Aktuelles zur Adipositas:
Aufbruchsstimmung!? – Die schöne neue Pharmakotherapie

Therapie statt Chirurgie?

Neue Medikamente versprechen bei Menschen mit Adipositas eine Gewichtsabnahme, die den Erfolgen chirurgischer Eingriffe nahekommt. Eine schöne Nachricht – gäbe es da nicht zwei Haken.

Dr. med. Susanne Maurer, Adimed – Zentrum für Adipositas- und Stoffwechselmedizin Winterthur GmbH



Es herrscht Aufbruchsstimmung bei uns Adiposiologen. Und nein: Wir sind keine «Dickenärzte»! Wir haben in den letzten zehn Jahren viel gelernt über die Ursachen und die Pathophysiologie der Erkrankung Adipositas. Dies erzeugt peu à peu nicht nur bei unseren Patientinnen und Patienten, sondern auch bei uns Spezialisten eine Entdiskriminierung unserer eigenen Arbeit und Selbstwert für unsere Daseinsberechtigung.

Und ja: Endlich könnten wir Adipositas auch pharmakologisch und nicht nur chirurgisch behandeln, wenn da nicht – aber eins nach dem anderen…

Gewicht ist nur ein Symptom

In den letzten zwei Jahren hat sich in meinem Kopf eine andere Definition des Begriffes Adipositas als Erkrankung gebildet: Adipositas ist eine multifaktoriell bedingte, polygenetisch-umweltgetriggerte Störung der Energiebilanzregulation mit dem Hauptsymptom eines erhöhten und/

Bild: Adobe Stock

oder fehlverteilten Fettgewebes, welche zu Lebensqualitäts- und Lebenszeitreduktion infolge schwerwiegender metabolischer, mechanischer, mentaler und sozialmonetärer Begleiterkrankungen führt.

Gewicht ist dabei nur ein Symptom, wie beispielsweise Fieber ein Symptom eines Infektes, aber auch eines Schädelhirntraumas sein kann. Gewicht sollte ausschliesslich als Screening- und nicht als Behandlungsindikationskriterium genutzt werden.

Vielfältige Ursachen

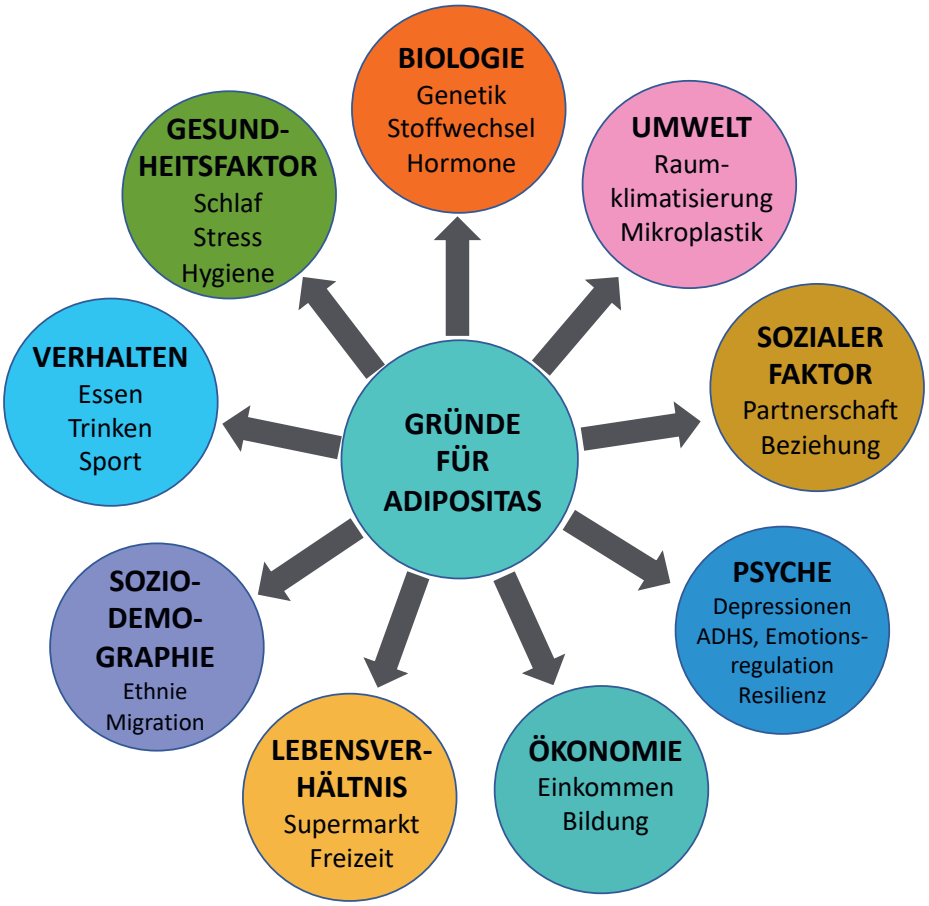
Biologische Faktoren, wie z. B. die Genetik, sind bedeutend für die Entstehung von Adipositas: So korreliert der BMI von Menschen, die im ersten Lebensjahr adoptiert wurden, am ehesten mit dem BMI der leiblichen Mutter. Eine Insulinresistenz und hormonelle Aspekte der Hunger-Sättigungs-Regulation können sehr wohl genetisch disponiert sein, aber Gene benötigen die Anschaltung/Abschaltung durch die Umwelt, um Effekte auf Proteinebene zu erzeugen.

Dabei kann z. B. Mikroplastik in der Nahrungskette im Fettgewebe eingelagert werden und den Fettabbau infolge von Entzündung erschweren. Persistant Organic Pollutants (z. B. Pestizide oder Pflanzenschutzmittel) können endokrine Disruptoren sein und in die Regulation des Stoffwechsels eingreifen. Auch eine verminderte Thermoregulation infolge gut geheizter Räume kann zur Adipositasgenese beitragen.

Menschen mit niedrigerem Einkommen sind schwerer; möglicherweise nicht nur, weil auch ein niedrigerer Bildungsgrad mit Adipositas korreliert, sondern – wie eine aktuelle Studie aus Deutschland zeigt – auch, weil eine höhere Dichte von Fastfood-Restaurants in diesen Wohngegenden eruiert werden konnte.

Menschen, die im Schichtsystem arbeiten und Disruptionen ihres Schlafes ertragen müssen, haben mehr Gewicht. Stress ist eine mittlerweile klar erkannte Ursache für Adipositas.

Und all diese Aspekte interagieren miteinander.





Pharmakotherapie wirkt auf verschiedenen Ebenen

Seit dem Jahr 2017 sind in der Schweiz GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung der Adipositas zugelassen. GLP-1 ist ein körpereigenes Hormon, welches von spezialisierten Darmzellen insbesondere nach kohlenhydratreicher Nahrung ausgeschüttet wird. Nach wenigen Minuten wird das Peptid durch die Dipeptidylpeptidase (DDP) 4 im Blut deaktiviert. GLP-1-Rezeptor-Agonisten (RA) sind Analoga dieses Polypeptides, welche nicht durch DPP 4 deaktiviert werden können und durch die Albuminbindung lange in der Blutbahn zirkulieren. Die Therapie erfolgt durch eine tägliche/wöchentliche subkutane Injektion, an oral einsetzbaren Molekülderivaten wird geforscht.

In der Schweiz sind aktuell Saxenda® (Liraglutid) und Wegovy® (Semaglutid) zugelassen, wobei Wegovy® hier momentan noch nicht verfügbar ist. Eine dritte Substanz mit der Bezeichnung Tirzepatid befindet sich in einer grossen Phase-3-Studie. Tirzepatid wirkt sowohl agonistisch am



GLP-1-Rezeptor als auch am Rezeptor des glukoseabhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP) und ist somit ein Bi-Agonist. Unter dem Namen Mounjaro® wurde die Substanz von Swissmedic bereits für die Therapie des DmT2 zugelassen und wird dafür wohl Anfang 2024 verfügbar sein.

Diese Medikamente erzeugen ihre Wirkung am GLP-1-Rezeptor: Im ZNS kommt es zur Sättigungssteigerung, zur Reduktion der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichtes sowie zur Vermehrung der Übelkeit. An der Bauchspeicheldrüse resultieren eine Erhöhung der nahrungsabhängigen Insulinwirkung, eine Modifikation der Insulinaktion und eine Verminderung der Glucagonausschüttung. Am Magen-Darm-Trakt wird die Propulsion der Magen-Darm-Passage reduziert.

Zudem werden am GIP-Rezeptor im ZNS Nahrungsaufnahme und Körpergewicht, aber auch Übelkeit reduziert sowie der Energieverbrauch erhöht. Am Pankreas werden die Insulinsekretion und die glukoseabhängige Glucagonsekretion gesteigert. Am subkutanen Fettgewebe erfolgen eine Verbesserung von Insulinsensitivität, Lipidpufferkapazität, Blutfluss und Fettspeicherkapazität sowie eine Reduktion von proinflammatorischen Prozessen.

Wirkung indirekter Effekte

Zusätzlich kommen auch indirekte Effekte zum Tragen:

- Beim GLP-1-Rezeptor erfolgt systemisch eine Verminderung der Hyperglykämie, an der Leber eine Steigerung der Insulinsensitivität sowie eine Reduktion der Glukoseproduktion und der ektopischen Lipidakkumulation.
- Beim GIP-Rezeptor erfolgen systemisch eine Verminderung der Hyperglykämie und eine Verbesserung der nahrungsabhängigen Thermogenese. Am Skelettmuskel hat die Therapie eine Verbesserung der Insulinsensitivität und der metabolischen Flexibilität sowie eine Verminderung der ektopischen Lipidakkumulation zur Folge.

Noch effizientere Substanzen in der Pipeline

Die durchschnittliche Gewichtsabnahme unter Liraglutid beträgt nach einem Jahr ca. zehn Prozent. Allerdings schwächt sich die Wirkung bei fortgesetzter Therapie etwas ab. Bitte nicht vergessen: Es handelt sich um eine polygenetische, sehr komplexe Erkrankung, und wir setzen mit dieser Therapie an einem einzigen Rezeptor im System an. Nach drei Jahren resultiert bei fortgesetzter Therapie eine Gewichtsabnahme von 7,5 Prozent. Diese Gewichtsabnahme reicht aus medizinischer Sicht bei 80 Prozent unserer Patientinnen und Patienten, um Gesundheit und Lebensqualität zu verbessern.

Semaglutid ist dabei effizienter mit einem mittleren Gewichtsverlust von 15 Prozent nach zwei Jahren. Tirzepatid wird an der 20-Prozent-Marke kratzen, damit kommen wir langsam in die Regionen der Wirkung einer chirurgischen Therapie der Adipositas.

Und so unglaublich es klingt: Derzeit befinden sich mindestens noch 20 weitere Substanzen in der Pipeline, die eine Multirezeptor-Wirkung entfalten können. Diese neuen Medikamente werden uns in den nächsten zehn bis fünfzehn Jahren tatsächlich auf Augenhöhe mit der Chirurgie bringen.

Zwei grosse Fragezeichen

Bei aller Euphorie gibt es jedoch zwei grosse medizinische Fragezeichen: Welche Substanz soll bei welchen Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommen? Und wie soll das bezahlt werden? Die



Therapie mit Liraglutid wird von den Krankenkassen unter bestimmten Bedingungen während dreier Jahre bezahlt. Die Limitation ist alles andere als befriedigend geregelt. 15 Prozent der erwachsenen Schweizerinnen und Schweizer haben eine Adipositas, aber nicht alle benötigen eine Behandlung. Viele Betroffene fordern diese jedoch ein. Wen genau sollen wir also behandeln? Wir wissen schon jetzt, dass wir chronisch behandeln müssen. Denn wenn wir die Therapie beenden, nehmen Betroffene nicht selten – wie dies auch bei anderen Gewichtsreduktionsstrategien oft der Fall ist – über das Startniveau hinaus an Gewicht zu.

Lifestyle vs. Krankheit

Wahrscheinlich haben auch Sie den unglaublichen Hype nach der Twitter-Aktion zum Semaglutid von Elon Musk mitbekommen. Das Resultat sehe ich täglich: Wartezeiten von sechs bis acht Monaten für neue Patientinnen und Patienten in unserem Zentrum; aktuelle Therapieunterbrüche bei der Hälfte meiner Patienten, da Saxenda® nicht lieferbar ist; der Ausverkauf von Ozempic®, was nicht lustig ist für unsere DmT2-Patienten; übergriffige Aktivitäten von notleidenden Patienten, die mich über Sicherheitsmassnahmen für meine Mitarbeitenden nachdenken lassen – dies alles ist dabei. Soll es wirklich Ziel sein, dass reiche Menschen eine hervorragende personalisierte Ernährungs- und Bewegungsbegleitung sowie Pharmakotherapie erhalten und arme Menschen operiert werden?

Wir müssen uns als Ärztinnen und Ärzte, Betroffene sowie als Gesellschaft grundsätzlich Gedanken über diese bulimische Ökonomie machen: Wir erzeugen durch den Konsum von Produkten Probleme, welche wir durch die Produktion anderer Produkte und deren Konsum zu mindern wünschen.

Literatur

Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, Calderon G, Gonzalez D, McRae A, Rossini W, Singh S, Burton D, Clark MM: Selection of Antiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic. Obesity 2021(29);662–671.

Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T et al.: Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab 2017 Sep;19(9):1242–1251.

ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al.: 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care 2022 Dec 12;46 (Supplement_1):S19–40.

Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, Dincer F, Thakkar B, Sahin-Efe A et al.: GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. Diabetologia [Internet]. 2016 May;59(5) [cited 2023 Feb 6]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831302

Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP et al.: Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med 2022 Oct;28(10):2083–2091.

Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B et al.: Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med 2022 Jul 21;387(3):205–216.

Lee D-H, Lee I-K, Song K, Steffes M, Toscano W, Baker BA, Jacobs Jr DR: A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999–2002. Diabetes Care 2006 Jul;29(7):1638–1644.

Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM et al.: Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. New England Journal of Medicine 2021 May 6;384(18):1719–1730.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020 Jan 1;41(1):111–188.

Maurer S et al.: Effectiveness and Feasibility of a Remote Lifestyle Intervention by Dietitians for Overweight and Obese Adults: Pilot Study. JMIR Mhealth Uhealth 2019;7(4):e12289.

Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, Vetter D, Kröll D, Borbély Y et al.: Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial. JAMA 2018 Jan 16;319(3):255–265.

Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M et al.: A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015 Jul 2;373(1):11–22.

Plachta-Danielzik S, Landsberg B, Lange D et al.: 15 Jahre Kieler Adipositas-Präventionsstudie (KOPS). Bundesgesundheitsbl 2011 Feb 54;304–312.

Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'I A: A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. Computers in Biology and Medicine 136 2021:104754.

Schultes B: Medikamentöse Therapie der Adipositas – Aerzteverlag medinfo AG [Internet]. [cited 2023 Feb 6]. Available from: https://www.medinfo-verlag.ch/medikamentoese-therapie-der-adipositas

Schultes B: Pharmacological Interventions against Obesity: Current Status and Future Directions. Visc Med 2016 Oct;32(5):347–351.

Sharma AM, Kushner RF: A proposed clinical staging system for obesity. Int J Obes 2009; 33:289–295.

Stunkard AJ, Berkowitz RI, Stallings VA, Carter JR: Weights of parents and infants: is there a relationship? Int J Obes Relat Metab Disord 1999;23:159–162.

Swissmedic: Mounjaro®, Injektionslösung in einem Fertigpen (Tirzepatidum) [Internet]. [cited 2023 Feb 6]. Available from: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations/new-medicines/mounjaro_injektionsloesung_fertigpen_tirzepatidum.html

Tronieri JS, Wadden TA, Walsh O, Berkowitz RI, Alamuddin N, Gruber K et al.: Effects of liraglutide on appetite, food preoccupation, and food liking: results of a randomized controlled trial. Int J Obes (Lond) 2020 Feb;44(2):353–361.

Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al.: 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020 Jun 75(6):1334–1357.

Van Strien T et al.: Causes of emotional eating and matched treatments of obesity. Current Diabetes Reports (2018) 18:35.

Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I et al.: Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med 2021 Mar 18;384(11):989–1002.