

Ein Überblick

Konservative Adipositas therapie

Die konservative Therapie der Adipositas hat in der Schweiz in den letzten Jahren enorm an Popularität gewonnen mit eindrucksvollen Daten von «glucagon-like peptide-1»-Analoga in klinischen Studien. Deshalb sollten Internistinnen und Internisten sowie Grundversorgende die Pathophysiologie der Adipositas und die wichtigsten Therapieansätze kennen.

Dr. med. univ. (AT) Roxana Wimmer^{a,b*}, Dr. med. univ. (HU) Johanna Nagy^{a*}, Dr. med. Annic Baumgartner^{a*}, Prof. Dr. med. Philipp Schuetz^b

^a Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Aarau, Aarau; ^b Medizinische Fakultät, Universität Basel, Basel

* Co-Erstautorschaft

Epidemiologie

Adipositas ist eine weltweit zunehmende Epidemie, deren Folgeerkrankungen das Gesundheitssystem und auch dessen Kosten bereits jetzt, aber auch in Zukunft vor eine grosse Herausforderung stellen werden. Gemäss den Angaben des Bundesamtes für Gesundheit von 2017 sind rund 30% der Schweizer Bevölkerung übergewichtig und 11% adipös (definiert über einen Body Mass Index [BMI] ≥ 30 kg/m²) (Abb. 1). In den letzten 25 Jahren hat sich der Anteil an adipösen Menschen verdoppelt [1].

Mit den assoziierten Folgeschäden (erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms mit Diabetes mellitus Typ 2

und kardiovaskulären Komplikationen, muskuloskelettale Beschwerden und Zunahme von Tumorerkrankungen) stellt die Adipositas eine chronische Erkrankung mit entsprechendem Behandlungsbedarf dar.

Adipositas wird gemäss dem BMI definiert und berechnet das Verhältnis aus Körpergewicht zu Körpergrösse im Quadrat, berücksichtigt dabei aber nicht die Körperzusammensetzung (Fett- respektive Muskelmasse). Zu beachten sind zudem auch länder-/ethnie-spezifische BMI-Grenzen. So liegt bei Patientinnen und Patienten aus dem asiatischen Raum bereits ab einem BMI von 28 kg/m² eine Adipositas vor [2, 3]. Bei einem normalgewicht-

tigen/präadipösen BMI, klinisch aber zentral betonter Adipositas erlaubt die Berechnung des Taillenumfanges eine bessere Abschätzung des kardiovaskulären Risikos. Von einer abdominalen Adipositas spricht man ab einem Umfang von 88 cm bei Frauen und 102 cm bei Männern. Bei Personen aus dem asiatischen Raum wird bereits ab einem Umfang von 90 cm bei Männern und 80 cm bei Frauen von einer viszeralen Adipositas gesprochen. Liegt der gemessene Wert darüber, so steigen sowohl die Morbidität im Sinne einer Insulinresistenz und eines Diabetes mellitus Typ 2 als auch die Gesamtmortalität. [4]

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Adipositas ist komplex, wobei verschiedenste Faktoren sich beeinflussen. Generell sind die hauptbestimmenden Faktoren für das Körpergewicht Energieaufnahme und -verbrauch. Somit sind das Hunger- und Sättigungsgefühl zentrale Elemente.

Der genetische Einfluss lässt sich vor allem bei monogenetischen Ursachen der Adipositas beobachten, wobei diese meist bereits im Kindesalter und in Form von Symptomenkomplexen wie zum Beispiel beim Bardet-Biedl-Syndrom auftreten.

Bei der «gewöhnlichen» Adipositas sind jedoch meist eine Vielzahl von genetischen Aberrationen in verschiedenen Signalwegen («pathways») verändert. Diese beeinflussen beispielsweise das Essverhalten und Sättigungsgefühl, welche Speisen bevorzugt oder wie die aufgenommenen Kalorien verstoffwechselt werden [6, 7]. Wenn ein Elternteil adipös ist, so steigt das Risiko der Kinder, ebenfalls adipös zu werden, um circa das Dreifache.

Übergewicht und Adipositas

Bevölkerung ab 15 Jahren in Privathaushalten

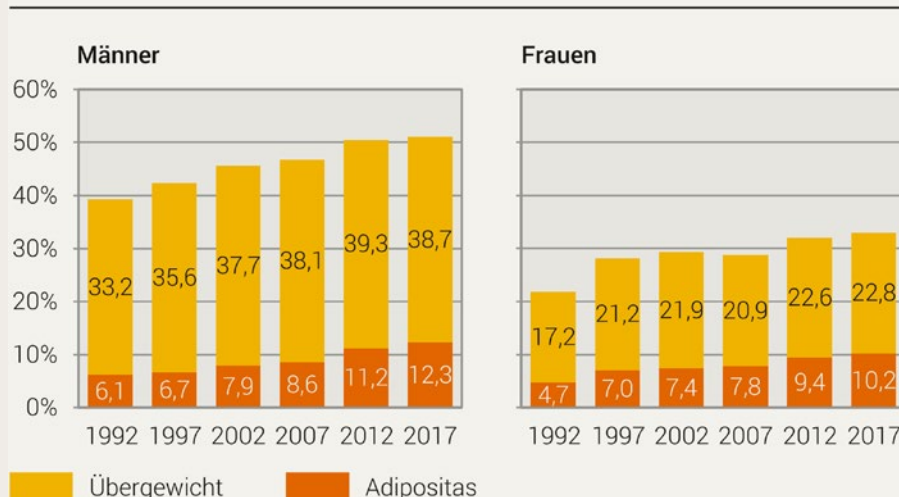


Abbildung 1: Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in der Schweiz, 2017 (aus [5]: Bundesamt für Statistik [BFS] – Schweizerische Gesundheitsbefragung [SGBJ]).

© BFS 2018, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung

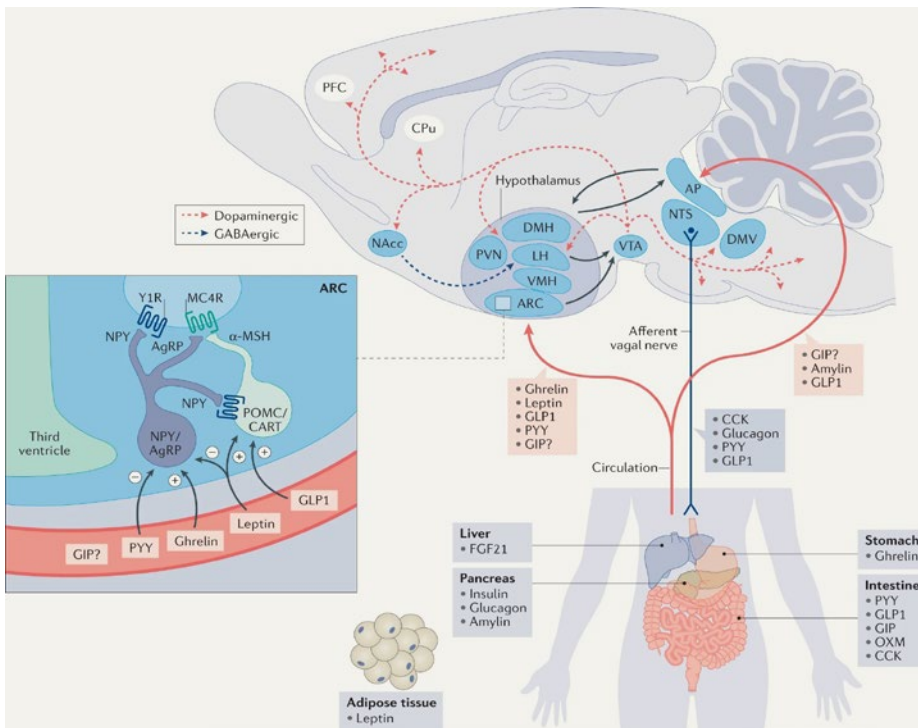


Abbildung 2: Übersicht neuroendokriner Signalwege (aus [8]: Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2022;21(3):201–23. doi: 10.1038/s41573-021-00337-8).

α -MSH: α -melanocyte-stimulating hormone; AgRP: agouti-related peptide; AP: area postrema; ARC: arcuate nucleus; CART: cocaine- and amphetamine-regulated transcript; CCK: cholecystokinin; CPu: caudate putamen; DMH: dorsomedial hypothalamus; DMV: dorsal motor nucleus of the vagus; FGF21: fibroblast growth factor 21; GIP: glucose-dependent insulintropic polypeptide; GLP1: glucagon-like peptide 1; LH: lateral hypothalamus; MC4R: melanocortin 4 receptor; NAcc: nucleus accumbens; NPY: neuropeptide Y; NTS: nucleus tractus solitarius; OXM: oxyntomodulin; PFC: prefrontal cortex; POMC: pro-opiomelanocortin; PVN: paraventricular nucleus; PYY: peptide tyrosine tyrosine; VMH: ventromedial hypothalamus; VTA: ventral tegmental area; Y1R: neuropeptide Y receptor type 1.

Wenn beide Eltern adipös sind, dann steigt das Risiko um das Zehnfache.

Die Aufrechterhaltung eines Energiegleichgewichts ist neuroendokrinologisch komplex. Der Hypothalamus und der Hirnstamm erhalten Informationen aus der Peripherie wie zum Beispiel vom Gastrointestinaltrakt über die sogenannte Darm-Hirn-Achse («gut-brain axis») [8]. Hormone wie «glucagon-like peptide-1» (GLP-1), «glucose-dependent insulintropic polypeptide» (GIP), Cholecystokinin (CCK), pankreatisches Polypeptid und Polypeptid YY werden nahrungsabhängig sezerniert und wirken auf das Sättigungszentrum (Abb. 2).

Auch Hungergefühl induzierende Hormone wie zum Beispiel das Ghrelin, das über Neuropeptid Y (NPY) zentral wirkt, bestimmt unser Essverhalten. Es wird im Magen(fundus) sowie im Duodenum sezerniert, wirkt als «growth hormone»-(GH-)Rezeptoragonist und stimuliert die Nahrungsaufnahme konzentrationsabhängig [9, 10]. Nach Nahrungskarenz respektive Gewichtsabnahme steigt der Spiegel an und sinkt markant nach bariatrischer Operation, was als möglicher Faktor für

den anhaltenden Effekt der Gewichtsabnahme diskutiert wird [11, 12].

Ebenfalls wird das Mikrobiom als potentiell wichtiger und beeinflussbarer Risikofaktor der Adipositas diskutiert. Im Tierversuch weisen keimfreie Mäuse im Vergleich zu gewöhnlichen Mäusen trotz einer gleichsam hochkalorischen Ernährungsweise ein geringeres Gewicht und Fettgewebe auf. Nach einer Stuhltransplantation war dieser Effekt nicht mehr vorhanden. Bei Menschen konnte ebenfalls ein ähnlicher Effekt nachgewiesen werden, wobei grosse randomisiert-kontrollierte Studien fehlen. Auch zeigen verschiedene Untersuchungen zu bestimmten Bakterienstämmen und deren Verhältnis in den Fäzes kontroverse Ergebnisse [13, 14].

Früher noch als simpler Energiespeicher beschrieben, betrachtet man das Fettgewebe heute als endokrines Organ, das hormonell aktiv ist und sogenannten Adipokine sezerniert. So zum Beispiel das Leptin. Es korreliert mit der Fettmasse und steigert das Sättigungsgefühl. Während bei einem angeborenen Leptinmangel die Substitution zu einer Abnahme des Körpergewichtes führt, zeigt es kaum einen

Effekt bei der «gewöhnlichen» polygenetischen Adipositas [15, 16].

Auch Entzündungsmarker wie Interleukin-(IL)-6 oder «tumor necrosis factor»-(TNF)- α werden vom Fettgewebe sezerniert und korrelieren sowohl mit dem Auftreten des metabolischen Syndroms [17, 18] als auch mit einem Risiko für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität [19, 20]. Ein therapeutischer Ansatz durch IL-6- (zum Beispiel Tocilizumab) oder TNF- α -Blockade (Infliximab,) im Rahmen der Gewichtsreduktion hat angesichts der bekannten Nebenwirkungen und der geringen Effektivität heute keinen Stellenwert.

Konservative Therapie

Die Ursachen der Adipositas sind vielfältig und letztlich immer das Ergebnis einer positiven Energienettobilanz, was zur Speicherung von Energie in Fettgewebe führt. Eine dauerhafte Umstellung der Ernährungsgewohnheiten und Lebensumstände («lifestyle changes») sind das Ziel. Von einer stabilen Gewichtsabnahme kann gesprochen werden, wenn das Gewicht um >10% gesenkt und für circa zwölf Monate erfolgreich gehalten werden kann [21]. Leider kommt es bei Patientinnen und Patienten oft zu einem Wechsel von rascher Gewichtszunahme und -abnahme. Dieser «JoJo-Effekt» begünstigt den Muskelabbau. Die nachfolgende Gewichtszunahme führt zur Bildung von metabolisch trägerer Fettmasse und erschwert im Verlauf die weitere Gewichtsreduktion. Im interdisziplinären Setting mit ernährungstherapeutischer Begleitung für eine qualitative und quantitative Ernährungsumstellung, einer psychotherapeutischen Betreuung zur Veränderung des Essverhaltens (Motivation, soziokulturelle Aspekte, Belohnungsverhalten) sowie Behandlung von assoziierten Essstörungen («binge eating», «night eating») wird gemeinsam mit einer ärztlichen Betreuung ein Gesamtkonzept festgelegt und umgesetzt.

Ernährung

Das Angebot an Ernährungs- und diätetischen Massnahmen ist vielfältig. Zahlreiche Studien haben verschiedene Diätformen miteinander verglichen (zum Beispiel kohlenhydratreduzierte versus fettreduzierte Diäten), ohne dabei signifikante Unterschiede im langfristigen Gewichtsverlauf feststellen zu können. Unabhängig vom Gewicht zeigt sich aber interessanterweise eine Verbesserung des metabolischen Profils unter mediterraner respektive Low-Carb-Kost im Vergleich zur Low-Fat-Ernährung [22] (Abb. 3). Bezüglich Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen gibt es heute die beste Evidenz für die mediter-

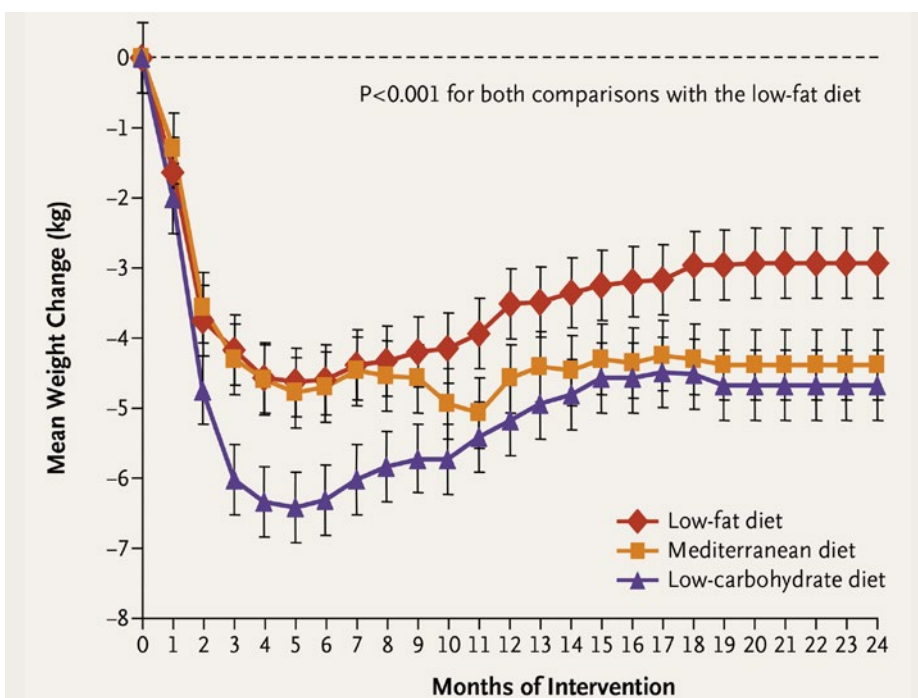


Abbildung 3: Gewichtsabnahme je nach Ernährungsumstellung (aus [22]: Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al.; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med. 2008;359(3):229–41. doi: 10.1056/NEJMoa0708681).

rane Ernährungsweise, was in der PrediMed-Studie gezeigt werden konnte [23].

Eine interessante Frage ist der Einfluss des zirkadianen Essverhaltens und längerer Fastenpausen auf Gewicht und Gesundheit. Für den Einfluss von Fastenzeiten auf den Gewichtsverlauf gibt es bisher keine klare Evidenz. Einige Studien

mit kleineren Studienpopulationen konnten einen Benefit auf die Gewichtsabnahme zeigen [24], während in anderen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte [25]. Vielleicht gibt es auch individuelle Unterschiede, wobei gewisse Patientinnen und Patienten besser oder weniger gut für Therapieformen geeignet sind.

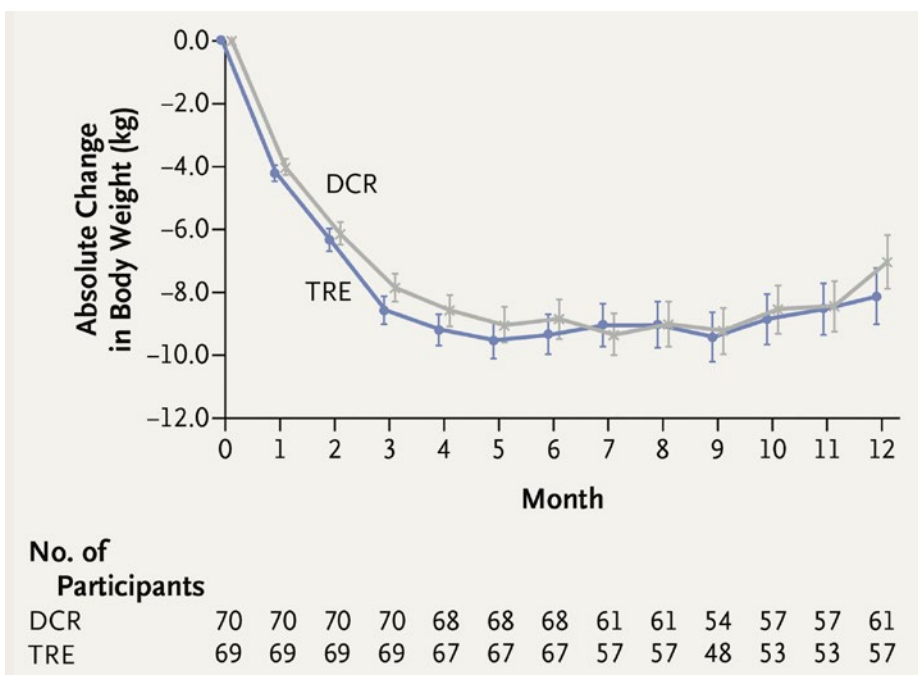


Abbildung 4: Gewichtsabnahme beim Intervallfasten («time restricted eating» [TRE]) versus kaloriendefizitäre Ernährung («daily caloric restriction» [DCR]) (Teilbild aus [26]: Liu D, Huang Y, Huang C, Yang S, Wei X, Zhang P, et al. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. N Engl J Med. 2022;386(16):1495–504. doi: 10.1056/NEJMoa2114833).

In folgender exemplarischer Studie über einen Zeitraum von zwölf Monaten nahmen beide Patientengruppen eine kaloriendefizitäre Ernährung zu sich, die Interventionsgruppe durfte dies allerdings nur in der Zeit zwischen 8–16 Uhr tun. Das Ergebnis zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Gewichtsabnahme [26] (Abb. 4).

Körperliche Aktivität

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt minimal 150–300 min mässig intensiver oder 75–150 min intensiver aerober körperlicher Aktivität pro Woche, was in deren Erhebung 2019 von 75% der Erwachsenen zwischen 35 und 64 Jahren erreicht wurde. Dramatisch ist hingegen die mangelnde körperliche Aktivität von nur 39% der Jugendlichen [27].

Die alleinige Steigerung der Bewegung im empfohlenen Ausmass hat auf das Gewicht nur einen moderaten Einfluss, letzterer steigt aber mit höherer Trainingsintensität [28], zumal eine grössere Muskelmasse den Grundumsatz erhöht. Die optimale Strategie in Bezug auf die Gewichtskontrolle ist wahrscheinlich eine Kombination aus reduzierter Kalorienzufuhr und regelmässiger Bewegung [29].

Bei der Wahl der Trainingsmodalität (Ausdauer, Kraft, High-Intensity-Interval-Training) scheint ein Ausdauertraining dem Krafttraining bezüglich der Gewichtsabnahme überlegen [29, 30].

Als Nebeneffekt der gesteigerten körperlichen Aktivität verbessern sich Zufriedenheit und depressive Symptome [31].

Psychotherapie und Verhaltensänderung

Eine psychologische Mitbetreuung wirkt unterstützend bei der Lifestyle-Modifikation [32] und ist essentiell bei der Behandlung der klassischen Essstörungen wie Binge-Eating-Disorder und Night-Eating-Syndrom wie auch psychosozialer Traumata mit kompensatorischem Essverhalten zum emotionalen Ausgleich oder zur Stressbewältigung. Die häufigste Anwendung finden verhaltenstherapeutische Ansätze, die kurzfristig zu einer Gewichtsabnahme von durchschnittlich 10% des Ausgangsgewichtes führen können. Ohne längerfristig angelegte multimodale Nachsorgeprogramme sind die Langzeitergebnisse der Gewichtskontrolle hingegen sehr bescheiden [33, 34].

Pharmakotherapie

Im Gegensatz zu bariatrischen Verfahren, die einen Gewichtsverlust von circa 20% auf-

Tabelle 1: Übersichtstabelle Therapeutika Adipositas

Wirkstoff	Voraussetzungen	Ärztliche Verordnung	Therapieevaluation
Orlistat® 120 mg mit jeder Mahlzeit (max. 3×/Tag)	BMI >35 kg/m ²	Kostengutsprache notwendig Keine speziell gelisteten Ärztinnen/Ärzte	Gewichtsverlust von >10% innerhalb 6 Monaten Max. Therapiedauer 2 Jahre
Liraglutid (Saxenda®) Beginn mit 0,6 mg 1×/Tag s.c., Steigerung um 0,6 mg wöchentlich bis Erhaltungsdosis von 3 mg s.c.	*Limitatio bis 30.06.2026 Begleitend Ernährungstherapie, dokumentierte 500 kcal/Tag-Defizit-Diät, belegte gesteigerte (z.B. Schrittzähler) körperliche Aktivität ohne vorangegangene oder geplante bariatrische Operation BMI >35 kg/m ² BMI >28 kg/m ² plus Komorbiditäten (Prädiabetes, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie)	Kostengutsprache notwendig Die Verschreibung darf ausschliesslich durch Fachärztinnen/-ärzte für Endokrinologie/Diabetologie sowie durch ausgewählte Ärztinnen/Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von Adipositas erfolgen	Gewichtsverlust nach 16-wöchiger Behandlung: BMI ≥28 und <35 mind. 5% Gewichtsverlust und BMI ≥35 mind. 7% Gewichtsverlust des Ausgangskörpergewichts In der Erhaltungsphase (6 Monate nach Therapiebeginn und Erfüllung oben genannter Kriterien) muss die Patientin / der Patient einen Gewichtsverlust von >10% gegenüber dem Ausgangsgewicht (initialer BMI <35 kg/m ²) bzw. >12% (initialer BMI ≥35 kg/m ²) erreicht haben und diesen halten, damit die Therapie weitergeführt werden darf Die Therapie ist auch abzubrechen, sobald ein BMI <25 erreicht wurde Max. Therapiedauer 3 Jahre
Semaglutid (Wegovy®)	Seit 2022 in der Schweiz zugelassen, noch nicht bekannt und erhältlich	Noch nicht bekannt	Noch nicht bekannt
Tirzepatid (Mounjaro®)	Seit 2022 in der Schweiz zugelassen, noch nicht bekannt und erhältlich	Noch nicht bekannt	Noch nicht bekannt

BMI: Body Mass Index; max.: maximal; mind.: mindestens; s.c.: subkutan.

zeigen, waren die Ergebnisse der pharmakologischen Add-on-Therapie lange Zeit deutlich unterlegen und wiesen ein hohes Nebenwirkungspotential auf wie zum Beispiel eine Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität, eine Erhöhung des Blutdruckes (Sibutramin [Reductril®]) oder gesteigerte psychomotorische Nebenwirkungen bis hin zum Suizid (Rimonabant [Acomplia®]). In der Schweiz zulässig ist bereits seit 1998 Orlistat (Xenical®) zur Behandlung der Adipositas. Mit der Entdeckung der GLP1-Analoga haben sich vielversprechende Langzeitergebnisse hinsichtlich der Gewichtsreduktion gezeigt. Erste Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 weisen unter der Therapie ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf [35–37]. Ergebnisse bei Personen ohne Diabetes mellitus Typ 2 sind noch ausstehend.

Im Folgende werden die heute eingesetzten Substanzklassen beschrieben (Tab. 1 und 2).

GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA; Inkretine)

GLP-1 ist ein intestinales Peptidhormon, das nahrungsabhängig sezerniert wird und die Insulinsynthese und -sekretion fördert, während die Glukagonproduktion gehemmt wird. Die Rezeptoren befinden sich vor allem im Gastrointestinaltrakt, im Zentralnervensystem, aber auch renal und kardial. Die Hauptwirkung ist ein appetitzügelnder Effekt, der neben einer direkten zentralen Wirkung, auch durch eine verzögerte Magenentleerung verursacht wird.

Liraglutid

Zunächst wurde Liraglutid (Victoza®) bis maximal 1,8 mg/Tag im Rahmen der Diabetes-therapie zugelassen. In der SCALE-Studie 2015 konnte erstmals gezeigt werden, dass die tägliche subkutane Injektion von Liraglutid auch bei nichtdiabetischen Patientinnen und Patienten zu einem dosisabhängigen signifikanten Gewichtsverlust von durchschnittlich 8% innerhalb eines Jahres führt [38]. 2020 wurde Lira-

glutid in Form von Saxenda® in einer Dosierung von maximal 3 mg/Tag als erstes GLP-1-Analogon in der Adipositas-therapie zugelassen.

Als häufigste und auch dosisabhängige Nebenwirkungen werden gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall angegeben, die Ausdruck des medikamentösen Effekts sind. Meist sind diese milde ausgeprägt, treten bei Therapiebeginn und/oder Dosissteigerung auf und werden insgesamt gut toleriert. Wichtigste Massnahmen zur Reduktion der genannten Symptome sind neben einer stufenweisen Erhöhung der Dosis auch ein längeres Verbleiben auf der subjektiv tolerierbaren Dosierung («step-down»), eine begleitende Ernährungsberatung sowie die Behandlung von Komorbiditäten, um eine anhaltende Therapie-Compliance zu fördern [39].

Unter der Therapie wurden vermehrt Cholelithiasis, Cholezystitiden und Pankreatitiden beobachtet [38]. Vor Therapiebeginn ist eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse einzuholen. Die Verordnung hat durch Endokrinologinnen/Endokrinologen oder speziell gelistete Ärztinnen und Ärzte zu erfolgen. Grundvoraussetzung für die Kostenübernahme aus der Grundversicherung ist ein BMI von >35 kg/m² oder ein BMI von >28 kg/m² mit mindestens einer zusätzlichen metabolischen Begleiterkrankung (prädiabetische Stoffwechselleistungsstörung, Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie). Nach 16 Wochen erfolgt die erste Verlaufsbeurteilung. Um eine Kostengutspracheverlängerung zu stellen, sollte die Gewichtsabnahme (je nach initialem BMI) zwischen 5–7% betragen.

Die maximal kassenpflichtige Therapiedauer beträgt drei Jahre.

Semaglutid

Semaglutid (Ozempic®) ist seit 2020 in der Schweiz zur Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, seit 2022 ist es in Form von Wegovy® in der Adipositas-therapie bis zu einer maximalen Dosierung von 2,4 mg/Woche zugelassen. Aktuell wird dieses aber nicht von den Krankenkassen übernommen und ist bisher noch nicht in der Schweiz erhältlich. Semaglutid ist ebenfalls ein GLP-1-Analogum. Im Gegensatz zum Liraglutid wird dieses nur einmal wöchentlich appliziert und aufgrund des ähnlichen Nebenwirkungsprofils auch schrittweise aufdosiert (Beginn mit 0,25 mg und vierwöchentliche Steigerung bis zu 2 mg pro Woche). Es zeigt im direkten Vergleich zu Liraglutid eine dosisabhängig potentere Gewichtsabnahme. In einer Dosis von 2,4 mg sind durchschnittliche Gewichtsabnahmen von 15% innerhalb von zwölf Monaten beschrieben, 30% der Patientinnen und Patienten wiesen sogar Abnahmen bis zu 20% auf [40, 41].

Tabelle 2: Übersichtstabelle Therapeutika Diabetes mellitus Typ 2 und BMI >28 kg/m²

Wirkstoff	Voraussetzungen	Ärztliche Verordnung	Wiedererwägung
Orlistat® 120 mg mit jeder Mahlzeit (max. 3×/Tag)	BMI >28 kg/m ² Behandlung mit OAD	Kostengutsprache notwendig Keine speziell gelisteten Ärztinnen/Ärzte	Gewichtsverlust von –5 kg u/o HbA _{1c} –0,5% innerhalb 6 Monaten Max. Therapie-dauer 2 Jahre
Liraglutid (Victoza®) Beginn mit 0,6 mg 1×/Tag s.c., Steigerung um 0,6 mg wöchentlich bis Maximaldosis von 1,8 mg s.c.	Insuffiziente Einstellung unter Metformin, Sulfonylharnstoff, Kombination Metformin/ Sulfonylharnstoff oder Metformin/ Thiazolidindion Kombination mit Basalinsulin unter vorgängiger Therapie mit Metformin und Victoza® BMI >28 kg/m ²	Keine Kostengutsprache notwendig Keine speziell gelisteten Ärztinnen/Ärzte	–
Liraglutid 3,6 mg / Insulin deglutek 100 U (Xultophy®)	Insuffiziente Einstellung unter Therapie mit Metformin, Metformin und Sulfonylharnstoff, Metformin und Basalinsulin BMI >28 kg/m ²	Keine Kostengutsprache notwendig Keine speziell gelisteten Ärztinnen/Ärzte	–
Semaglutid (Ozempic®) Beginn mit 0,25 mg 1×/Woche s.c., Steigerung auf 0,5 mg bis Maximaldosis von 1 mg/ Woche s.c.	Insuffiziente Einstellung unter Therapie mit Metformin u/o Sulfonylharnstoff In Kombination mit einem Basalinsulin m/o Metformin Bei Metforminunverträglichkeit Keine zusätzlichen Medikamente zur Gewichtsreduktion BMI >28 kg/m ²	Keine Kostengutsprache notwendig Keine speziell gelisteten Ärztinnen/Ärzte	–
Semaglutid (Rybelsus®) Beginn mit 3 mg 1×/Tag per os, Steigerung jeweils 4-wöchentlich auf 7 mg bis Maximaldosis von 14 mg	s. Ozempic®	Keine Kostengutsprache notwendig Keine speziell gelisteten Ärztinnen/Ärzte	–

BMI: Body Mass Index; max.: maximal; s.c.: subkutan; u/o: und/oder.

Semaglutid ist als subkutane Injektion oder auch als perorale Medikation (Rybelsus®) verfügbar. In der Pioneer-4-Studie hat die perorale Gabe von Semaglutid einen signifikanten Benefit im Vergleich zur subkutanen Gabe von Liraglutid (Saxenda®) gezeigt [42].

Einen Direktvergleich in der Wirksamkeit von Semaglutid per os und subkutan gibt es nicht; obgleich die perorale Gabe zu variablen Serumspiegeln führt, scheint der Effekt ähnlich [43]. Die Einnahme soll morgens nüchtern und 30 Minuten vor dem Essen erfolgen für eine verbesserte Resorption.

Weitere GLP-1-Analoga, die in der antidiabetischen Therapie zugelassen sind, sind Dulaglu-

tid, Exenatid und Lixisenatid, die auch mit einem Gewichtsverlust assoziiert sind.

Tirzepatid

Tirzepatid (Mounjaro®) wirkt sowohl als GLP-1-RA als auch als GIP-Rezeptor-Agonist (GIP-RA).

GIP ist ein intestinales Peptidhormon, das eine ähnliche Wirkungsweise wie GLP-1 aufweist und einen synergistischen Effekt auf die Gewichtsabnahme zeigt. Die kombinierte Inkretin-Wirkung resultiert in sehr hohen Gewichtsabnahmen von 10–20% des Ausgangsgewicht und zeigt damit ähnliche Ergebnisse wie bei bariatrischen Operationsverfahren [44, 45].

In der SURPASS-Studie wurde Patientinnen und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 Tirzepatid in unterschiedlicher Dosierung bis maximal 15 mg verabreicht. Hier zeigte sich eine dosisabhängige Gewichtsabnahme von 15% bei bis zu 27% der Untersuchten [46]. Dieser Effekt konnte auch bei adipösen Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden, die nicht an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt waren (SURMONT-Studie). Die mittlere Gewichtsabnahme innerhalb von 72 Wochen betrug unter 15 mg Tirzepatid rund 20%. Rund 80% der Studienteilnehmenden erreichten eine mittlere Gewichtsreduktion von 10% [44]. Tirzepatid wurde durch die amerikanische «Food and Drug Administration» (FDA), «European Medicines Agency» (EMA) und Swissmedic zugelassen. Das Präparat ist in Europa und der Schweiz noch nicht erhältlich.

Orlistat

Orlistat (Xenical®, 120 mg 1×/Tag) reduziert die intestinale Fettresorption um bis zu 30%, indem es die pankreatische Lipase hemmt, und sollte vor jeder fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Die Gewichtsabnahme ist moderat und beläuft sich dabei auf circa 2 kg [47]. Die Nebenwirkungen wie imperativer Stuhldrang, Steatorrhoe und Meteorismus sind oft sehr stark ausgeprägt und schränken die Compliance dementsprechend ein. Voraussetzung für die Kostengutsprache ist ein BMI >35 kg/m² oder ein BMI >28 kg/m² bei Diabetes mellitus Typ 2 unter oraler antidiabetischer Therapie sowie ein bestimmter Gewichtsverlust, abhängig von der Indikation, sechs Monate nach Therapiebeginn. Orlistat wird nach erhaltener Kostengutsprache von der Krankenkasse vergütet. Es ist ebenfalls als «Over the Counter»-(OTC-)Formulierung (Calobalin®) erhältlich in einer Maximaldosis von 60 mg. Angesichts der oben genannten Therapieoptionen wie auch Nebenwirkungen wird das Medikament heute weniger eingesetzt.

Cagrilintid

Cagrilintid ist ein langwirksames Amylin-Analagon. Amylin wird in der Bauchspeicheldrüse mit Insulin kosezerniert. Neben einem direkt zentralen, sättigenden Effekt verzögert es die Magenentleerung und hemmt die postprandiale Glukagonausschüttung [48]. In der Monotherapie wurden Gewichtsabnahmen beobachtet, die sich in der Kombination mit Semaglutid bestätigten. In einem 25-wöchigen Follow-up wurde bei präadipösen Teilnehmenden die Wirkung der Kombinationstherapie Cagrilintid/Semaglutid mit einer Semaglutid-Monotherapie verglichen. Dabei konnte eine

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Verordnung des bisher einzig zugelassenen «glucagon-like peptide-1»-(GLP-1)-Analogons Liraglutid (Saxenda®) muss durch eine Fachärztin / einen Facharzt für Endokrinologie/Diabetologie oder durch ausgewählte Ärztinnen und Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung der Adipositas erfolgen (www.spezialitätenliste.ch).
- Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und eines Body Mass Index >28 kg/m² ist dies nicht der Fall und kann durch die betreuende Hausärztin / den betreuenden Hausarzt gemacht werden.
- Besondere Vorsicht ist bei der Kombination eines GLP-1-Analogons und eines «sodium glucose linked transporter 2»-(SGLT-2-)Hemmern in der Diabetestherapie geboten, da meist eine Kostengutsprache gesuch vorab zu stellen ist. Es empfiehlt sich, die Spezialitätenliste vorab zu studieren.

dosisabhängige Gewichtsabnahme von circa 15,4% erreicht werden (im Vergleich zu 8% bei der Semaglutid-Monotherapie), wobei die Studie mit einer geringen Anzahl Teilnehmenden und kurzer Studiendauer primär auf das Sicherheitsprofil ausgelegt war. Häufig wurden gastrointestinale Nebenwirkungen beschrieben. Die Kombination Cagrilintid/Semaglutid in der Adipositas-therapie ist Gegenstand weiterer Forschung [49].

Zusammenfassung und Ausblick

Grundlegend in der Behandlung adipös Erkrankter ist die Änderung der Lebensgewohnheiten im Sinne des Ess- und Bewegungsverhaltens.

Neue App-Entwicklungen, die einen unkomplizierten und individuellen Zugang zu Fachpersonen herstellen, wie zum Beispiel die OVIVA App®, bieten die Möglichkeit einer ernährungs- und psychotherapeutischen Beratungsform.

Bislang war die medikamentös unterstützte Therapie mit deutlichen Nebenwirkungen verbunden. Die neue Wirkstoffgruppe der Inkretine zeigt vielversprechende Daten zur Wirksamkeit bei einem sicheren Nebenwirkungsprofil und stellt damit eine ernst zu nehmende Therapiealternative zu bariatrischen Verfahren dar.

Angesichts der komplexen Pathophysiologie wird die Frage interessant, inwiefern Kombinationspräparate synergistische Effekte erzielen. Erste Daten aus Tierversuchen mit einem GLP-1/GIP/Glukagon-Rezeptoragonis-

ten zeigen bereits eine höhere Gewichtsabnahme im Vergleich zur Kombination eines GLP1/GIP-Rezeptoragonisten [50].

Der Therapieeffekt der GLP-1-Analoga scheint auf die Dauer beschränkt zu sein [51]. Eine Nachanalyse der STEP-1-Studie ergab, dass mit dem Therapieende auch das Gewicht (fast) wieder seinen Ursprungswert erreicht [52]. Demnach wäre von einer lebenslangen Dauertherapie zu sprechen mit entsprechenden Kosten, die wiederum die Gesellschaft und ihr Gesundheitssystem mit neuen wirtschaftlichen Problemen konfrontieren wird.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Philipp Schuetz
Allgemeine Innere und Notfallmedizin
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse 25
CH-5001 Aarau
[philipp.schuetz\[at\]ksa.ch](mailto:philipp.schuetz[at]ksa.ch)

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Empfohlene Literatur

- 40 Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al.; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2):138–50.
- 41 Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al.; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002.
- 44 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;387(3):205–16.
- 46 Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143–55.
- 51 Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al.; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022;28(10):2083–91.



Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/smf.2023.09438>.



Dr. med. univ. (AT) Roxana Wimmer
Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Aarau, Aarau



Dr. med. univ. (HU) Johanna Nagy
Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Aarau, Aarau