

// Antiadiposita – zugelassene Wirkstoffe und mögliche neue Therapieoptionen //

J. KATIĆ

B. NIEMANN

(BfArM)

Die steigende Prävalenz von Adipositas ist angesichts der negativen Gesundheitsfolgen sowie der zunehmenden Belastung für das öffentliche Gesundheitssystem ein derzeit breit diskutiertes Thema. Zudem geraten pharmakologische Interventionen immer wieder in den Fokus, einerseits im Zusammenhang mit Sicherheitsbedenken und Marktrücknahmen, andererseits aber auch zuletzt durch neuartige als Hoffnungsträger gepriesene Wirkstoffe, wie etwa Semaglutid. Dieser Artikel beleuchtet medikamentöse Behandlungsoptionen der Adipositas mit Blick auf die Arzneimittelsicherheit, einschließlich der potenziellen Risiken, die gemäß der Risikomanagementpläne einer weiteren Evaluierung bedürfen. Darüber hinaus wird ein Ausblick auf aktuelle Entwicklungen und mögliche neue Therapieoptionen gegeben.

DEFINITION UND PRÄVALENZ VON ADIPOSITAS

Adipositas ist eine chronische Erkrankung, die durch eine übermäßige Erhöhung des Körperfetts definiert wird und mit einem gesteigerten Risiko für Folgeerkrankungen einhergeht. Die Gewichtsklassifikation erfolgt in der Regel nach dem Körpermassenindex (Body Mass Index, BMI). Dabei wird ein BMI ≥ 25 kg/m² als Übergewicht und ein BMI ≥ 30 kg/m² als Adipositas bezeichnet. Für die Beurteilung des Gesundheitsrisikos ist neben dem Gewicht und dem Fettanteil auch das Fettverteilungsmuster zu berücksichtigen. Insbesondere die Einlagerung von viszeralem Fett ist mit einem höheren Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen verbunden.^{1, 2}

Laut Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) hat sich die Prävalenz von Adipositas im Zeitraum 1975–2016 weltweit nahezu verdreifacht.³ Auch in Deutschland ist ein Anstieg zu beobachten. Basierend auf Daten aus den Jahren 2019/2020 wird davon ausgegangen, dass 53,5 Prozent der Erwachsenen in Deutschland von Übergewicht und 19 Prozent von Adipositas betroffen sind.⁴ Die Folgen der steigenden Prävalenz machen sich nicht zuletzt in einer erhöhten Belastung des öffentlichen Gesundheitssystems bemerkbar.⁵ Vor diesem Hintergrund stellen pharmakologische Interventionen einen wichtigen Baustein in der Adipositastherapie dar, jedoch waren diese historisch betrachtet nicht immer von Erfolg gekennzeichnet.

MARKTRÜCKNAHMEN AUS SICHERHEITSGRÜNDEN

Arzneimittel zur Behandlung von Adipositas wurden in der Vergangenheit oft mit einem ungünstigen Sicherheitsprofil in Verbindung gebracht.⁶ Eines der prominentesten Beispiele ist die Gruppe der zentral wirkenden amphetaminartigen Antiadiposita, dessen Risiken im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Ende 2014 bereits ausführlich beschrieben wurden.⁷ Zu den fraglichen Wirkstoffen gehören beispielsweise Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Aminorex, Fenfluramin und Dexfenfluramin, die aufgrund des Risikos einer pulmonalen Hypertonie vom Markt genommen wurden, wobei Fenfluramin und Dexfenfluramin zusätzlich mit Herzklappenschäden in Verbindung standen.^{6, 8} In der meistverbreiteten Hypothese wird die Aktivierung des Serotonin-2B-Rezeptors für die Entstehung der genannten Nebenwirkungen verantwortlich gemacht.^{9, 10} Ferner wurde die Zulassung für den Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnah-

mehemmer Sibutramin im Jahr 2010 ausgesetzt, nachdem die Ergebnisse der SCOUT-Studie (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial) ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse bestätigten, was wiederum auf die sympathomimetische Wirkung von Sibutramin zurückgeführt wurde.^{11, 12} Auch das Noradrenalin-Dopamin freisetzende Sympathomimetikum Phenylpropanolamin wurde nach Feststellung eines erhöhten Risikos für die Auslösung eines hämorrhagischen Schlaganfalls vom Markt genommen.⁶ Die Zulassung für das letzte in Deutschland verfügbare amphetaminartige Antiadiposium, Amfepramon, wurde nach einem europäischen Risikobewertungsverfahren im Januar dieses Jahres ebenfalls widerrufen bzw. vom Markt genommen. Hierbei handelt es sich um einen Serotonin-Noradrenalin-Dopamin freisetzenden Wirkstoff, der mit kardiovaskulären, zerebrovaskulären und neuropsychiatrischen Nebenwirkungen assoziiert wird. Des Weiteren kann das Risiko einer pulmonalen Hypertonie nicht ausgeschlossen werden. Da zusätzlich zwei Beobachtungsstudien auf eine Nichteinhaltung der 1996 eingeführten Risikominimierungsmaßnahmen schließen ließen, die insbesondere auf einer Einschränkung der Anwendungsdauer beruhten, wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ bewertet.¹³

Neben den amphetaminartigen Wirkstoffen verlor im Jahr 2009 auch Rimonabant, ein selektiver Cannabinoid-1-Rezeptor(CB1)-Antagonist, seine Zulassung, und zwar aufgrund eines erhöhten Risikos für psychiatrische Störungen, einschließlich Depressionen und Suizidalität.^{14, 15} Für den Wirkstoff Lorcaserin, einen 5-HT_{2C}-Serotoninrezeptor-Agonisten, gab es Sicherheitsbedenken hinsichtlich des potenziellen kanzerogenen Risikos sowie potenzieller psychiatrischer Störungen und Herzklappenerkrankungen, die einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung in der EU entgegenstanden. In den Vereinigten Staaten wurde eine Marktrücknahme für Lorcaserin in der Zulassung als Antiadiposium erst einige Jahre später gefordert.^{16, 17}

Diese Beispiele führen zu dem Schluss, dass seltene schwerwiegende Nebenwirkungen unter Umständen erst längere Zeit nach Marktverfügbarkeit bzw. Anwendung sichtbar werden können, was die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterstreicht.

AKTUELL ZUGELASSENE ARZNEIMITTEL FÜR DIE BEHANDLUNG VON ADIPOSITAS IN DEUTSCHLAND

Eine Adipositas-therapie sollte langfristig angesetzt werden und neben einer Gewichtsabnahme und -erhaltung eine Reduzierung des Gesundheitsrisikos, eine Behandlung adipositasbedingter Komorbiditäten und eine Verbesserung der Lebensqualität als Ziel haben. Eine allein stehende medikamentöse Behandlung ist nicht vorgesehen und wird ausschließlich als unterstützende Maßnahme zu Lebensstilveränderungen (Ernährungsumstellung und Steigerung der körperlichen Aktivität) sowie verhaltenstherapeutischen und psychologischen Interventionen empfohlen. Dabei sind die individuelle Ausgangssituation sowie das Wirkprinzip und Sicherheitsprofil der verfügbaren Arzneimittel zu berücksichtigen.^{1, 2, 18}

Im folgenden Abschnitt werden die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe für die Behandlung von Adipositas (siehe Tabelle) mit Fokus auf Arzneimittelsicherheit vorgestellt, einschließlich der potenziellen Risiken, die gemäß der jeweiligen Risikomanagementpläne (RMP) einer weiteren Evaluierung bedürfen.

REFERENZEN

1. AWMF Leitlinien-Register: S3-Leitlinie Adipositas – Prävention und Therapie. Stand 30.4.2014; https://register.awmf.org/assets/guidelines/050-001l_S3_Adipositas_Pr%C3%A4vention_Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf (abgerufen am 10.5.2023)

2. Yumuk V et al.: European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. 2015;8(6):402-424

3. WHO: Obesity and overweight. Stand 09.06.2021; www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (abgerufen am 10.5.2023)

4. Schienkiewitz A et al.: Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. J Health Monit. 2022;7(3):23-31

5. Effertz T et al.: The costs and consequences of obesity in Germany: a new approach from a prevalence and life-cycle perspective. Eur J Health Econ. 2016;17(9):1141-1158

6. Onakpoya IJ et al.: Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. BMC Med. 2016;14(1):191

7. Meier T: Amphetaminhaltige Anorektika. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2014;4:3-7

8. Europäische Kommission: (2000)573 – Anhang II. Stand 09.03.2000; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2000/200003093427/anx_3427_de.pdf (abgerufen am 10.5.2023)

9. Rothman RB et al.: Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. Circulation. 2000;102(23):2836-2841

10. Launay JM et al.: Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. Nat Med. 2002;8(10):1129-1135

11. Europäische Kommission: (2002)4010 – Anhang II. Stand 15.10.2022; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2002/200210155771/anx_5771_de.pdf (abgerufen am 11.5.2023)

Tabelle: Übersicht der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe für die Behandlung von Adipositas^{19, 20, 21, 22, 23}

Wirkstoff (Handelsname des Originators)	Pharmakologische Eigenschaften	Indizierte Patientenpopulation	Kontraindikationen
Orlistat (Xenical)	Inhibitor der gastro-intestinalen Lipasen	Erwachsene • BMI ≥ 30 kg/m ² oder • BMI ≥ 28 kg/m ² mit zusätzlichen Risikofaktoren + leicht hypokalorische Diät	Überempfindlichkeit, chronisches Malabsorptionssyndrom, Cholestase, Stillzeit
Naltrexon/ Bupropion (Mysimba)	μ -Opioidrezeptor-Antagonist/ Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	Erwachsene • BMI ≥ 30 kg/m ² oder • BMI ≥ 27 bis < 30 kg/m ² mit gewichtsbezogenen Begleiterkrankungen + kalorienreduzierte Diät und verstärkte körperliche Aktivität	Überempfindlichkeit, unkontrollierte Hypertonie, Krampfanfälle, ZNS-Tumor, bipolare Störung, Bulimie, Anorexie, Alkohol-/Benzodiazepin-/Opioidentzug, Opioidabhängigkeit, gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern/Bupropion/Naltrexon, schwere Leberinsuffizienz, terminale Niereninsuffizienz
Setmelanotid (Imcivree)^a	selektiver MC4-Rezeptor-Agonist ^b	Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit BBS, biallelischem POMC- und LEPR-Mangel ^c	Überempfindlichkeit
Liraglutid (Saxenda)	GLP-1-Rezeptor-Agonisten ^d	Erwachsene • BMI ≥ 30 kg/m ² oder • BMI ≥ 27 bis < 30 kg/m ² mit gewichtsbezogenen Begleiterkrankungen + kalorienreduzierte Diät und verstärkte körperliche Aktivität <u>nur Liraglutid:</u> Jugendliche > 12 Jahre	Überempfindlichkeit
Semaglutid (Wegovy)		• BMI entsprechend ≥ 30 kg/m ² für Erwachsene • Körpergewicht > 60 kg	

^a Orphan medicine

^b MC4: Melanocortin-4

^c BBS: Bardet-Biedl-Syndrom, POMC: Proopiomelanocortin, LEPR: Leptinrezeptor

^d GLP-1: glucagonähnliches Peptid-1 (Glucagon-like-Peptide-1)

12. Europäische Kommission: (2010)5597 – Anhang II. Stand 06.08.2010; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010080677688/anx_77688_de.pdf (abgerufen am 10.5.2023)

13. Europäische Kommission: (2023) 419 – Anhang II. Stand 13.01.2023; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230113157863/anx_77683_de.pdf (abgerufen am 10.5.2023)

14. EMA: Assessment report for Zimulti. Procedure No. EMEA/H/C/000691/A20/0012. Stand 16.01.2009; www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zimulti-h-c-691-a20-012-epar-assessment-report-variation_en.pdf (abgerufen am 10.5.2023)

15. EMA: Public statement on Zimulti (rimonabant). Stand 30.01.2009; www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-zimulti-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf (abgerufen am 10.5.2023)

16. Müller TD et al.: Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(3):201-223

17. EMA: Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin). Stand 30.05.2013; www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-ga/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-belviq_en.pdf (abgerufen am 10.5.2023)

18. Breen C et al.: Obesity in Adults: A 2022 Adapted Clinical Practice Guideline for Ireland. *Obes Facts.* 2022;15(6):736-752

19. EMA: Xenical EPAR – Product Information. Stand 10.05.2023; www.ema.europa.eu/documents/product-information/xenical-epar-product-information_de.pdf (abgerufen am 15.5.2023)

20. EMA: Mysimba EPAR – Product information. Stand 03.03.2023; www.ema.europa.eu/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_de.pdf (abgerufen am 15.5.2023)

Orlistat

Orlistat (Xenical) ist in der Form von 120 mg Hartkapseln bereits seit 1998 in der Europäischen Union (EU) als verschreibungspflichtiges Arzneimittel für die Anwendung bei Erwachsenen zugelassen (siehe Tabelle).¹⁹ Rezeptfreie Alternativen in niedrigerer Dosierung wurden mit 60 mg Hartkapseln und 27 mg Kautabletten (Alli) in den Jahren 2009 bzw. 2010 eingeführt.^{24, 25} Basierend auf Daten aus fünf Zweijahresstudien resultierte eine Behandlung mit Orlistat in einer mittleren Differenz der Gewichtsabnahme von 3,2 kg gegenüber dem Placebo.¹⁹ Orlistat wirkt peripher durch die Inhibierung der gastrointestinalen Lipasen, die für die Spaltung von Nahrungsfetten in Fettsäuren und Monoglyceride im Magen- und Darmlumen verantwortlich sind. Somit werden weniger Fette resorbiert und ein größerer Anteil ausgeschieden, was sich folglich auf die Energieaufnahme auswirkt. Entsprechend seines Wirkmechanismus kommt es sehr häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie etwa Bauchschmerzen, Fettstühlen, Flatulenz und Stuhldrang. Besonders störend ist das Auftreten einer fäkalen Inkontinenz. Da fettreiche Mahlzeiten die Wahrscheinlichkeit gastrointestinaler Nebenwirkung erhöhen, werden Patienten dadurch indirekt bestärkt, eine fettarme Ernährung einzuhalten.^{19, 26}

Nach der Markteinführung wurden auch schwerwiegende Nebenwirkungen, wie etwa Hepatitis, Nierenversagen infolge einer Oxalat-Nephropathie und anaphylaktischer Schock, mit einer unbekannten Häufigkeit für Orlistat beschrieben. Zudem kann es aufgrund seines Wirkmechanismus die Aufnahme und Wirksamkeit bestimmter Wirkstoffe (siehe Kasten 1) sowie fettlöslicher Vitamine (A, D, K und E) hemmen. Dementsprechend sind die in der Fachinformation enthaltenen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.^{19, 27}

Kasten 1: Mögliche Interaktionspartner von Orlistat [19]

- Ciclosporin
- orale Kontrazeptiva
- orale Antikoagulanzen
- Antiepileptika
- HIV-Arzneimittel
- Amiodaron
- Jodsalze / Levothyroxin
- Antidepressiva, Antipsychotika, Benzodiazepine

Naltrexon/Bupropion

Die Kombination aus Naltrexon/Bupropion (Mysimba) ist in Form von Retardtabletten für die Anwendung bei Erwachsenen seit 2015 in der EU zugelassen (siehe Tabelle).²⁰ In den Zulassungsstudien für Naltrexon/Bupropion betrug die mittlere Gewichtsabnahme gegenüber dem Ausgangswert weniger als zehn Prozent und der Unterschied zum Placebo überstieg in keiner dieser Studien fünf Prozent.²⁸ Der genaue Mechanismus ist nicht vollständig geklärt, jedoch wird von einer Wirkung auf die Regulation des Appetits über eine Stimulierung der Proopiomelanocortin (POMC)-Neuronen durch Bupropion ausgegangen, woraufhin das anorexigene (appetithemmende) Hormon, das α -Melanozyten-stimulierende Hormon (α -MSH), freigesetzt wird. Das gleichzeitig freigesetzte β -Endorphin, das für eine negative Rückkopplung verantwortlich ist, wird mutmaßlich durch Naltrexon blockiert.²⁰ Außerdem sieht das mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abgestimmte pädiatrische Prüfkonzept Studien in der Altersgruppe von sechs bis 18 Jahren mit geplantem Abschluss bis Mai 2030 vor.²⁹

Der Zulassung von Naltrexon/Bupropion standen einige EU-Mitgliedstaaten kritisch gegenüber, insbesondere mit Blick auf die begrenzte Wirksamkeit, fragliche kardiovaskuläre Sicherheit und schwache Adhärenz infolge häufiger Nebenwirkungen. Der Zulassungsinhaber wurde schlussendlich verpflichtet, eine Unbedenklichkeitsstudie zur Untersuchung des Auftretens schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse in Form einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie durchzuführen.²⁸ Bislang liegen keine Studienergebnisse vor, jedoch wurde eine Protokolländerung bei der EMA beantragt, deren Bewertung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Ausgabe des Bulletins

21. EMA: Imcivree EPAR – Product information. Stand 22.03.2023; www.ema.europa.eu/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_de.pdf (abgerufen am 15.5.2023)

22. EMA: Saxenda EPAR – Product information. Stand 29.06.2022; www.ema.europa.eu/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_de.pdf (abgerufen am 15.5.2023)

23. EMA: Wegovy EPAR – Product information. Stand 26.08.2022; www.ema.europa.eu/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_de.pdf (abgerufen am 15.5.2023)

24. EMA: Assessment report – alli. Procedure No. EMEA/H/C/854/X/0001. Stand 20.01.2009; www.ema.europa.eu/documents/variation-report/alli-h-c-854-x-0001-epar-assessment-report-extension_en.pdf (abgerufen am 15.5.2023)

25. EMA: Assessment report – Alli. Procedure No. EMEA/H/C/000854/X/10. Stand 20.12.2010; www.ema.europa.eu/documents/variation-report/alli-h-c-854-x-0010-epar-assessment-report-extension_en.pdf (abgerufen am 15.5.2023)

26. Aktories K et al. (Hg): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. S. 608. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München 2013

27. BfArM: Wechselwirkungen von Orlistat mit Ciclosporin. Stand 01.01.2000; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2002minus/RI-asi-orlistat-ciclosporin-wechselwirk.html (abgerufen am 15.5.2023)

28. EMA: Mysimba EPAR – Public assessment report. Stand 18.12.2014; www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/mysimba-epar-public-assessment-report_en.pdf (abgerufen am 15.5.2023)

29. EMA: P/0390/2021. Stand 08.09.2021; www.ema.europa.eu/documents/pip-decision/p/0390/2021-ema-decision-8-september-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan/bupropion-hydrochloride-mysimba-emea-001373-pip01-12-m04_en.pdf (abgerufen am 15.5.2023)

zur Arzneimittelsicherheit noch nicht abgeschlossen war.³⁰ Die Auswirkung der in den Zulassungsstudien beobachteten Blutdruckerhöhungen und Arrhythmien auf das Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bleibt weiterhin ungeklärt, insbesondere bei einer Anwendungsdauer von mehr als einem Jahr.^{20, 28} An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, dass nach Markteinführung das Auftreten einer hypertensiven Krise in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Naltrexon/Bupropion berichtet wurde.³¹

Häufigste Nebenwirkungen von Naltrexon/Bupropion sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen mit einer dokumentierten negativen Auswirkung auf die Therapieadhärenz. Aufgrund der Bupropion-Komponente besteht das Risiko für suizidales Verhalten, Krampfanfälle, Serotoninsyndrom und ein breites Spektrum an möglichen Wechselwirkungen (siehe Kasten 2).²⁰ Auch Naltrexon trägt zum Risiko für Wechselwirkungen durch die antagonistische Wirkung auf den Opioidrezeptor bei. Beispielsweise können Literaturberichten zufolge bei Patienten, die mit Naltrexon/Bupropion behandelt wurden, Komplikationen bei der perioperativen Schmerzbehandlung auftreten. Im Fall einer notwendigen Behandlung mit Opioiden muss Mysimba frühzeitig abgesetzt werden.^{32, 33} Außerdem sollte auf das Auftreten schwerwiegender Hautreaktionen, einschl. Stevens-Johnsons-Syndrom, geachtet werden.²⁰

Die umfangreichen Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen sind als beauftragtes Schulungsmaterial in Form einer Checkliste für Ärztinnen und Ärzte zusammengestellt.³⁴ Die Ergebnisse einer gemäß RMP durchgeführten Ärztebefragung zeigten allerdings eine unzureichende Nutzung der Checkliste bzw. Kenntnis der Risiken. Infolgedessen ist als Grundlage für eine Optimierung der Risikominimierungsmaßnahmen eine Fokusgruppendifkussion geplant.^{35, 36} Außerdem steht eine Datenbankstudie zur Anwendung von Mysimba an, um die Einhaltung der Risikominimierungsmaßnahmen zu überprüfen.^{37, 38} Da sich Mysimba in Deutschland nicht in Verkehr befindet (AmAnDa, Stand 23.05.2023), steht diese Therapieoption hierzulande allerdings derzeit nicht zur Verfügung.

Setmelanotid

Setmelanotid (Imcivree) wurde im Jahr 2021 als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan medicine) für die Behandlung bestimmter monogen vererbter Formen von Adipositas (POMC- und LEPR-Mangel) und ein Jahr später auch für das Bardet-Biedl-Syndrom zur subkutanen Anwendung (Injektion) in der EU zugelassen (siehe Tabelle Seite 6).^{21, 39} Bei diesen seltenen Erkrankungen ist die Appetitregulierung durch eine mangelhafte Stimulierung des Melanocortin(MC4)-Rezeptors gestört, was sich durch verstärkten Appetit und Gewichtszunahme manifestiert. Die Behandlung mit dem selektiven MC4-Rezeptor-Agonisten Setmelanotid soll diesen Signalweg wiederherstellen. In Zulassungsstudien wurde eine Gewichtsabnahme von $\geq$ zehn Prozent sowie eine klinisch bedeutsame Verbesserung des Hungergefühlscores nach einjähriger Behandlung mit Setmelanotid nachgewiesen.²¹ Derzeit darf Setmelanotid bei Erwachsenen und Kindern ab sechs Jahren angewendet werden, aber laut pädiatrischem Prüfkonzept sind Studien für Kinder ab einem Alter von zwei Jahren bis Dezember 2024 vorgesehen.^{21, 40}

Die häufigsten Nebenwirkungen von Setmelanotid sind gastrointestinale Störungen, Reaktionen an

Kasten 2: Mögliche Interaktionspartner von Naltrexon/Bupropion²⁰

- MAO-Hemmer
- Opioide
- CYP2D6, CYP2B6 und OCT2-basierte Wechselwirkungen
- Serotonerge Wirkstoffe
- Wirkstoffe, die die Schwelle für Krampfanfälle senken
- Insulin/orale Antidiabetika
- Digoxin
- Levodopa, Amantadin

30. EMA: Minutes of the CHMP meeting 23-26 January 2023. Stand 14.04.2023; www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-23-26-january-2023_en.pdf (abgerufen am 15.5.2023)

31. EMA: Mysimba-H-C-PSU-SA-00010366-202009. Stand 22.04.2021; www.ema.europa.eu/documents/scientific-conclusion/mysimba-h-c-psu-sa-00010366-202009-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf (abgerufen am 15.5.2023)

32. Shehebar M et al.: Considerations for perioperative Contrave (naltrexone HCl/bupropion HCl) administration. J Pain. 2016;17(4):83

33. Ninh A et al.: Perioperative Pain Management of a Patient Taking Naltrexone HCl/Bupropion HCl (Contrave): A Case Report. A A Case Rep. 2017;9(8):224-226

34. BfArM: Schulungsmaterial Bupropion/Naltrexon. Checkliste. Stand 05.08.2021; www.bfarm.de/Shared-Docs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/bupropion_naltrexon-mysimba-aerzte.pdf (abgerufen am 15.5.2023)

35. EU PAS Register: EUPAS42491. Stand 16.08.2021; www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=42492 (abgerufen am 15.5.2023)

36. EU PAS Register: EUPAS103748. Stand 01.03.2023; www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=103749 (abgerufen am 15.5.2023)

37. EU PAS Register: EUPAS103743. Stand 01.03.2023; www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=103744 (abgerufen am 15.5.2023)

38. EMA: Mysimba EPAR – Risk management plan summary. Stand 30.05.2022; www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/mysimba-epar-risk-management-plan-summary_en-0.pdf (abgerufen am 15.5.2023)

39. EMA: Assessment report Imcivree. Procedure No. EMEA/H/C/005089/II/0002/G. Stand 21.07.2022; www.ema.europa.eu/documents/variation-report/imcivree-h-c-005089-ii-0002-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (abgerufen am 16.5.2023)

der Injektionsstelle, erhöhte Hautpigmentierung und Verdunkelung bereits vorhandener Nävi sowie Depressionen und spontane Peniserektionen. Hyperpigmentierungsstörungen werden auf die Stimulation des in die Regulierung der Pigmentierung involvierten MC1-Rezeptors durch Setmelanotid zurückgeführt.^{21,41} Spontane Peniserektionen sollen durch die Stimulation des MC4-Rezeptors ausgelöst werden.²¹ Ob die beschriebenen Effekte einen Einfluss auf das Auftreten von Melanom, längeren Peniserektionen oder Suizidalität haben, soll gemäß RMP anhand eines Patientenregisters evaluiert werden. Außerdem soll die Sicherheit einer Anwendung bei Patientenpopulationen, die in klinischen Studien unterrepräsentiert waren, näher charakterisiert werden. Dies betrifft Patienten mit Leberfunktionsstörungen bzw. schwerer Niereninsuffizienz sowie schwangere und stillende Frauen. Der finale Studienbericht ist für September 2031 vorgesehen.⁴²

Liraglutid und Semaglutid

Die Wirkstoffe Liraglutid und Semaglutid wurden ursprünglich zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt. Angesichts des gewichtsreduzierenden Effekts sind sie seit 2015 (Liraglutid [Saxenda]) und 2022 (Semaglutid [Wegovy]) als Antiadiposita für die Anwendung bei Erwachsenen in der EU zugelassen. Überdies ist Liraglutid für Jugendliche ab zwölf Jahren indiziert (siehe Tabelle Seite 6).^{22, 23} Laut pädiatrischem Prüfkonzept sollen jeweils bis Juni 2024 bzw. 2027 für Liraglutid und Semaglutid Studien in der Altersgruppe ab sechs Jahren vorliegen.^{43, 44} Die mittlere Differenz des Gewichtsverlusts im Vergleich zu Placebo betrug für Liraglutid ca. fünf Prozent und für Semaglutid ca. zwölf Prozent. Durch die Imitation des körpereigenen Inkretinhormons, glucagonähnliches Peptid-1 (GLP-1), wirken die beiden Wirkstoffe auf die Appetitregulierung und steigern das Sättigungsgefühl. Die Anwendung erfolgt subkutan mithilfe von Fertipens, täglich bei Liraglutid und wöchentlich bei Semaglutid.^{22, 23}

Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Natur wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Obstipation. Selten führten diese bei Liraglutid zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion und akutem Nierenversagen. Bei beiden Wirkstoffen ist das Risiko für Gallensteinerkrankungen, eine akute Pankreatitis sowie eine Hypoglykämie bei Patienten, die gleichzeitig Insulin bzw. Sulfonylharnstoff erhalten, erhöht. Des Weiteren sollte auf mögliche Wechselwirkungen Rücksicht genommen werden, da Liraglutid und Semaglutid die Magenentleerung verzögern und folglich die Resorption anderer oral angewendeter Wirkstoffe beeinflussen können. Dies ist besonders wichtig bei einer gleichzeitigen Einnahme von Warfarin. Zusätzlich wird Semaglutid mit Haarausfall und Komplikationen diabetischer Retinopathie in Verbindung gebracht. Liraglutid und Semaglutid dürfen aufgrund der in Tierstudien gezeigten Reproduktionstoxizität bei Schwangeren nicht angewendet werden.^{22, 23}

Zu den potenziellen Klassenrisiken gehören das Auftreten eines medullären Schilddrüsen- und Pankreaskarzinoms. Ersteres beruht auf der Beobachtung von nichtletalen C-Zelltumoren der Schilddrüse bei Nagetieren in präklinischen Studien. Der zugrunde liegende Mechanismus wird auf Effekte am GLP-1-Rezeptor zurückgeführt, auf die Nagetiere besonders empfindlich reagieren. Die Relevanz der präklinischen Befunde für Menschen ist unklar. Gemäß RMP soll das potenzielle Klassenrisiko eines medullären Schilddrüsenkarzinoms bzw. eine mögliche Verbindung mit der Anwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten anhand einer prospektiven Registerstudie evaluiert werden mit voraussichtlichem Abschluss Ende 2035.^{45, 46} Unabhängig davon wurde angesichts einer jüngst veröffentlichten Fall-Kontroll-Analyse von Bezin et al., die basierend auf französischen Krankenkassendaten ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsenkrebs mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten zeigte, ein Signalverfahren seitens der EMA eingeleitet.^{47, 48} Da dieses zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Ausgabe des Bulletins noch nicht abgeschlossen war,⁴⁹ wird voraussichtlich über das Ergebnis in einer nächsten Ausgabe des Bulletins berichtet.

40. EMA: P/0215/2021. Stand 08.06.2021; www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0215/2021-ema-decision-8-june-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf (abgerufen am 16.5.2023)

41. Beaumont KA et al.: Melanocortin MC receptor in human genetics and model systems. *Eur J Pharmacol.* 2011;660(1):103-110

42. EMA: Imcivree: EPAR – Risk-management-plan summary. Stand 22.07.2021; www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/imcivree-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (abgerufen am 19.05.2023)

43. EMA: P/0309/2021. Stand 13.08.2021; www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0309/2021-ema-decision-13-august-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf (abgerufen am 17.5.2023)

44. EMA: P/0461/2021. Stand 29.10.2021; www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0461/2021-ema-decision-29-october-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf (abgerufen am 17.5.2023)

45. EMA: Saxenda: EPAR – Risk-management-plan summary. Stand 02.06.2021; www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/saxenda-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (abgerufen am 17.5.2023)

46. Wegovy: EPAR – Risk management plan summary. Stand 10.03.2022; www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/wegovy-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (abgerufen am 17.5.2023)

47. Bezin J et al.: GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care.* 2023;46(2):384-390

48. EMA: Minutes of PRAC meeting on 09-12 January 2023. Stand 19.04.2023; www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2023_en.pdf (abgerufen am 17.5.2023)

Das potenzielle Risiko für Pankreaskarzinom wurde bereits 2013 seitens der EMA evaluiert, nachdem eine Veröffentlichung von Butler et al. basierend auf histologischen Untersuchungen des Pankreas ein erhöhtes Risiko für neuroendokrine Tumore nach einer inkretinbasierten Therapie suggerierte. In Anbetracht methodologischer Bedenken hinsichtlich der genannten Studie und der Gesamtdatenlage konnte kein Kausalzusammenhang beim Menschen festgestellt werden.^{50, 51} Gleichwohl soll das genannte Risiko im Rahmen einer Datenbankstudie im Zusammenhang mit Semaglutid näher untersucht werden.^{46, 52} Außerdem sieht der RMP für Semaglutid eine Studie zu Langzeiteffekten auf die diabetische Retinopathie vor, da diesbezügliche Komplikationen in Zulassungsstudien häufiger unter der Behandlung mit Semaglutid als unter Placebo auftraten.⁴⁶

Seit der Zulassung zur Gewichtsregulierung ist ein Anstieg des Verbrauchs von Semaglutid in Deutschland zu beobachten, einschließlich eines Off-Label-Use des für die Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassenen Arzneimittels Ozempic. In diesem Zusammenhang sind die Empfehlungen für eine indikationsgerechte Anwendung zu berücksichtigen, um die Versorgung bei Diabetespatienten sicherzustellen.⁵³

AKTUELLE ENTWICKLUNGEN UND MÖGLICHE NEUE THERAPIEN

Mit Liraglutid und Semaglutid, die ursprünglich als Antidiabetika entwickelt wurden, hat sich der inkretinbasierte Therapieansatz auch in der Behandlung von Adipositas durchgesetzt. Gleichzeitig wird aktuell an weiteren Darreichungsformen und neuen Wirkstoffen aus dieser Gruppe geforscht. Beispielsweise wird Semaglutid, das derzeit nur als subkutane Injektion für Patienten mit Adipositas zur Verfügung steht, zur oralen Anwendung in Tablettenform bei der genannten Population untersucht.⁵⁴

Besonders hervorzuheben ist der Wirkstoff Tirzepatid, der bereits seit September 2022 zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung in der EU zugelassen ist (Mounjaro). Im Rahmen von zulassungsrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien (SURPASS 1-5) wurde neben dem Glukosekonzentrations- und HbA1c-Wert-senkenden Effekt auch eine gewichtsreduzierende Wirkung des bivalenten Wirkstoffs dokumentiert.⁵⁵

Eine weitere klinische Studie (SURMOUNT-1), die mit nichtdiabetischen übergewichtigen Probanden durchgeführt wurde, zeigte, dass die Teilnehmer nach 72 Wochen mit der höchsten Dosis (15 mg subkutan einmal wöchentlich), zusätzlich zu Lebensstilinterventionen, durchschnittlich 20,9 Prozent ihres Gewichts verloren (im Vergleich zu -3,1 % unter Placebo).⁵⁶ Bei Tirzepatid handelt es sich um einen dualen Agonisten am Rezeptor für GLP-1 sowie das glukoseabhängige insulinotrope Polypeptid (GIP). Wie bereits beschrieben, bewirkt die Aktivierung von GLP-1-Rezeptoren ein verstärktes Sättigungsgefühl und verlangsamt die Magenentleerung. Beide Effekte tragen zur gewichtsreduzierenden Wirkung bei und könnten durch die Wirkung von GIP ergänzt werden.⁵⁷ GIP ist ein weiteres Inkretinhormon, das auch auf den postprandialen Glukose- und Fettmetabolismus wirkt und u. a. die Funktion des weißen Fettgewebes positiv beeinflusst sowie die Nahrungsaufnahme vermindern kann.⁵⁸ Als häufigste Nebenwirkungen traten unter Tirzepatid gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Diarrhö auf.⁵⁶ Momentan werden noch weitere Studien zu Tirzepatid durchgeführt, beispielsweise hinsichtlich der Auswirkung auf die Morbidität und Mortalität bei Erwachsenen mit Adipositas sowie der potenziellen Risiken eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, Pankreaskarzinoms und Komplikationen bei diabetischer Retinopathie.^{59, 60} Eine Zulassung für Tirzepatid zur Behandlung der Adipositas wird bei der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) bereits angestrebt.⁶¹

Die Forschung zu neuen Wirkstoffen für die Behandlung von Adipositas befasst sich unter anderem mit weiteren Polyagonisten, die zusätzlich zum GLP-1- bzw. GIP-Rezeptor auf die Glukagon-Rezeptoren abzielen.^{16, 62} Diese scheinen eine neue Wirkstoffgeneration in der Gruppe der Antiadiposita einzuläuten,

49. EMA: PRAC recommendations on signals adopted at the 11-14 April 2023 PRAC Meeting. Stand 08.05.2023; www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-april-2023-prac-meeting_en.pdf (abgerufen am 17.5.2023)

50. EMA: Assessment report for GLP-1-based therapies. Procedure no: EMEA/H/A-5(3)/1369. Stand 25.07.2013; www.ema.europa.eu/documents/referal/assessment-report-article-53-procedure-glp-1-based-therapies_en.pdf (abgerufen am 17.5.2023)

51. Butler AE et al.: Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes*. 2013;62(7): 2595-2604

52. EU PAS Register: EUPAS37258. Stand 10.10.2022; www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=49276 (abgerufen am 17.5.2023)

53. BfArM: Empfehlung des Beirates zur Sicherstellung der Versorgung von Patienten und Patientinnen mit Typ 2 Diabetes mit den GLP-1 Agonisten Trulicity und Ozempic. Stand 05.04.2023; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amlnformationen/Lieferengpaesse/semaglutid_dulaglutid_empfehlung_beirat.pdf (abgerufen am 17.5.2023)

54. ClinicalTrials.gov: Research Study to Investigate How Well Semaglutide Tablets Taken Once Daily Work in People Who Are Overweight or Living With Obesity (OASIS 1) (OASIS 1). Stand 15.05.2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05035095> (abgerufen am 16.5.2023)

55. Mounjaro: EPAR – Product information. Stand 12.05.2023; www.ema.europa.eu/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_de.pdf (abgerufen am 16.5.2023)

56. Jastreboff AM et al.: Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216

57. Coskun T et al.: LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*. 2018;18:3-14

jedoch bleibt abzuwarten, ob die präliminären Ergebnisse den Weg zu Arzneimitteln mit einem positiven Nutzen-Risiko-Profil bereiten werden.

FAZIT

Pharmakologische Interventionen sind ein Baustein in der Behandlung von Adipositas und werden ergänzend zu Lebensstilveränderungen (Ernährungsumstellung und Steigerung der körperlichen Aktivität) sowie verhaltenstherapeutischen und psychologischen Interventionen eingesetzt. Die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel weisen untereinander erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofils und der zu erwartenden Gewichtsreduktion auf, was bei der Verschreibung und Patientenberatung zu berücksichtigen ist. Wichtig ist dabei auch die Meldung von Nebenwirkungen, um die kontinuierliche Bewertung der Arzneimittelsicherheit zu fördern. Dies gilt insbesondere für neuartige Wirkstoffe sowie seltene Nebenwirkungen. Zahlreiche Beispiele von Arzneimitteln mit Wirkstoffen aus der Gruppe der Antiadiposita, die aus Sicherheitsgründen vom Markt genommen wurden, führen zu dem Schluss, dass bedeutsame Risiken unter Umständen erst nach längerer Marktverfügbarkeit bzw. Anwendung sichtbar werden und einen negativen Einfluss auf die Nutzen-Risiko-Bewertung haben können. Auch vor dem Hintergrund, dass für Patienten mit Adipositas grundsätzlich eine langfristige Unterstützung erforderlich ist, sind die im Risikomanagementplan festgelegten Pharmakovigilanzstudien als wichtiges Instrument für die Untersuchung potenzieller Langzeitriskien anzusehen.

58. Samms RJ et al.: How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(6):410-421

59. ClinicalTrials.gov: A Study of Tirzepatide (LY3298176) on the Reduction on Morbidity and Mortality in Adults With Obesity (SURMOUNT-MMO). Stand 28.04.2023; www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05556512 (abgerufen am 17.5.2023)

60. EMA: Mounjaro: EPAR – Risk Management Plan. Stand 25.11.2022; www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/mounjaro-epar-risk-management-plan_en.pdf (abgerufen am 17.5.2023)

61. Lilly: Lilly's tirzepatide achieved up to 15.7% weight loss in adults with obesity or overweight and type 2 diabetes in SURMOUNT-2. Stand 27.04.2023; <https://investor.lilly.com/news-releases/news-released-157-weight-loss-adults-obesity-or> (abgerufen am 16.5.2023)

62. Coskun T et al.: LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab*. 2022;34(9):1234-1247