



# Hype oder Hope – die Abnehmspritze

von PROF. DR. MED. UWE NIXDORFF

Die »nachhaltigere« Pandemie als Corona ist die der Adipositas. Diese beginnt bei einem Body-Mass-Index (BMI: Körpergewicht in kg / Körpergröße in m<sup>2</sup>) über 30. Neben etwaigen körperästhetischen Bezügen ist internistisch anzumerken, dass sie mehrere prognostisch nachteilige Folgen beinhaltet, die wir als Metabolisches Syndrom bezeichnen. Eine brauchbare Definition ist die der International Diabetes Federation (IDF), wonach prädiagnostisch zielführender anstatt des BMI der Taillenumfang verwendet wird (bei Frauen regelrecht < 80 cm; bei Männern < 94 cm). Die Folgen sind einmal ein sekundärer Diabetes mellitus, dann eine Fettstoffwechselstörung und Bluthochdruck. Ursache ist die ungesunde westliche Lebensweise mit kaum Bewegung (»Sitzen ist das neue Rauchen«), kohlenhydratbetonter Ernährung und Stressfaktoren. Es ist gut belegt, dass dieses Metabolische Syndrom ein erhebliches Herzkreislaufisiko mit erhöhter Todesrate impliziert. Diese geht nicht nur auf die genannten einzelnen Risikofaktoren zurück, sondern auch auf das ungünstig stoffwechselaktive Bauchfett, das eine stille Entzündung (silent inflammation) triggert. Leider hat dieses in den letzten Jahren erheblich zugenommen, derzeit nicht mehr nur in Industrieländern, sondern auch Schwellenländern.

## Viele Diäten sind unwirksam

Es werden immer wieder Diäten vorgeschlagen, die zum großen Teil entweder unwirksam oder kontraproduktiv sind. Die dazu vorliegenden Studien zeigen unisono maximale Erfolge bis 6 Monate, danach kommt es zum Rezidiv (Jojo-Effekt). Evidenzen einer grundsätzlich gesunden Ernährung liegen für die mediterrane vor und seit Kurzem für eine

um Kohlenhydrate reduzierte Ernährung (low carb), bei der allerdings der glykämische Index wichtig ist. Auch intermittierendes Fasten hat einen Effekt. Flankierend ist immer an ausreichende Bewegung, sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining zu denken. Eine gezielte und nachhaltige Umsetzung solcher Lebensstilmodifikationen bleibt eine Herausforderung.

## Medikamente als Hoffnung

Bisherige antiadipöse Medikamente wie Rimonabant wurde wegen erheblicher Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen. Bis dato gab es daher keine medikamentöse Therapie. Seit wenigen Jahren wurden nunmehr antidiabetische Medikamente entwickelt, sogenannte GLP1-Agonisten, die in der Regel subkutan 1 x wöchentlich oder täglich z.B. in die Bauchhaut appliziert werden und in großen randomisierten und doppelblinden Studien einen hohen Effekt in der Blutzuckereinstellung erzielten. Zudem wurden prognostisch günstige Effekte auf die Herzfunktion festgestellt sowie eine antientzündliche Wirkung. Schließlich konnte für diese initialen Antidiabetika festgestellt werden, dass erhebliche Abnahmen des Körpergewichts eintraten, und zwar bis zu beeindruckenden 15% des initialen Gewichtes, sowohl bei Diabetikern als auch Nicht-Diabetikern. Dies veranlasste Hersteller und Adipöse, GLP1-Agonisten für diese Indikation zu entdecken und es veranlasste auch die US-Zulassungsbehörde FDA zur Zulassung für die Indikation der Adipositas therapie.

## Neue Zulassungen als Medikamente gegen Adipositas

Die derzeit bekannteste Substanz, seit Juli dieses Jahres in Deutschland verfügbar, ist Semaglutid (Ozempic® und Wegovy®) vom Hersteller Novo Nordisk, einem dänischen Pharmaunternehmen, das seit jeher für Insulinpräparate bekannt ist. Die Umsätze stiegen dank weltweiter Beliebtheit in Milliardenhöhe an, was sogar das dänische Bruttosozialprodukt um ca. 1% erhöhte. Ein weiterer, neuerer GLP1-Agonist ist Dulaglutid (Trulicity®) vom Hersteller Eli Lilly. Sog. Polyagonisten (mehrere entsprechend wirkende Peptide wie zusätzlich GIP = glukoseabhängiges insulinotropes Peptid) mit Effekten bis zu 30% Gewichtsreduktion befinden sich im tierexperimentellen Stadium und dürften demnächst in der Pipeline sein. Tirzepatid (Mounjaro®) vom gleichen Hersteller ist bereits erhältlich. Es kann eine  $\geq 25\%$ ige Gewichtsreduktion auslösen, ist aber noch nicht für die Nicht-Diabetiker-Gewichtsabnahme zugelassen. Der Triple-Agonist Retatrutid ist noch nicht erhältlich. Seit Kurzem kommt auch oral applizierbares Semaglutid (Rybelsus®) auf den Markt. Generell kommt es zu Lieferproblemen, sodass zumindest derzeit Vorwürfe aus Sicht der Diabetiker (Deutsche Diabetes Gesellschaft) gegenüber dem Einsatz zur ausschließlichen Gewichtsreduktion erhoben worden sind.

### Wirkung nur in Zusammenhang mit Änderung des Lebensstils

Die Wirkungsmechanismen sind vielfältig; der wichtigste ist eine Glukagon-antagonistische Wirkung (daher GLP = glucagon-like peptid), dem Gegenspieler von Insulin, sodass die konsekutiv stärkere Insulinwirkung die Zuckerverwertung steigert. Weiterhin ist die Substanz mit Herkunft aus dem Darmtrakt auch zentral wirksam. Es erfolgen Befehle des Gehirns, die Magenentleerung zu drosseln und das Hungergefühl zu hemmen. Die wöchentliche subkutane Applikation mit serieller Dosissteigerung reduziert Nebenwirkungen, die sich aufgrund seiner gastrointestinalen Wirkung als Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe oder Obstipationen darstellen. Der Sicherheitsausschuss der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) untersucht derzeit ein fragliches Suizidrisiko.

Wichtig erscheint bei dieser Pharmakotherapie der Adipositas, dass der für viele Patienten wohltuende Effekt der Gewichtsreduktion und das damit einhergehende, gesteigerte Wohlbefinden behavioristisch genutzt werden, parallel das Mind-Setting mit Lebensstiloptimierung (Ernährungs-anpassung; Bewegung; ggf. Verhaltenstherapie) zu paaren. Das

Prozedere sollte von Ärzten oder anderen Gesundheitsberatern (Ökotrophologen) flankiert werden. Das Medikament ist auch verschreibungspflichtig. Die offizielle Zulassung bezieht sich auf entweder Diabetes mellitus Typ II oder Adipositas mit mindestens einer Begleitkrankheit (s.o.). Ansonsten ist mit Absetzen der Medikation sehr schnell der Erfolg der Gewichtsreduktion wieder verloren; sicherlich noch schneller als der sonst bereits bekannte oben genannte Jojo-Effekt.

### *The Weight Loss Injection – Hype or Hope*

*Obesity can include several prognostically adverse consequences, which we call metabolic syndrome. This includes secondary diabetes mellitus, then a lipometabolic disorder and high blood pressure. The cause is the unhealthy western lifestyle with little exercise, a carbohydrate-rich diet and stress factors. It is well documented that this metabolic syndrome implies a considerable cardiovascular risk with an increased death rate. This is not only due to the individual risk factors mentioned, but also to the unfavourable metabolically active abdominal fat that triggers silent inflammation.*

*Time and again, diets are proposed that are for the most part either ineffective or counterproductive. The available studies unanimously show maximum success up to 6 months, followed by relapse. Previous anti-obesity drugs such as Rimonabant were taken off the market because of significant side effects.*

*For a few years now, anti-diabetic drugs have been developed, so-called GLP1 agonists, which are usually applied subcutaneously once a week or daily, and which achieved a high effect in blood sugar control in large randomised and double-blind studies. In addition, prognostically favourable effects on cardiac function and an anti-inflammatory effect were observed. Finally, these initial antidiabetic agents were found to result in significant reductions in body weight, up to an impressive 15% of initial weight, in both diabetics and non-diabetics.*

*Many of the drugs therefore received a new approval against obesity. The best-known substance at present, available in Germany since July this year, is semaglutide (Ozempic® and Wegovy®) from the manufacturer Novo Nordisk, a Danish pharmaceutical company that has always been known for insulin preparations.*

*The effect of the medication, however, only sets in with a simultaneous change in lifestyle. Otherwise, when the medication is stopped, the success of the weight reduction is very quickly lost again; certainly even quicker than the otherwise already known yoyo effect known from diets.*

