

EDITORIAL

New obesity drug therapies – what is the added value?

Ulrich Keller¹

¹ FMH Endocrinology-Diabetology, former University Hospital Basel, Switzerland

Keywords: obesity, drug therapy, cardiovascular disease, nephropathy, diabetes, arthritis

<https://doi.org/10.36000/hbT.2022.07.002>

healthbook TIMES Das Schweizer Ärztejournal Journal Des Médecins Suisses

Vol. 7, Issue 5-6, 2022

It is a fact that obesity has taken on a pandemic character, worldwide. Genetic and lifestyle factors, such as the availability of high-calorie diets and sedentary lifestyles, explain this increase. Obesity leads to increased morbidity and mortality from cardiovascular disease, clustered nephropathy, diabetes, arthritic conditions, and certain forms of cancer and other diseases. These often mean a reduced quality of life. While lifestyle modifications represent the most reasonable therapy for obesity, existing data from respective programs show modest and transient effects. Surgical interventions are effective but also highly invasive, leaving an increased interest in the development of pharmaceutical solutions. Several pharmaceutical options with the potential for broad application are currently emerging. However, the long-term effects of these compounds and their cost-effectiveness still need to be investigated. The consequence remains that not enough emphasis can be placed on the importance of obesity prevention. This includes a balanced diet and regular exercise. These theoretically simple and inexpensive measures could save us the considerable costs and potential long-term side effects associated with drug therapy.

Es ist ein Fakt, dass die Adipositas pandemischen Charakter angenommen hat, und zwar weltweit. Genetische und Lebensstilfaktoren, wie Verfügbarkeit von hochkalorischer Ernährung und sitzender Lebensstil wirken zusammen, um diesen Anstieg zu erklären.¹ Adipositas führt zu erhöhter Morbidität und Mortalität an Herz-Kreislauferkrankungen, zu gehäufter Nephropathie, zu arthrotischen Beschwerden, Häufung von bestimmten Krebsformen und anderen Erkrankungen. Diese bedeuten oft eine verminderte Lebensqualität.

Die sinnvollste Therapie der Adipositas wäre eine Änderung des Lebensstils mit veränderten Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten, doch zeigen die vorhandenen Daten zu solchen Programmen meist bescheidene (2–3 kg) und vorübergehende Wirkungen.² Chirurgische Therapien sind am Wirksamsten, sie sind jedoch invasiv, nicht überall verfügbar und haben ein gewisses Potenzial an Komplikationen.³

Pharmakologische Therapien wären grundsätzlich breiter einsetzbar, doch ist die Geschichte der Pharmakotherapie geprägt von Rückschlägen. Das Amphetaminderivat Benfluorex führte zu pulmonaler Hypertonie und Herzklappenabnormitäten, die für mehrere Hundert Todesfälle verantwortlich gemacht wurden und die lange unerkannt blieben. Sie hatten entsprechende juristische und finanzielle Konsequenzen mit Bussen in Millionenhöhe und Kompensationszahlungen durch die Herstellerfirma.⁴

Aktuell sind von der «European Medicines Agency (EMA)» Orlistat, Bupropion/Naltrexon und Liraglutid/Semaglutid für die Behandlung der Adipositas zugelassen. Während Orlistat oft inakzeptable Nebenwirkungen hat (Steatorrhö), stehen bei Bupropion/Naltrexon Nebenwirkungen wie Übelkeit und Kopfweg im Vordergrund. Beide Präparate verfügen über keine überzeugenden Daten mit «harten» Endpunkten und sind relativ teuer. Sie werden vom britischen «National Institute for Health and Care Excellence (NICE)» nicht empfohlen.⁵

Anders sieht dies nun aus mit «Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)» Rezeptoranaloga (GLP-1RAs), wie Liraglutid, das täglich subkutan injiziert werden muss, und insbesondere Semaglutid, das wöchentlich subkutan verabreicht werden muss.

Liraglutid führte im Vergleich zu Placebo in gross angelegten Studien zu durchschnittlich 16 % Gewichtsabnahme; diese hielt während der Studiendauer von 68 Wochen an.⁶ Vier von fünf Studienteilnehmer*innen hatten v. a. zu Beginn Nebenwirkungen wie Nausea. Seltener Komplikationen betreffen die Gallenwege und die Leber.⁷ Das Besondere dieser GLP-1 Rezeptoranaloga ist nicht nur die Tatsache, dass eine signifikante Gewichtsreduktion resultierte, sondern, dass bei Diabetes Typ 2 eine Verminderung von kardiovaskulären und renalen Komplikationen nachgewiesen wurden.⁸ Eine Metaanalyse bei Adipösen ohne Diabetes wies ebenfalls auf eine Abnahme von kardiovaskulären Komplikationen mit Liraglutid und Semaglutid hin.⁹ Eine anfangs dieses Jahres publizierte Meta-Analyse ergab, dass Semaglutid das günstigste Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil aufweist¹⁰; dieser Wirkstoff ist in der Schweiz nur bei Übergewicht mit Diabetes Typ 2 zugelassen.

Das relativ günstige Profil dieser Wirkstoffe befeuerte nun die Entwicklung und Propagation weiterer verwandter Präparate, wie z. B. Efpeglenatide¹¹ bei Diabetes Typ 2, und neuerdings Tirzepatid¹² bei Adipositas. Tirzepatid ist ein kombinierter Agonist für GLP-1 und für das «Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP)». Es bewirkte nach 1 ½ Jahren eine recht eindruckliche 20%ige Gewichtsreduktion bei akzeptabler Toleranz.¹³ Ein weiteres Peptid-Analog, ein Derivat von Amylin mit Namen Cagrilintid, zeigte eine 11%ige Gewichtsabnahme im Vergleich zu 9 % bei Liraglutid in einer Phase-II-Studie.¹⁴ Diese drei Präparate sind in der Schweiz noch nicht auf dem Markt erhältlich.

Es wird nun insbesondere von Herstellerseite die pharmakologische Therapie der Adipositas propagiert. Eine breite Anwendung dieser Behandlung hätte eine enorme Zahl potenzieller Therapiekandidatinnen zur Folge. Es ginge um 650 Millionen Menschen mit Adipositas weltweit,¹⁵ wenn man das Indikationskriterium der EMA nimmt (BMI über 30 kg/m²).

Vor einer breiten Anwendung solcher medikamentöser Therapien der Adipoistasmüssten folgende Punkte geklärt werden.

1. Die aktuellen Studien waren zeitlich begrenzt, auf maximal 1 ½ Jahre. Es ist anzunehmen, dass nach Absetzen der Behandlung das Gewicht wieder ansteigt.¹⁶ Somit müsste die Behandlung über Jahre fortgesetzt werden, um einen gesundheitlichen Nutzen bezüglich Komplikationen zu erreichen. Wie lange, ist offen.
2. Es müssten mehr Studien mit «harten» Endpunkten vorliegen, die zeigen, dass eine Reduktion z. B. der kardiovaskulären Morbidität stattfindet. Die vorliegende Datenlage hierzu ist rudimentär. Auch bezüglich Langzeit-Nebenwirkungen gibt es kaum Daten.
3. Es müssten ökonomische Aspekte berücksichtigt werden. Folgende Überlegungen: Gemäss einer US-Analyse erhöht die Adipositas im Vergleich zu Nicht-Adipösen die Gesundheitskosten pro Person um USD 1801.¹⁷ Dies ergab bei Umrechnung auf die erwachsene Gesamtbevölkerung einen Betrag von 179 Milliarden USD (2019). Die Kosten für Saxenda® (das einzige GLP-1 Präparat, das in der Schweiz für Adipositas zugelassen ist) belaufen sich auf CHF 7,14 pro Tag. Bei Anwendung während 10 Jahren wären das etwa CHF 26 067 pro Person. Der Preis für Semaglutid ist in derselben Grössenordnung. Obwohl solche direkten Vergleiche nicht unproblematisch sind, stellt sich doch die Frage, ob ein Gesundheitssystem solche Mehrkosten tragen will und kann.

Fazit

Es bleibt die Konsequenz, dass nicht genug auf die Bedeutung der Prävention der Adipositas hingewiesen werden kann. Dazu gehören eine ausgewogene Ernährung und regelmässige Bewegung. Diese Massnahmen, theoretisch einfach und kostengünstig, ersparen uns die erheblichen Kosten und potenziellen Langzeitnebenwirkungen, die mit einer medikamentösen Therapie verbunden sind.



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CCBY-NC-SA-4.0). View this license's legal deed at <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0> and legal code at <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/legalcode> for more information.

REFERENCES

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298. [doi:10.1038/s41574-019-0176-8](https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8)
2. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and Pharmacotherapy Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320(11):1172-1191. [doi:10.1001/jama.2018.7777](https://doi.org/10.1001/jama.2018.7777)
3. Cheng J, Gao J, Shuai X, Wang G, Tao K. The comprehensive summary of surgical versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2016;7(26):39216-39230. [doi:10.18632/oncotarget.9581](https://doi.org/10.18632/oncotarget.9581)
4. Casassus B. Drug company Servier is found guilty of manslaughter and aggravated deceit over Mediator diabetes drug. *BMJ*. 2021;372:n873. [doi:10.1136/bmj.n873](https://doi.org/10.1136/bmj.n873)
5. Williams DM, Staff M, Bain SC, Min T. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Analogues for the Treatment of Obesity. *touchREV Endocrinol*. 2022;18(1):43-48. [doi:10.17925/EE.2022.18.1.43](https://doi.org/10.17925/EE.2022.18.1.43)
6. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. 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):138-150. [doi:10.1001/jama.2021.23619](https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619)
7. Pradhan R, Yin H, Yu OHY, Azoulay L. Incretin-Based Drugs and the Risk of Acute Liver Injury Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(10):2289-2298. [doi:10.2337/dc22-0712](https://doi.org/10.2337/dc22-0712)
8. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776-785. [doi:10.1016/s2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30249-9)
9. Leite AR, Angélico-Gonçalves A, Vasques-Nóvoa F, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular events in overweight or obese adults without diabetes: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(8):1676-1680. [doi:10.1111/dom.14707](https://doi.org/10.1111/dom.14707)
10. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;399(10321):259-269. [doi:10.1016/s0140-6736\(21\)01640-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01640-8)
11. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(10):896-907. [doi:10.1056/nejmoa2108269](https://doi.org/10.1056/nejmoa2108269)
12. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. [doi:10.1056/nejmoa2206038](https://doi.org/10.1056/nejmoa2206038)
13. Davidson MB. In adults with obesity without diabetes, adding tirzepatide to a lifestyle intervention increased weight loss at 72 wk. *Ann Intern Med*. 2022;175(10):JC116. [doi:10.7326/j22-0072](https://doi.org/10.7326/j22-0072)
14. Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398(10317):2160-2172. [doi:10.1016/s0140-6736\(21\)01751-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01751-7)
15. Obesity and overweight. World Health Organization (WHO). Accessed September 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

16. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414. [doi:10.1001/jama.2021.3224](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224)
17. Adult Obesity Facts. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed September 2022. <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>