

M.J. Müller

Aus für Appetitzügler

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hat am 23.9.1997 einen Bescheid erlassen und das Ruhen der Zulassung der Fertigarzneimittel Ponderax®, Ponderax ret® und Isomeride® angeordnet. Es handelt sich um die Serotonin-Agonisten Fenfluramin und Dexfenfluramin. Der Beschluß folgt einer sowohl internationalen als auch nationalen Initiative: Das Centers of Disease Control and Prevention und die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft hatten die Rückruf der genannten Medikamente empfohlen (1, 2). Grund der Entscheidung waren aktuelle Mitteilungen über ein erhöhtes Risiko einer pulmonalen Hypertonie (= erhöhter Blutdruck im Lungenkreislauf) (3) und von einem Carcinoid-ähnlichen Herzklappenveränderungen (4) nach längerfristiger Einnahme von Fenfluramin bzw. einer Kombination von Fenfluramin und Phentermin (einer Amphetaminähnlichen Substanz¹⁾). In den genannten Studien betrug die mittlere Behandlungsdauer 9 (3) bzw. 12 Monate (4). Ein schwerer Fall von pulmonaler Hypertonie unter Einnahme einer Kombination von Fenfluramin und Phentermin war schon nach einer kurzen Behandlungsdauer von nur 23 Tagen beobachtet worden (5). Obwohl ein kausaler Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme und dem Auftreten der Komplikationen nicht belegt ist und die beobachteten Nebenwirkungen auch ausgesprochen selten sind, bedeuteten diese Ergebnisse das Aus für die letzten auf dem deutschen Markt verbliebenen Appetitzügler.

Eine medikamentöse Behandlung der Adipositas wurde seit über 100 Jahren versucht. Sie war auch in der Vergangenheit nur in Ausnahmefällen indiziert. In der ärztlichen Praxis und auch als Selbstmedikation wurden/werden allerdings Appetitzügler häufig eingesetzt. Eine pharmakologische Therapie der Adipositas ist nie kausal. Da die genauen Ursachen der Adipositas bis heute unbekannt sind, kann kein Medikament diesen Anspruch erfüllen. Experimentell und z.T. klinisch im Hinblick auf Wirksamkeit und Wirkmechanismus geprüfte Medikamente der Adipositasstherapie lassen sich in 5 Gruppen einteilen:

- serotoninerg wirkende und appetitmindernde Medikamente wie Fenfluramin oder Fluoxetin,
- zentral-adrenerg wirksame und appetitdrosselnde und z.T. gleichzeitig den Energieverbrauch steigernde Pharmaka wie die Amphetamine, welche z.T. zusammen mit Coffein gegeben wurden,
- peripher-beta-adrenerg und thermogenetisch wirksame Substanzen,
- regulatorische Peptide des Darmes wie Cholecystokinin, Galanin, Corticotropinreleasing Hormon und
- Substanzen, welche als Disaccharidase- oder Lipasehemmer die Digestion von Kohlenhydraten oder Fetten hemmen.

Von diesen Gruppen abzugrenzen sind Medikamente, welche aus falschem Verständnis heraus oder mißbräuchlich im Rahmen einer Adipositasstherapie verwendet wurden oder werden (wie z.B. Diuretika, Laxantien, Pektine, Schilddrüsenhormone, β -HCG, Biguanide, Wachstumshormon, Anabolika und Kombinationspräparate aus den genannten Inhaltsstoffen = sog. „Diätpillen“).

Die Indikation für eine medikamentöse Behandlung der Adipositas wird von den Fachleuten eher zurückhaltend und sehr eng gestellt. Gründe für diese Haltung sind

Prof. Dr. M.J. Müller (✉)
Institut für Humanernährung
und Lebensmittelkunde
Christian-Albrechts-Universität Kiel
Düsternbrooker Weg 17-19
24105 Kiel

¹⁾ Phentermin war nur in den USA zugelassen.

- die nicht nachvollziehbaren „Rationale“ (d.h. es gibt z.B. auch experimentell keinen Hinweis auf eine Störung des Serotoninstoffwechsels bzw. der Serotoninwirkung bei adipösen Versuchstieren oder adipösen Menschen),
- die begrenzten Behandlungserfolge,
- dem häufigeren Auftreten von Eßstörungen bei medikamentös behandelten adipösen Patienten sowie
- den möglichen und schweren medizinischen Nebenwirkungen (wie das Suchtpotential, Gesundheitsschäden s.o.) (6-8).

Die Europäische Adipositasgesellschaft empfahl allerdings eine medikamentöse Behandlung der Adipositas bei Versagen von Diät und Verhaltenstherapie, bei Komplikationen sowie bei Vorliegen von Risikofaktoren und medizinisch dringend notwendiger Gewichtsreduktion. Die Deutsche Adipositas-Gesellschaft hielt sogar eine vorübergehende (d.h. für 6 Wochen) und additive Behandlung mit Medikamenten für sinnvoll (9).

Die kurz- und langfristigen Erfolge einer medikamentösen Adipositasstherapie sind sehr begrenzt (10-14). So betrug die über 1 Jahr beobachtete Gewichtsabnahme in der größten europäischen Multicenterstudie unter Fenfluramingabe 9,82 kg gegenüber 7,15 kg in der Placebogruppe (10). In der Zusammensicht mehrerer Studien wird der durch Medikamente bewirkte „Netto-Gewichtsverlust“ zwischen 2 und 10 kg angegeben (6, 14). Der Erfolg der medikamentösen Therapie bleibt allerdings auf die Behandlungsdauer beschränkt. Er ist in der Regel nur während der ersten 6 Monate zu beobachten und erreicht dann auch bei fortgesetzter Medikamenteneinnahme ein Plateau. Nach Absetzen der Medikamente und längerer Nachbeobachtung ist ein Therapieerfolg nicht mehr nachweisbar. Es ist unbewiesen und erscheint sehr unwahrscheinlich, daß eine medikamentöse Behandlung der Adipositas einen meßbaren Beitrag zu einem verbesserten Gesundheitsverhalten und zur Senkung von Risikofaktoren leisten kann.

Gemessen an den heute gültigen Kriterien zur Evaluierung von Gewichtsmanagementprogrammen, würden die oben genannten Medikamente auch im Rahmen von breiter konzipierten und interdisziplinär angelegten Behandlungsprogrammen nicht die geforderten Erfolgskriterien erfüllen (vergl. 15). Schon aus diesem Grund und angesichts des gesundheitlichen Risiko, welches offensichtlich nun auch bei Einnahme von Serotonin-Agonisten besteht (vergl. 3-5), erscheint mir eine weiter gefaßte Indikation für eine medikamentöse Adipositasstherapie leichtfertig. Die Entscheidung für ein Medikament kann nicht allein pragmatisch vom Körpergewicht und den

bisherigen Mißerfolgen einer nichtmedikamentösen Behandlung abhängig gemacht werden (vergl. 16).

Es gibt somit heute keine wirklich überzeugende wissenschaftliche „Rationale“ für eine medikamentöse Behandlung der Adipositas. Auch die klinischen Erfahrungen sprechen gegen die Verwendung von Appetitzüglern in der Adipositasstherapie. Heute sind mehr als 15 Millionen Menschen in Deutschland adipös (d.h. ihr BMI ist $> 30 \text{ kg/m}^2$). Diese Zahlen steigen weiter, wir sind auf dem Weg zu einer „fat society“. Adipöse Menschen haben einen Anspruch auf Hilfe und seriöse Behandlung. Eine medikamentöse Behandlung der Adipositas ist

- keine wirkliche Hilfe für die Patienten,
- im Hinblick auf den zu erwartenden Erfolg nicht seriös und
- nach meinen eigenen Erfahrungen im ärztlichen Alltag auch eigentlich nie indiziert.

Eine mögliche Ausnahme von dieser negativen Einschätzung wären evtl. Patienten mit Eßstörungen (z.B. adipöse Patienten mit einer Eßstörung, einem sog. einem „binge eating“; 17). Bei ausgesprochen übergewichtigen Patienten, welche eine häufige Diätpraxis hinter sich haben, beträgt die Prävalenz von Eßstörungen bis zu 25% der Fälle (17). Die Identifikation von adipösen Patienten mit einer Eßstörung ist unbedingt notwendig, da diese (i) nicht allein diätetisch, sondern gezielt verhaltenstherapeutisch und/oder gegebenenfalls medikamentös behandelt müssen und (ii) häufiger ein Therapieversagen zeigen. Allerdings ist auch in dieser Gruppe der Wert einer adjuvanten medikamentösen Behandlung mit Serotonin-Agonisten nicht ausreichend durch wissenschaftliche Studien belegt.

Zusammenfassend bedeutet also das Aus für Appetitzügler keine Nachteile für die adipösen Patienten. Im Gegenteil: der Rückruf der Appetitzügler ist aus Sicht des gesundheitlichen Risikos, der falschen Erwartungen und auch der eingesparten Kosten ein Gewinn. Die Therapie der Adipositas erfordert unverändert eine langfristige Umstellung der Lebensweise. Es erscheint mir unwahrscheinlich, daß zukünftig (auch z.B. auf Grund molekularbiologischer Erkenntnisse) neu entwickelte Medikamente einen wesentlichen Beitrag in diesem Sinne leisten können. In den westlichen Industrienationen ist die Adipositas nach dem Rauchen die zweithäufigste vermeidbare Todesursache. Dieses weist Ernährungswissenschaftler und Ärzte auf die Notwendigkeit einer Adipositasprävention hin. Nicht den Medikamenten sondern der Prävention gehört die Zukunft der Adipositasforschung.

Literatur

1. Centers of Disease Control and Prevention: Cardiac valvulopathy associated with exposure to Fenfluramine or Dexfenfluramine: US Department of Health Services Interim Public Health Recommendations, Nov. 1997. *JAMA* 278, 1729–1731., 1997
2. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Ruckruf von Ponderax® (Fenfluramin) und Isomeride® (Dexfenfluramin). *Deutsches Ärzteblatt* 94, C2063, 1997
3. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al. (1996) Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 335: 609–616
4. Connolly HM, Crary JL, McDonn MD, et al. (1997) Valvular Heart Disease associated with fenfluramin-phentermin. *New Engl J Med* 337:581–588
5. Mark EJ, Patalas ED, Chang HT et al. (1997) Fatal pulmonary hypertension associated with short term use of fenfluramine and phentermine. *N Engl J Med* 337:602–606
6. National task Force on the prevention and treatment of obesity: Long-term Pharmacotherapy in the management of Obesity. *JAMA* 276, 1907–1914, 1996
7. Manson JE, Faich GA (1996) Pharmacotherapy For Obesity – Do Benefits outweigh the Risks? *New Engl J Med* 335:659–660
8. Cufman GD (1997) Diet Pills Redux. *New Engl J Med* 337:629–630
9. Wechsler JG, Schusdziaara, Hauner H, Gries FA (1996) Therapie der Adipositas. *Deutsches Ärzteblatt* 93, C1580–C1582
10. Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, et al. (1989) International trial of long-term dexfenfluramin in Obesity. *Lancet* 2, 1142–1144
11. Weintraub M, (Ed.) (1992) Long-Term Weight Control: The National Heart, Lung, and Blood Institute Funded Multimodal Intervention Study. *Clin Pharmacol Ther* 51, Suppl. 581–646
12. Atkinson RL, Hubbard VS (1994) Report on the NIH Workshop on Pharmacologic Treatment of Obesity. *Am J Clin Nutr* 60:153–156
13. Goldstein DJ, Potvin JH (1994) Long term weight loss: The effect of pharmacologic agents. *Am J Clin Nutr* 60: 647–655
14. Glenny AM, O'Meara SO, Melville A, et al. (1997) The treatment and Prevention of Obesity: A systematic Review of the Literature. *Intern J Obes* 21: 715–737
15. Thomas PR, (Ed.) (1995) Weighing the Options-Criteria for weight-management Programs. *Nat Acad Press*, Washington DC
16. Müller MJ (1997) Therapie der Adipositas-Konstruktive Anmerkungen *Deutsches Ärzteblatt* 94, A602
17. Müller MJ (1997) Therapie der Adipositas erfordert Umstellung der Lebensgewohnheiten. *Pharmazeutische Zeitung* 142:503–511