

MEDIKAMENTÖSE ADIPOSITASTHERAPIE

von a.o.Univ.Prof.Dr.B.Ludvik
Univ.Klinik f. Innere Medizin III
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien

Die Inzidenz der Adipositas als Wegbereiter des Metabolischen Syndroms ist weltweit im Steigen begriffen. Die erfolgreiche längerfristige Gewichtsreduktion führt zu einer deutlichen Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren und stellt daher die Therapie erster Wahl bei der Behandlung des Metabolischen Syndroms bzw. des Typ II Diabetes dar. Strategien mit diätetischen Interventionen bzw. Erhöhung der körperlichen Aktivität zeigen zwar kurzfristig gute Erfolge, der Langzeiteffekt ist jedoch aufgrund der komplexen Pathogenese der Adipositas (genetischer Hintergrund, Lebensstil, Interaktion von Umweltfaktoren) äußerst bescheiden. Aus diesem Grund ist es ein Bestreben, effiziente Medikamente zur Therapie der Adipositas zu entwickeln. Derzeit sind zwei Substanzen zugelassen, welche einerseits die Fettabsorption vermindern (Orlistat – Xenical), andererseits das Sättigungsgefühl bzw. den Energieverbrauch modulieren (Sibutramin – Reductil). Beide Medikamente zeigen im Vergleich zu Placebo eine deutlich bessere Wirkung auf das Gewichtsverhalten, die Reduktion des Körpergewichts in den Normalbereich ist jedoch mit diesen Medikamenten nur in seltenen Fällen zu erreichen. Dies ist auch der Grund für die weitere intensive Forschung auf dem Gebiet der Antiadiposita.

Medikamente, die in anderer Indikationsstellung zugelassen sind:

Eine Anzahl von Medikamenten mit ursprünglich anderer Indikationsstellung werden derzeit im Hinblick auf die Potenz zur Gewichtsreduktion untersucht. **Bupropion** ist ein atypisches Antidepressivum, das derzeit v.a. bei der Raucherentwöhnung eingesetzt wird. Es ist ein relativ schwacher Wiederaufnahmeinhibitor von Norepinephrin, Serotonin und Dopamin. Da bei Patienten mit Depression Bupropion mit einer Gewichtsreduktion verbunden war, wird der Effekt dieses Medikaments derzeit an größeren Kollektiven untersucht. Für **Cimetidin**, ein H₂-Rezeptor Antagonist, konnte in einer kleinen Studie bei Typ II Diabetikern ein gegenüber Placebo signifikanter Gewichtsverlust erzielt werden. In verschiedenen Kurzzeitstudien fand sich nach Medikation mit **Topiramate**, einem neuen Antiepileptikum, ein Effekt auf die Energieaufnahme bzw. den Gewichtsverlust. Im Rahmen der klinischen Prüfungen an Übergewichtigen bzw. diabetischen Patienten fanden sich jedoch auch die bekannten Nebenwirkungen wie Parästhesien und Somnolenz, sodass neue Studien mit niedriger Dosis geplant sind. Während **Acarbose** die Erwartungen bezüglich einer Gewichtsreduktion nicht erfüllen konnte, zeigt sich unter Gabe von **Metformin**, einem Medikament zur Verminderung der hepatischen Glucoseproduktion und Verbesserung der Insulinsensitivität, ein geringer, jedoch signifikanter Gewichtsverlust bei Patienten mit

Metabolischem Syndrom. Diese Medikamente werden in Zukunft wahrscheinlich nicht primär in der Therapie von Adipositas eingesetzt werden. Entsprechend ihrer möglicherweise gewichtsreduzierenden Potenz ist jedoch ihrem Einsatz in der ursprünglichen Indikation bei adipösen Patienten der Vorzug zu geben.

Neue Entwicklungen:

Die Verabreichung von **Leptin**, einem Hormon, das von Adipozyten sezerniert wird und möglicherweise eine Rolle in der Gewichtsregulation spielt, hat in bisherigen Studien enttäuscht. Die Injektion einer pegylierten Form zeigte widersprüchliche Ergebnisse, als Nebenwirkung fanden sich Schmerzen und eine Fibrosierung an der Injektionsstelle. Die subkutane Verabreichung von **Pramlintide**, einem Amylinantagonisten, führt zu einer geringgradigen Verminderung des Körpergewichts, die möglicherweise durch bekannte Mechanismen der Verzögerung der Magenentleerung und Induktion eines Sättigungsgefühls bedingt ist. Dies macht diese Substanz v.a. bei der Betreuung insulinpflichtiger Typ II Diabetiker interessant, in die Therapie nicht-diabetischer Adipöser wird diese Medikation kaum Eingang finden. **L-796568**, ein neuer α_3 -adrenerger Rezeptoragonist, konnte in einer kleinen Phase II Studie an übergewichtigen Männern eine achtprozentige Steigerung des Energieverbrauchs mit einem Anstieg von Plasmaglycerol und freien Fettsäuren im Serum zeigen. Es findet sich für diese Substanz kein Hinweis auf eine α_2 -adrenerge Stimulation. Weitere Studien in Bezug auf eine längerfristige Gewichtsreduktion sind derzeit im Gange. **Zonisamid**, ein neues Antikonvulsivum, zeigte in einer Kurzzeitstudie an einem kleinen Kollektiv eine gegenüber Placebo signifikante Verminderung des Körpergewichts von ca. 6% während 16 Wochen, wobei vorwiegend eine Wirkung über serotonerge und dopaminerge Effekte zu erklären ist. **Axokin**, ein ziliärer neurotrophischer Faktor (CNTF), führte in einer Phase III Studie zu einem signifikanten Gewichtsverlust bei Patienten mit Adipositas permagna. Humanes Wachstumshormon und das lipolytische Fragment **AOD 9604** werden derzeit in tierexperimentellen Studien bezüglich ihrer lipolytischen Fähigkeit getestet. **C75**, ein Fettsäuresynthasehemmer, vermindert - vermutlich durch eine Senkung der hypothalamischen Produktion von Neuropeptid Y - im Mausmodell das Körpergewicht über eine Steigerung des Energieverbrauchs durch eine erhöhte Fettsäureoxidation. Beide Substanzen wurden bisher am Menschen noch nicht getestet.

Zusammenfassend findet sich neben den hier beschriebenen Medikamenten eine Reihe von weiteren Substanzen in verschiedenen Phasen von klinischen Versuchsreihen. Die beobachteten Gewichtsreduktionen bewegen sich - soweit beurteilbar - im Bereich jener bereits registrierter Substanzen. Sollten einige dieser Substanzen zur Marktreife gelangen, so stellen sie sicherlich eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums in der Behandlung der Adipositas dar.