

## Schwerpunkt: Neue Wege in der Adipositastherapie

Innere Medizin 2025 · 66:475–484  
<https://doi.org/10.1007/s00108-025-01897-2>  
Angenommen: 31. März 2025  
Online publiziert: 25. April 2025  
© The Author(s), under exclusive licence to  
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
Springer Nature 2025

**Redaktion**  
Dagmar Führer, Essen  
Martin Reincke, München



# Medikamentöse Adipositastherapie in Deutschland

Matthias Blüher<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Helmholtz-Institut für Metabolismus-, Adipositas- und Gefäßforschung (HI-MAG), Helmholtz Zentrum München an der Universität Leipzig und dem Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie und Rheumatologie, Bereich Endokrinologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

## In diesem Beitrag

- **Indikation**
- **In Deutschland zugelassene Wirkstoffe**  
Orlistat • Naltrexon-Bupropion • „Glucagon-like peptide-1“-Rezeptor-Agonisten • Tirzepatid • Setmelanotid
- **Resümee und Ausblick**

## Zusammenfassung

Die medikamentöse Therapie ist Bestandteil eines umfassenden, leitliniengerechten Behandlungskonzepts für Menschen mit Adipositas. Grundlage der Adipositastherapie ist zunächst eine konservative multimodale Basistherapie, bestehend aus energiereduzierter Ernährung, Erhöhung der körperlichen Aktivität und Verhaltensänderungen. Wenn mit diesen Maßnahmen individuelle Therapieziele nicht erreicht werden, können Medikamente die Basistherapie unterstützen. Konzeptionell soll mit Medikamenten nicht nur eine Gewichtsreduktion und -stabilisierung des reduzierten Gewichts erreicht, sondern die chronische Multisystemerkrankung Adipositas langfristig besser behandelt werden. Die in den letzten Jahren eingeführten inkretinbasierten Pharmakotherapien Liraglutid, Semaglutid und Tirzepatid haben neben ausgeprägten gewichtsreduzierenden auch günstige kardiometabolische Effekte. Dazu zählen Verbesserungen in Adipositasbegleiterkrankungen wie Typ-2-Diabetes, Hypertonie, Fettlebererkrankungen, dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, kardiovaskulären Risikofaktoren, der chronischen Nierenerkrankung und anderen. Demgegenüber stehen meist milde bis moderate gastrointestinale Nebenwirkungen dieser Substanzen. Mit der Markteinführung von Setmelanotid steht erstmals eine Substanz zur Behandlung von seltenen, monogenetischen Adipositasformen zur Verfügung. Zusätzlich befinden sich zahlreiche inkretinbasierte Wirkstoffe und neue Substanzklassen in fortgeschrittenen Phasen der klinischen Entwicklung. Aufgrund ihres günstigen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils, aber auch im Hinblick auf die positiven kardiometabolischen Effekte haben die neuen Medikamente das Potenzial, den Stellenwert der Adipositaspharmakotherapie in Deutschland deutlich zu erhöhen.

## Schlüsselwörter

Orlistat · Liraglutid · Semaglutid · Tirzepatid · Deutschland



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Adipositas ist eine chronisch-fortschreitende Krankheit, die aufgrund ihrer hohen Prävalenz sowie zahlreicher Folge- und Begleiterkrankungen eine enorme Herausforderung für Betroffene, Behandler und Gesundheitssysteme darstellt. Als Multisystemerkrankung erfordert Adipositas langfristige und multimodale Therapiekonzepte, die nicht nur auf Gewichtsreduktion oder -stabilisierung abzielen, sondern den Gesundheitszustand und die Lebensqualität von

Menschen mit Adipositas nachhaltig verbessern sollen.

## Hintergrund

Um die oben genannten Ziele zu erreichen, wird zunächst eine konservative Basistherapie, bestehend aus energiereduzierter Ernährung, Erhöhung der körperlichen Aktivität und Verhaltensänderungen, empfohlen [1]. Wenn mit diesen Maßnahmen patientenspezifische

## Schwerpunkt: Neue Wege in der Adipositastherapie

Therapieziele nicht erreicht werden, erfolgt eine stufenweise eskalierende Therapie, die kurzzeitige niedrigkalorische Kostformen, Pharmakotherapie und die Adipositaschirurgie einschließen. Die zu erwartende mittlere Gewichtsreduktion und das Nutzen-Risiko-Profil unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Therapiesäulen der Adipositas erheblich. Zwischen der konservativen Basistherapie und der chirurgischen Therapie besteht eine große Lücke im gewichtsreduzierenden Potenzial, die in der Vergangenheit durch Medikamente nicht geschlossen werden konnte [2].

In Deutschland wurden Medikamente zur Gewichtsreduktion lange Zeit selten verschrieben, weil die gewichtsreduzierenden Effekte der früher verfügbaren Medikamente nur moderat waren, und weil diese Medikamente prinzipiell nicht erstatungsfähig verordnet werden können [3]. Dazu kommt, dass einige früher zugelassene Medikamente zur Gewichtsreduktion wie Sibutramin oder Rimonabant aufgrund von Sicherheitsbedenken vom Markt genommen wurden [2, 3]. Insgesamt haben diese Aspekte dazu geführt, dass die Pharmakotherapie der Adipositas in Deutschland – anders als beispielsweise in den USA oder der Schweiz – bisher nur eine untergeordnete Rolle gespielt hat.

### » Moderne inkretinbasierte Therapien können Begleiterkrankungen der Adipositas z. T. verhindern

Dies könnte sich in Zukunft ändern. Die primären Endpunktdata der SELECT(Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity)-Studie haben eine statistisch signifikante kardiovaskuläre Überlegenheit von Semaglutid, 2,4 mg, für Menschen mit Adipositas (ohne Diabetes) gegenüber der konservativen Basistherapie belegt [4]. Damit zeigte sich, dass eine (medikamentöse) Therapie der Adipositas nicht nur Gewichtsreduktion, sondern kardiometabolischen Nutzen bewirken kann. Mit den modernen inkretinbasierten Therapien (Liraglutid, Semaglutid und Tirzepatid) können Begleiterkrankungen der Adipositas wie Typ-2-Diabetes (T2D), Fettlebererkrankungen, Schlafapnoe und

andere zunehmend besser behandelt oder z. T. sogar verhindert werden [5].

Die Datenlage zu pleiotropen, z. T. gewichtsunabhängigen, günstigen Effekten der zugelassenen inkretinbasierten Therapien wird immer besser, das Nebenwirkungsspektrum der Substanzen gibt bisher keinen Anlass zur Besorgnis und, die Entwicklung neuer Medikamente zur Gewichtsreduktion schreitet rasch voran [3]. Dazu kommt, dass medikamentöse Therapien der Adipositas skalierbar sind, um dem wachsenden Bedarf durch die zunehmende Prävalenz der Erkrankung [6] gerecht zu werden.

### Indikation

Die medikamentöse Therapie der Adipositas bei Erwachsenen ist ab einem Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  oder bei Personen mit Übergewicht (BMI  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ; für Orlistat: BMI  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) und assoziierten Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen wie z. B. T2D oder arterielle Hypertonie indiziert [1]. Die Definition und daraus abgeleitete Therapieentscheidung auf der Basis des BMI allein steht in der Kritik. Vor Kurzem hat eine Lancet-Kommission zur Definition von Adipositas neue diagnostische Kriterien vorgeschlagen; diese gehen über den BMI hinaus und berücksichtigen Parameter der Fettmasse und Fettgewebeverteilung sowie den Gesundheitszustand [7]. Die Kommission schlägt vor, eine „klinische Adipositas“ pragmatisch von einer „präklinischen Adipositas“ zu unterscheiden, und zwar auf der Grundlage des Vorliegens objektiver klinischer Manifestationen einer veränderten Organfunktion oder von Beeinträchtigungen bei alltäglichen Aktivitäten [7].

Nach der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG) kann die Therapie der Adipositas medikamentös unterstützt werden, wenn individuelle Therapieziele einer klinisch signifikanten und nachhaltigen Gewichtsreduktion mithilfe von Ernährungs-, Bewegungs- oder Verhaltensinterventionen nicht erreicht oder aufrechterhalten werden können [1]. Therapieziele können die Gewichtsreduktion, aber auch der Erhalt einer erzielten Gewichtsabnahme sein [1]. Da die klinischen Phase-III-Studien zum medikamentösen Adipositas-

Management eine multimodale, kontinuierliche Basistherapie als festen Bestandteil des Studiendesigns haben, kann der pharmakologische Therapieeffekt des Medikaments allein nur schwer beurteilt werden [8]. Darauf begründet sich auch die aktuelle Leitlinienempfehlung, Medikamente im Rahmen eines eskalierenden Stufenschemas und bei ausgeschöpfter nichtmedikamentöser Therapie adjuvant einzusetzen [1].

### In Deutschland zugelassene Wirkstoffe

In Deutschland sind aktuell folgende Wirkstoffe zur medikamentösen Therapie der Adipositas zugelassen (☞ Tab. 1):

- Orlistat,
- Fixdosiskombination aus Bupropion und Naltrexon (NB),
- Liraglutid,
- Semaglutid,
- Tirzepatid.

Im Rahmen der Zulassung bestehen für diese Medikamente keine Beschränkungen hinsichtlich der Therapiedauer [1]. Erwähnenswert ist, dass NB seit 2021 in Deutschland nicht mehr vertrieben wird.

### Orlistat

Bei Erwachsenen kann Orlistat ab einem BMI  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  mit vorhandenen Adipositasbegleiterkrankungen und Risikofaktoren verschrieben werden. Die Einnahme erfolgt ein- bis 3-mal täglich oral als Kapsel zu den Mahlzeiten in einer Dosierung von 60–120 mg. Die Substanz wurde 1998 von der European Medicines Agency (EMA) und 1999 von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen [8].

**Wirkmechanismus.** Orlistat ist ein Hemmstoff der gastrointestinalen und pankreatischen Lipasen und reduziert etwa 30 % der Energieaufnahme aus Fett [9]. Die gewichtsreduzierenden Effekte erklären sich über den Kalorienverlust durch Fettausscheidung mit dem Stuhl.

**Wirksamkeit.** Der durch Orlistat in klinischen Studien erzielte Gewichtsverlust von 2–4 % im Vergleich zu Placebo ist moderat [10]. In der Studie Xenical in the Prevention

**Tab. 1** Aktuell in Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur medikamentösen Therapie der Adipositas

Wirkstoff, Maximaldosis, Applikationsweg	EMA-Zulassung	Wirkmechanismen	Mittlerer Gewichtsverlust (Phase-III-Studien)	Häufigste Nebenwirkungen	Wesentliche Kontraindikationen
Orlistat 1-3-mal 120 mg täglich, oral	1998	Hemmung gastrointestinaler Lipasen	2-4 % [10, 11]	<i>Gastrointestinal</i> : Flatulenz, Steatorrhö, Stuhldrang, Stuhlinkontinenz <i>ZNS/Psyche</i> : Zephalgien, Beklemmungen	Malabsorptionssyndrom, Cholesterose, Schwangerschaft, Stillzeit Behandlung mit Warfarin, oralen Antikoagulanzien, Ciclosporin
Naltrexon-Bupropion 2-mal 16 mg/180 mg täglich, oral				<i>Gastrointestinal</i> : Übelkeit, Erbrechen, Diarröhö, Obstipation, abdominale Schmerzen <i>ZNS/Psyche</i> : Zephalgien, Schwindel	
Liraglutid 3 mg täglich, s.c.	2015	GLP-1-Rezeptor-Agonismus	5-8 % [17-19]	<i>Gastrointestinal</i> : Übelkeit, Erbrechen, Diarröhö, Obstipation, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, selten: Pankreatitis, Gallensteine <i>ZNS/Psyche</i> : Zephalgien, Müdigkeit	Terminale Niereninsuffizienz, schwere Leberfunktionsstörung, medulläres Schilddrüsenkarzinom, MEN Typ 2, Schwangerschaft, Stillzeit
Semaglutid 2,4 mg wöchentlich, s.c.	2021	GLP-1-Rezeptor-Agonismus	16 % [21]	<i>Gastrointestinal</i> : Übelkeit, Erbrechen, Diarröhö, Obstipation, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, selten: Pankreatitis	Medulläres Schilddrüsenkarzinom, MEN Typ 2, Schwangerschaft, Stillzeit
Tirzepatid 15 mg wöchentlich, s.c.	2024	GLP-1-Rezeptor- und GIP-Rezeptor-Agonismus	22,5 % [26]	<i>Gastrointestinal</i> : Übelkeit, Erbrechen, Diarröhö, Obstipation, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, selten: Pankreatitis	Medulläres Schilddrüsenkarzinom, MEN Typ 2, Schwangerschaft, Stillzeit
Setmelanotid 3 mg täglich, s.c.	2021	Melanocortin-4-Rezeptor-Agonismus	BBS: 5 %, LEPR-M: 13 %, POMC-D: 26 % [34, 35]	<i>Gastrointestinal</i> : Übelkeit, Erbrechen, Diarröhö, Obstipation, abdominale Schmerzen <i>ZNS/Psyche</i> : Zephalgien <i>Haut</i> : Hyperpigmentation, Reaktion an der Injektionsstelle <i>Urogenital (Männer)</i> : spontane, schmerzhafte Erektionen	Terminale Niereninsuffizienz, schwere Leberfunktionsstörung, Melanom, Schwangerschaft, Stillzeit

BBS Bardet-Biedl-Syndrom, EMA European Medicines Agency, GIP glucoseabhängiges insulinotropes Polypeptid, GLP-1 „glucagon-like peptide-1“ (Glukagon-ähnliches Peptid-1), LEPR-M Leptinrezeptormangel, MEN multiple endokrine Neoplasie, POMC-D Proopiomelanocortinfizienz, ZNS Zentralnervensystem

of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) führte Orlistat (3-mal 120 mg) im Vergleich zu Placebo zu einem signifikant stärkeren Gewichtsverlust nach einem Jahr (10,6 kg vs. 6,2 kg) und nach 4 Jahren Therapie (5,8 kg vs. 3,0 kg; [11]). Die XENDOS-Studie zeigte, dass sich das T2D-Risiko unter Orlistatanwendung nach 4 Jahren in der orlistatbehandelten Gruppe um 37,3 % im Vergleich zu Placebo reduziert hatte [11]. In einer Metaanalyse von klinischen Studien mit Orlistat fanden sich zudem Verbesserungen im Lipidstoffwechsel, beim Blutdruck und bei Parametern der Fettlebererkrankungen [12].

**Nebenwirkungen.** Orlistat führt unabhängig von der Behandlungsdauer zu überwiegend milden bis moderaten gastrointestinale Nebenwirkungen wie

Fettstühlen, Diarrhöen, Blähungen, sowie Bauchschmerzen und Dyspepsie [12]. Weitere, seltene gastrointestinale Nebenwirkungen sind eine Cholelithiasis und das Auftreten einer Pankreatitis oder einer Hepatitis [12].

### Naltrexon-Bupropion

Die Fixkombination von Naltrexon und Bupropion wurde erstmals 2014 von der FDA in den USA und 2015 in Europa durch die EMA in der Indikation Adipositas zugelassen [13]. In Deutschland wird das Medikament seit 2021 nicht mehr vermarktet. Naltrexon-Bupropion 32 mg/360 mg ist indiziert als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Diät und gesteigerten körperlicher Aktivität für die Kontrolle des Gewichts bei erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit ei-

nem anfänglichen Body-Mass-Index (BMI) von:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  oder
- $\geq 27$  bis  $< 30 \text{ kg/m}^2$  bei mindestens einer gewichtsbezogenen Begleiterkrankung.

**Anwendung.** Naltrexon-Bupropion wird oral als Retardtablette verabreicht, wobei 1 Tbl. 8 mg Naltrexonhydrochlorid (entsprechend 7,2 mg Naltrexon) und 90 mg Bupropionhydrochlorid (entsprechend 78 mg Bupropion) enthält. Die Behandlung mit NB sollte nach 16 Wochen abgesetzt werden, wenn Patienten zu diesem Zeitpunkt ihr Ausgangsgewicht nicht um mindestens 5 % reduzieren konnten. Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis über einen Zeitraum von 4 Wochen bis zur höchsten empfohlenen Tagesdosis von

## Schwerpunkt: Neue Wege in der Adipositastherapie

2 Tbl. 2-mal täglich für eine Gesamtdosis von 32 mg Naltrexonhydrochlorid und 360 mg Bupropionhydrochlorid gesteigert werden [13].

**Wirkmechanismen.** Naltrexon ist ein  $\mu$ -Opioidrezeptor-Antagonist und Bupropion ein schwacher Inhibitor der neuronalen Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme. Zusammen tragen sie über die Wirkung auf den Nucleus arcuatus des Hypothalamus und das mesolimbische dopaminerige Belohnungssystem zu einer Verringerung der Nahrungsaufnahme bei [13]. Das Medikament mit der Fixkombination NB hat eine verlängerte Wirkstofffreisetzung.

**Wirksamkeit.** Die Wirkungen von NB auf Gewichtsabnahme, Tailenumfang, Gewichtsstabilisierung, Körperzusammensetzung und kardiometabolische Risikoparameter wurde in 4 doppelblind, placebokontrollierten Phase-III-Studien bei 4536 Probanden in einem BMI-Bereich zwischen 27 und  $45 \text{ kg/m}^2$  über jeweils 56 Wochen untersucht [13]. In die COR-I-Studie waren 1742 Probanden eingeschlossen; diese erreichten eine durchschnittliche prozentuale Gewichtsabnahme von 6,1% unter NB-Anwendung (32 mg/360 mg) im Vergleich zu 1,3% unter Placebo [14]. Eine stärkere Gewichtsabnahme wurde bei den Probanden, die über 56 Wochen nach Protokoll mit NB behandelt wurden, beobachtet (8,1% im Vergleich zu Placebo 1,8%; [14]).

Unter NB-Anwendung wurden jeweils stärkere Effekte als unter Placebogabe im Hinblick auf eine Reduktion des Tailenumfangs, eine Verbesserung des Glucosestoffwechsels mit Senkung des Nüchterninsulinspiegels sowie eine Verbesserung des Lipidstoffwechsels mit Senkung der Triglyceridkonzentrationen und des Low-Density-Lipoproteins(LDL)-Cholesterin-Werts beobachtet [13].

**Nebenwirkungen.** Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen (Inzidenz in den COR-Studien in Prozent) der NB-Therapie gehören Übelkeit (32,5%), Kopfschmerzen (17,6%) und Erbrechen (10,7%; [13, 14]). Weitere Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit über 4% auftraten waren: Obstipation (19,2%), Schwindel (9,9%), Schlaf-

losigkeit (9,2%), Mundtrockenheit (8,1%), Durchfall (7,1%), Angstzustände (4,2%), Gesichtsrötung (4,2%), Müdigkeit (4%) und Tremor (4%; [13, 14]). Die Nebenwirkungen treten zu Beginn der Behandlung während der Titrationsphase auf und führten nicht zu gehäuften Studienabbrüchen [13, 14]. In Anbetracht der antidepressiven Komponente von NB konnte im Hinblick auf depressive und Angstsymptome kein Unterschied zwischen NB und Placebo festgestellt werden [14].

**Kontraindikationen.** Naltrexon-Bupropion ist kontraindiziert bei Menschen, die an Krampfanfällen leiden oder in der Vergangenheit an Krampfanfällen gelitten haben. Naltrexon-Bupropion darf nicht angewendet werden bei Patienten, die eine dauerhafte Opiattherapie erhalten [13]. Bei Patienten, bei denen zeitweilig eine Opiatbehandlung erforderlich ist, sollte die Behandlung mit NB vorübergehend abgesetzt werden. Eine NB-Gabe ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten mit einer aktuellen oder früheren Diagnose einer Bulimie oder Anorexie, bei Menschen mit chronischer Abhängigkeit von Opioiden, Opiatagonisten, im akuten Opiatentzug sowie bei Patienten, die gleichzeitig Monoaminoxydase(MAO)-Hemmer erhalten [13].

### „Glucagon-like peptide-1“-Rezeptor-Agonisten

Das „glucagon-like peptide-1“ (Glukagonähnliche Peptid-1, GLP-1) wird von enteroendokrinen L-Zellen des unteren Gastrointestinaltrakts gebildet und nach der Nahrungsaufnahme in den Blutkreislauf sezerniert [15]. Die primäre physiologische Funktion von GLP-1 besteht darin, die Insulinsekretion im Pankreas in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel zu stimulieren und gleichzeitig die Glukagonsekretion zu inhibieren. Zudem verzögert GLP-1 die Magenentleerung und wirkt antiinflammatorisch [15].

### » Glucagon-like peptide-1 stimuliert die Insulinsekretion und reduziert den Appetit

Neben diesen Eigenschaften im Glucosestoffwechsel hat GLP-1 kardio- und neuroprotektive Effekte, wirkt hemmend auf das

Belohnungssystem im Hypothalamus und senkt das Körpergewicht durch die zentralnervöse Hemmung der Nahrungsaufnahme. Aufgrund dieser physiologischen Wirkungen wurden GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Therapie der Adipositas und des T2D in den letzten Jahren entwickelt und kontinuierlich optimiert [3, 15].

### Liraglutid

**Wirkmechanismus und Anwendung.** Liraglutid ist ein GLP-1-Rezeptor-Agonist, der hinsichtlich der gewichtsreduzierenden Wirkung das Sättigungsgefühl verstärkt, Appetit und Hungergefühl reduziert und die Magenentleerung verzögert. Die Anwendung erfolgt einmal täglich als s.c.-Injektion nach einem Dosistitrationsschema bis zur maximalen täglichen Dosierung von 3 mg [8]. Die Zulassung von Liraglutid, 3 mg täglich, erfolgte im Dezember 2014 durch die FDA und im März 2015 durch die EMA zunächst zur Behandlung von Adipositas bei Erwachsenen sowie später auch bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem alters- und geschlechtsabhängigen  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  [8].

**Wirksamkeit.** Liraglutid, 3 mg, wurde für die Indikation Adipositas in dem umfangreichen Phase-III-Studien-Programm Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence (SCALE) an 3731 Studienteilnehmern über 56 Wochen untersucht [16]. Im Mittel konnten die Studienteilnehmer nach 56 Wochen mit Liraglutid im Vergleich zu Placebo einen signifikanten Gewichtsverlust von  $8,4 \pm 7,3 \text{ kg}$  vs.  $2,8 \pm 6,5 \text{ kg}$  erreichen, wobei ein Drittel der Probanden in der Liraglutidgruppe über 10% vom Ausgangsgewicht abgenommen hat [16]. In der Dreijahresverlängerungsstudie zeigte sich eine mittlere Gewichtsabnahme von  $-6,1\%$  in der Liraglutid- ( $n=714$ ) und von  $-1,9\%$  ( $n=412$ ) in der Placebogruppe [17]. In einer 56-wöchigen Liraglutidbehandlung im Rahmen einer doppelt verblindeten, randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie bei 251 Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis  $< 18$  Jahren ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) erzielte Liraglutid eine absolute Gewichtsabnahme von 4,5 kg sowie eine relative Gewichtsabnahme von 5% im Vergleich zu Placebo [18].

**Nebenwirkungen.** Unter der Verwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Liraglutid treten insbesondere während der Titrationsphase gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Durchfall und abdominelle Beschwerden auf; diese sind mild bis moderat in der Qualität. Zu weiteren häufigen unerwünschten Wirkungen gehören Reaktionen an der Injektionsstelle und Kopfschmerzen, die jedoch in Studien nicht zum Therapieabbruch geführt haben [16]. Seltener kommt es zur Entstehung von Gallensteinen, was wahrscheinlich auf den Gewichtsverlust zurückzuführen ist. Obwohl das Risiko für eine akute Pankreatitis durch Choledocholithiasis oder eine andere Genese sehr niedrig ist [16], sollte darüber als potenzielle Nebenwirkung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten aufgeklärt werden.

**Kontraindikationen.** Liraglutid und andere inkretinbasierte Therapien sollten nicht eingesetzt werden bei Menschen, die ein medulläres Schilddrüsenkarzinom in der Eigen- oder Familienanamnese oder eine multiple endokrine Neoplasie (MEN) Typ 2 haben.

### Semaglutid

Mit der Einführung von Semaglutid steht eine mehr als doppelt so effektive pharmakologische Therapie der Adipositas im Vergleich zu allen bisherigen Pharmakotherapien zu Verfügung. Im Direktvergleich zwischen Semaglutid, 2,4 mg wöchentlich, und Liraglutid, 3,0 mg täglich, zeigte sich im Rahmen des *Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity 8 (STEP 8) Randomized Clinical Trial* [19], dass Semaglutid das Körpergewicht im Durchschnitt um 15,8 % und Liraglutid um 6,4 % nach 68 Wochen reduzieren konnte [19]. Beide Therapiegruppen erhielten parallel eine konservative Basistherapie.

**Wirkmechanismus und Anwendung.** Semaglutid ist ein GLP-1-Rezeptor-Agonist; der Wirkmechanismus entspricht den für Liraglutid beschriebenen Wirkprinzipien. Die Anwendung von Semaglutid erfolgt einmal/Woche als s.c.-Injektion nach einem Dosistitrationsschema bis zur maximalen Dosierung von 2,4 mg [8]. Die Zulassung von Semaglutid erfolgte von

FDA und EMA 2021 für die Indikation Adipositas bei Erwachsenen und 2023 auch bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren [8].

**Wirksamkeit.** Die Wirksamkeit von Semaglutid (2,4 mg einmal/Woche) wurde in der Indikation Adipositas im Studienprogramm *Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity* (STEP) untersucht [20]. In der STEP-1-Studie fand sich nach 68 Wochen Semaglutidtherapie im Vergleich zu Placebo ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 14,8 % gegenüber 2,4 % [21]. In der STEP-1-Verlängerungsstudie kam es bei Probanden, die mit Semaglutid behandelt wurden, zu einer relativ schnellen Wiederzunahme des reduzierten Gewichts nach Absetzen der Therapie [22]. Dies spricht dafür, dass eine dauerhafte Pharmakotherapie der Adipositas zum Erreichen, v.a. aber zum Erhalt der Gewichtsreduktionsziele empfohlen werden sollte. Erwähnenswert ist, dass das Ausmaß der Gewichtsreduktion durch medikamentöse Adipositastherapien bei Patienten mit T2D geringer ist als bei Menschen mit Adipositas ohne ausgeprägte kardiometabolische Begleiterkrankungen. Beispielsweise zeigen Daten der STEP-2-Studie, dass unter der Anwendung von Semaglutid, 2,4 mg, nach 68 Wochen bei Patienten mit Adipositas und T2D die Reduktion des Körpergewichts 9,6 % betrug, während Probanden ohne T2D in der STEP-1-Studie einen Gewichtsverlust von 14,8 % unter Semaglutid 2,4 mg verzeichneten [23].

» Zum Erhalt der Gewichtsreduktionsziele sollte Semaglutid dauerhaft angewendet werden

Ausschlaggebend für die Zulassung von Semaglutid zur Adipositastherapie im Kindes- und Jugendalter war die STEP-TEENS-Studie [24], eine 56-wöchige, doppelt verblindete, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, die den Effekt von Semaglutid (2,4 mg einmal/Woche) gegenüber Placebo bei Kindern im Alter von 12 bis <18 Jahren ( $\geq 85$  Perzentile und mindestens eine Komorbidität oder ein  $BMI \geq 95$  Perzentile) untersuchte. Nach 68 Wochen war eine mittlere Reduktion des BMI von 16,1 % unter Semaglutid- ge-

genüber 0,6 % unter Placeboanwendung zu verzeichnen [24]. In der Semaglutidgruppe konnten rund 73 % der Kinder und Jugendlichen einen Gewichtsverlust > 5 % des Körpergewichts erzielen, im Vergleich zu 18 % in der Placebogruppe [24].

**Nebenwirkungen und Kontraindikation.** Die Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Semaglutid entsprechen denen von Liraglutid (► Tab. 1).

### Effekte über die Gewichtsreduktion hinaus

Sowohl Liraglutid als auch Semaglutid erzielten in den Studienprogrammen für Menschen mit Adipositas (SCALE und STEP) deutliche Verbesserungen kardiometabolischer Risikofaktoren [2, 3, 16, 20]. Dazu zählen signifikante Verbesserungen in Parametern des Glucose- ( $HbA_{1c}$ -Wert, Nüchtern-Plasma-Glucose-Konzentration) und Lipidstoffwechsels sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Ferner gehören hierzu eine Reduktion des Taillenumfangs, von Symptomen der Herzinsuffizienz, Parametern einer chronischen Nierenerkrankung (Semaglutid) sowie einer chronischen subklinischen Inflammation. Außerdem fanden sich reduzierte Fettgehalte der Leber und Verbesserungen von Parametern der Fettlebererkrankungen [3, 8]. In einer Metaanalyse von über 60.000 in Studien behandelten Probanden zeigte sich eine deutliche ~14 %ige Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Einsatz von GLP-1-Rezeptor-Agonisten bei Patienten mit T2D mit hohem kardiovaskulären Risiko [25].

» Die GLP-1-Rezeptor-Agonisten wirken sich positiv auf kardiometabolische Risikofaktoren aus

Im Rahmen der SELECT-Studie konnte erstmals für Menschen mit Adipositas und kardiovaskulären Vorerkrankungen, aber ohne Diabetes unter der Therapie mit Semaglutid, 2,4 mg wöchentlich, eine signifikante Reduktion des primären kombinierten Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall) im Vergleich zu Placebo gezeigt werden (relative Risikoreduktion 20 %, absolute Risikoreduktion 1,5 %; [4]). Die positive

ven Effekte der Semaglutidtherapie waren nicht allein durch Gewichtsreduktion zu erklären.

### Tirzepatid

Tirzepatid ist der erste zur Therapie der Adipositas zugelassene duale, unimolekulare Rezeptorkoagonist, der an Rezeptoren des GLP-1 und des glucoseabhängigen insulinotropen Polypeptid (GIP) bindet [3, 8]. Durch den dualen Wirkansatz führt Tirzepatid zu stärkeren mittleren gewichtsreduzierenden Effekten (> 20 %) im Vergleich zu reinen GLP-1-Rezeptor-Agonisten [26]. Die starken Gewichtsreduktionseffekte blieben über 3 Jahre im Rahmen der SURPASS-1-Verlängerungsstudie erhalten [27].

#### Wirkmechanismus und Anwendung.

Tirzepatid aktiviert neben den GLP-1- auch GIP-Rezeptoren und hat gegenüber reinen GLP-1-Rezeptor-Agonisten additive Effekte auf die glucoseabhängige Insulinfreisetzung pankreatischer  $\beta$ -Zellen, die Reduktion von Appetit und Hunger sowie spezifische Effekte auf die Funktion des Fettgewebes [28]. Tirzepatid wurde für die Indikation Adipositas 2023 durch die FDA und 2024 durch die EMA zugelassen [8]. Die Anwendung von Tirzepatid erfolgt einmal/Woche als s.c.-Injektion nach einem Dosistitrationsschema in Schritten von 2,5 mg bis zur maximalen Dosierung von 15 mg.

**Wirksamkeit.** Im Rahmen des Phase-III-Studienprogramms SURPASS zu Tirzepatid für die Behandlung von Menschen mit T2D wurde die überlegene gewichtsreduzierende Wirkung von Tirzepatid deutlich [29]. Die Wirksamkeit von Tirzepatid in der Indikation Adipositas wird seit 2019 im Rahmen des Phase-III-Studien-Programms SURMOUNT untersucht [30]. In der SURMOUNT-1-Studie zeigte sich unter der höchsten wöchentlichen Dosierung von 15 mg eine Reduktion des Körpergewichts von 20,9 % nach 52 Wochen [27]. Das Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil waren unter Tirzepatidanwendung in den SURPASS- und SURMOUNT-Studien-Programmen denen der GLP-1-Rezeptor-Agonisten Liraglutid und Semaglutid vergleichbar. Tirzepatid

führt zu signifikanten Verbesserungen von Glucosestoffwechselparametern, zu einer deutlichen Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks der Konzentrationen des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride sowie zur Erhöhung des High-Density-Lipoproteins(HDL)-Cholesterin-Werts. Es reduziert Parameter der Fettlebererkrankungen und verringert Symptome eines chronischen obstruktiven Schlafapnoesyndroms [27, 31]. Bei Menschen mit Adipositas und Prädiabetes zeigte die SURMOUNT-1-Verlängerungsstudie, dass nach 3 Jahren erheblich weniger Probanden einen T2D in der Tirzepatidgruppe der Studie (1,3 %) im Vergleich zur Placebogruppe (13,3 %) entwickelten [29].

### » Der duale Wirkansatz von Tirzepatid verstärkt die gewichtsreduzierenden Effekte

Die Ergebnisse der kardiovaskulären Outcome-Studie SURMOUNT-MMO zur Wirkung von Tirzepatid auf die Verringerung der Morbidität und Mortalität bei Erwachsenen mit Adipositas und erhöhtem kardiovaskulären Risiko ohne Diabetes werden für 2027 erwartet.

**Nebenwirkungen und Kontraindikationen.** Tirzepatid hat ähnlich wie die selektiven GLP-1-Rezeptor-Agonisten v.a. gastrointestinale Nebenwirkungen [8]. Nebenwirkungen sind dosisabhängig, von milder bis moderater Intensität, treten vorrangig zu Beginn der Therapie oder im Rahmen der Dosisescalation auf, wobei Übelkeit und Diarröen in Studien am häufigsten beobachtet wurden [27]. Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen, z.B. insbesondere schwerer Hypoglykämien (bei zusätzlicher Behandlung mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen bei T2D), akuter Pankreatitis, Cholelithiasis und Cholezystitis ist bei allen Dosierungen von Tirzepatid sehr gering (< 1 %; [32]). Tirzepatid ist kontraindiziert bei Menschen, die ein medulläres Schilddrüsenkarzinom in der Eigen- oder Familienanamnese oder eine MEN Typ 2 haben. Eine Dosisanpassung von Tirzepatid ist weder bei höhergradigen Nierenfunktionsstörungen noch in Abhängigkeit von Alter, Ethnizität oder erhöhten Leberfunktionsparametern erforderlich.

### Setmelanotid

Monogene Formen der Adipositas sind sehr selten und konnten bisher nicht kausal therapiert werden. Mit Setmelanotid steht nun auch in Deutschland für bestimmte genetische Adipositasformen erstmals eine spezifische Therapie zur Verfügung (► Tab. 1).

#### Wirkmechanismus und Anwendung.

Setmelanotid ist ein Peptidanalogon des natürlich vorkommenden  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierenden Hormons ( $\alpha$ -MSH) und wirkt als selektiver Melanocortin-4(MC4)-Rezeptor-Agonist [33]. Setmelanotid kann bei genetischen Formen der Adipositas, die mit einer reduzierten Aktivierung des MC4-Rezeptors assoziiert sind, durch die Wiederherstellung der MC4-Rezeptor-Signalweg-Aktivität, die Reduktion des Hungergefühls sowie eine reduzierte Kalorienzufuhr und einen erhöhten Energieumsatz zur Gewichtsabnahme beitragen [34]. Setmelanotid ist bei Patienten ab 6 Jahren mit einem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), Proopiomelanocortin(POMC)-Defizienz (einschließlich Prooproteinconvertase-Subtilisin/Kexin-Typ 1[PCSK1]-Mutationen) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel zugelassen [8]. Die Zulassung von Setmelanotid erfolgte 2020 durch die FDA und 2021 durch die EMA. Setmelanotid wird einmal täglich s.c. appliziert, wobei die Injektion für eine maximale Reduktion des Hungergefühls während des Wachzeitraums zu Tagesbeginn vorgenommen werden sollte [8]. Die Dosierung erfolgt bei Kinder und Jugendlichen, abhängig vom Körpergewicht, in 2-wöchentlich eskalierenden Dosisschritten bis zu maximal 3 mg einmal täglich. Bei Erwachsenen betragen die Startdosis 1 mg und die Maximaldosis 3 mg.

**Wirksamkeit.** Zwei klinische Phase-III-Studien mit 21 Teilnehmern untersuchten den Effekt von Setmelanotid über 12 Monate bei Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel [34]. Nach 12 Monaten verloren 80 % der POMC-Mutationsträger und 45 % der LEPR-Mutationsträger unter Setmelanotidtherapie  $\geq 10$  % ihres Gewichts [34]. Nach einem Jahr betrug die mittlere Abnahme des Körpergewichts 25,6 % (POMC-Mangel) bzw. 12,5 % (LEPR-Mangel). Die

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 2 Zukünftige medikamentöse Therapie der Adipositas: ausgewählte Wirkstoffe, die aktuell in klinischen Phase-III-Studien untersucht werden			
Wirkstoff, Applikationsweg	Wirkmechanismen	Mittlerer Gewichtsverlust (Phase-II-Studien)	Häufigste Nebenwirkungen
Semaglutid, oral	GLP-1-Rezeptor-Agonismus	15,1 % [36]	Wie Semaglutid s.c.
Orforglipron, oral	GLP-1-Rezeptor-Agonismus	14,7 % [37]	Gastrointestinale Symptome
Cagrilintid, s.c.	Amylinagonismus	10,8 % [38]	Gastrointestinale Symptome, Müdigkeit
CagriSema, s.c.	Fixkombination aus GLP-1-Rezeptor- und Amylinagonismus	15,6 % [39]	Gastrointestinale Symptome, Müdigkeit
Survodutid, s.c.	GLP-1-Rezeptor- und Glukagonrezeptoragonismus	14,9 % [40]	Gastrointestinale Symptome
Retatrutid, s.c.	GLP-1-Rezeptor-, GIP-Rezeptor- und Glukagonrezeptoragonismus	24,2 % [41]	Gastrointestinale Symptome

GIP glucoseabhängiges insulinotropes Polypeptid, GLP-1 „glucagon-like peptide-1“ (Glukagon-ähnliches Peptid-1)

Wirksamkeit von Setmelanotid bei Patienten mit einem BBS wurde über 12 Monate bei 32 Patienten (Alter > 6 Jahre mit einem BMI  $\geq 97$  Perzentile sowie Erwachsenen mit einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) untersucht [35]. Insgesamt erreichten 35,7 % der Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren und 46,7 % der betroffenen Erwachsenen einen Gewichtsverlust  $\geq 10\%$  nach einem Jahr Setmelanotidbehandlung [35]. Unter Setmelanotidanwendung zeigt sich bei Betroffenen mit POMC-Mangel, jedoch nicht bei Betroffenen mit LEPR-Mangel eine signifikante Verbesserung des Nüchternblutzuckerwerts und der Triglyceridkonzentrationen [34].

**Nebenwirkungen und Kontraindikationen.** Setmelanotid führt zu einer erhöhten Hautpigmentierung. Vor Therapiebeginn sollte ein dermatologisches Hautscreening zum Ausschluss malignomverdächtiger Hautveränderungen erfolgen. Zu weiteren häufigen Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle, gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, die jedoch nicht zu einer erhöhten Abbruchrate der Medikation in den Studien führte [24, 35]. Wichtige Kontraindikationen sind terminale Nierenerkrankung, schwere Leberfunktionsstörung, Schwangerschaft und Stillzeit.

### » Zu den wichtigen Kontraindikationen von Setmelanotid gehören malignomverdächtige Hautveränderungen

Bisher werden die Kosten für die medikamentöse Adipositastherapie in Deutschland nicht von den Krankenkassen erstattet, was deren Einsatz in der Praxis häu-

fig einschränkt. Eine Ausnahme stellt die Therapie sehr seltener monogener Adipositasformen mit Setmelanotid dar; im begründeten Fall bei nachgewiesener genetischer Mutation werden diese Kosten übernommen. Insgesamt ist die medikamentöse Adipositastherapie nunmehr ein wichtiger Baustein im Rahmen des multimodalen Behandlungskonzepts.

### Resümee und Ausblick

Die Pharmakotherapie der Adipositas ist leitliniengerecht und ab einem BMI  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  mit Adipositasbegleiterkrankungen oder ab einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  indiziert. Ziele der Therapie sind nicht allein die Gewichtsreduktion und -stabilisierung, sondern die Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowie die Reduktion von Begleiterkrankungen und Verhinderung des Auftretens von typischen Adipositasfolgekrankheiten.

Eine Pharmakotherapie sollte empfohlen werden, wenn individuelle Therapieziele einer nachhaltigen Gewichtsreduktion mithilfe von Ernährungs-, Bewegungs- oder Verhaltensintervention nicht erreicht oder aufrechterhalten werden können [1]. Die Therapie von Menschen mit Adipositas erfordert ein lebenslanges multimodales Therapiekonzept und kontinuierliche ärztliche Betreuung als entscheidenden Aspekt für einen langfristigen Therapieerfolg.

Moderne Pharmakotherapien der Adipositas, insbesondere mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Liraglutid und Semaglutid) und dem dualen Inkretinagonisten (Tirzepatid) sind sehr effektiv (mittlere Gewichtsreduktion  $\sim 16\%$  für Semaglutid und  $\sim 23\%$

für Tirzepatid) und weisen ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil auf. Die häufigsten Nebenwirkungen beziehen sich auf gastrointestinale Symptome von milder bis moderater Intensität, die meist am Anfang oder im Rahmen der Dosissteigerung auftreten. Aufgrund der günstigen kardiometabolischen Effekte und Verbesserungen in zahlreichen Begleiterkrankungen der Adipositas gehen die Wirkungen moderner medikamentöser Adipositastherapien weit über die reinen Gewichtsreduktionseffekte hinaus. Auch deshalb schreitet die Entwicklung von Adipositaspharmakotherapien in den letzten Jahren schnell voran, und zahlreiche Substanzen werden bereits in klinischen Phase-III-Studien untersucht (► Tab. 2). Besonders vielversprechend erscheinen Ansätze wie nichtpeptidbasierte orale Inkretinagonisten (z. B. Orforglipron), die Kombination aus Semaglutid und dem Amylinanalogon Cagrilintid (CagriSema), duale Glukagon-GLP-1-Koagonisten (z. B. Survodutid) sowie der Triple-Inkretinagonist Retatrutid (► Tab. 2; [36–41]).

### Fazit für die Praxis

- Die Multisystemerkrankung Adipositas erfordert langfristige und multimodale Therapiekonzepte, die sowohl auf eine Gewichtsreduktion oder -stabilisierung abzielen als auch den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig verbessern.
- Die medikamentöse Therapie der Adipositas ist leitliniengerecht und ab einem Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  mit Adipositasbegleiterkrankungen oder ab einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  indiziert.
- Sie sollte empfohlen werden, wenn individuelle Therapieziele einer nachhaltigen Gewichtsreduktion mithilfe von Ernährungs-, Bewegungs- oder Verhaltensintervention nicht erreicht oder aufrechterhalten werden können.

- Insbesondere „Glucagon-like peptide-1“(GLP-1)-Rezeptor-Agonisten und der duale Inkretinagonist Tirzepatid sind sehr effektiv und weisen ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil auf. Über die Gewichtsreduktion hinaus ergeben sich günstige kardio-metabolische Effekte und Verbesserungen in zahlreichen Begleiterkrankungen der Adipositas.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. Matthias Blüher

Helmholtz-Institut für Metabolismus-, Adipositas- und Gefäßforschung (HI-MAG), Helmholtz Zentrum München an der Universität Leipzig und dem Universitätsklinikum Leipzig AÖR  
Philipp-Rosenthal-Straße 27, 04103 Leipzig, Deutschland  
bluma@medizin.uni-leipzig.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Blüher hat Honorare für Vortrags- und Berateraktivität von Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer und Sanofi erhalten.

Für diesen Beitrag wurden von dem Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

### Literatur

- (2024) Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. S3-Leitlinie Adipositas – Prävention und Therapie. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-001>. Zugegriffen: 5. März 2025
- Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD (2022) Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 21(3):201–223
- Müller TD, Blüher M (2023) Obesity treatment: will pharmacotherapies replace metabolic surgery in the future? *Inn Med* 64(7):629–635
- Lincoff AM, Brown-Fraudsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hovingh GK, Kahn SE, Kushner RF, Lingvay I, Oral TK, Michelsen MM, Plutzky J, Tornøe CW, Ryan DH (2023) SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 389(24):2221–2232
- Blüher M, Aras M, Aronne LJ, Batterham RL, Giorgino F, Ji L, Pietiläinen KH, Schnell O, Tonchevska E, Wilding JPH (2023) New insights into the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 25(8):2058–2072
- Global Nutrition Target Collaborators (2025) Global, regional, and national progress towards the 2030 global nutrition targets and forecasts to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 404(10471):2543–2583
- Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, Stanford FC, Batterham RL, Farooqi IS, Farpour-Lambert NJ, le Roux CW, Satar N, Baur LA, Morrison KM, Misra A, Kadowaki T, Tham KW, Sumithran P, Garvey WT, Kirwan JP, Fernández-Real JM, Corkey BE, Toplak H, Kokkinos A, Kushner RF, Branca F, Valabjhi J, Blüher M, Bornstein SR, Grill HJ, Ravussin E, Gregg E, Al Busaidi NB, Alfaris NF, Al Ozairi E, Carlsson LMS, Clément K, Després JP, Dixon JB, Galea G, Kaplan LM, Laferrère B, Laville M, Lim S, Fuentes LJR, Mooney VM, Nadglowski Jr, Urudinachi A, Olszanecka-Glinianowicz M, Pan A, Pattou F, Schauer PR, Tschöp MH, van der Merwe MT, Vettor R, Minogre G (2025) Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 13(3):221–226
- Roser P (2024) Pharmakotherapie der Adipositas. *Die Diabetologe* 3:340–348
- Heck AM, Yanovski JA, Calis KA (2000) Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 20(3):270–279
- Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M (1998) Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *European Multicentre Orlistat Study Group. Lancet* 352(9123):167–172
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L (2004) XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27(1):155–161
- Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugerman LR, Hilton L, Suttorp M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC (2005) Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 142:532–546
- Blüher M (2018) Naltrexon/Bupropion in der Adipositastherapie. *Adipositas* 12:60–67
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttaduria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E, COR-I Study Group (2010) Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 376:595–605
- Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Pocai A, Reimann F, Sandoval DA, Schwartz TW, Seeley RJ, Stemmer K, Tang-Christensen M, Woods SC, DiMarchi RD, Tschöp MH (2019) Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 30:72–130
- SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group, Pi-Sunyer X et al (2015) A randomized, controlled trial of 3.0 mg of Liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 373(1):11–22
- le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, Ortiz RV, Wilding JPH, Skjøth TV, Manning LS, Pi-Sunyer X, SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group (2017) 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 389:1399–1409
- Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S, NN8022-4180 Trial Investigators (2020) A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 382(22):2117–2128
- Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT, STEP 8 Investigators. (2022) 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* 327(2):138–150
- Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, Lingvay I, Thomesen M, Wadden TA, Wharton S, Wilding JPH, Rubino D (2020) Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obes* 28(6):1050–1061
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF (2021) Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 384(11):989–1002
- Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, Lingvay I, McGowan BM, Oral TK, Rosenstock J, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Kushner RF (2022) Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 24(8):1553–1564
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura I, Viljøen A, Wadden TA, Lingvay I, STEP 2 Study Group (2021) Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 397(10278):971–984
- Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, Kelly AS, Mastrandrea LD, Sørrig R, STEP TEENS Investigators (2022) Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 387(24):2245–2257
- Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, Lam CSP, Lopes RD, McMurray JV, Pratley RE, Rosenstock J, Gerstein HC (2021) Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(10):653–662
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A (2022) Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 387(3):205–216
- Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, Wilding JPH, Perreault L, Zhang S, Battula R, Bunck MC, Ahmad NN, Jouravskaya I (2025) Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med* 392(10):958–971
- Müller TD, Adriaenssens A, Ahrén B, Blüher M, Birkenfeld A, Campbell JE, Coghlan MP, D'Alessio D, Deacon CF, DelPrato S, Douros JD, Drucker DJ, Figueiredo Burgos NS, Flatt PR, Finan B, Gimeno RE, Gribble FM, Hayes MR, Hölscher C, Holst JJ, Knerr PJ, Knop FK, Kusminski CM, Liskiewicz A, Mabildeau G, Mowery SA, Nauck MA, Novikoff A, Reimann F, Roberts AG, Rosenkilde MM, Samms RJ, Scherer PE, Seeley RJ, Sloop KW, Wolfrum C, Wootten D, DiMarchi RD, Tschöp MH (2025) Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). *Mol Metab*: 102118
- Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ (2023) Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. *J Obes Metab Syndr* 32(1):25–45
- le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, Dunn J, Chigutsa FB, Ahmad NN, Bunck MC (2023) Tirzepatide for the

- treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obes* 31(1):96–110
31. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, Sands SA, Schwab RJ, Dunn JP, Chakladar S, Bunck MC, Bednarik J, SURMOUNT-OSA Investigators (2024) Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med* 391(13):1193–1205
32. Mishra R, Raj R, Elshamy G, Zapata I, Kannan L, Majety P, Edem D, Correa R (2023) Adverse Events Related to Tirzepatide. *J Endocr Soc* 7(4):bvad16
33. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, Mai K, Blume-Peytavi U, Grüters A, Krude H (2016) Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med* 375(3):240–246
34. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, De Waele K, Farooqi IS, Gonneau-Lejeune J, Gordon G, Kohlsdorf K, Poitou C, Puder L, Swain J, Stewart M, Yuan G, Wabitsch M, Kühnen P, Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators (2020) Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(12):960–970
35. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, Yanovski JA, Mittleman RS, Yuan G, Forsythe E, Clément K, Argente J (2022) Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alstrom syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(12):859–868
36. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, Rubino DM, Garvey WT, OASIS 1 Investigators (2023) Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 402(10403):705–719
37. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, Ma X, Mather KJ, Haupt A, Robins D, Pratt E, Kazda C, Konig M (2023) Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orlafoglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med* 389(10):877–888
38. Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, Satylganova A, le Roux CW, McGowan B, Pedersen SD, Pietiläinen KH, Rubino D, Batterham RL (2021) 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* 398(10317):2160–2172
39. Henney AE, Wilding JPH, Alam U, Cuthbertson DJ (2024) Obesity pharmacotherapy in older adults: a narrative review of evidence. *Int J Obes*. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01529-z>
40. le Roux CW, Steen O, Lucas KJ, Startseva E, Unseld A, Hennige AM (2024) Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survotutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12(3):162–173
41. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, Coskun T, Haupt A, Milicevic Z, Hartman ML (2023) Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity—A Phase 2 Trial. *N Engl J Med* 389(6):514–526

## Pharmacotherapy of obesity in Germany

Pharmacotherapy is part of a comprehensive guideline-conform treatment concept for people with obesity. The foundation of obesity treatment is initially a conservative multimodal basic treatment and consists of a low-energy diet, increased physical activity and behavioral changes. If the individual treatment goals are not achieved with this approach, medications can support the basic treatment. The concept is that drugs should not only achieve weight reduction and stabilization of the reduced body weight but also provide better long-term treatment for the chronic multisystem disease obesity. The incretin-based pharmacotherapy with liraglutide, semaglutide and tirzepatide, which have been introduced in recent years, have not only pronounced weight-reducing but also beneficial cardiometabolic effects. These include improvements in obesity-related comorbidities, such as type 2 diabetes, hypertension, fatty liver disease, obstructive sleep apnea, cardiovascular risk factors, chronic kidney disease and others. In contrast, incretin-based pharmacotherapy is typically associated with mild to moderate gastrointestinal side effects. With the marketing launch of setmelanotide, a medication became available for the treatment of rare monogenic forms of obesity. In addition, numerous incretin-based active agents and new substance classes are in advanced phases of clinical development. Due to their favorable efficacy and side effect profiles and also with respect to the positive cardiometabolic effects, the new drugs have the potential to significantly increase the importance of pharmacotherapy of obesity in Germany.

### Keywords

Orlistat · Liraglutide · Semaglutide · Tirzepatide · Germany

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.