Adipositas-Therapie mit Medikamenten

Claudine Falconnier Bendik

15.03.2023

Rückblick - medikamentöse Gewichtsreduktion

* Read before the Food and Nutrition Section of the American Public Health Association at the Sixty-third Annual Meeting in Pasadena, Calif., September 3, 1934.

Use of Dinitrophenol in Nutritional Disorders*

A Critical Survey of Clinical Results†

MAURICE L. TAINTER, M.D., WINDSOR C. CUTTING, M.D., AND A. B. STOCKTON, M.D.

Associate Professor of Pharmacology; Resident in Medicine; and Instructor in Therapeutics; Stanford University School of Medicine, San Francisco, Calif.

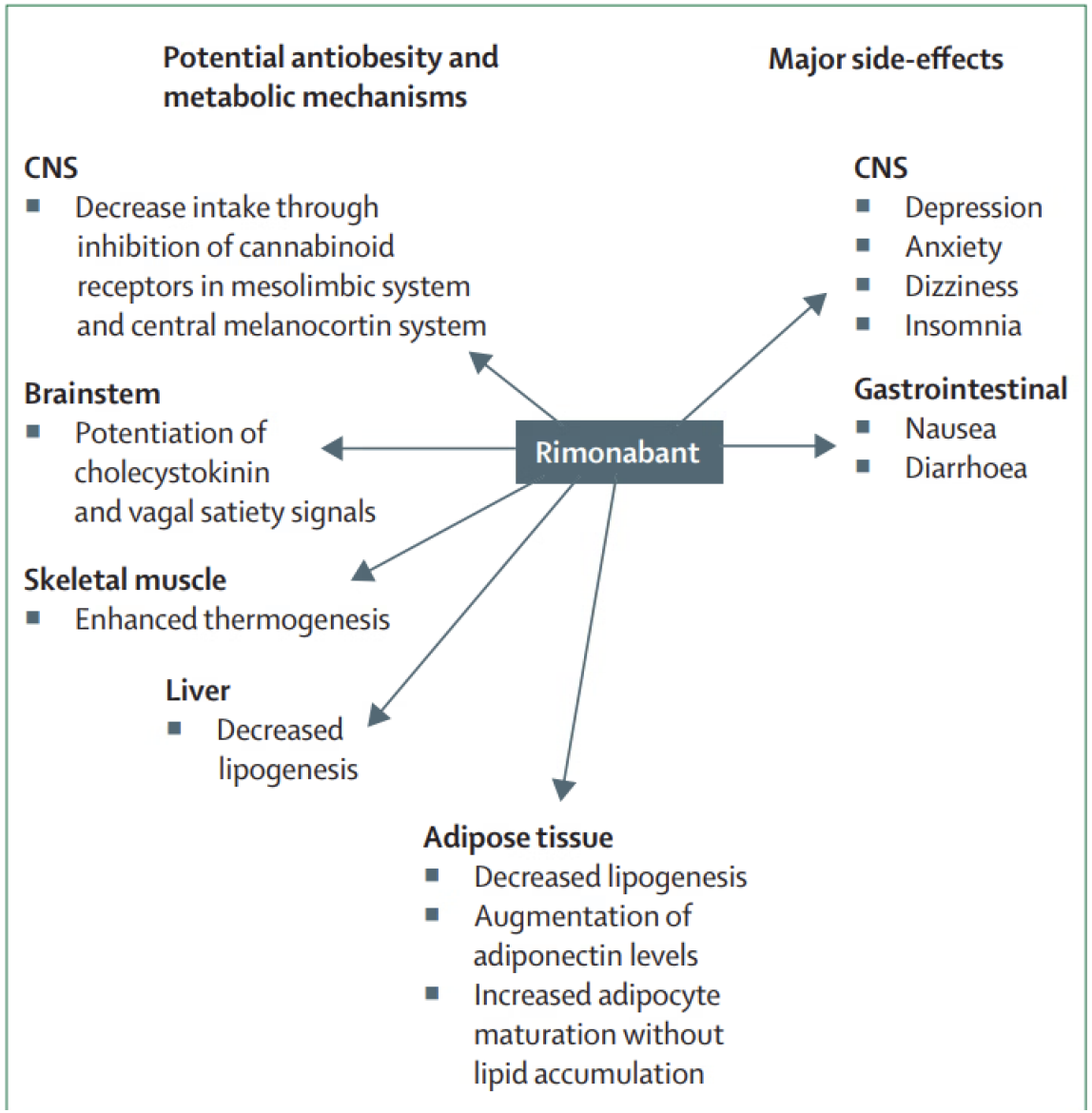
JAMA 1934

Rückblick - medikamentöse Gewichtsreduktion

Dinitrophenol (DNP) → Herstellung von Munition
In den Mitochondrien Entkopplung der Atmungskette und damit Produktion von Wärme und Steigerung des Energieverbrauchs
Medikament in den 1920/30er Jahre
Gewichtsverlust von 0.7-0.9 kg/Woche.

There are also a number of observed, or theoretically possible, deleterious actions, which do not result fatally. These may be discussed according to the organs involved, *i.e.*, skin, liver, kidneys, circulation, and gastrointestinal tract.

Rückblick - medikamentöse Gewichtsreduktion



Canabinoid 1 Rezeptor Antagonist

Häufung von Depressionen und Suiziden

Padwal, Majumdar; Lancet, 2007

Rückblick - medikamentöse Gewichtsreduktion

…Sibutramin (Reductil®), Rimonabant (Acomplia®)…
eine Geschichte der Misserfolge

Marktzulassung von Appetitzügler Acomplia sistiert

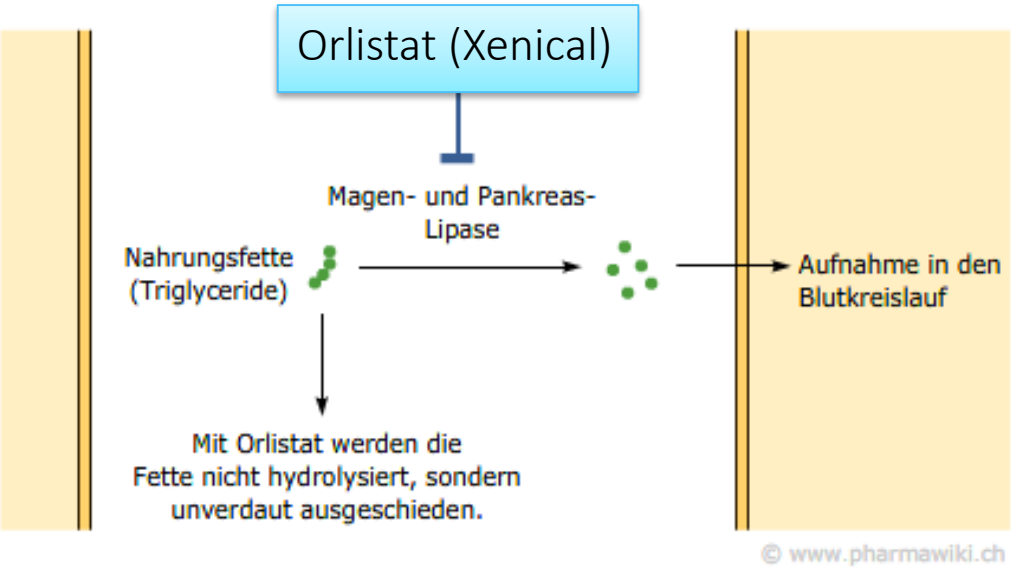
Bern, 24.10.2008 - Das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic hat auf Antrag der Firma Sanofi-Aventis das Medikament Acomplia (Wirkstoff Rimonabant) bis auf weiteres vom Markt genommen. Bereits gestern hatte die Europäische Arzneimittelbehörde EMEA mitgeteilt, dass der Nutzen von Acomplia die Risiken nicht mehr überwiege und damit die Zulassung EU-weit sistiert wird.

CH/Swissmedic nimmt Reductil vom Markt - Risiko von Herzbeschwerden

27. Januar 2010 - 11:10

Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme Hemmer (SSNRI) mit cv Nebenwirkungen durch Stimulation der Adrenorezeptoren

Medikamentöse Gewichtsreduktion - Lipasehemmung



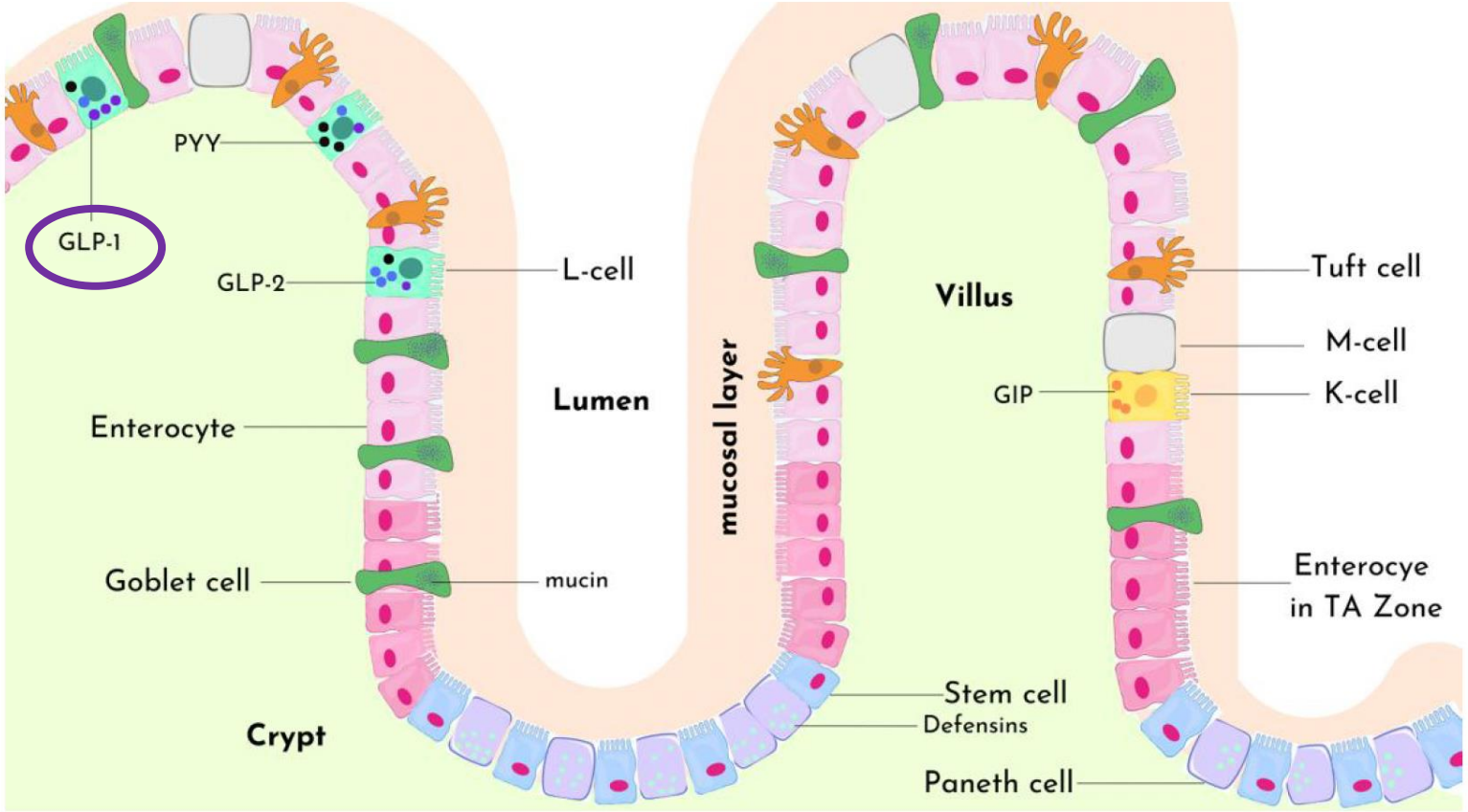
ca. 2.4 % Gewichtsreduktion

- **Nahrungsfette (Triglyceride) nicht gespalten und somit nicht resorbiert**
- **Ausscheidung über den Darm**
- BMI ≥ 30 kg/m^2 oder BMI ≥ 28 kg/m^2 mit Begleiterkrankungen
- Nachweis von min. 5% Gewichtsverlust nach 12 Wochen (für KoGu)

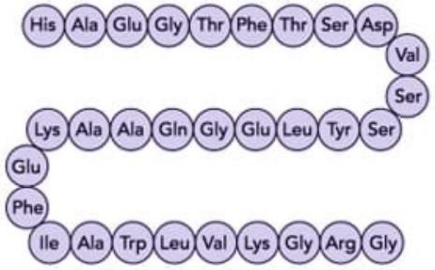
<u>Nebenwirkungen:</u>

- **Fettstühle, übelriechende Diarrhoe bis Stuhlinkontinenz**
- Blähungen

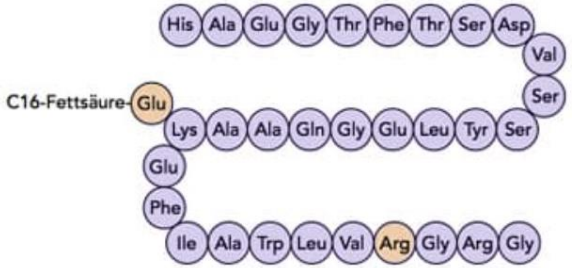
Zelltypen und deren Produkte im Dünndarm



Gila Echse



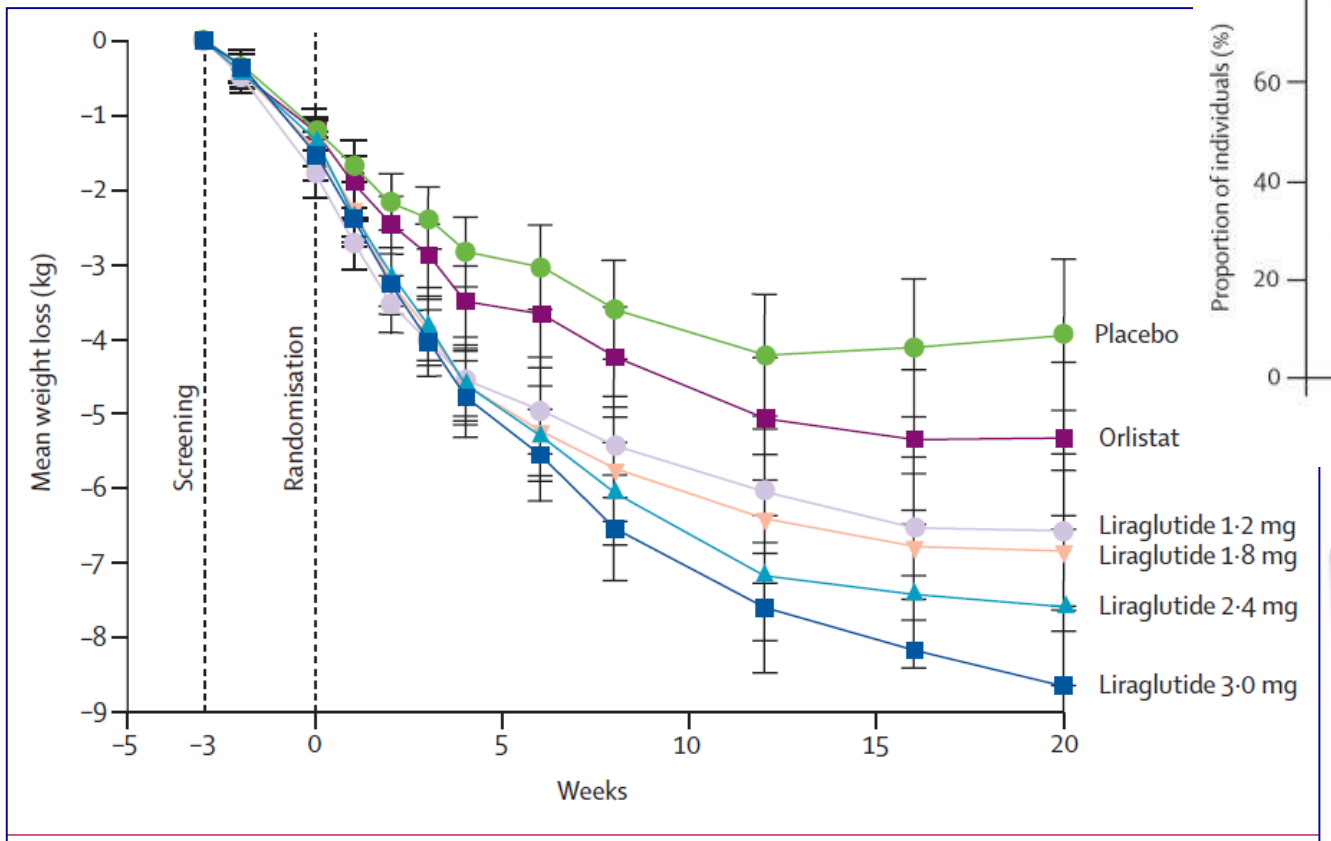
Humanes GLP-1



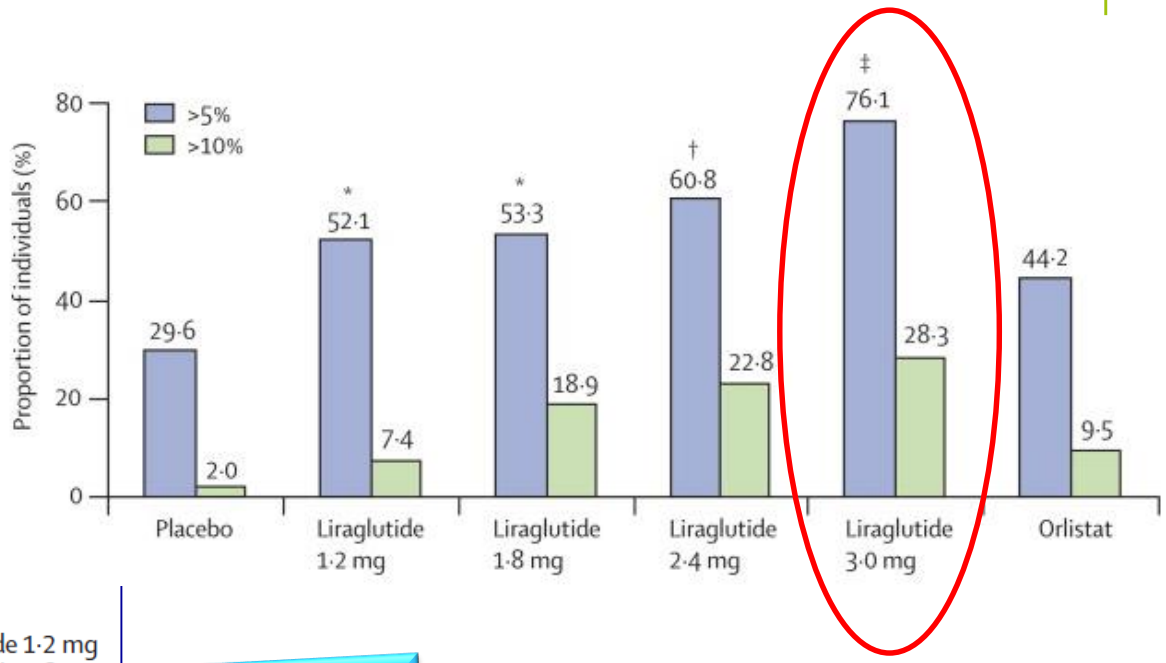
Liraglutid

Barlow GM, Mathur R, J Endo Soc, 2023

Medikamentöse Gewichtsreduktion



igure 2: **Change in bodyweight**
)ata are mean (95% CI) (ANCOVA estimate) for the intention-to-treat population with the last observation arried forward.

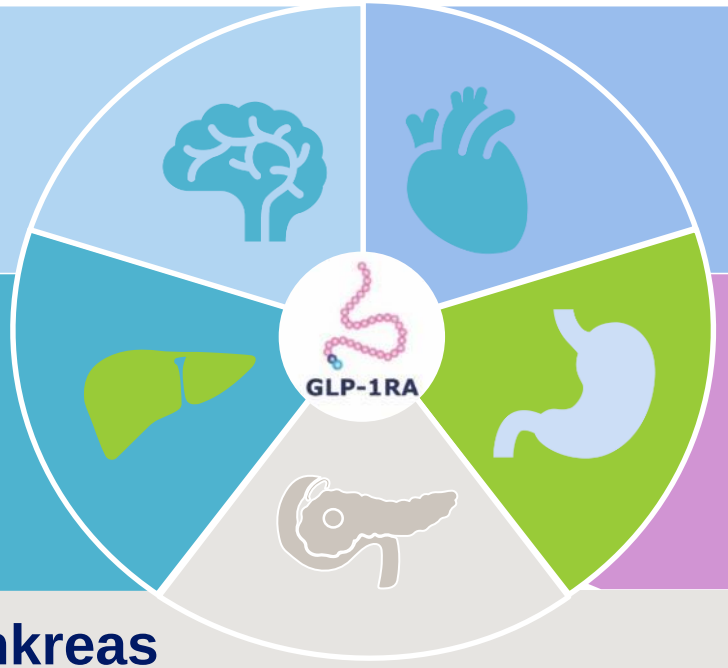


Saxenda®

2016 in der Schweiz bei Adipositas zugelassen

Astrup A, Lancet, 2009

Wirkung der GLP-1 Analoga



Gehirn

- ↑ Sättigung
- ↓ Nahrungsaufnahme
- ↓ Körpergewicht

Herz

- ↓ Kardiovaskuläres Risiko
- ↑ Kardiale Funktion
- ↓ Systolischer Blutdruck
- ↓ Entzündung

Leber

- ↓ Endogene Glukoseproduktion
- ↓ Steatose

Magen

- ↓ Magenentleerung

Pankreas

- ↑ Beta-Zell Funktion
- ↑ Glukose-abhängige Insulinsekretion und –produktion
- ↓ Glukose-abhängige Glucagonsekretion

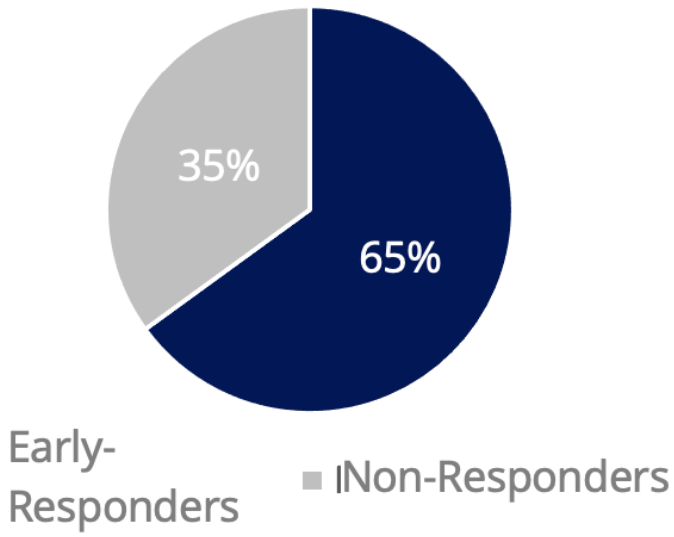
Adapted from Campbell JE and Drucker DJ. Cell Metab 2013;17:819–837
Pratley RE and Gilbert M. Rev Diab Stud 2008;5:73–94.

GLP-1 Analogon Liraglutide (Saxenda)

Early-Responders# vs Non-Responders

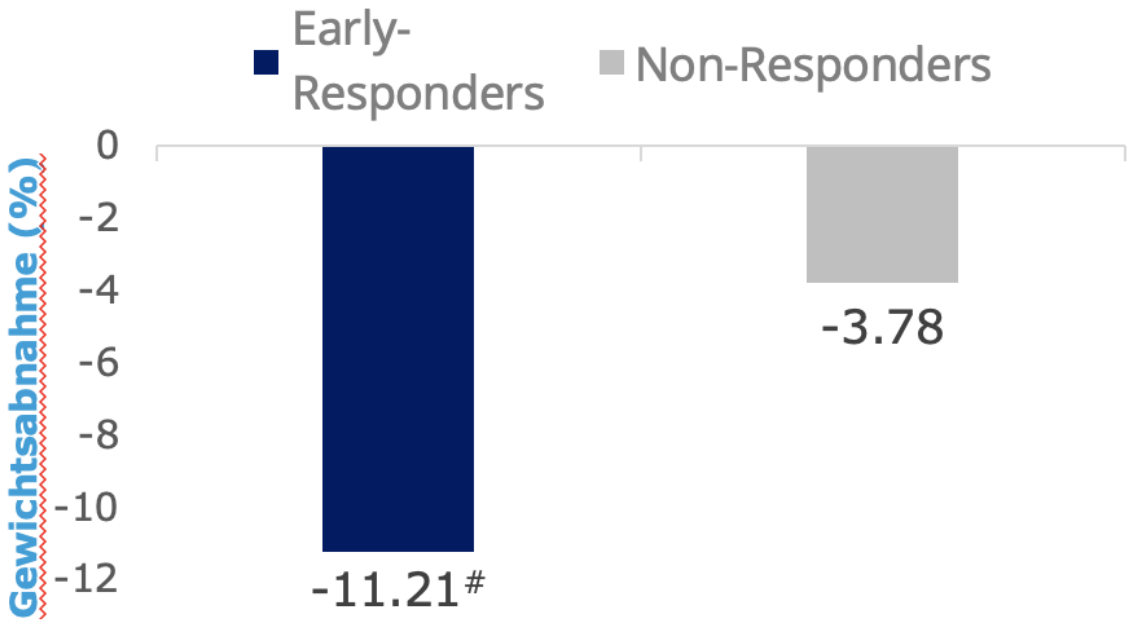
Nach 16 Wochen mit ≥ 5 % Gewichtsabnahme

65 % vs. 35 %
n = 1637 / n = 882



Gewichtsabnahme nach 1 Jahr:

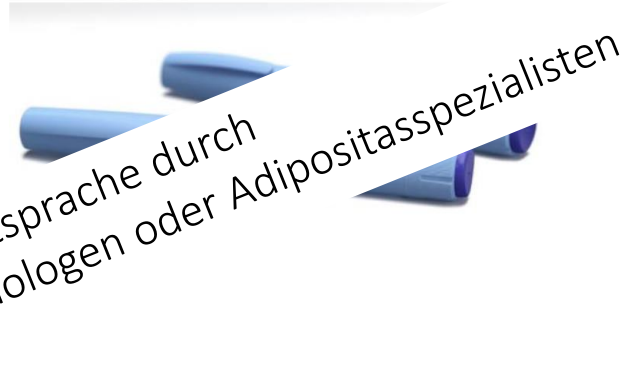
-11.21 % vs. -3.78 %

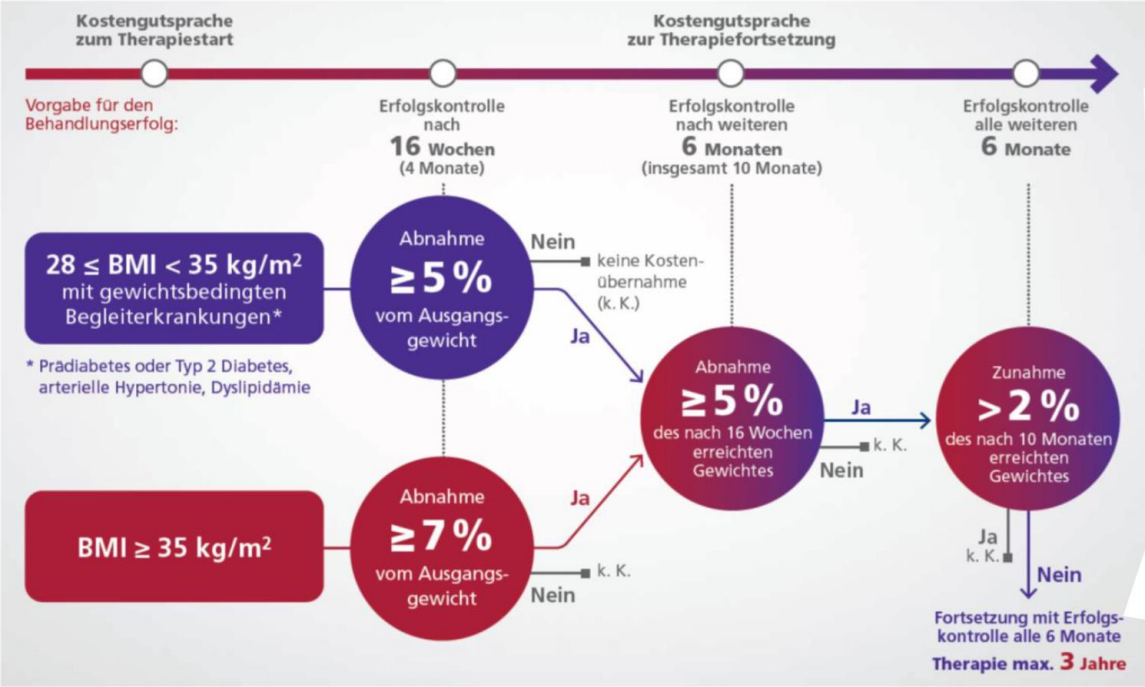


Gewichtsverlust von > 10%

Fujioka K et al., Obesity 2016, 24(11):2278-88

GLP-1 Analogon Liraglutide (Saxenda)





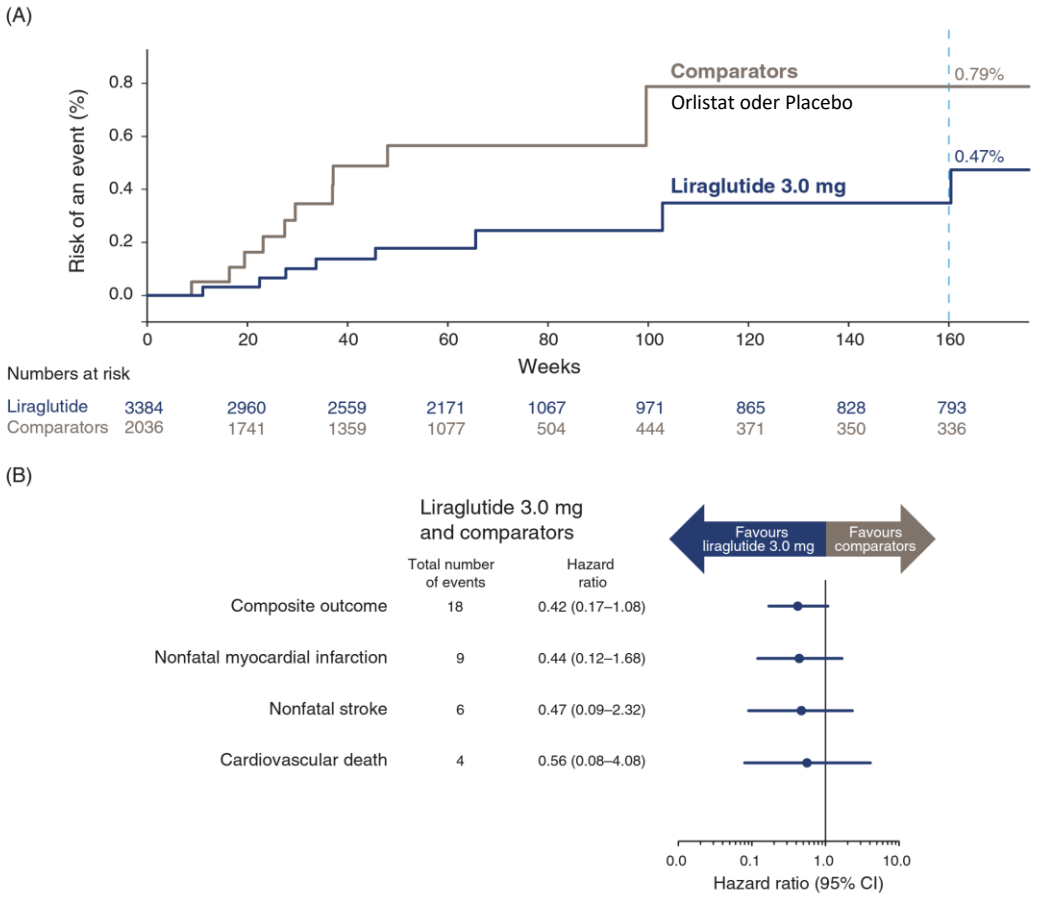
Zusätzlich zu beachten für eine Vergütung durch KK:

- Begleitend 500kcal/d Defizit Diät
- Steigerung der körperlichen Aktivität (z.B. Schrittzähler)
- Erfolgskontrolle nach 16 Wochen und danach alle 6 Monate
- Vergütung für maximal 3 Jahre

Nebenwirkungen:

- Nausea, Erbrechen
- Obstipation, Diarrhoe

GLP-1 Analogon Liraglutide (Saxenda)



Relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse

Schlaganfall

Herzinfarkt

ca. 40%

What's next?

Hollywood's Secret New Weight Loss Drug, Revealed: The Hype and Hazards of Ozempic

By Matt Donnelly

BEAUTY

Schnell schlank: Warum Ozempic das gehypteste Diätmittel des Jahres ist – aber man dringend die Finger davon lassen sollte

Ozempic ist das Medikament, das hinter dem Kiloverlust vieler Promis steckt. Wie es wirkt und wer es einnehmen sollte – und, was noch viel wichtiger ist – warum man es trotz seines Erfolgs nicht nehmen sollte.

VON FIORELLA VALDESOLO

15. Dezember 2022

sonntagszeitung.ch | 26. Februar 2023

Schlank mit Nebenwirkungen

Lifestyle-Spritze Diverse Stars injizieren das Diabetes-Medikament Ozempic, um abzunehmen. Das hat aber ein paar unerwünschte Begleiterscheinungen.

Silvia Aeschbach

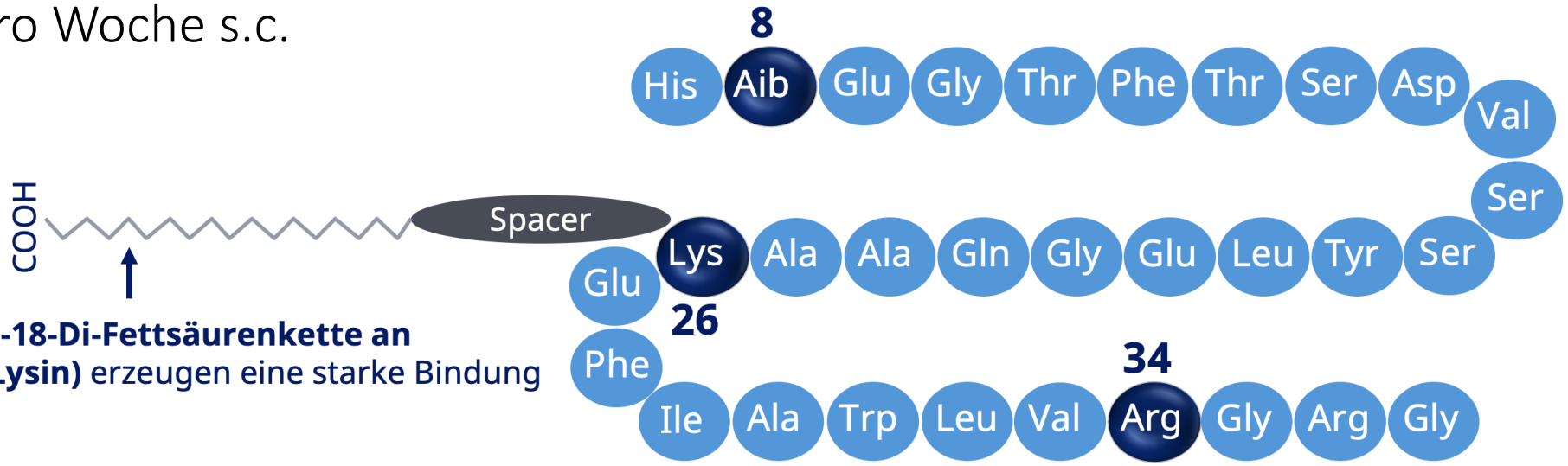
US-Prominente wie die Schauspielerin Mindy Kaling oder die Reality-Stars Khloé Kardashian und Kyle Richards («Real Housewife of Beverly Hills») zeigen sich neuerdings sichtlich erschlankt. Sie dazu zu bringen, dies in Zusammenhang mit Ozempic zu stellen, ist etwa so wahrscheinlich, wie ein Geständnis von Nicole Kidman, ihre stets straffen Gesichtszüge seien die Folgen von Botox und Fillern. Also gar nicht.

Weibliche Stars haben ihr jugendliches Aussehen ausschliesslich Mutter Natur und ihren guten Genen, dem Sonnenschutzfaktor 50 und regelmässigem Achtstundenschlaf zu verdanken. Darum ist ein markanter Kiloverlust, wie er momentan bei vielen Hollywoodstars zu sehen ist,

GLP-1 Analogon Semaglutide (Wegovy)

- Humanes GLP-1 Analogon mit 94% Homologie
- Halbwertszeit ca. 1 Woche
- Applikation 1 x pro Woche s.c.

Aminosäuresubstitution an Position 8
(Alanin gegen Alpha-Aminoisobuttersäure)
schützt gegen DPP-4-Abbau [1]



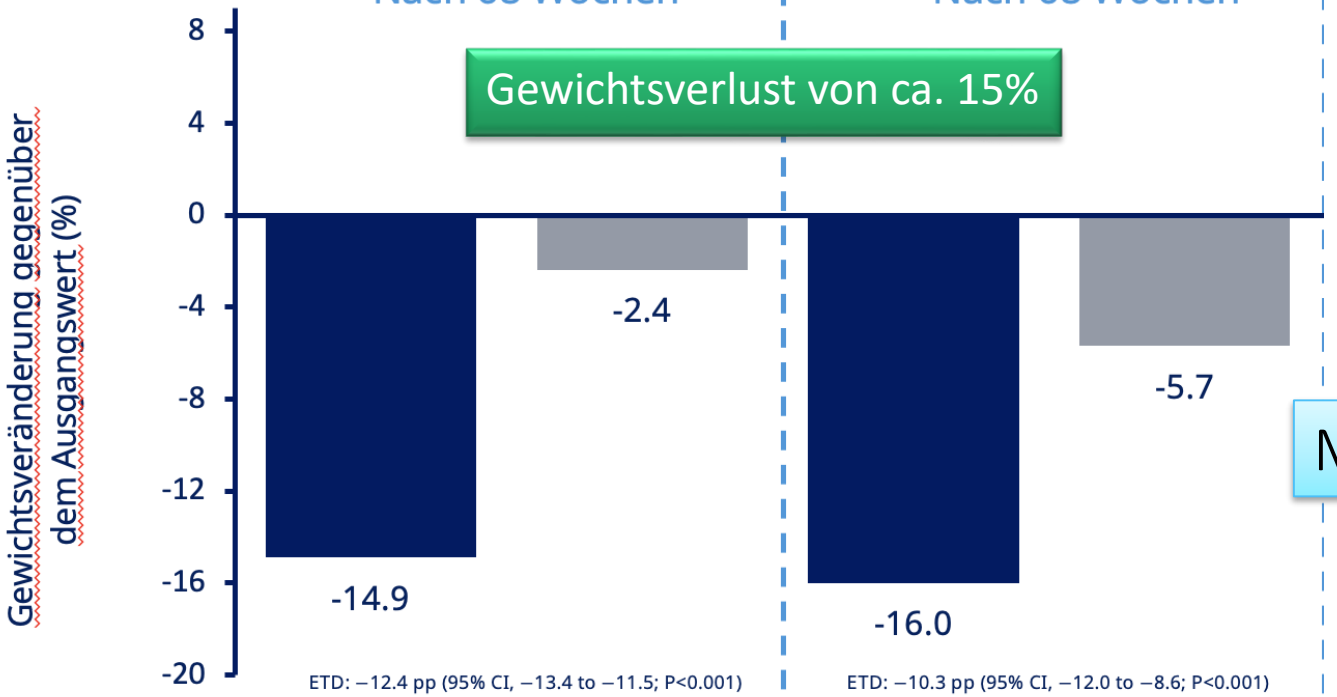
Spacer und C-18-Di-Fettsäurenkette an Position 26 (Lysin) erzeugen eine starke Bindung an Albumin[1]

Aminosäuresubstitution an Position 34
(Lysin zu Arginin) verhindert die Bindung der C-18-Di-Fettsäuren an der falschen Stelle[1]

Lau et al. J Med Chem 2015
Kapitza et al. J Clin Pharmacol 2015
Marbury et al. Clin Pharmacokinet 2017

GLP-1 Analogon Semaglutide (Wegovy)

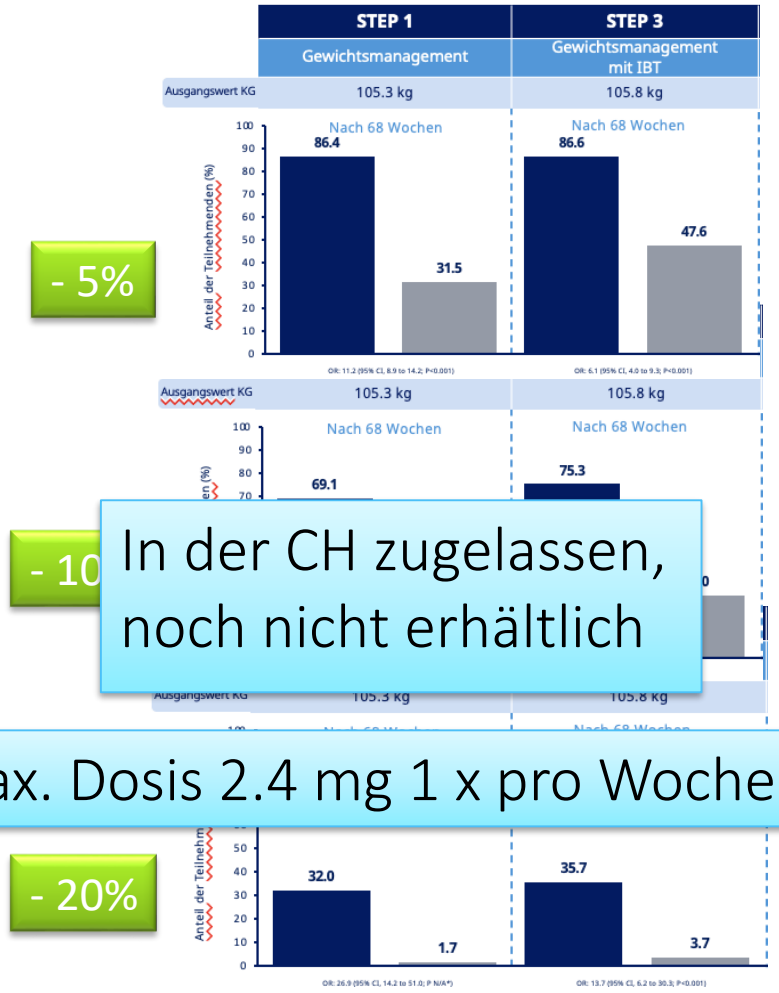
	STEP 1	STEP 3
	Gewichtsmanagement	Gewichtsmanagement mit IBT
Ausgangswert KG	105.3 kg	105.8 kg
	Nach 68 Wochen	Nach 68 Wochen



Gewichtsverlust von ca. 15%

ETD: −12.4 pp (95% CI, −13.4 to −11.5; P<0.001)

ETD: −10.3 pp (95% CI, −12.0 to −8.6; P<0.001)



In der CH zugelassen, noch nicht erhältlich

Max. Dosis 2.4 mg 1 x pro Woche s.c.

ETD: estimated treatment difference

Wilding et al. N Engl J Med 2021; Davies et al. Lancet 2021

Wadden et al. JAMA 2021; Rubino et al. JAMA. 2021

«Nutrient-stimulated» hormonbasierte Therapien

GLP-1 receptor agonists approved for obesity treatment		
Semaglutide	Weekly SC	STEP trials
Liraglutide	Daily SC	SCALE trials

MONOTHERAPY

ENDO-PANCREATIC receptor agonists				
Cagrilintide	AMY RA	Phase II	Novo Nordisk	NCT03856047
ZP8396	AMY RA	Phase I	Zealand Pharma	NCT05096598
Amylin agonist LA	AMY RA	Phase I	Eli Lilly	Not available
DACRA QW II	AMY/CAL RA	Phase I	Eli Lilly	Not available

ORAL MONOTHERAPY

ORAL GLP-1 receptor agonists				
Semaglutide	GLP-1 RA	Phase III	Novo Nordisk	NCT05035095
Danuglipron	sm GLP-1 RA	Phase II	Pfizer	NCT04707313
LY3502970	GLP-1R NPA	Phase II	Eli Lilly	NCT05051579

DUAL RA combinations

ENTERO-ENDOCRINE receptor agonists/antagonists				
Tirzepatide	GIP/GLP-1 dual RA	Phase III	Eli Lilly	NCT04184622
CT388	GIP/GLP-1 dual RA	Phase I	Carmot Therapeutics	NCT04838405
Dapiglutide	GIP/GLP-2 dual RA	Phase I	Zealand Pharma	NCT04838405
AMG133	GIP Receptor Antagonist/ GLP-1 RA	Phase I	Amgen	NCT04478708

DUAL RA combinations

PANCREATIC-ENTERO-ENDOCRINE receptor agonists				
Cagri-Sema	AMY/GLP-1 dual RA	Phase III	Novo Nordisk	NCT03600480
Pemvidutide	GCG/GLP-1 dual RA	Phase II	Altimmune	NCT05295875
BI456906	GCG/GLP-1 dual RA	Phase II	Boehringer Ingelheim	NCT04667377
NN9277	GCG/GLP-1 dual RA	Phase I	Novo Nordisk	NCT03308721

TRIPLE RA combinations

PANCREATIC-ENTERO-ENDOCRINE receptor				
Retatrutide	GIP/GCG/GLP-1 triple RA	Phase II	Eli Lilly	NCT04881760

Jastreboff, Ann Rev Med 2023

GLP-1/GIP Analoga – «Twincretin»

Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonism

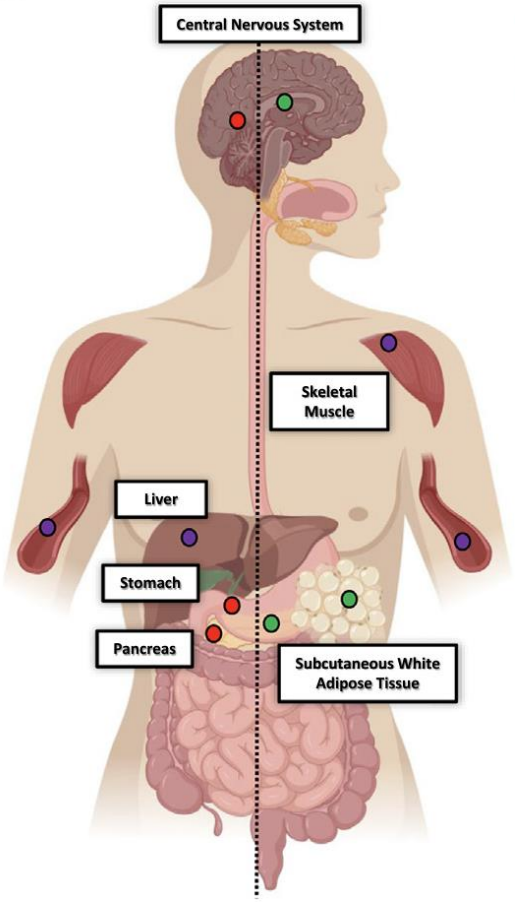
Central Nervous System
- ↑ Satiety
- ↓ Food Intake
- ↑ Nausea
- ↓ Body Weight

Pancreas
- ↑ Insulin
- ↓ Glucagon

Stomach
- ↓ Gastric Emptying

Systemic
- ↓ Hyperglycemia

Liver
- ↑ Insulin Sensitivity
- ↓ Hepatic Glucose Production
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation



Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonism

Central Nervous System
- ↓ Food Intake
- ↓ Nausea
- ↓ Body Weight

Pancreas
- ↑ Insulin
- ↑ Glucagon

Subcutaneous White Adipose Tissue
- ↑ Insulin Sensitivity
- ↑ Lipid Buffering Capacity
- ↑ Blood Flow
- ↑ Storage Capacity
- ↓ Proinflammatory Immune Cell Infiltration

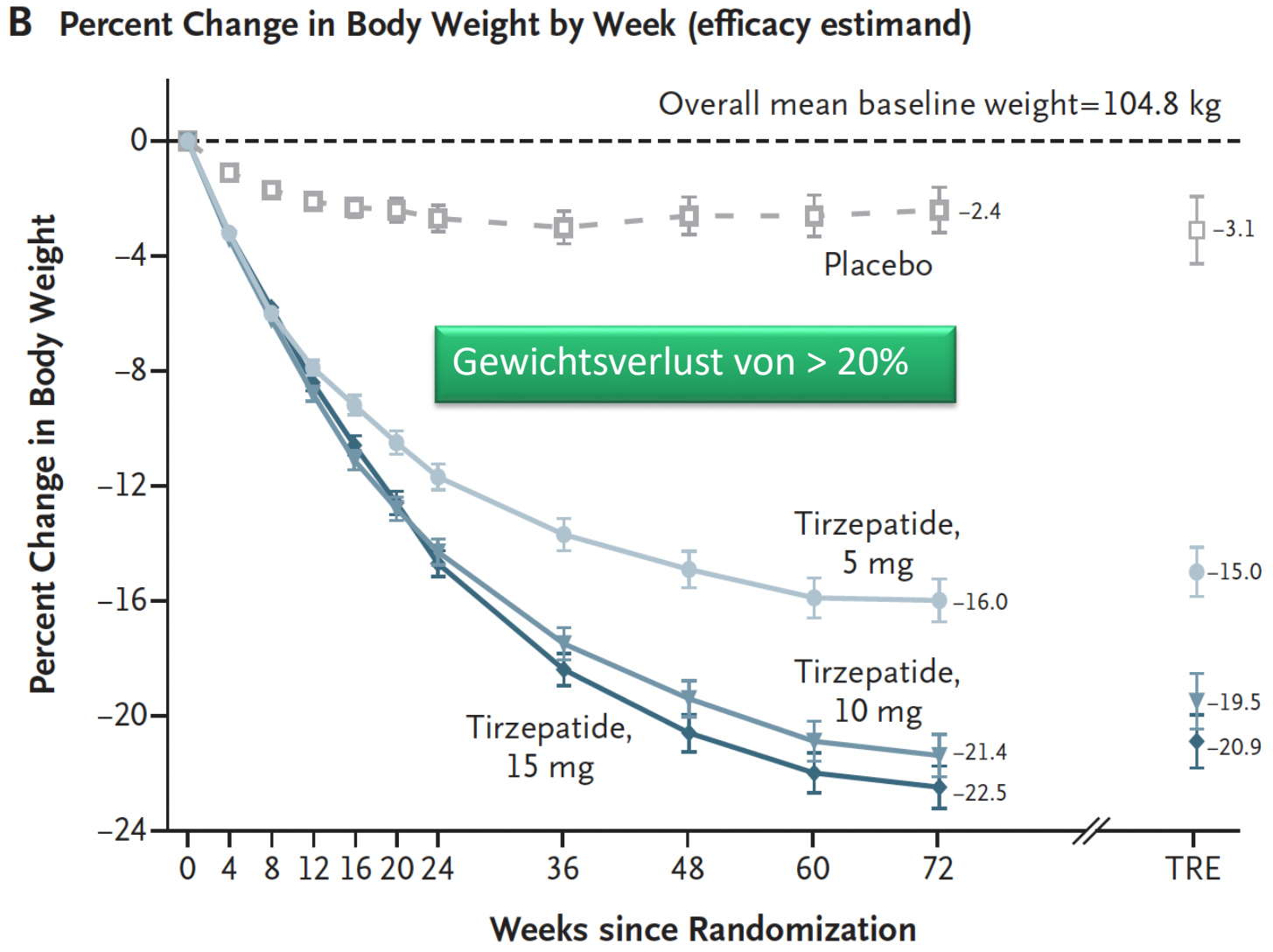
Systemic
- ↓ Hyperglycemia
- ↓ Dietary Triglyceride

Skeletal Muscle
- ↑ Insulin Sensitivity
- ↑ Metabolic Flexibility
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation

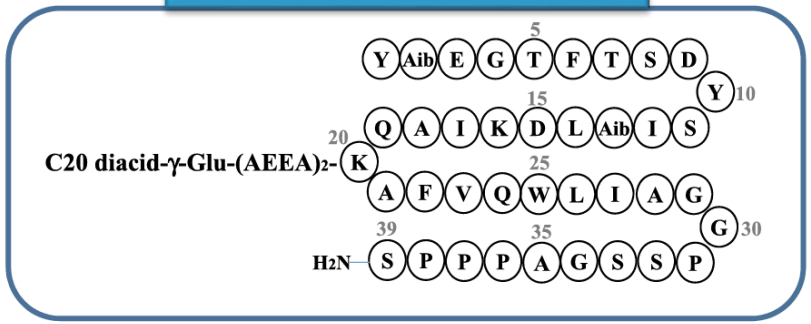
Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonism
Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonism
Indirect Action

Samms RJ et al., Trends in End Metab 2020

GLP-1/GIP Analogon Tirzepatid (Mounjaro)



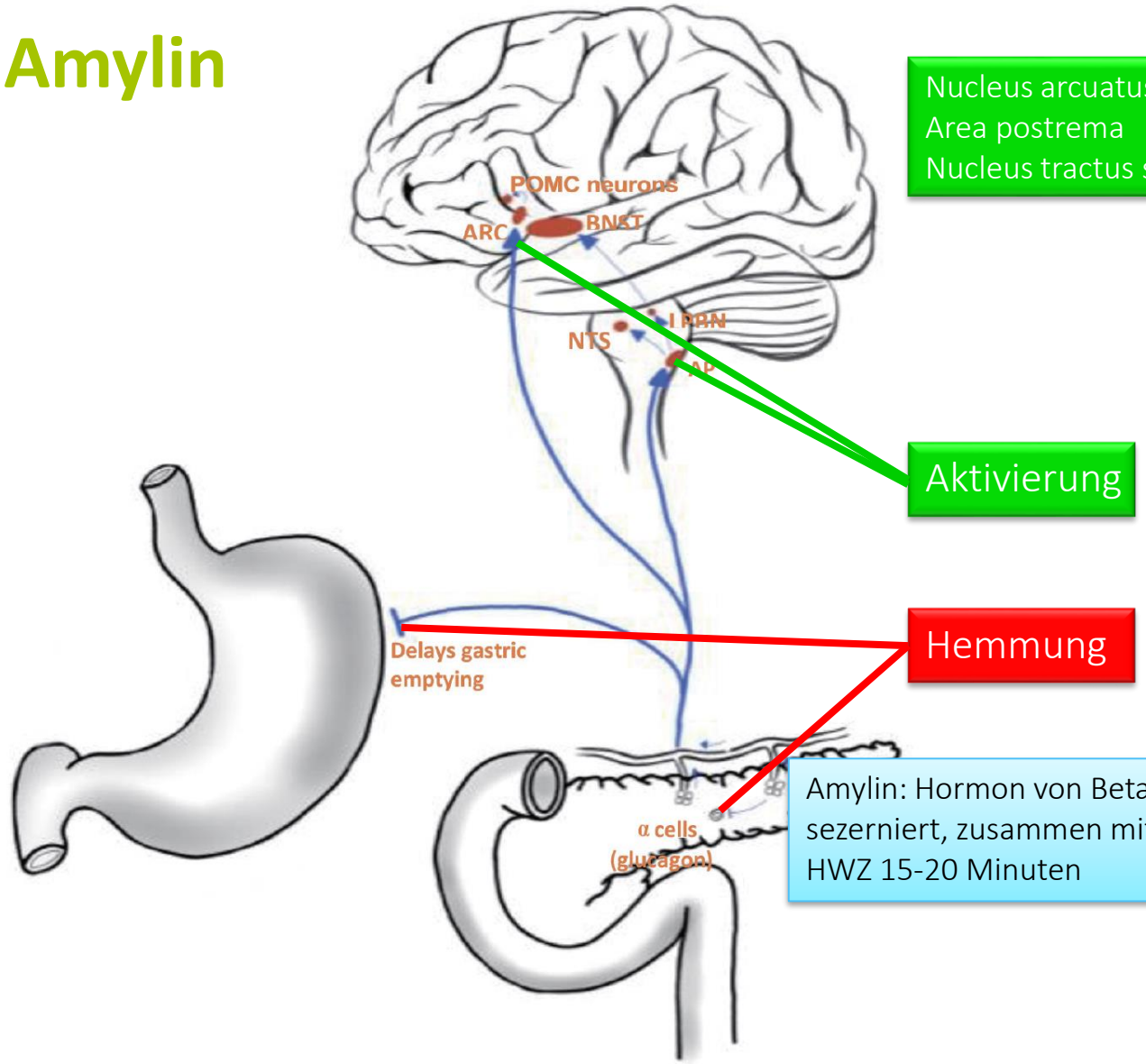
Struktur von Tirzepatid



In der CH zugelassen, noch nicht erhältlich

Jastebroff AM, NEJM 2022

Amylin



Nucleus arcuatus
Area postrema
Nucleus tractus solitarius

Aktivierung

Hemmung

Amylin: Hormon von Beta-Zellen sezerniert, zusammen mit Insulin
HWZ 15-20 Minuten

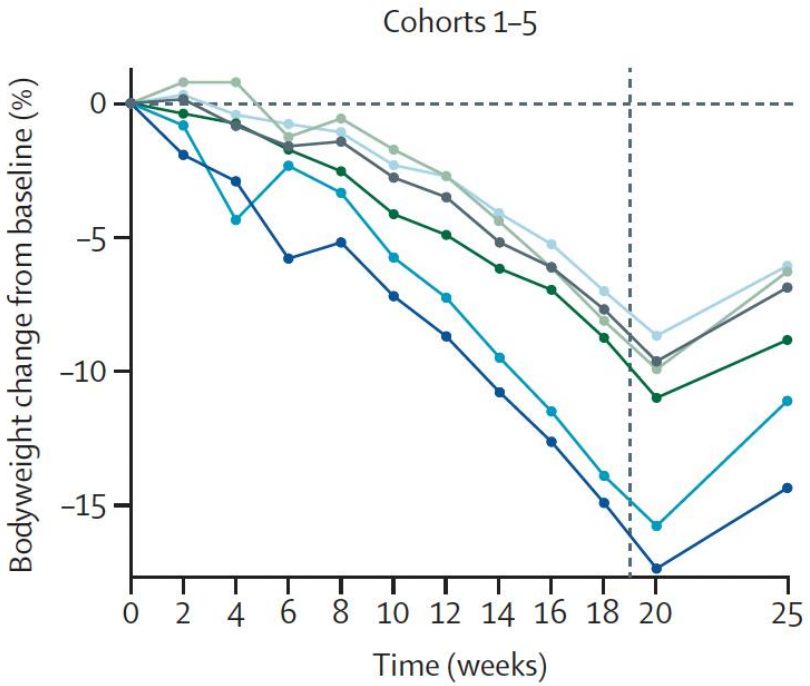
Amylin (Pramlintide)
HWZ 20-40 Min. 3 x tägl s.c.
2005 zur Therapie bei Diabetes zugelassen

Figure 1. Amylin functions as a satiety hormone. Released into the bloodstream by β pancreatic cells, amylin activates various homeostatic and reward centres in the brain to suppress appetite and reduce food intake. In addition, amylin acts as an inhibitory signal to delay gastric emptying and suppress the release of glucagon from α pancreatic cells. POMC, proopiomelanocortin; ARC, arcuate nucleus; BNST, bed nucleus of the stria terminalis; NTS, nucleus tractus solitarius; LPBN, lateral parabrachial nucleus; AP, area postrema.

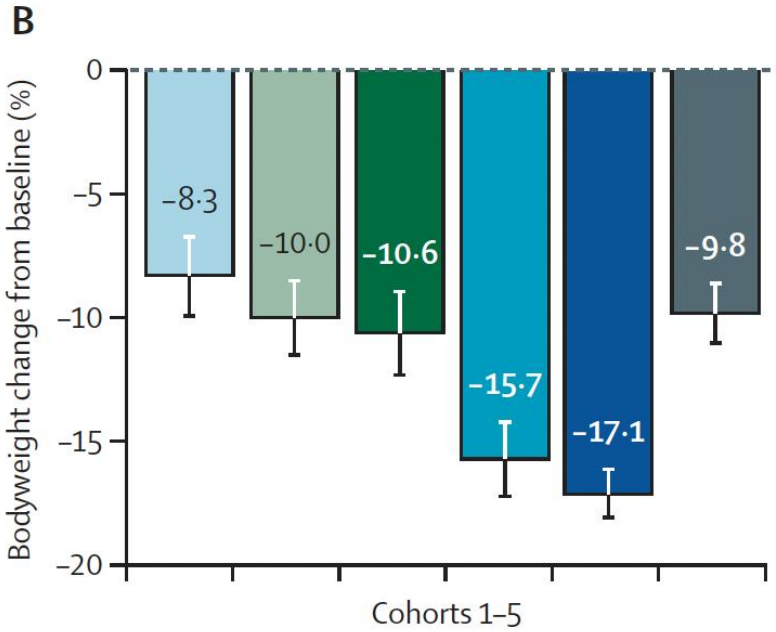
NEU
Cagrilinitide
langwirksames Amylin

Dehestani B et al., j Obes Metabol Syndr, 2021

Amylin/GLP-1 Analoga (Cagri-Sema)



A



- Cagrilintide 0·16 mg plus semaglutide 2·4 mg
- Cagrilintide 0·30 mg plus semaglutide 2·4 mg
- Cagrilintide 0·60 mg plus semaglutide 2·4 mg
- Cagrilintide 1·2 mg plus semaglutide 2·4 mg
- Cagrilintide 2·4 mg plus semaglutide 2·4 mg
- Pooled placebo plus semaglutide 2·4 mg

Kombination langwirksames Amylin und langwirksames GLP-1:

Cagrilintide und Semaglutide 1 x pro Woche s.c.

Gewichtsverlust bis 17%

Enebo et al., Lancet 2021

Glucagon Wirkungen

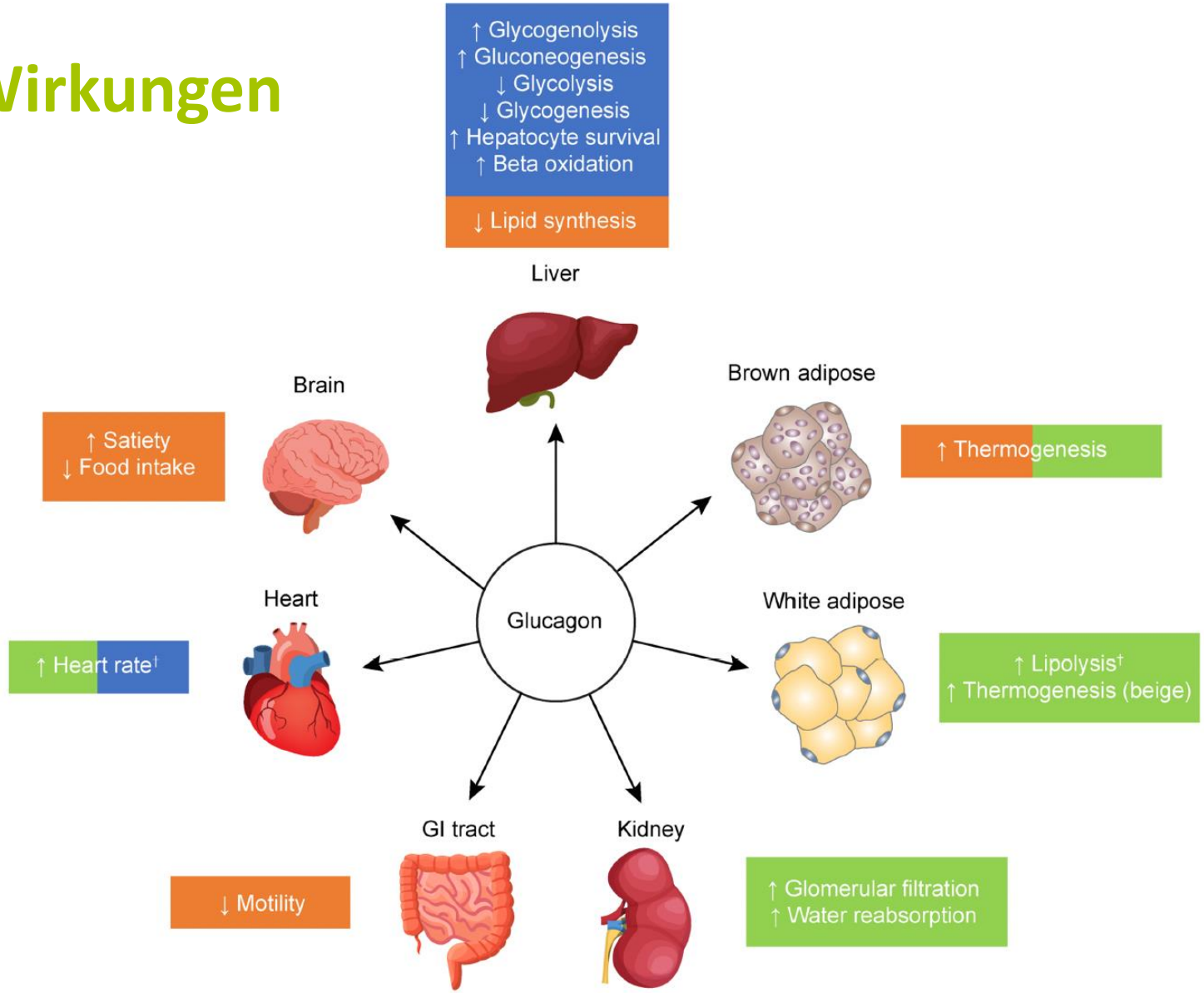
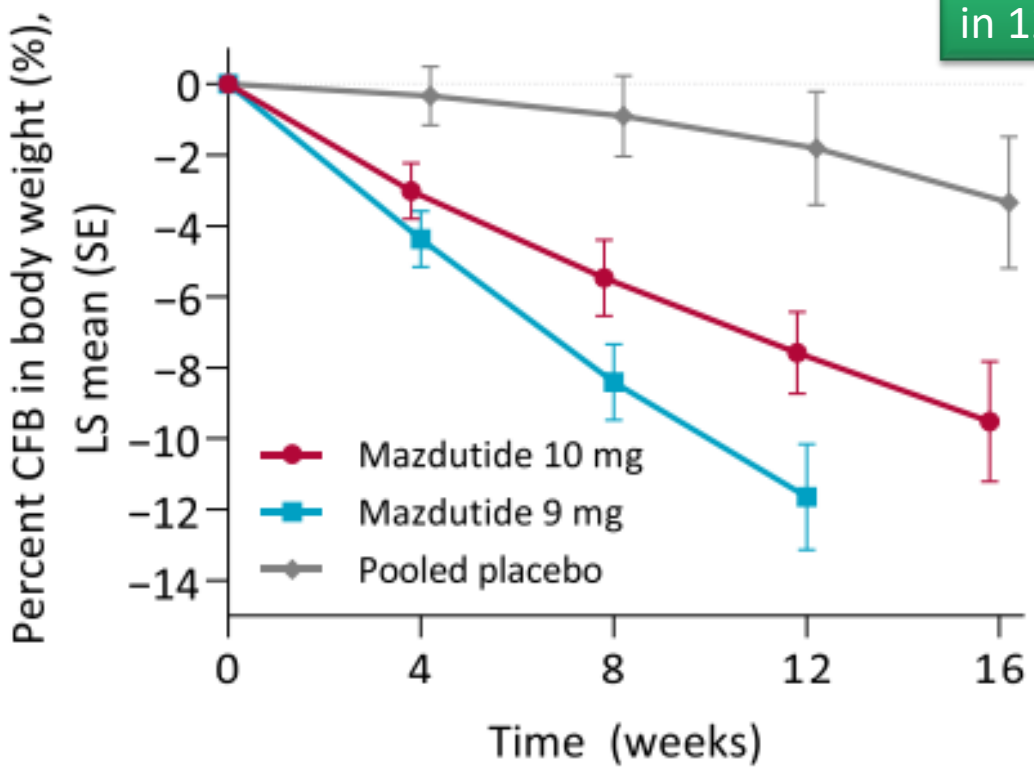


FIGURE 1 Physiological and pharmacological actions of glucagon. Glucagon has a number of physiological (blue), pharmacological (green), and hypothetical (orange) actions in several organs, some of which may be species dependent. GI, gastrointestinal

Del Prato S., Obesity Pharmacotherapy 2021

Glucagon/GLP-1 Analoga (Mazdutide)

Gewichtsverlust knapp 12% in 12 Wochen



9 mg cohort	3.0 mg	6.0 mg	9.0 mg	
10 mg cohort	2.5 mg	5.0 mg	7.5 mg	10.0 mg

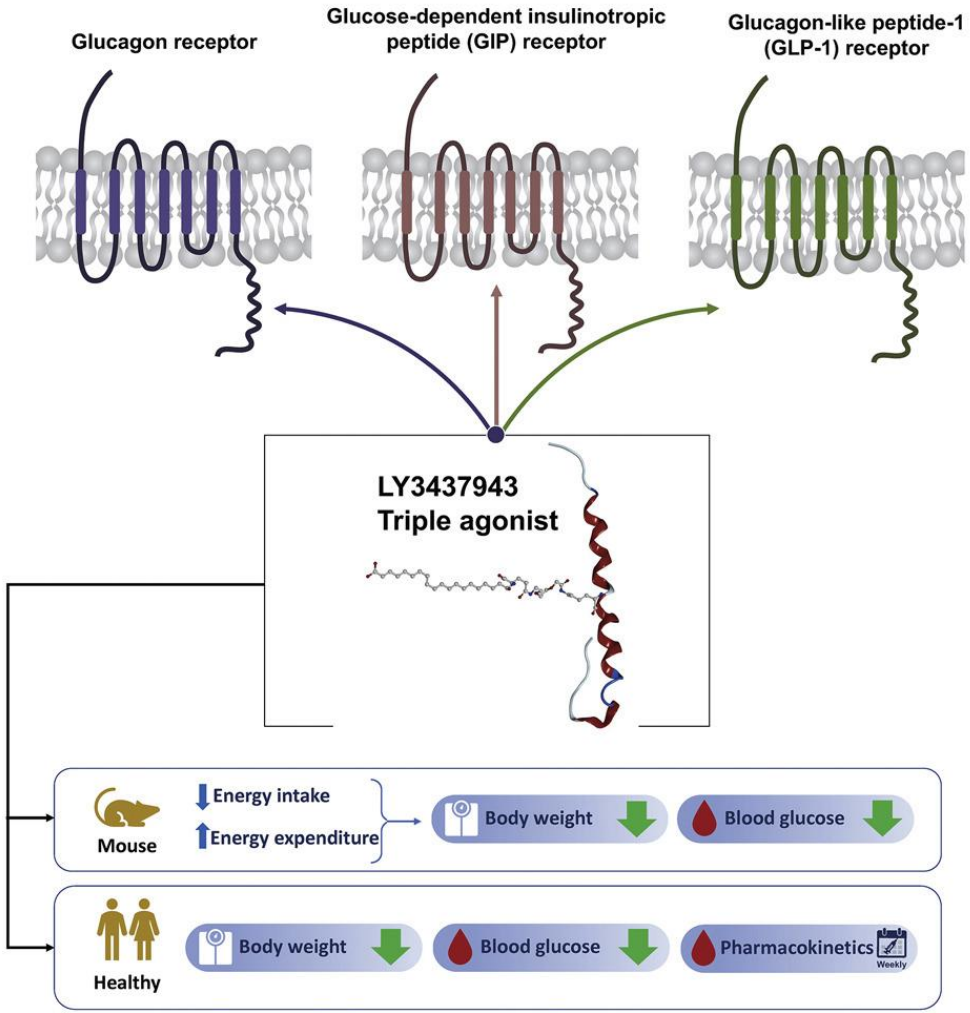
	10 mg cohort		9 mg cohort		Pooled placebo (*n* = 8)
	Mazdutide (*n* = 8)	Placebo (*n* = 4)	Mazdutide (*n* = 8)	Placebo (*n* = 4)	
Any TEAE	8 (100)	4 (100)	8 (100)	3 (75)	7 (87.5)
Serious TEAE	0	0	0	0	0
TEAE leading to study discontinuation	0	0	0	0	0
Most commonly-reported TEAE[a]					
Upper respiratory tract infection	4 (50)	2 (50)	3 (37.5)	1 (25)	3 (37.5)
Diarrhoea	4 (50)	2 (50)	2 (25)	2 (50)	4 (50)
Decreased appetite	1 (12.5)	1 (25)	5 (62.5)	1 (25)	2 (25)
Nausea	1 (12.5)	1 (25)	5 (62.5)	0	1 (12.5)
Urinary tract infection	2 (25)	0	4 (50)	1 (25)	1 (12.5)
Abdominal distension	0	2 (50)	4 (50)	1 (25)	3 (37.5)
Vomiting	3 (37.5)	0	3 (37.5)	0	0
Other TEAE of clinical interest[a]					
Alanine aminotransferase increased	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0
Lipase increased	1 (12.5)	0	0	1 (25)	1 (12.5)
Ventricular extrasystoles	0	1 (25)	1 (12.5)	0	1 (12.5)

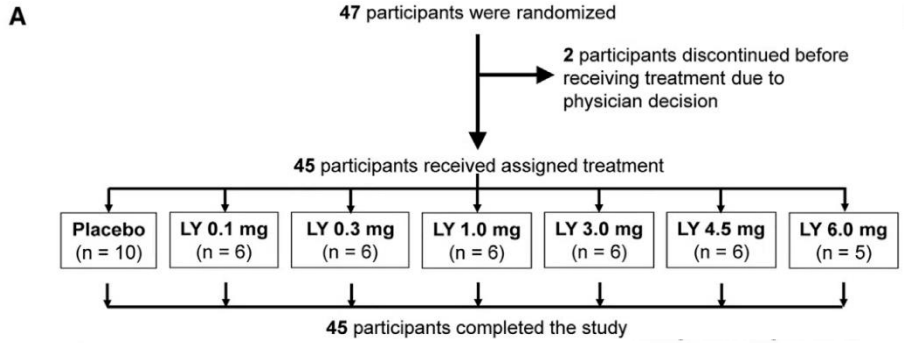
cvNW: Extrasystolen, Arrhythmien, Myokardischämie

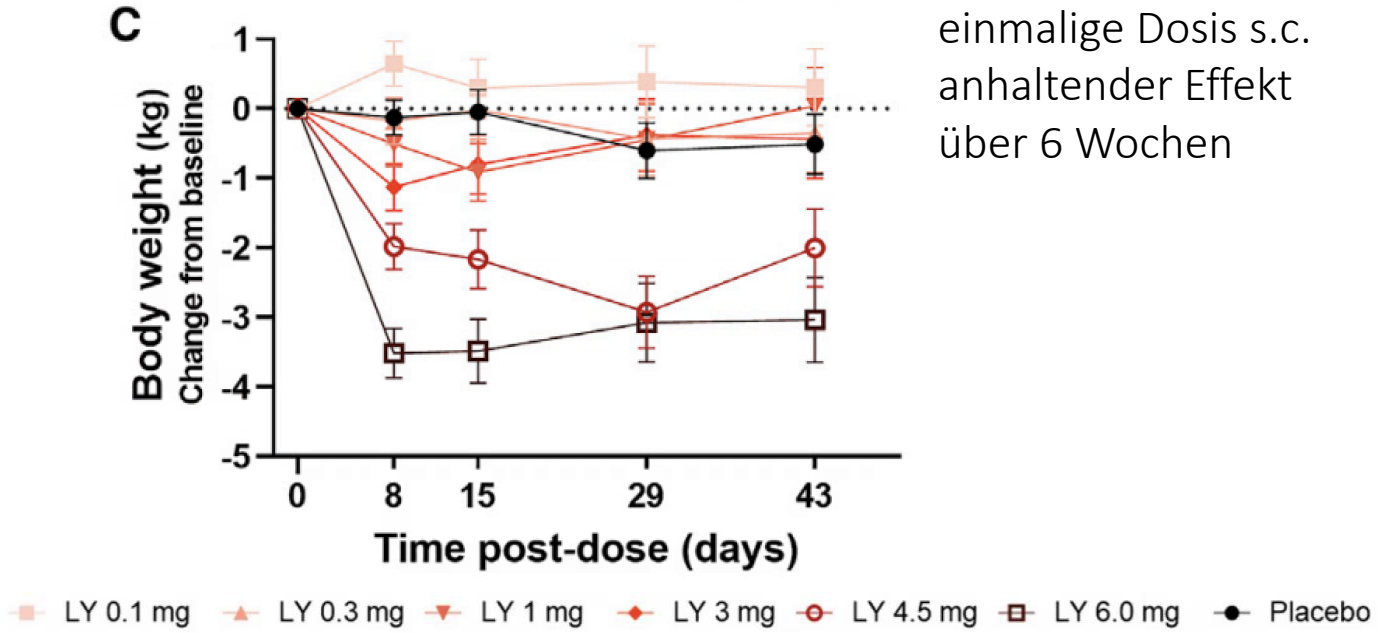
Randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase Ib Studie

Ji et al., Lancet 2022

GLP-1/GIP/Glucagon - Triple Agonist







einmalige Dosis s.c.
anhaltender Effekt
über 6 Wochen

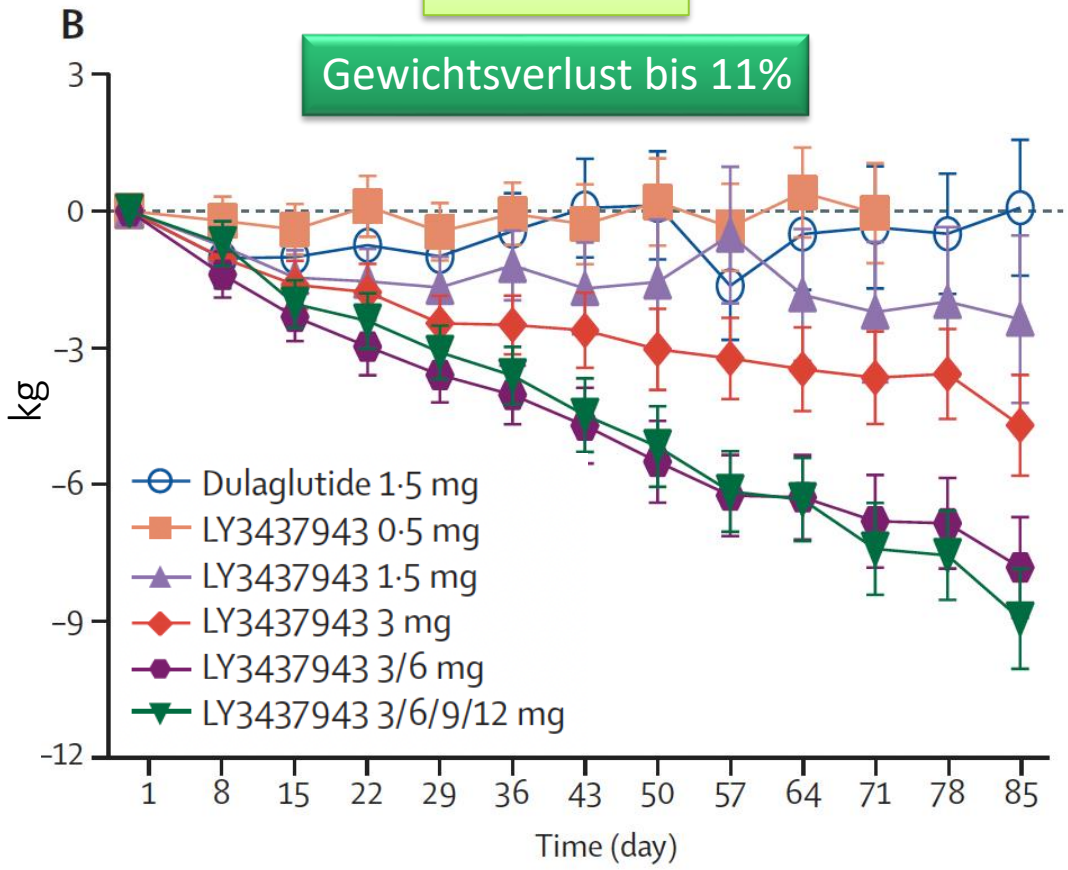
Phase I single ascending dose study bei gesunden Erwachsenen

Coskun T et al., Cell Metab 2022

GLP-1/GIP/Glucagon - Triple Agonist

Gewicht

Gewichtsverlust bis 11%



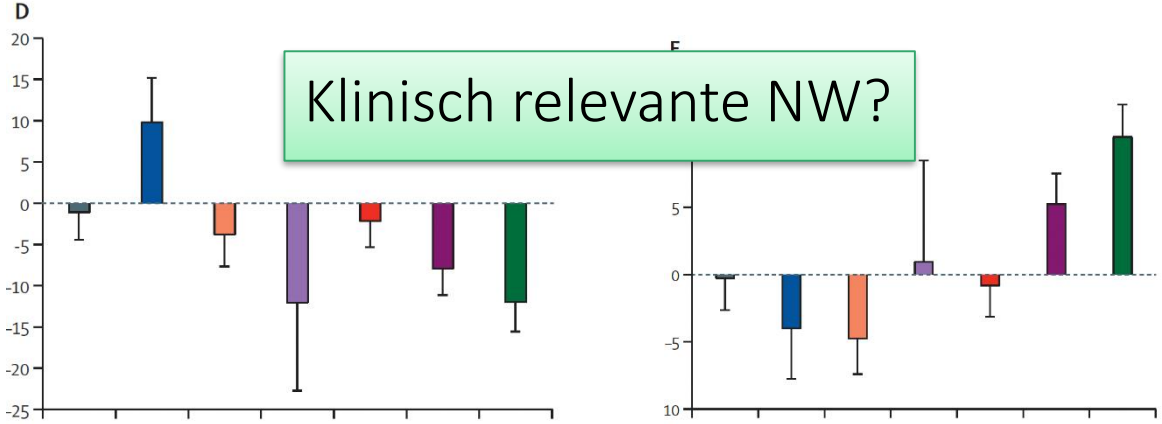
Phase I randomisierte doppelblinde placebokontrollierte proof-of-concept Studie bei Typ 2 Diabetikern über 12 Wochen

- Placebo
- Dulaglutide 1·5 mg
- LY3437943 0·5 mg
- LY3437943 1·5 mg
- LY3437943 3 mg
- LY3437943 3/6 mg
- LY3437943 3/6/9/12 mg

syst. BD

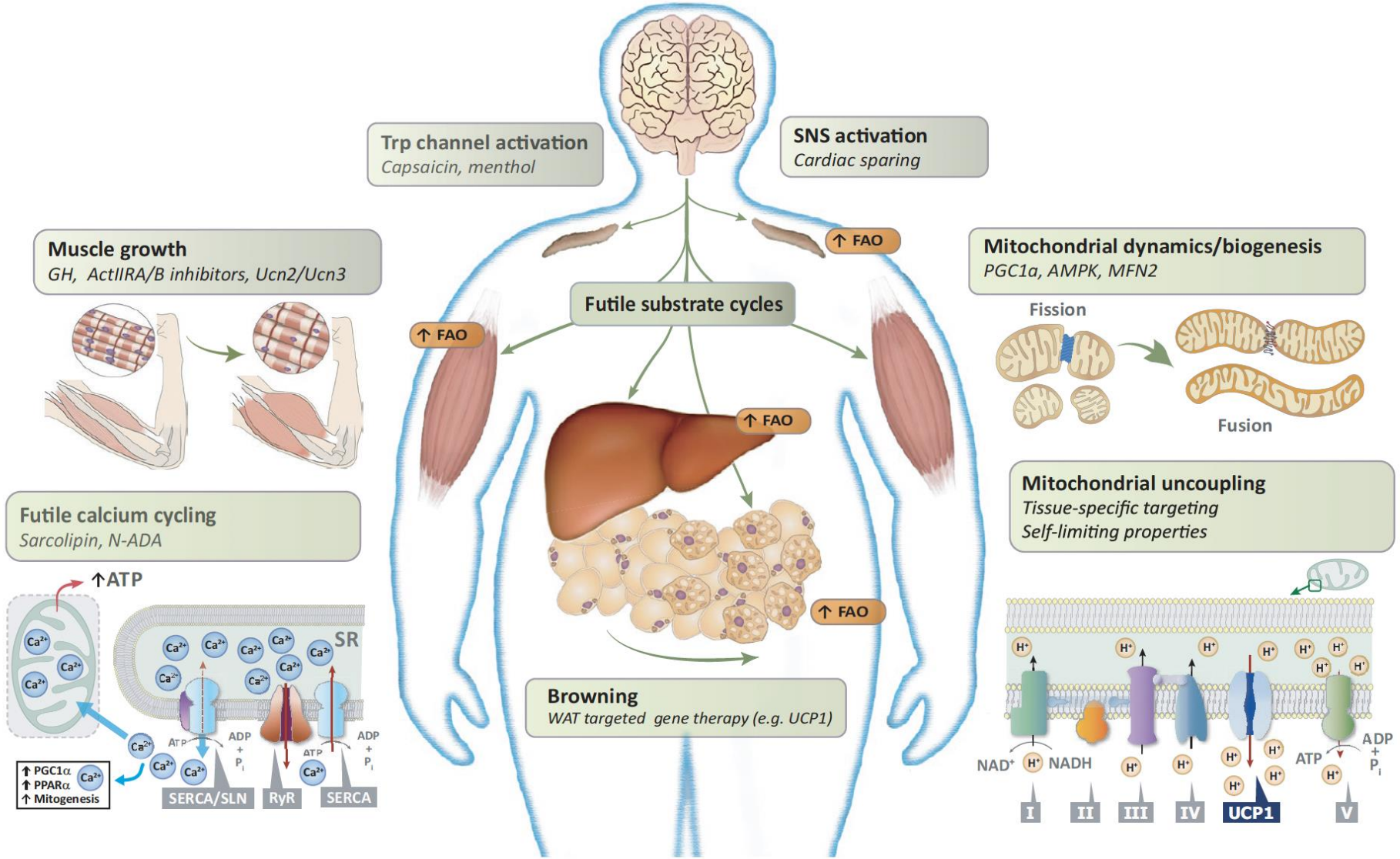
Puls

Klinisch relevante NW?



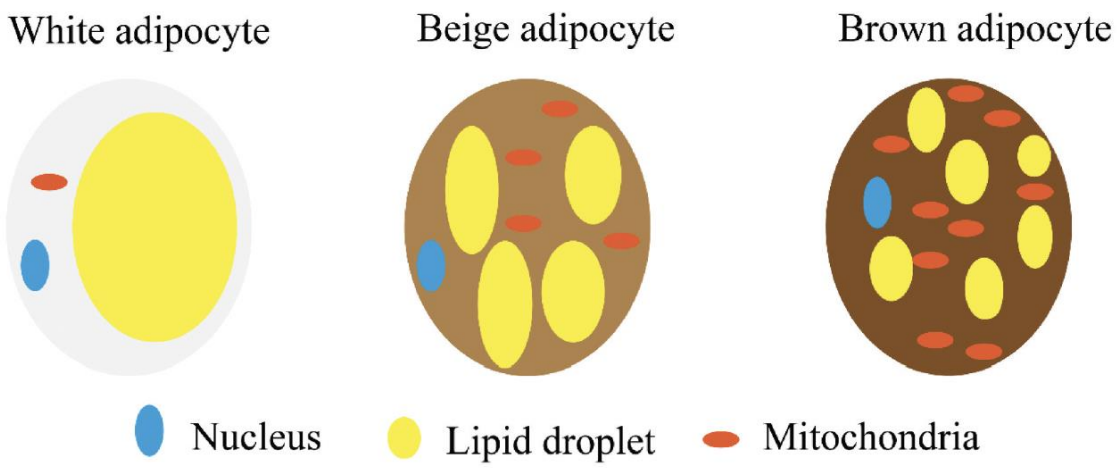
Urva S et al., Lancet 2022

Ausblick – Steigerung des Energieverbrauchs



Östergaard Christoffersen B et al., Obesity (Silver Spring) 2022

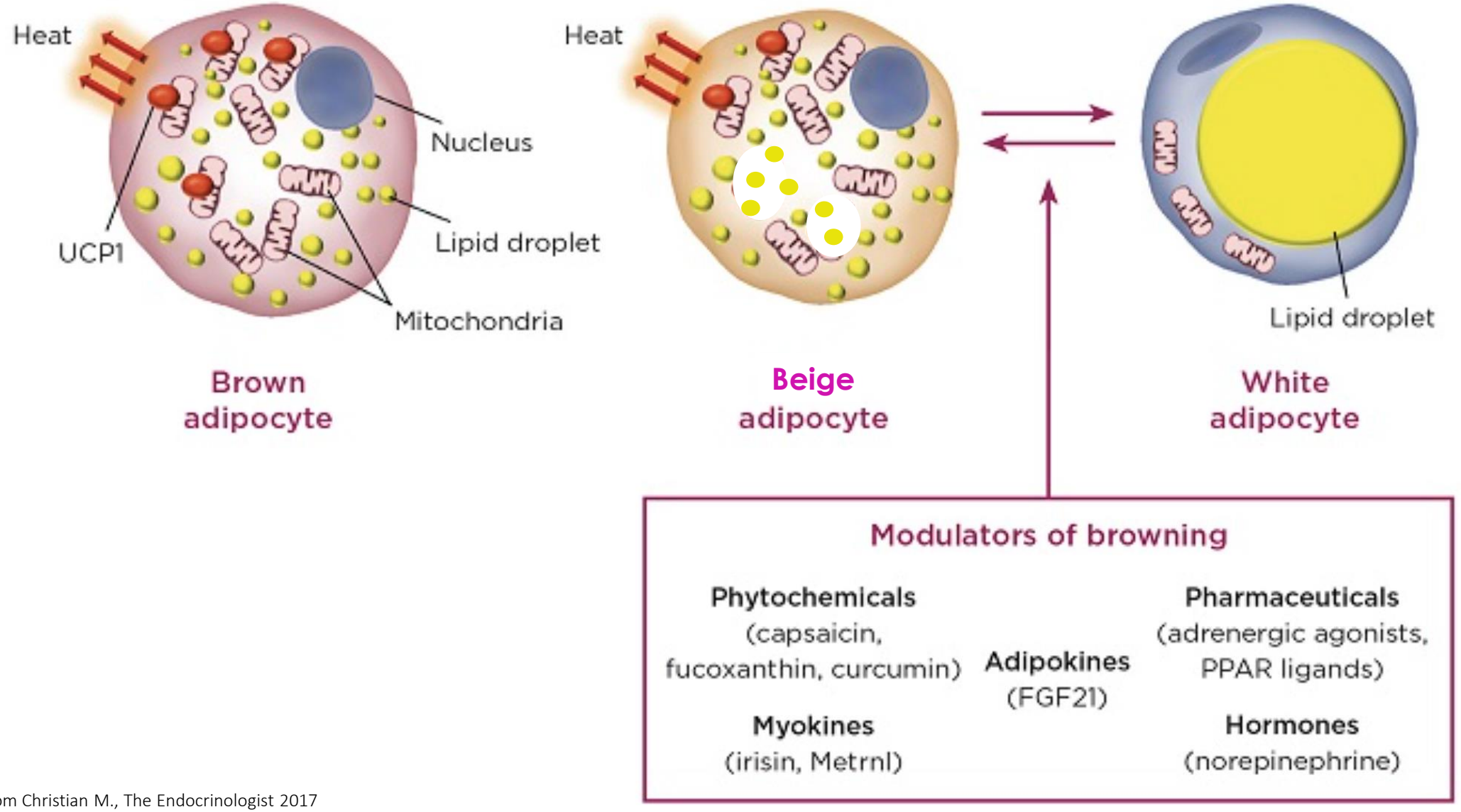
Ausblick - Plastisches Fettgewebe



	White adipocyte	Beige adipocyte	Brown adipocyte
Location in humans	Subcutaneous, supraclavicular	Supraclavicular, neck	Supraclavicular, neck, axillary
Location in mice	Gonadal, mesenteric, inguinal, retroperitoneal	Inguinal	Interscapular
Morphology	Unilocular/ large lipid droplets	Multilocular/ multiple small lipid droplets	Multilocular/ multiple small lipid droplets
UCP1 levels	Low or undetectable	Medium	High
Mitochondrial density	Low	Medium	High
Function	Energy storage	Thermogenesis and energy expenditure	Thermogenesis and energy expenditure
Enriched markers	TCF21, TLE3	CD137, TBX1, TMEM6	LHX8, ZIC1

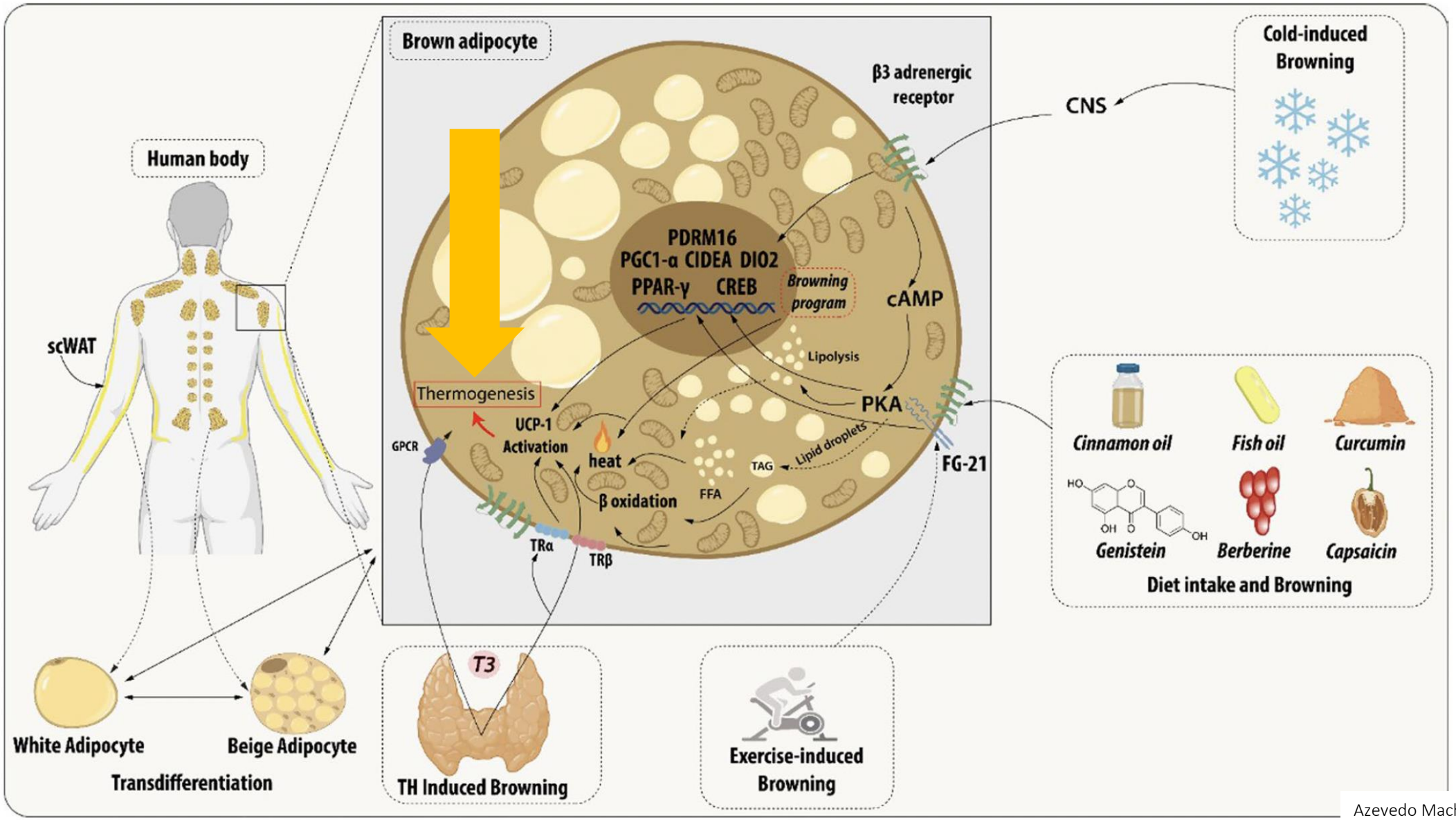
Cheng L et al. Adipocyte 2021

Ausblick - Plastische Adipozyten - Browning



Adapted from Christian M., The Endocrinologist 2017

Ausblick - Einflussfaktoren auf Browning



Azevedo Machado S., Nutr Metabol. 2022

Ausblick – wasting energy to treat obesity

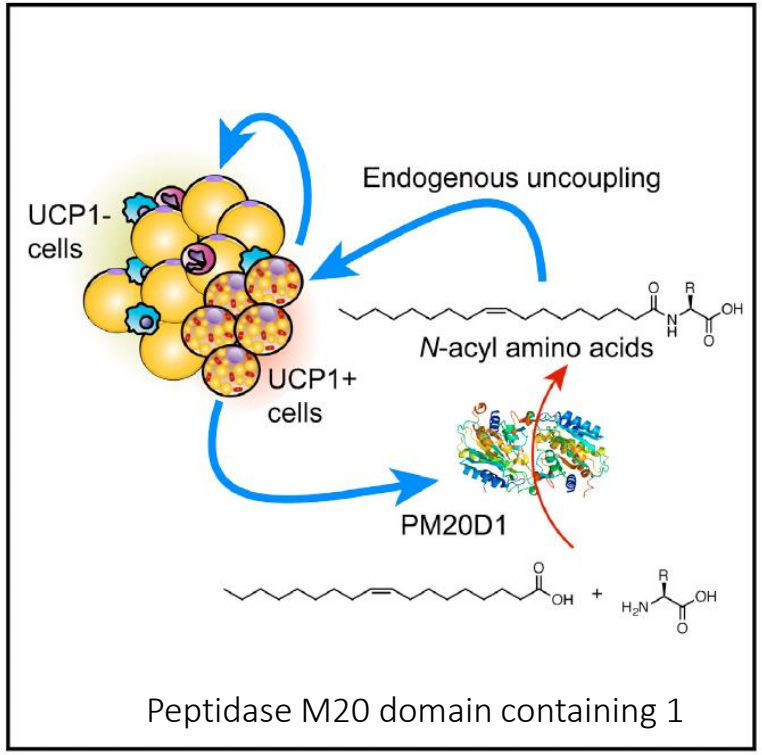
Cell

The Secreted Enzyme PM20D1 Regulates Lipidated Amino Acid Uncouplers of Mitochondria

In Brief

Brown and beige fat cells secrete an enzyme that tacks lipids on to amino acids. These N-acyl amino acids directly activate mitochondria for thermogenesis.

Graphical Abstract

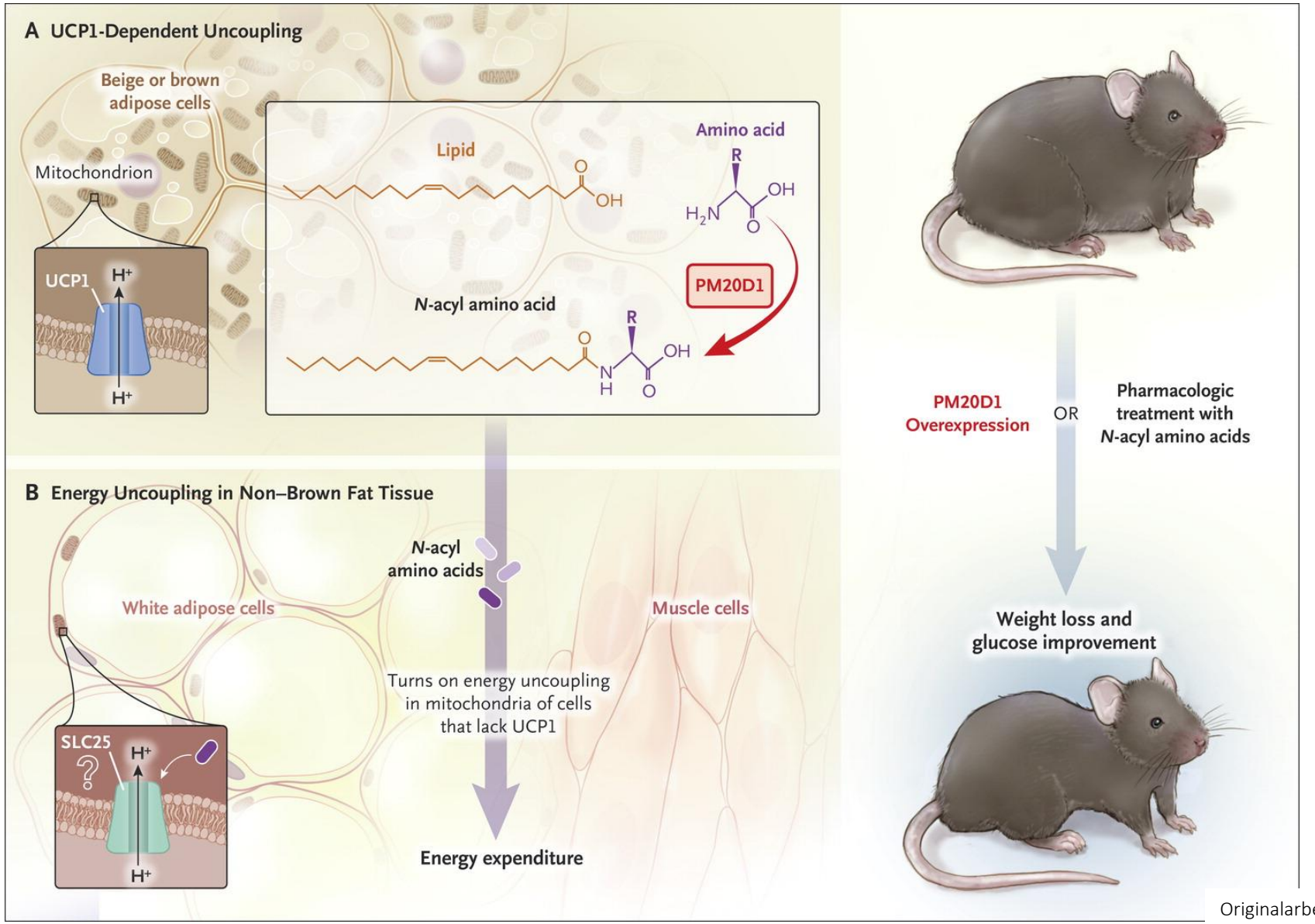


Highlights

- PM20D1 is a secreted enzyme that regulates *N*-acyl amino acids in vivo
- *N*-acyl amino acids are endogenous metabolites that uncouple mitochondria
- Increased PM20D1 or *N*-acyl amino acid administration augments energy expenditure

Ausblick – wasting energy to treat obesity

Rückblick

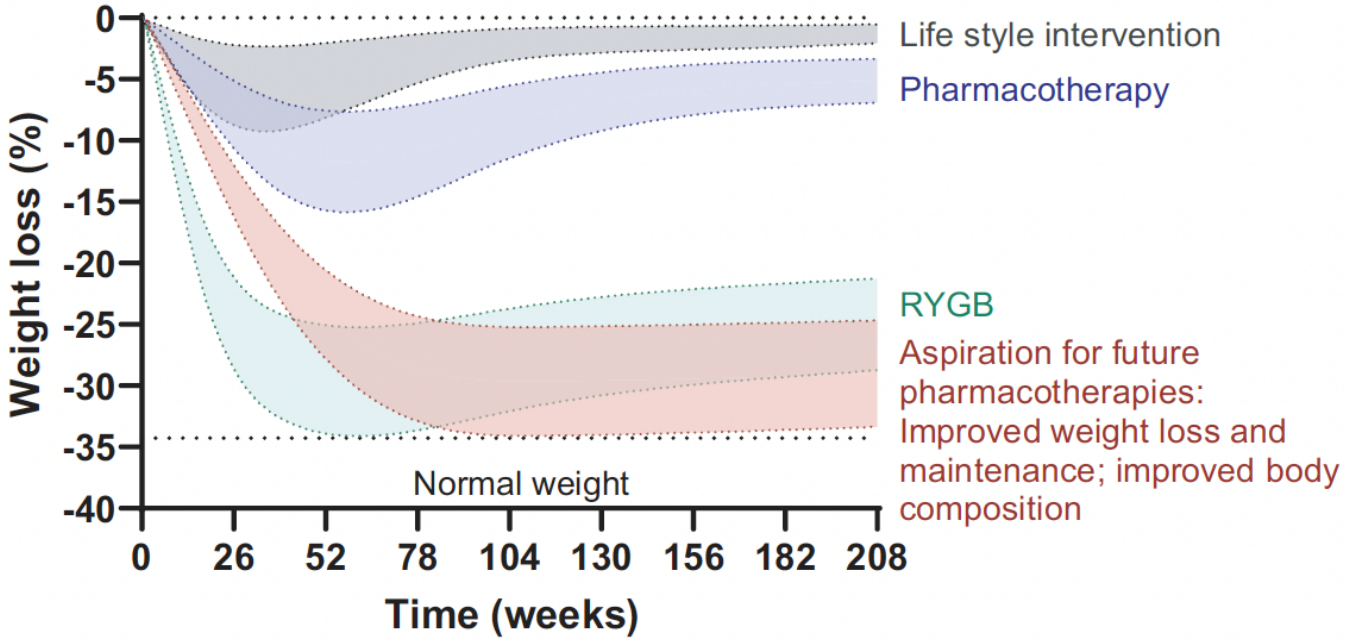


Originalarbeit: Long et al., 2016, Cell 166; Kommentar: Lee, 2016, NEJM 375

Herausforderungen der medikamentösen Therapie

Wünschenswerte Effekte:

1. Relevante/genügende Gewichtsreduktion 25-30%
   – ähnlich wie bei Bariatrie
2. Anhaltende Wirkung (kein Wirkverlust auch bei langdauernder Anwendung)
3. Günstiges Nebenwirkungsprofil (GI, ZNS, Herz...)



Östergaard Christoffersen B et al., Obesity (Silver Spring) 2022

Zusammenfassung: verminderte Energieaufnahme

1. Lipasehemmer: Orlistat (Xenical)
2. GLP-1 Analoga:
   - Liraglutide (Saxenda), max. 3.0 mg 1 x pro Tag s.c. (Limitatio beachten) - 10 %
   - Semaglutide (Wegovy), max. 2.4 mg 1 x pro Woche bald erhältlich - 15 %
3. GLP-1/GIP Analogon:
   - Tirzepatide (Mounjaro), max. 15 mg 1 x pro Woche s.c. - 20 %
4. GLP-1/Glucagon Analogon:
   - Mazdutide (max. 9 mg 1 x / Woche s.c.?) - 10 % in 12 Wo
5. GLP-1/Amylin Analogon:
   - Cagri-Sema (max. 2.4 mg + 2.4 mg 1 x pro Woche s.c. ?) - 17 % in 20 Wo
5. Triple-Agonisten: - 10 % in 12 Wo
   - GLP-1/GIP/Glucagon

NW: vor allem gastrointestinal, ev. kardial bei Glucagon

Zusammenfassung: vermehrter Energieverbrauch

- Browning: Bildung von beigen Adipozyten mit mehr Mitochondrien und UCP1 durch verschiedene Stimuli/Substanzen
- Entkopplung der Atmungskette UCP1 unabhängig durch N-acyl Aminosäuren ausserhalb des braunen Fettgewebes (z.B. weisses Fett, Muskeln)

- CAVE Nebenwirkungen («fat burning pills» mit DNP illegal noch verwendet z.B. in Bodybuilding Szene)

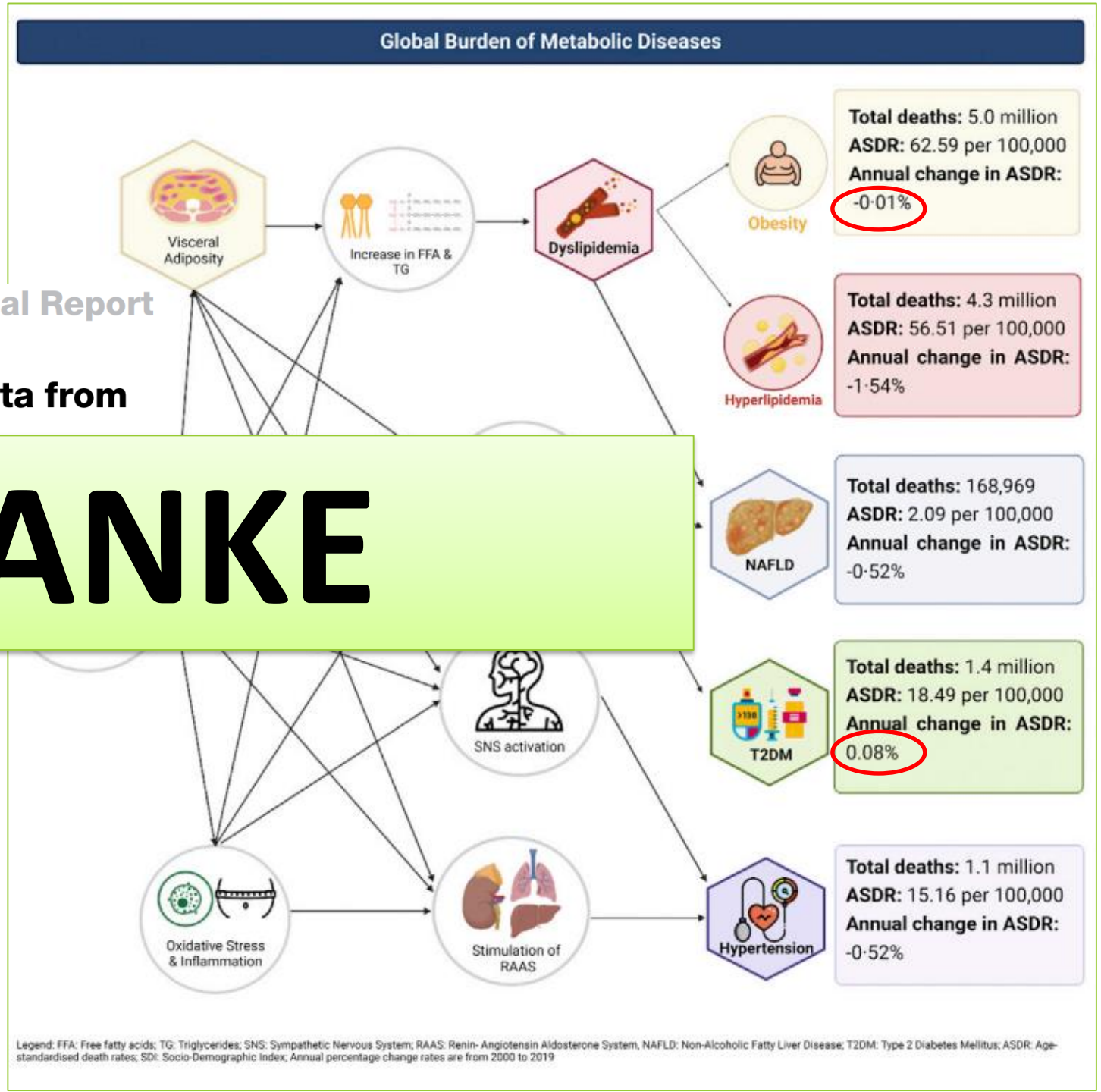
Cell Metabolism Clinical and Translational Report

The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019

DANKE

Mortalitätsraten sind
für Hyperlipidämie, H

Mortalitätsraten blieben über die Zeit gleich für Adipositas und Diabetes mellitus



Chew NWS et al., Cell Metabolism March 7 2023