

Jahrgang 20

Nummer 8/1998

**Pharmakotherapie der Adipositas: Orlistat und Sibutramin (E. Gysling) ..... 29**

Der Lipasehemmer Orlistat bewirkt, dass ein Teil der Nahrungsfette mit dem Stuhl ausgeschieden werden, was zu einem Kaloriendefizit führt. Die appetithemmende Wirkung von Sibutramin beruht wahrscheinlich auf der Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin. Die langfristigen gesundheitlichen Folgen dieser Pharmakotherapie sind weder für Orlistat noch für Sibutramin bekannt.

## Synopsis

### Pharmakotherapie der Adipositas

#### Zwei neue Medikamente: Orlistat und Sibutramin

E.Gysling

Übergewicht ist in vielen Ländern ein Problem, das immer bedeutsamer wird. Die WHO spricht von einer globalen Epidemie der Adipositas. Übergewichtige Personen – mit einem Körper-Massen-Index von 30 kg/m<sup>2</sup> oder mehr – haben ein erhöhtes Risiko, an Diabetes, Hypertonie, Herzkrankheiten und weiteren chronischen Leiden zu erkranken.

Die Fachleute sind sich einig, dass die Adipositas lebenslange Bemühungen erfordert und dass nicht-medikamentöse Strategien im Vordergrund stehen. Dabei sind besonders von Bedeutung: eine Verhaltensveränderung mit vermehrter körperlicher Aktivität, eine geeignete kalorienreduzierte Kost und eine kontinuierliche Begleitung durch Fachpersonen.

Die *Pharmakotherapie* der Adipositas hat bisher schon zu mehr als einem Debakel geführt. Im Zusammenhang mit dem vor einigen Monaten erfolgten Rückzug von Dexfenfluramin (Isomeride®) und Fenfluramin (Ponflural® u.a.) ist auch die Erinnerung an die von Aminorex (Menocil®) in der Schweiz ausgelöste Epidemie von pulmonaler Hypertonie wieder wach geworden. Die Bedeutung von Medikamenten in der Behandlung der Adipositas ist deshalb bis anhin sehr begrenzt. Nun wurden zwei neue Medikamente eingeführt. Was bieten sie?

#### Orlistat

Orlistat (Xenical®), ein Lipasehemmer, wird zur medikamentösen Behandlung der Adipositas empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Orlistat (Tetrahydrolipstatin) ist ein teilweise hydriertes Derivat eines von *Streptomyces toxytricini* produzierten endogenen Lipstatins. Diese Substanz entspricht einem *spezifischen Hemmer gastrointestinaler Lipasen*.<sup>1</sup> Sie bildet kovalente Bindungen mit dem aktiven Serinrest von Lipasen aus Magen und Pankreas. So inaktivierte Lipasen können Nahrungsmittelfette (Triglyzeride) nicht mehr in resorbierbare freie Fettsäuren und Monoglyzeride spalten. Ein Teil der zugeführten Nahrungsfette (etwa ein Drittel) wird deshalb mit dem Stuhl wieder ausgeschieden, woraus eine verminderte Kalorienaufnahme resultiert. Es handelt sich um eine auf den Magen und den oberen Dünndarm beschränkte Wirkung; Anhaltspunkte für eine praktisch relevante systemische Lipasewirkung sind nicht vorhanden.<sup>2</sup>

#### Pharmakokinetik

Orlistat wird im Magen-Darmtrakt nur minimal resorbiert (weniger als 3%). Bei üblicher Dosierung kann Orlistat im Plasma nur vereinzelt und in niedrigen Konzentrationen nachgewiesen werden.<sup>2</sup> Es gibt deshalb kaum Daten zur systemischen Pharmakokinetik. Aufgrund von tierexperimentellen Daten wird angenommen, Orlistat werde in der Darmwand metabolisiert. Zwei Metaboliten mit äusserst geringer Lipaseaktivität werden gebildet. Normalerweise werden über 95% einer Dosis (83% unverändert) mit dem Stuhl ausgeschieden.

#### Klinische Studien

Die bisher abgeschlossenen klinischen Studien umfassen mindestens 5000 Personen. Die Herstellerfirma nennt *sieben grosse Doppelblindstudien* mit einer Dauer von 1 bis 2 Jahren. Einige davon sind bereits publiziert; es liegt auch ein «European Public Assessment Report» vor.<sup>3</sup>

In der Regel wurde allen Behandelten für ein Jahr individuell eine kalorienreduzierte Diät mit einem Fettanteil entsprechend 30% der Energieaufnahme verschrieben. Daneben wurden Ratschläge zum Essverhalten und (unkontrolliert) zu vermehrter körperlicher Aktivität vermittelt. In der Regel wurden Personen mit einem Körper-Massen-Index von 28 oder mehr kg/m<sup>2</sup> in die Studien aufgenommen.

men. Mit Ausnahme einer Studie bei Diabeteskranken hatten die Behandelten keine anderen Krankheiten.

In einer 24wöchigen *Dosisfindungsstudie* wurden bei 605 übergewichtigen Personen verschiedene Orlistat-Dosen getestet. Die Verabreichung von drei täglichen Dosen zu 120 mg erwies sich als optimal: so wurde eine Gewichtsabnahme von knapp 10% erreicht, während mit Placebo Behandelte lediglich 6% abnahmen.<sup>4</sup>

In einer *europäischen* Multizenterstudie wurde Orlistat in einer Dosis von 3mal täglich 120 mg zwei Jahre lang doppelblind gegen Placebo getestet. 688 Übergewichtige (über 80% Frauen) begannen die Studie; allen wurde auch eine leicht hypokalorische Diät verschrieben. Nach einem Jahr hatten die mit Orlistat Behandelten durchschnittlich 10,3 kg abgenommen, signifikant mehr als die Placebo-Behandelten (6,1 kg). Zu diesem Zeitpunkt erfolgte eine erneute Randomisierung: je die Hälfte beider Gruppen wurde der aktiven bzw. der Placebobehandlung zugewiesen.

Im zweiten Behandlungsjahr sollten sich die Teilnehmerinnen und Teilnehmer *nichtmehrkalorienreduzierten* ernähren. Am Ende der Studie waren insgesamt noch 435 Personen daran beteiligt. Diejenigen, die von Placebo zu Orlistat wechselten, nahmen im zweiten Jahr nochmals 0,9 kg ab, während die dauernd nur mit Placebo Behandelten 2,5 kg zunahmen. In den beiden Gruppen, die im ersten Jahr Orlistat erhalten hatten, ergab sich im zweiten Jahr eine Gewichtszunahme (unter Placebo stärker als unter Orlistat). Bei den aktiv Behandelten fand sich sowohl nach einem wie nach zwei Jahren gegenüber der Placebogruppe eine signifikante Senkung von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin. Auch Nüchternblutzucker, Plasmainsulin und Blutdruck wurden in der Orlistatgruppe günstig beeinflusst, der Unterschied war jedoch nicht immer signifikant.<sup>5</sup>

Eine ähnliche, ebenfalls zwei Jahre dauernde Doppelblindstudie wurde an *nordamerikanischen* Zentren durchgeführt. Auch hier mussten die Beteiligten nur während eines Jahres eine kalorienreduzierte Diät einhalten, im zweiten Jahr war eine Ernährung ohne abmagernde Wirkung erlaubt. 688 Personen (84% Frauen) mit einem Körper-Massen-Index zwischen 30 und 43 kg/m<sup>2</sup> wurden in die Studie aufgenommen. Rund drei Viertel davon erhielten während eines Jahres Orlistat (3mal 120 mg/Tag), ein Viertel erhielt Placebo. Das Einjahresresultat entsprach ungefähr demjenigen der oben geschilderten europäischen Studie: unter Orlistat war die Gewichtsabnahme durchschnittlich um knapp 3 kg grösser als unter Placebo.

Nach einem Jahr wurde die ursprüngliche Orlistatgruppe in drei neue Gruppen randomisiert, nämlich eine mit Placebo, eine mit reduzierter Orlistatdosis (3mal 60 mg/Tag) und eine, die weiterhin dieselbe Orlistatdosis erhielt. Die ursprüngliche Placebogruppe erhielt noch ein zweites Jahr Placebo. Bei Studienende waren in jeder dieser vier Gruppen noch etwa 100 Personen. Im Durchschnitt nahmen die Teilnehmerinnen und Teilnehmer im zweiten Jahr in allen Gruppen wieder zu, am wenigsten diejenigen, die immer die volle Orlistatdosis erhielten (+3,2 kg). Am Ende des zweiten Jahres hatten 34% der 120-mg-Orlistat-Gruppe um mehr als 10% ihres ursprünglichen Körpergewichts abgenommen, in der Placebogruppe traf dies nur für 18% zu. In der Orlistat-Gruppe konnte eine im Vergleich mit der Placebogruppe signifikante Abnahme des Bauchumfangs (um 2,1 cm mehr) festgestellt werden. Unter der vollen Orlistatdosis ergab sich ferner eine kleine (aber statistisch signifikante) Senkung des gesamten und des LDL-Cholesterins.<sup>6</sup>

In einer weiteren Doppelblindstudie bei 322 Personen mit *Typ-II-Diabetes* und Sulfonylharnstoff-Behandlung führte Orlistat inner-

halb eines Jahres zu einer um 1,9 kg stärkeren Gewichtsabnahme als Placebo. In der aktiv behandelten Gruppe nahmen HbA<sub>1c</sub>, Nüchternblutzucker und die Antidiabetikadosis sowie das gesamte und das LDL-Cholesterin ab.<sup>7</sup>

### *Unerwünschte Wirkungen*

Entsprechend dem Wirkungsmechanismus von Orlistat sind die unerwünschten Wirkungen im wesentlichen auf den *Magen-Darmtrakt* beschränkt. Bei mindestens 20% der Behandelten wurden unwillkürlicher Abgang von öligem Stuhl (27%), Flatulenz mit Abgang von Stuhl (24%), Stuhl drang (22%) und ölig-fettige Konsistenz der Stühle (20%) beobachtet. Auch eine Zunahme der Defäkationsfrequenz und Stuhlinkontinenz waren nicht selten. Es handelt sich um relativ gutartige Probleme, die aber zum Teil bis zu 20mal häufiger als unter Placebo vorkommen. In den Studien hatten etwa 15% der aktiv Behandelten gastrointestinale Symptome, die länger als vier Wochen dauerten.<sup>3</sup>

Unter Orlistat nehmen die Blutspiegel der *fettlöslichen Vitamine* signifikant ab. Insbesondere für Beta-Carotin sowie die Vitamine D und E kann die Abnahme klinisch relevant sein.<sup>3</sup>

Gemäss den bisher verfügbaren Daten wurden bei den mit Orlistat behandelten Frauen 11 Fälle von *Brustkrebs* beobachtet, in den Placebogruppen waren es nur 2 Fälle.<sup>1</sup> Eine von der Herstellerfirma beauftragte Expertengruppe ist zum Schluss gekommen, dass kein Zusammenhang zwischen Orlistat und den Brustkrebsfällen besteht.<sup>3</sup> Zurzeit läuft eine grosse Orlistat-Studie, in der dies mittels Mammographiekontrollen über zwei Jahre bestätigt werden soll.

### *Interaktionen*

Orlistat führt gemäss Angaben der Herstellerfirma zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Pravastatin (Mevalotin<sup>®</sup>, Selipran<sup>®</sup>) und einem entsprechend erhöhten Nebenwirkungsrisiko. Unter Orlistateinwirkung ist andererseits die Resorption von fettlöslichen Vitaminen reduziert. Andere klinisch relevante Interaktionen sind bisher nicht dokumentiert. Dennoch wird geraten, auf die gleichzeitige Verabreichung mit Fibraten, Acarbose (Glucobay<sup>®</sup>), Metformin (Glucophage<sup>®</sup>) und Appetitzüglern zu verzichten. Eine orale Antikoagulation soll besonders genau überwacht werden.

### *Dosierung, Verabreichung, Kosten*

Orlistat (Xenical<sup>®</sup>) ist als Kapseln zu 120 mg erhältlich. Das Präparat ist in der Schweiz nicht kassenzulässig. Die Anwendung dieses Medikaments soll auf Personen beschränkt werden, die einen Körper-Massen-Index von mindestens 28 kg/m<sup>2</sup> aufweisen, mit einer geeigneten Diät während vier aufeinanderfolgenden Wochen mindestens 2,5 kg abgenommen haben und bei denen unter Orlistat im ersten Vierteljahr eine Gewichtsabnahme von mindestens 5% erreicht wird. Orlistat soll dreimal täglich in einer Dosis von 120 mg, immer zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen werden. Ohne Essen oder bei fettfreien Mahlzeiten soll kein Orlistat genommen werden. Eine Behandlung mit Orlistat soll nicht länger als zwei Jahre dauern.

Kinder sowie schwangere und stillende Frauen dürfen kein Orlistat einnehmen. Kontraindiziert ist Orlistat auch bei chronischer Malabsorption, bei Cholestase und in Kombination mit einzelnen Medikamenten (siehe oben: Interaktionen).

Die Behandlung mit Orlistat in der erwähnten Dosierung kostet rund 200 Franken pro Monat.

## Sibutramin

Sibutramin (Reductil®) ist ein neuer Appetitzügler, der zur unterstützenden Behandlung der Adipositas empfohlen wird.

### Chemie/Pharmakologie

Sibutramin ist wie andere Appetitzügler strukturverwandt mit Amphetamin. In ihrer Wirkung gleicht die Substanz dem Antidepressivum Venlafaxin (Efexor®), da sie wie letzteres die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin, weniger auch von Dopamin, hemmt. Es wird angenommen, dass die appetithemmende Wirkung von Sibutramin auf dieser Hemmung der Neurotransmitter-Wiederaufnahme beruht.

### Pharmakokinetik

Sibutramin wird rasch aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert und grösstenteils präsystemisch durch CYP3A4 demethyliert. So entstehen die primären und sekundären Aminmetaboliten M1 und M2, die aktiv und eigentlich für die Wirkung des Medikaments verantwortlich sind.<sup>8</sup> Diese werden anschliessend zu inaktiven konjugierten und hydroxylierten Metaboliten umgewandelt. Von Sibutramin sind in etwa 1 Stunde, von M1 und M2 in 3 bis 4 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die Plasmahalbwertszeit der aktiven Metaboliten beträgt rund 15 Stunden; ein Fließgleichgewicht wird bei regelmässiger Verabreichung innerhalb von 4 Tagen erreicht. Mit dem Urin werden überwiegend inaktive Metaboliten ausgeschieden.<sup>8</sup>

### Klinische Studien

An den bisher durchgeführten Sibutramin-Studien bei Adipositas waren mindestens 3000 Personen beteiligt. Diese Studien sind allerdings grösstenteils nur als Abstracts oder noch gar nicht publiziert worden. Ein «European Public Assessment Report» liegt nicht vor, hingegen ein «New Drug Approval Package» der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA.<sup>9</sup>

Allgemein wurde in den Studien eine umfassende Adipositas-Therapie angeboten: die Behandelten wurden zu einer kalorienarmen Diät und zu vermehrter körperlicher Aktivität angehalten und erhielten zusätzlich Ratschläge zum Essverhalten. Die meisten Behandelten hatten einen Körper-Massen-Index zwischen 25 und 40 kg/m<sup>2</sup> und waren im übrigen gesund.

In die bisher grösste Studie, eine doppelblinde Multizenterstudie, wurden 1047 Übergewichtige (80% Frauen) aufgenommen. Diese erhielten während 24 Wochen Sibutramin in einer Dosis von 1, 5, 10, 15, 20 oder 30 mg täglich oder *Placebo*. 683 Personen verblieben bis zum Ende in der Studie. Ihre Gewichtsabnahme korrelierte mit der Sibutramindosis: in der 5-mg-Gruppe fand sich z.B. eine Abnahme von 3,1 kg, in der 15-mg-Gruppe dagegen von 5,3 kg. Die Wirkung von Sibutramin-Tagesdosen über 20 und mehr mg lag aber nicht signifikant über derjenigen von 15 mg. Von den Behandelten, die bis zum Schluss in der Studie blieben, vermochten in der *Placebo*-Gruppe 20%, in der 10-mg-Sibutramin-Gruppe dagegen 60% ihr Gewicht um mindestens 5% zu reduzieren. Berücksichtigt man *alle* Personen, die in die Studie aufgenommen wurden, so wurde dieses Ergebnis nur von 11% der *Placebo*gruppe und von 38% der 10-mg-Sibutramin-Gruppe erreicht.<sup>9,10</sup>

Andere, kleinere Studien mit einer Studiendauer von 8 bis 24 Wochen bestätigten diese Resultate im wesentlichen.

Zwei Doppelblindstudien dauerten *ein ganzes Jahr*. In der grössten dieser Studien erhielten insgesamt 485 Personen (80% Frauen)

entweder 10 oder 15 mg Sibutramin täglich bzw. *Placebo*. Etwas mehr als die Hälfte (256 Personen) verblieben bis zum Ende in der Studie. Diese nahmen innerhalb eines Jahres durchschnittlich unter *Placebo* 1,8 kg, unter täglich 10 mg Sibutramin 4,8 kg und unter täglich 15 mg Sibutramin 6,1 kg ab. Die Gewichtsreduktion erreichte nach sechs Monaten das Maximum und nahm dann wieder etwas ab. Berücksichtigt man *alle* Personen, die in die Studie aufgenommen wurden, so erreichten in der *Placebo*gruppe etwa 20%, in der 10-mg-Sibutramin-Gruppe 37% eine Gewichtsabnahme von mindestens 5%. In den aktiv behandelten Gruppen konnte auch eine signifikant stärkere Abnahme des Bauchumfangs festgestellt werden.<sup>9,11</sup>

Sibutramin ist auch mit *Dexfenfluramin* (Isomeride®), einem wegen möglichen Nebenwirkungen heute nicht mehr erhältlichen Appetitzügler,<sup>12</sup> verglichen worden. In einer 12 Wochen dauernden Doppelblindstudie mit 226 Teilnehmerinnen und Teilnehmern ergab Sibutramin (10 mg/Tag) eine Gewichtsabnahme von 4,5 kg und war damit ähnlich wirksam wie *Dexfenfluramin* in einer Dosis von 2mal 15 mg/Tag.<sup>13</sup>

Mehrere kleinere Doppelblindstudien dienten dem Vergleich von Sibutramin mit *Placebo* bei Personen mit *Begleiterkrankungen* (Diabetes, Hypertonie, Hyperlipidämie). In einer dieser Studien wurden 91 übergewichtige Diabeteskranke während 12 Wochen mit Sibutramin (15 mg/Tag) oder *Placebo* behandelt. Es ergab sich eine signifikante gewichtsreduzierende Wirkung von Sibutramin. Der Gewichtsverlust von 2,4 kg ist allerdings geringer als derjenige, der bei Übergewichtigen ohne Diabetes beobachtet wird.<sup>14</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Sibutramin verursacht einen dosisabhängigen Anstieg von *Blutdruck und Herzfrequenz*. Gemäss der offiziellen amerikanischen Produkteinformation führen übliche Sibutramindosen bei 15 bis 20% der Behandelten zu einem Anstieg des diastolischen Blutdrucks um 10 mm Hg (*Placebo*: 7% der Behandelten). Bei 16 bis 28% der mit Sibutramin Behandelten steigt die Herzfrequenz um mindestens 10 Schläge pro Minute an (*Placebo*: 12%). *Im Durchschnitt* beträgt der Blutdruckanstieg unter Sibutramin (im Vergleich zu *Placebo*) 1 bis 2 mm Hg und der Pulsanstieg etwa 4 Schläge pro Minute. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Sibutramin sind Kopfschmerzen (30% der Behandelten), trockene Mundschleimhaut (17%), Appetitlosigkeit (13%), Verstopfung (12%) und Schlafstörungen (11%). Im Vergleich mit *Dexfenfluramin* ergab sich ein ähnliches Nebenwirkungsprofil, einzig die Zunahme der Herzfrequenz war signifikant häufiger unter Sibutramin. Gemäss einer echokardiographischen Untersuchung sollen unter Sibutramin keine Herzklappenfehler auftreten. Auch sind bisher keine Fälle von pulmonaler Hypertonie bekannt geworden. Obwohl auch keine Hinweise auf Suchtgefahr vorliegen, gehört das Medikament in den USA zu den «kontrollierten Substanzen» (Schedule IV).

### Interaktionen

Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Medikamenten, die die serotoninerge Transmission beeinflussen, könnte zu einem gefährlichen *Serotonin-Syndrom* (mit Erregung, Verwirrung, Bewegungsstörungen, Fieber u.a.) führen. Sibutramin sollte deshalb nicht mit MAO-Hemmern, Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, Triptanen wie Sumatriptan (Imigran®), Ergotderivaten, verschiedenen Opioiden wie Pentazocin (Fortalgesic®), Dextromethorphan (Bexin® u.a.) und Lithiumsalzen zusammen eingenommen werden.

Medikamente, welche wie z.B. Erythromycin das Zytochrom CYP3A4 hemmen, können zu einem Anstieg der Sibutramin-Plasmaspiegel führen; die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist unbestimmt.

#### Verabreichung, Dosierung, Kosten

Sibutramin (Reductil®) ist als Kapseln zu 10 und zu 15 mg erhältlich; es ist nicht kassenzulässig. Die Herstellerfirma empfiehlt, mit einer Dosis von 10 mg täglich zu beginnen und bei ungenügender Wirkung nach vier Wochen auf 15 mg/Tag zu steigern. Eine regelmässige Kontrolle von Puls und Blutdruck ist notwendig. Als Kontraindikationen gelten Essstörungen wie Bulimie oder Anorexie, Neigung zu Missbrauch von Arznei- oder Suchtmitteln, ungenügend kontrollierte Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Arrhythmien, zerebrovaskuläre Störungen, fortgeschrittene Leber- oder Niereninsuffizienz. Auch Kinder sowie schwangere und stillende Frauen sollten kein Sibutramin einnehmen. Arzneimittelinteraktionen: siehe oben! Die übliche 10-mg-Tagesdosis kostet 138 Franken pro Monat, also fast dreimal soviel wie Phentermin (Adipex® u.a., 15 mg/Tag), das schon für weniger als 50 Franken monatlich erhältlich ist.

#### Kommentar

*Ob es sinnvoll ist, bei der Behandlung des Übergewichts Pharmaka beizuziehen, lässt sich eigentlich nicht am «Gewichtserfolg» einer Substanz abschätzen. Von Belang ist nur, wie sich ein Medikament langfristig auf die Gesundheit der behandelten Individuen auswirkt. Mit anderen Worten: wir müssten über Daten verfügen, die eine vorteilhafte Wirkung der medikamentösen Therapie auf klinisch relevante Endpunkte (Herzkrankheiten, Diabetes, Tod) zeigen. Alles andere ist belanglos oder bestenfalls ephemere Kosmetik.*

*Nun sind aber natürlich weder für Orlistat noch für Sibutramin Daten zu den langfristigen Auswirkungen vorhanden und es wird wahrscheinlich noch einige Zeit vergehen, bis schliesslich entsprechende aussagekräftige Studien vorliegen. Könnte es dennoch Gründe geben, in Einzelfällen einmal das eine oder andere Medikament zu verschreiben?*

*Orlistat sollte grundsätzlich das Potential besitzen, mittels positiver Auswirkungen auf Lipid- und Kohlehydratstoffwechsel zu vorteilhaften Veränderungen und entsprechend verbesserter vitaler Prognose zu führen. Leider ist seine Wirkung in der heute empfohlenen Dosierung verhältnismässig bescheiden und zwar nicht nur im Hinblick auf das Gewicht, sondern auch auf die Surrogatmarker klinisch bedeutsamer Erkrankungen. So kommen gleich auch Zweifel auf: Wenn sich nun zum Beispiel das kleine Orlistat-bedingte Vitamin-E-Defizit langfristig doch ungünstig auswirken sollte und damit eine vorteilhafte Lipidwirkung im kardiovaskulären Bereich ins Gegenteil verkehren würde? Im übrigen ist auch die Frage nach einer möglichen kanzerogenen Wirkung nicht endgültig gelöst – andernfalls wäre ja keine zusätzliche Mammographiestudie notwendig. Es muss hier auch angemerkt werden, dass sich das mit Orlistat erreichte Zweijahresresultat grundsätzlich auch mit einer einigermassen konsequenten Diät erreichen lässt. Wie die Studien gezeigt haben, genügt andererseits Orlistat allein langfristig nicht, eine einmal erreichte Gewichtsabnahme zu halten.*

*Trotz all diesen Vorbehalten scheint mir Orlistat mit geringeren Risiken behaftet als die verschiedenen Appetitzügler, die uns bis anhin zur Verfügung standen. Ein zeitlich beschränkter Einsatz von Orlistat lässt sich wahrscheinlich – nach reiflicher Risikoabwägung – in einzelnen Fällen verantworten.*

*Anders sieht die Situation bei Sibutramin aus. Hier geht es um ein Medikament, das keineswegs selten zu einem klinisch bedeutsamen Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck führen kann. Vor rund einem Jahr war im amerikanischen Medical Letter dazu folgendes zu lesen: «Medical Letter consultants advise against using the drug.»<sup>15</sup> Diesem Satz ist nichts beizufügen.*

#### Literatur

- 1 McNeely W, Benfield P. Drugs 1998; 56: 241-9
- 2 Zhi J et al. J Clin Pharmacol 1999; 39: 41-6
- 3 EPAR Xenical:  
<http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/EPAR/106698en.pdf>
- 4 Van Gaal LF et al. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 125-32
- 5 Sjöström L et al. Lancet 1998; 352: 167-73
- 6 Davidson MH et al. JAMA 1999; 281: 235-42
- 7 Hollander PA et al. Diabetes Care 1998; 21: 1288-94
- 8 McNeely W, Goa KL. Drugs 1998; 56: 1093-1124
- 9 FDA Document: <http://www.fda.gov/cder/foi/nda/index97.htm>
- 10 Bray GA et al. Int J Obes 1994; 18 (Suppl 2): 60
- 11 Lean MEJ. Int J Obes 1997; 21 (Suppl 1): S30
- 12 Gysling E. pharma-kritik 1997; 19: 14
- 13 Drouin P et al. Int J Obes 1995; 19 (Suppl. 2): 144
- 14 Griffith J et al. Int J Obes 1995; 19 (Suppl 2): 41
- 15 Anon. Med Lett Drug Ther 1998; 40: 32

---

#### Korrigendum

Im ceterum censeo der Nummer 6 (pharma-kritik 1998; 20: 23-4) findet sich ein sinnstörender Fehler. Im ersten Abschnitt unter der Tabelle (Seite 24) wird Digoxin mit den ACE-Hemmern verglichen. Auf der 14./15. Zeile muss es richtig heissen:

Zudem ist eine Behandlung mit **ACE-Hemmern** eindeutig mit weniger Risiken verbunden (2 Punkte für die ACE-Hemmer).

Ich bitte Sie um Korrektur.

E.G.

*Diese Nummer wurde am 27. Februar 1999 redaktionell abgeschlossen.*

---

## pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionsassistentz: Thomas Koch, Katharina Spanaus, Thomas Weissenbach  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler  
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil  
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: [infomed@infomed.org](mailto:infomed@infomed.org)  
© 1999 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.