Optimal treatment of obesity-related hypertension: the Hypertension-Obesity-Sibutramine (HOS) study. *Circulation* 2007; 115: 1991–1998.
9. Schumm-Draeger P, Heinzl S. Rimonabant: Endocannabinoid-Rezeptor-Antagonist zur Behandlung von Risikopatienten. *Arzneimitteltherapie* 2007; 25: 158–165.
10. Knowler WC et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
11. Heine RJ et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559–569.
12. Miyawaki K et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8: 738–742.
13. Klein J et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)receptor-/- white and brown preadipose lines fail to differentiate: A direct role for the GIP receptor in adipogenesis. In: *ENDO 2007*; Toronto: The Endocrine Society; 2007.
14. Gault VA et al. Chemical ablation of gastric inhibitory polypeptide receptor action by daily (Pro3)GIP administration improves glucose tolerance and ameliorates insulin resistance and abnormalities of islet structure in obesity-related diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 2436–2446.
15. Clapham JC, Arch JR. Thermogenic and metabolic antiobesity drugs: rationale and opportunities. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 259–275.

Korrespondenzadresse:

Dr. K. Alexander H. Iwen
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck
Medizinische Klinik I (Direktor Professor Hendrik Lehnert)
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck