



Evidenzbasierte Antiadiposita bei Diabetes Selbstmedikation oder Verordnung?

Dr. Sören Twarock
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,
Uniklinik Düsseldorf

Berühmte Adipositas Patienten



Übergewicht und Adipositas Ausmaß des Körpergewichts

Body Mass Index (BMI) in kg/m²

- Übergewicht ≥ 25 kg/m²
- Adipositas ≥ 30 kg/m²

Kategorie	BMI	Risiko für Begleiterkrankungen
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	$\geq 25,0$	
Präadipositas	25 – 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Fettverteilung

Messung des Taillenumfangs als Näherung für die Beurteilung des viszeralen Fettdepots
 → Enge Korrelation mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Komplikationen
 → Abdominelle Adipositas Taillenumfang ≥ 88 cm bei Frauen, ≥ 102 cm bei Männern
 Messung ab BMI 25

Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen	Taillenumfang (in cm)	
	Männer	Frauen
erhöht	≥ 94	≥ 80
deutlich erhöht	≥ 102	≥ 88

Die viszerale Fettmasse stellt ein stark **hormonaktives** Körperorgan dar und ist somit maßgeblich für die Folgeerkrankungen des Übergewichtes verantwortlich

Ursachen von Übergewicht und Adipositas

- Familiäre Disposition, genetische Ursachen
- **moderner Lebensstil**

↓ ↓
Bewegungsmangel **Fehlernährung**



häufiges Snacking

hoher Konsum energiedichtere Lebensmittel

Fast Food

zuckerhaltige Softdrinks
alkoholische Getränke

Ursachen von Übergewicht und Adipositas



Stress



Essstörungen

- Binge-Eating-Disorder
- Bulimie
- Night-Eating-Disorder



Medikamente

- manche Antidepressiva
- Neuroleptika
- Antidiabetika
- Glukokortikoide
- Betablocker

Endokrine Erkrankungen

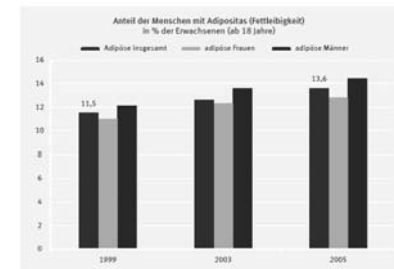
z.B. Hypothyreose, Cushing-Syndrom

Andere Ursachen

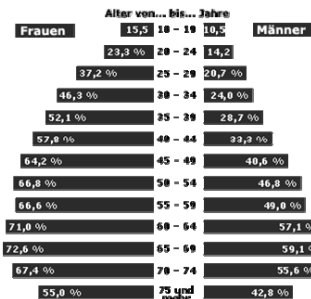
- Immobilisierung
- Schwangerschaft
- Operationen in der Hypothalamusregion
- Nikotinverzicht

Verbreitung der Adipositas

- Zunehmender Anstieg des Übergewichts und der Adipositas in den westlichen Ländern
- Mittlerweile ist auch ein starker Anstieg bei den Kindern zu verzeichnen



Quelle: Statistisches Bundesamt



- etwa 50% der Männer und 35% der Frauen übergewichtig (BMI 25 - 30)
- etwa 18% der Männer und 20% der Frauen adipös (BMI ≥ 30)

Komorbiditäten und Komplikationen von Übergewicht und Adipositas

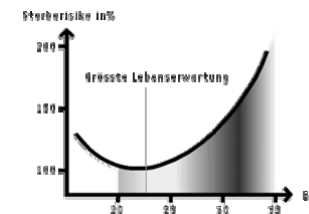
- Diabetes mellitus Typ 2
- Dyslipoproteinämie
- Gicht
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Karzinome
- Hormonelle Störungen
- Pulmonale Komplikationen
- Gastrointestinale Erkrankungen
- Degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates
- Verminderte Lebensqualität
- Erhöhtes Unfallrisiko
- Erhöhtes Komplikationsrisiko während der Schwangerschaft
- Psychosoziale Konsequenzen



Morbiditätsrisiko durch Adipositas

Erhöhtes Morbiditätsrisiko durch Adipositas		
Adipositasassoziierte Krankheiten (Auswahl): Häufigkeit bei Adipositas im Vergleich zu Normalgewichtigen und Anteil der Adipositas an der Entstehung („attributinal risk“; [4])		
	Relatives Risiko	Adipositasinduziertes Risiko [%]
Diabetes mellitus Typ 2	11	69
Gallensteine	5,5	50
Koronare Herzkrankheit	4,0	40
Hypertonie	4,0	40
Herzinsuffizienz	2,0	13
Endometriumkarzinom	2,5	27
Mammakarzinom	1,3	7
Kolonkarzinom	1,5	10
Degenerative Gelenkerkrankungen	2,1	20

Je höher das Risiko für Folgeerkrankungen, desto wichtiger ist die Gewichtsreduktion!



steigender BMI ab 23 führt zu zunehmender Verkürzung der Lebenserwartung

Morbiditätsrisiko durch Adipositas

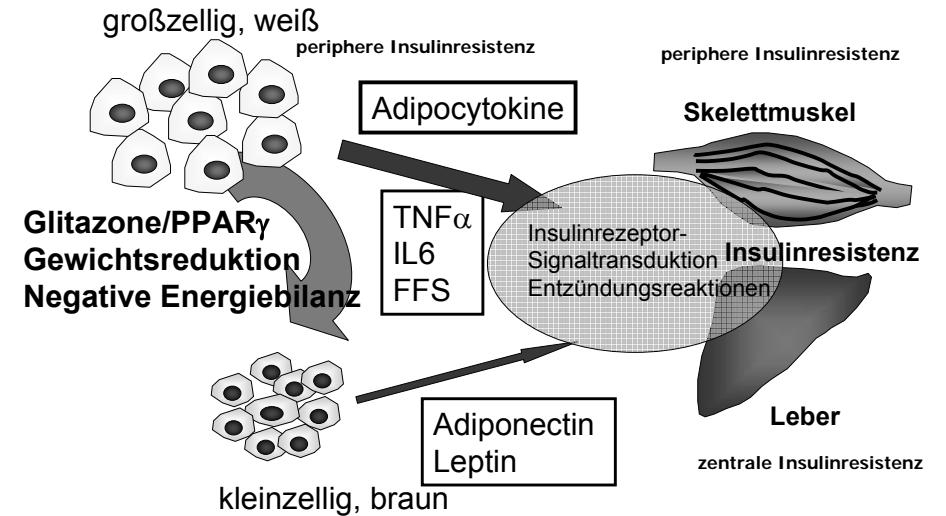
Wie kommt es zu den Folgeerkrankungen?

Diabetes Typ 2

Weißes Fettgewebe produziert Insulinresistenzfaktoren

Positive Energiebilanz
Genetische Disposition
Bewegungsmangel
Verminderte Mitochondrienaktivität

Hypothese zur Genese der Insulinresistenz



Morbiditätsrisiko durch Adipositas

Wie kommt es zu den Folgeerkrankungen?

Diabetes Typ 2

Weißes Fettgewebe produziert Insulinresistenzfaktoren

Hypertonie

Insulinresistenz führt zu Hyperinsulinämie

Erhöhte Insulinspiegel bewirken

- In der Niere: Erhöhte Na⁺-Absorption im distalen Tubulus, → vermehrte Wasserretention → Zunahme des intravasalen Volumens
- In den Gefäßen: Vasokonstriktion durch Noradrenalin

Erhöhte Leptinspiegel führen zu Leptinresistenz

- Leptin vermittelt physiologisch das Hungergefühl und Blutdrucksteigerung
- Übergewichtige Hypertoniker weisen eine Vor- und Nachlasterrhöhung des Herzens auf, was zu kon- und exzentrischer Herzhypertrophie und schließlich zur Herzinsuffizienz führt

Metabolisches Syndrom

wird heute als der entscheidende Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten angesehen.



Metabolisches Syndrom (NCEP-Definition)

Mindestens 3 von 5 Faktoren:

- erhöhte Triglyzeride nüchtern ≥ 150 mg/dl*
- erniedrigtes HDL
Männer < 40 mg/dl
Frauen < 50 mg/dl*
- erhöhter Nüchtern-BZ ≥ 100 mg/dl*
- Hypertonie $\geq 130/85$ mmHg*
- Adipositas
BMI > 25 kg/m² bzw. abdominelle Fettverteilung
Männer ≥ 102 cm, Frauen ≥ 88 cm
* oder unter Therapie

erhöhtes LDL ist ein unabhängiger Risikofaktor!

NCEP=National Cholesterol Education Program, Program des National Institute of Health, USA

Metabolisches Syndrom

Kriterien der WHO

1. Diabetes mellitus
2. Gestörte Glukosetoleranz
3. pathologischer Nüchternblutzucker bzw. Insulinresistenz

+

- * Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg
- * Dyslipidämie: Triglyceride > 1.695 mmol/L und HDL ≤ 0.9 mmol/L (bei Männern) bzw. ≤ 1.0 mmol/L (bei Frauen)
- * Viszerale Adipositas: Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang $> 0,9$ (bei Männern) bzw. $> 0,85$ (bei Frauen) und/oder ein BMI > 30 kg/m²
- * Mikroalbuminurie: Albuminurie über ≥ 20 mg/min oder ein Verhältnis von Albumin zu Kreatinin ≥ 30 mg/g

Kriterien der IDF (International Diabetes Federation)

Adipositas (Bei Männern Taillenumfang ≥ 94 cm, bei Frauen Taillenumfang ≥ 80 cm)

+ zwei der Risikofaktoren

- * Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit, Nüchternblutzuckerwerte von > 110 mg/dl)
- * Fettstoffwechselstörung (Triacylglyceride > 150 mg/dl und HDL-Cholesterin < 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen)
- * Bluthochdruck (ab > 130 systolisch und > 85 diastolisch)

Kriterien nach NCEP-ATP-III

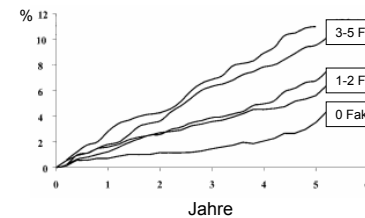
mindestens drei der folgenden fünf Kriterien müssen erfüllt sein

- * Abdominelle Fettverteilung (Taillenumfang von über 102 cm bei Männern oder über 88 cm bei Frauen)
- * Serumtriglyzeride von über 150 mg/dL,
- * HDL-Cholesterin von unter 40 mg/dL bei Männern bzw. < 50 mg/dL bei Frauen,
- * Blutdruck von 135/85 mmHg oder mehr,
- * Nüchternblutzucker von über 110 mg/dL (oder Vorliegen von Diabetes Typ 2).

Die Grenzwerte, vor allem beim Taillenumfang, Blutdruck und Blutzucker wurden in letzter Zeit mehrmals nach unten korrigiert, wodurch auch die Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland mehrmals anstieg.

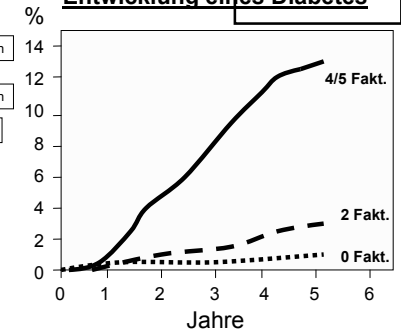
Metabolisches Syndrom

KHK Tod oder Myokardinfarkt



Personen mit metabolischem Syndrom haben ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen

Entwicklung eines Diabetes



Sattar N et al. - Circulation 2003; 108:414-419

Prävention der Adipositas

- Mit **zunehmender Dauer und Ausprägung** der Adipositas wird die Behandlung immer **schwieriger, komplexer und teurer** (WEINTRAUB ET AL., 1992)
- Die **gesundheitlichen Folgeerscheinungen** der Adipositas sind nach Gewichtsverlust **nicht immer reversibel** (PI-SUNYER, 1993)

Ziele

- Gewichtsstabilisierung bzw. mäßige Gewichts-senkung bei BMI zwischen 25 und 29,9
→ Verhinderung der Entwicklung von Komorbiditäten und Adipositas
- gesunder Lebensstil mit **regelmäßiger körperlicher Bewegung** (JAKICIC ET AL., 2001)
→ vermehrten Fettsäureoxidation
- Ernährung nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE, 2003), d.h. fettmoderat, polysaccharid- und ballaststoffreich
- **Lebensmittel mit geringer Energiedichte**, d.h. hohem Wasser- und Ballaststoffgehalt, aber **niedrigem Zucker- und Fettgehalt** bevorzugen

Selfish brain Theorie



- Gehirn verhält selbstsüchtig, insofern dass es die Energieversorgung des Körpers so lenkt, dass es zunächst **sich selbst Energie zuweist**, ehe die Bedürfnisse der anderen Organe befriedigt werden.
- Der Eigenbedarf des Gehirns ist sehr hoch. Obwohl seine Masse nur 2 % des Körpergewichts ausmacht, verbraucht es 50 % der täglich zugeführten Kohlenhydrate.
- Zwei Möglichkeiten der Deckung des Energiebedarfs: **Allokation (Zuweisung) und Nahrungsaufnahme**
- **Gesundes Gehirn:** Allokation, Ausschüttung von Adrenalin und Cortisol, diese hemmen die Ausschüttung von Insulin, Gehirn kann die Glucose insulinunabhängig aufnehmen
- **Bei der Adipositas:** Gestörte Allokation (Hippocampus, Amygdala, Hypothalamus)
- Trotz einer ausgeglichenen Stoffwechsellage im restlichen Teil des Körper senden die zerebralen Hemisphären stoffwechselsteigernde Signale über den Hypothalamus in die Peripherie

Therapie von Übergewicht und Adipositas

Indikationen zur Behandlung

- BMI \geq 30
- BMI 25 – 29,9 und gleichzeitiges Vorliegen von
 - übergewichtsbedingter Gesundheitsstörungen (z. B. Hypertonie, Typ 2 Diabetes) oder
 - eines abdominalen Fettverteilungsmuster oder
 - von Erkrankungen, die durch Übergewicht verschlimmert werden oder
 - eines hohen psychosozialen Leidensdrucks

Behandlungsstrategien

1. Phase: Gewichtsreduktion
2. Phase: Gewichtserhalt



Verhaltenstherapie



Ernährungstherapie



Bewegungstherapie

Therapie von Übergewicht und Adipositas Bewegungstherapie

Ziel: Energiedefizit

- Förderung von Gewichtsabnahme und Gewichtserhaltung durch einen **erhöhten Energieverbrauch**
- Bewegung ist besonders wichtig zur Gewichtserhaltung nach Gewichtsreduktion
- **Gewichtsreduktion:** zusätzlicher Energieverbrauch von 2500 kcal / Woche
→ mindestens 5 Stunden zusätzliche körperliche Bewegung pro Woche
- **Gewichtsstabilisierung:** zusätzlicher Energieverbrauch von 1500 kcal / Woche
→ mindestens 3-5 Stunden vermehrte Bewegung

(Pavlou et al., 1989; Jakicic et al., 2001; Jeffery et al., 2003)



Therapie von Übergewicht und Adipositas Bewegungstherapie

Ziel: Energiedefizit

- In den ersten 30 min Training: nur Abbau von Glykogen und Kohlenhydrate
ab 30 min: gesteigerter Fettabbau
→ **längere Trainingseinheiten**
- Empfohlen: Ausdauertraining mit ca. 75% der maximalen Herzfrequenz
- **Training im anaeroben Bereich** (ca. 130-180 Schläge / min, altersabhängig)
→ Energiegewinnung aus Glucose
- **Training im aeroben Bereich** (ca. 110-140 / min, altersabhängig)
→ vermehrt Fettabbau (nach 30 min)
- Kombination mit **Krafttraining** erhöht die Kraft und **halbiert die Abnahme der fettfreien Masse**, steigert jedoch **nicht den Fettverlust**
- Alternative zum strukturierten Bewegungsprogramm:
Steigerung der Alltagsaktivität, evtl. mit Pedometer (Schrittzähler)



Therapie von Übergewicht und Adipositas Bewegungstherapie



Bier 0,5L 215 kcal
Wein 0,2L 140 kcal

Grundumsatz - Gesamtenergieumsatz

Grundumsatz (basale Stoffwechselrate)

= die Energiemenge, die der Körper pro Tag bei völliger Ruhe, bei Indifferenztemperatur (28 °C) und nüchtern zur Aufrechterhaltung seiner Funktion benötigt

Berechnung (J. A. HARRIS UND F. G. BENEDICT 1918)

für Männer: Grundumsatz [kcal/24 h] = 66,47 + (13,7 × Körpergewicht [kg]) + (5 × Körpergröße [cm]) - (6,8 × Alter [Jahre])
 für Frauen: Grundumsatz [kcal/24 h] = 655,1 + (9,6 × Körpergewicht [kg]) + (1,8 × Körpergröße [cm]) - (4,7 × Alter [Jahre])

- Korrektur ab BMI 30, da hier der Grundumsatz abnimmt

Leistungsumsatz (Gesamtenergieumsatz)

= tatsächlicher Energieumsatz abhängig von der Tätigkeit

Aktivitätsfaktoren zwischen 1,2 (sitzend) und 2,2 (stark körperlich tätig)

z.B. Mann, 80 kg, 180cm, durchschnittliche Tätigkeit = 2800 kcal

Frau, 65 kg, 170cm, durchschnittliche Tätigkeit = 2200 kcal

Therapie von Übergewicht und Adipositas Ernährungstherapie

Ziel: Energiedefizit

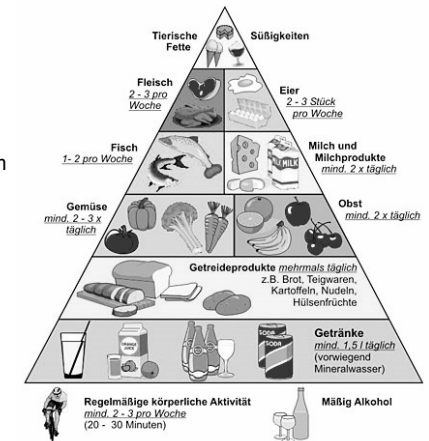
Verschiedene Diätformen sind möglich:

- Fettreduzierte Diät
- Kohlenhydratreduzierte Diät
- Formulaprodukte

Die Gewichtsabnahme ist abhängig von der Kalorienreduktion und nicht von der Diätform

Extrem einseitige Diätformen wie totales Fasten sind **nicht** für eine langfristige Gewichtsabnahme geeignet

Eine langfristige Gewichtsumstellung sollte durch eine ausgewogene Mischkost begleitet werden



Therapie von Übergewicht und Adipositas Ernährungstherapie

Stufe 1: Alleinige Reduktion des Fettverzehrs

- Tägliches Energiedefizit ca. 500 kcal
- Fettaufnahme ca. 60 g pro Tag
- Keine Verringerung von Kohlenhydraten
→ Durchschnittliche Gewichts-senkung von 3,2-4,3 kg in 6 Monaten
- Der Gewichtsverlust ist umso größer, je höher das Ausgangsgewicht und der vorherige Fettverzehr sind (Astrup et al., 2000; Popitt et al., 2002)
- Langfristige Stabilisierung des Körpergewichts nach Gewichts-senkung (Toubro et al., 1997)



Stufe 2: Mäßig energiereduzierte Mischkost

- Angestrebtes Energiedefizit: 500-800 kcal pro Tag
- Reduktion von Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß
- Senkung der Energiedichte durch gesteigerten Verzehr von pflanzlichen Produkten
- Gewichtsreduktion von ungefähr 5,1 kg in 12 Monaten (Hauner et al., 2004)
- Diese Ernährungsform ist weitgehend nebenwirkungsfrei und auch langfristig wirksam
- Standardtherapie der Adipositas (Anderson et al., 2001)

Therapie von Übergewicht und Adipositas Ernährungstherapie

Stufe 3: Mahlzeitenersatz mit Formulaprodukten

- Ersatz von 1-2 Hauptmahlzeiten pro Tag durch Formulaprodukte (Eiweißgetränk, Riegel etc. ca. 200 kcal pro Mahlzeit)
- Dadurch Begrenzung der täglichen Energiezufuhr auf 1200-1600 kcal
- Nach 3 Monaten ist ein Gewichtsverlust von durchschnittlich 6,5 kg zu erwarten, nach 2 Jahren ca. 10,4 kg (Ditschuneit et al., 1999)
- Übergewichtige Patienten mit **Typ 2 Diabetes** profitieren besonders
→ Normalisierung des HbA1C und der Triglyceride (Williams et al., 1998; Ash et al., 2003)



Stufe 4: Formuladiät

- Gesamtenergiemenge von 800 bis 1200 kcal/Tag
- Möglicher Gewichtsverlust von 0,5-2 kg/Woche während 12 Wochen (NIH, 1998)
- Sehr niedrig kalorische Kostformen <800 kcal/Tag bei BMI ≥ 30 kg/m², wenn eine schnelle Gewichtsabnahme indiziert ist unter medizinischer Betreuung
- Immer Kombination mit Bewegungssteigerung
- Spätestens nach 12 Wochen Umstellung auf eine mäßig hypokalorische Mischkost
- Trinkmenge von mindestens 2.5 l pro Tag

Therapie von Übergewicht und Adipositas

Ernährungstherapie

Formula-Produkte

- Entweder Ersatz von Mahlzeiten oder maximal 12 Wochen ausschließliche Ernährung

Slimfast

- Beste Studienlage, da schon lange in den USA auf dem Markt
- Verschiedene Studien zeigen eine gute Gewichtsabnahme unter Slimfast von ca. 5 kg in 6 Monaten (u.a. **Helen et al. 2006**)

Almased

- Kleine randomisierte, klinisch kontrollierte Studien liegen vor
- Deutliche Absenkung des Leptinspiegels
- Senkung der Insulinkonzentration im Blut
- Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin
- Kein Abbau von Muskelmasse
- Schilddrüsenfunktion bleibt stabil (**Berg et al., Almased II, Studie 2009**)



Konsensuspapier Phytoestrogene (2004)

- **Keine Zunahme** von Endometrium- oder Mamma-Karzinomen
- **Günstige Effekte** auf das Prostatakarzinom
- **Reduktion des Knochenabbaus**
- **Verbesserung der Endothelfunktion**
- **Verbesserung der Glucosekontrolle**

Therapie von Übergewicht und Adipositas

Verhaltenstherapie

Ziel: Dauerhafte Ernährungsumstellung und Bewegungstraining



- Selbstbeobachtung des Ess-, Trink- und Bewegungsverhaltens, z.B. mit einem Ernährungstagebuch
- Bewegungsprotokoll
- Einübung eines flexibel kontrollierten Essverhaltens (im Gegensatz zur rigiden Verhaltenskontrolle)
- Erlernen von Stimuluskontrolltechniken, um Essreize zu reduzieren
- Einsatz von Verstärkungsmechanismen (z.B. Loben), um das neue Essverhalten zu stabilisieren und Rückfälle zu vermeiden
- Soziale Unterstützung
- Rückfallprophylaxe/-management

Chirurgische Therapie

Adipositas-Chirurgie (Bariatrische Chirurgie, griechisch βαρος: Schwere, Gewicht)

- Nur nach Scheitern einer konservativen Therapie
- bei Patienten mit Adipositas Grad III (BMI ≥ 40) oder Adipositas Grad II (BMI ≥ 35) mit erheblichen Komorbiditäten (z.B. Diabetes mellitus Typ 2)
- Die meisten Eingriffe können im Rahmen der Minimal Invasiven Chirurgie durchgeführt werden
 - Laparoskopische Chirurgie (altgriechisch λαπάρη die Weichen, σκοπεῖν skopein betrachten)
 - NOTES-Chirurgie, **N**atural **O**rifice **T**ransluminal **E**ndoscopic **S**urgery



- Seit Anfang 2010 werden in Deutschland Zentren für "Adipositas- und metabolische Chirurgie" von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie" (DGAV) als Referenz- bzw. Kompetenzzentren zertifiziert.

Städtisches Klinikum Köln Meerheim, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Adipositaschirurgie
<http://www.kliniken-koeln.de/krankenhaeuser/KrankenhausMerheim/Viszeralchirurgie/Adipositaschirurgie.html>

Bariatrische Chirurgie

Restriktive und Malabsorptive Verfahren, Reversibel

Magenband



- Restriktiv, Eingriff laparoskopisch
- Magenband mit Reservoir unter der Haut verbunden zur Regulation der Weite
- Gewichtsreduktion im ersten Jahr 50-60%
- Geeignet für Patienten ohne **Zwischenmahlzeiten, Non-sweet-eater**

Vorteil: Magenanatomie unverändert, Eingriff voll reversibel

Magenballon



- Restriktiv, endoskopische
- Einsatz eines Ballons mit Kochsalzlösung
- Maximale Verweildauer 6 Monate
- **Nur zur Vorbereitung auf einen operativen Eingriff**

Vorteil: Minimalinvasiver Eingriff

Nachteil: Langzeitergebnisse nicht zufriedenstellend
Gewichtsabnahme nur transient

Bariatrische Chirurgie

Restriktive und Malabsorptive Verfahren, Irreversibel

Magen-Bypass



- Restriktiv und malabsorptiv, Eingriff laparoskopisch
- Umgehung großer Teile des Magens und Teile des Dünndarms
- Gewichtsreduktion im ersten Jahr 60-70%
- Geeignet für Patienten mit **Zwischenmahlzeiten, Sweet-eater**

Magenschlauchbildung



- Restriktiv, Eingriff laparoskopisch
- Große Teile des Magens werden entfernt, nur noch einer kleiner Teil entlang der kleinen Magenkurve bleibt erhalten
- Gewichtsreduktion im ersten Jahr 60-70%
- Geeignet für Patienten ohne **Zwischenmahlzeiten, Non-sweet-eater**

Biliopankreatische Diversion (BPD) nach Scopinaro



- Malabsorptiv, Eingriff laparoskopisch oder Bauchschnitt
- Verkürzung des Dünndarms von 6-8m auf 250 cm
- Gewichtsreduktion im ersten Jahr 70-80%
- **Wirksamste Methode zur Gewichtsabnahme**
- Geeignet für **extrem übergewichtige Patienten** oder Patienten mit Esssucht (*Binge-Eating-Syndrom*)

Bariatrische Chirurgie

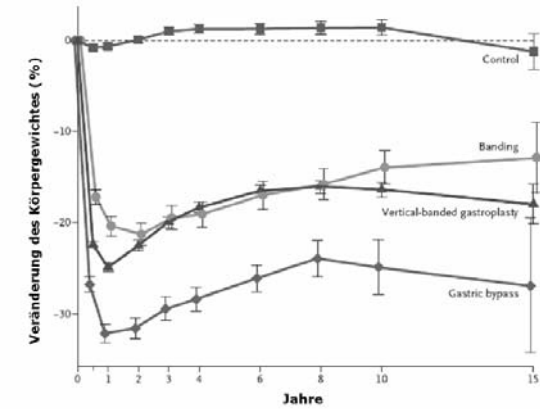


Abb. 5: Gewichtsabnahme durch bariatrische Chirurgie, Vergleich verschiedener operativer Verfahren auf das Körpergewicht im Verlauf von 15 Jahren (Abb. nach (17))

Fortbildungstelegramm Pharmazie 2010

Bariatrische Chirurgie

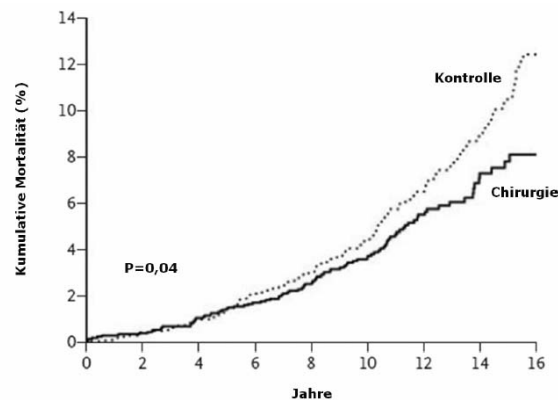


Abb. 6: Mortalitätsabnahme durch bariatrische Chirurgie im Verlauf von 15 Jahren. Die relative Risikoreduktion betrug 24 % (siehe auch Kasten, Abb. nach (17)).

Fortbildungstelegramm Pharmazie 2010

Adjuvante medikamentöse Therapie

Indikation einer Pharmakologischen Therapie:

- BMI > 30 kg/m²
- BMI > 27 kg/m² wenn gleichzeitig adipositasassoziierte Krankheiten oder eine abdominale Adipositas bestehen
- Fortsetzung der Therapie nur dann, wenn innerhalb der **ersten 4 Wochen** eine Gewichtsabnahme von **wenigstens 2 kg** gelingt
- Können nur eine Anfangshilfe darstellen, die Therapie muss unbedingt in einer dauerhaften Ernährungsumstellung und Bewegungszuwachs münden

Therapiestrategien

- Dämpfung des Hungergefühls durch Wiederaufnahmehemmung von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin (vgl. Amphetamine, Antidepressiva)
- Hemmung der Fettaufnahme
- Magenfüllung durch Quellmittel führt zum Sättigungsgefühl

Adjuvante medikamentöse Therapie

Verschreibungspflichtige Antiadiposita

Fettaufnahme-Hemmstoff

Orlistat (Alli® AP, Xenical® RP)

Zentralnervös angreifende Substanzen

Amfepramon (Diethylpropion, Regenon®, Tenuate®)

Cathinin (Norpseudoephedrin, Antiadiposikum Riemser®)

Phenylpropanolamin (Pseudoephedrin, Antiadiposikum L112X®, Boxogetten S Vencipon®)

Sibutramin (Reductil® AV)

Rimonabant (Accomplia® AV)

Adjuvante medikamentöse Therapie

Verschreibungsfreie Antiadiposita

(Auswahl)

Sättigende Produkte

CM3 alginat

Bionorm Sättigungskapseln

Sanhelius Topinambur

Fettaufnahme reduzierende Produkte

Alli

Chitosan ultra

Formoline L112

Graciamed chitosan

Entwässernde Produkte

Biofax

Aspenin extra

Homöopathika

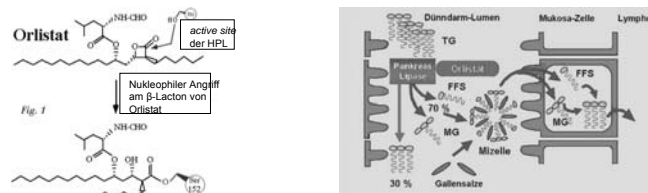
Gracia novo S

Elian Tropfen

Orlistat (Alli®, Xenical®)

Orlistat (Alli®, Xenical®)

WM Hemmung der humanen Lipase



UAW Steatorrhoe (max. 15g Fett pro Mahlzeit, Patienten eine Fetttabelle mitgeben)
Diarrhoe, weiche Stühle (cave: orale Kontrazeptiva)

Meteorismus, häufigere Stuhlfrequenz, Pankreatitis*, Typ 2 Diabetiker: **Hypoglykämie**
Zwischen 5 und 15 % der Patienten zeigten eine **verminderte Absorption fettlöslicher Vitamine**, die klinische Bedeutung ist noch nicht geklärt

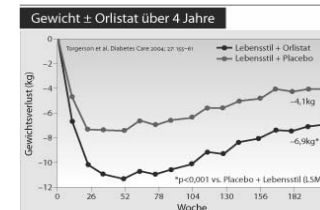
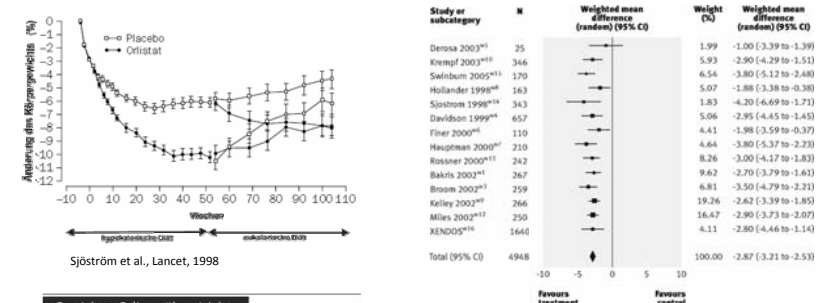
Empfehlung: vermehrt Obst und Gemüse oder Einnahme eines Multivitaminpräparates mindestens 2 Stunden vor bzw. nach Orlistatgabe

WW Erniedrigung von Ciclosporin-Plasmaspiegeln; Phenprocoumon (Vitamin K-Verlust)

PEB: Amiodaron, Antiepileptika, Levothyroxin, Jodsalze

KI Malabsorptionssyndrom, Cholestase, Stillzeit

* ohne Angabe von Häufigkeit, da erst in Phase IV aufgetreten

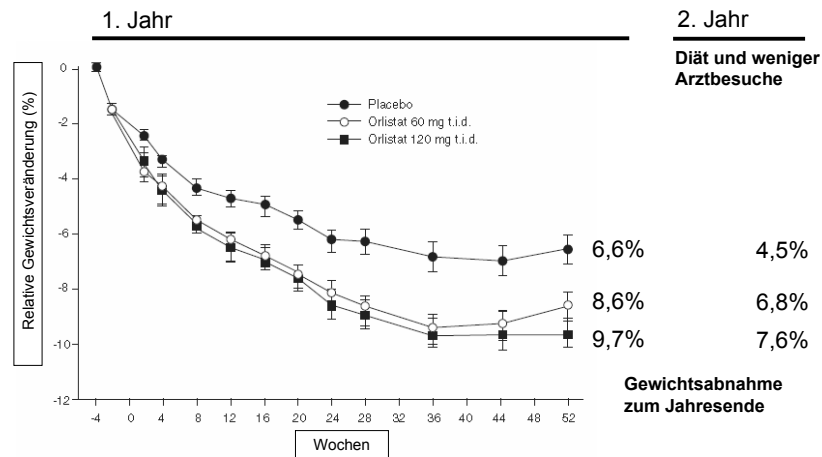


Maximale Studiendauer 4 Jahre, eine längere Anwendung daher nicht empfohlen

Im Vergleich zu Placebo zusätzliche Gewichtsreduktion nach einem Jahr von im Mittel 2,9 %

Es fehlen prospektive Studien mit kardiovaskulären Endpunkten

Vergleich zwischen Orlistat 60 mg (Alli®, AP) und 120 mg (Xenical®, RP)



Nebenwirkungen

- 60 mg Orlistat: bis auf **gastrointestinale NW** auf Placebo-Niveau
- Die meisten NW traten in den ersten 3 Monaten auf, waren auf 1-2 Episoden pro Patient begrenzt, nach 1-4 Wochen vorbei und führten bei 3,2% zu Therapieabbruch
- Fast alle NW waren in der 60 mg Gruppe **20-30% schwächer** als bei 120 mg

Orlistat (Alli®, Xenical®)

Nutzen für den Diabetiker Typ 2

Nach 1 Jahr Behandlung (HOLLANDER ET AL. 1998):

- Zusätzliche mittlere **Gewichtssenkung** bei adipösen Typ 2 Diabetikern unter oraler Antidiabetikatherapie **1,9 kg** bei insulinbehandelten Diabetikern **2,6 kg**
- **Senkung des Gesamt-Cholesterols** und des **LDL-Cholesterols** (ca. 10%)
- **Senkung der Nüchtern glukose** (ca. 30mg/dl)
- **Senkungen des HbA1C** im Bereich klassischer Antidiabetika (0,6% bis 0,75%)
- **Dosisreduktion von Sulfonylharnstoffen** (ca. 14%)
- Bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz **reduzierte** Orlistat die **Konversion zum Typ 2 Diabetes** (18,8% vs. 28,8% nach 4 Jahren) (TORGERSON ET AL., 2004, XENDOS-STUDIE)

Zentral wirksame Antiadiposita

Noradrenalin

Amfepramon (Regenon®, Tenuate®)

Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin
(Andiadiposium L112X®)

Cathinin, Norpseudoephedrin
(Antiadiposium Riemser®)

Noradrenalin-Serotonin

Sibutramin (Reductil® AV)

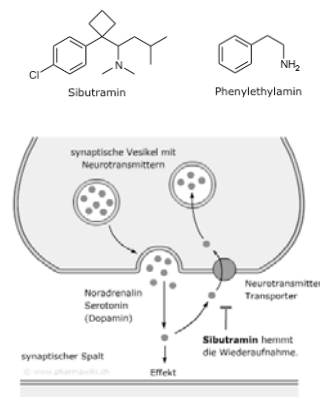
Cannabinoid-CB₁-Rezeptor-Antagonisten

Rimonabant (Accomplia® AV)

Antidepressiva

SSRI (Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren)

Nur indiziert bei einer Depression, die mit der Adipositas vergesellschaftet ist



Antidepressiva

Selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmstoffe (SSRI)

Fluoxetin (Fluctin®)

Paroxetin (Seroxat®)

Fluvoxamin (Fevarin®)

Sertralin (Zoloft®)

Citalopram (Cipralext®)

Häufige Nebenwirkung: Gewichtsabnahme?

Ein **Gewichtsverlust** zeigt sich signifikant gegen Placebo für eine Behandlungsdauer von **6 Monaten**.

Wird die Behandlung allerdings **weitere 6 Monate** fortgesetzt, **verschwindet** dieser Effekt vollständig! (JAMA 1996, NEJM 2002)



23 Millionen Verschreibungen in den USA 2006

Amfepramon (Diethylpropion, Regenon®, Tenuate®)

Indiziert ab BMI ≥ 30

Nach 6 Monaten 1x täglich 75 mg Amfepramon:
mittlerer Gewichtsverlust von **3,0 kg**
Maximale Anwendungsdauer: 3 Monate

WM	Indirektes Sympathomimetikum, setzt Noradrenalin aus den präsynaptischen Nervenendigungen frei HWZ Tenuate Retard 10-12 h
KI	Schwangerschaft, Stillzeit
UAW	Mundtrockenheit, Psychosen, Depressionen, Nervosität, Unruhe, Schwindelgefühle, Tachykardie, Herzklopfen, Hypertonie, Vor dem Schlafengehen Schlaflosigkeit, Suchtpotential, pulmonale Hypertonie (cave: Atemnot während der Behandlung)

Nebenwirkungen von Appetithemmern

Risiko-Nutzen-Bewertung

Nutzen

- Bislang keine ausreichender Beleg für pharmakologische Maßnahmen, dass Morbidität oder Mortalität günstig beeinflusst werden
- Nach Beendigung der Einnahme wird das Anfangsgewicht gewöhnlich bald wieder erreicht

Risiko

- **Zentralwirksame Appetithemmer:** Abhängigkeit, Einschränkung der geistigen Leistungsfähigkeit, Persönlichkeitsveränderungen, paranoider Wahn, vitale Depression bei Absetzen, Suizidalität, Herz-Kreislauf-Komplikationen bis hin zu lebensbedrohlichem **Lungenhochdruck mit Rechtsherzversagen** (Symptome: zunehmende Atemnot bei Anstrengung, Herzklopfen oder Brustschmerzen), Hirnblutung mit Todesfolge
- **Hemmung der enteralen Lipase:** gastrointestinale Störwirkungen (Diarrhö, Stuhlinkontinenz, Meteorismus)
- **Appetithemmer, mit Wirkung auf den Serotonin-Stoffwechsel:** immunogene, fibrosierende Erkrankungen mit Lungenhochdruck und Fibrosen der Herzklappen

Marktrücknahmen von Appetithemmern

1967	Aminorex (MENOCIL): Lungenbluthochdruck mit Todesfolge AV
1971/73	Phentermin (MIRAPRONT, NETTO-LONGCAPS, SCHLANK SCHLANK E.B.) Chlorphentermin (AVICOL) Cloforex (AVICOL SL, EFFOX SPEZIAL) zuerst VP , dann AV : lebensbedrohlicher Lungenbluthochdrucks
1983	Pentorex (MODATROP): Abhängigkeit, Provokation von Schizophrenie, Herzrhythmusstörungen u.a. AV
1981/86	D-Norpseudoephedrin (AMORPHAN DEPOT, ANTIADIPOSITUM X 112, BOXOGETTEN, CATHIN, FUGOA DEPOT, MIRAPRONT N, RECATOL, SCHLANK SCHLANK E.B. 2000) Propylhexedrin (EVENTIN) Verschreibungspflicht: Abhängigkeit, Lungenbluthochdruck, Blutdruckkrise, Hirnblutung u.a.
1989	Ephedrin + Koffein (GRACIA Schlankheitstropfen): Koffein wird entfernt, um die Verschreibungspflicht für die als "homöopathisches Natur-Arzneimittel" beworbene Kombination zu vermeiden
1995	Rezepturen aus Appetithemmer, Schilddrüsenhormon, Diuretikum, Antidiabetikum, Laxans u.a. (z.B. nach COESENS, VON DER AA): Einstufung der Rezepturen als bedenkliche Arzneimittel: Abhängigkeit, Blutdruckentgleisung, Hyperthyreose, Tod
1997	Dexfenfluramin (ISOMERIDE), Fenfluramin (PONDERAX): lebensbedrohliche fibrosierende Schädigung von Herzklappen, Klappeninsuffizienz

Marktrücknahmen von Appetithemmern

1997	Phenylpropanolamin (BOXOGETTEN S, FUGOA N, RECATOL MONO): Verschreibungspflicht Blutdrucksteigerung, intrazerebraler Blutung, Schlaganfall, Tod u.a.
2001	Amfepramon-HCl (REGENON, TENUATE) D-Norpseudoephedrin (ANTIADIPOSITUM X-112 S, MIRAPRONT N, VITA-Schlanktropfen Schuck) Mefenorex (RONDIMEN) Auf Anordnung der Europäischen Kommission Marktrücknahme wegen negativer Nutzen-Schaden-Bilanz: mangelnde therapeutische Wirksamkeit, aber Gefährdung durch lebensbedrohliche Schädigungen wie Lungenbluthochdruck, Blutdrucksteigerung, Arrhythmien, Abhängigkeit u.a.
2002	Quellschwämmchen vom Typ CM3 oder JOGUN Verschreibungspflicht: lebensbedrohlicher Darmverschluss
2002	Der Europäische Gerichtshof annulliert die Entscheidungen der Europäischen Kommission zur Marktrücknahme von Amfepramon-HCl , Mefenorex und D-Norpseudoephedrin . Die Entscheidung basiert allerdings nur auf juristischer Wertung von Zuständigkeitsfragen und nicht auf der Beurteilung neuer wissenschaftlicher Daten. Der EMA (EMA) wird nur das Recht zum Verbot bei neuen Risiko-Erkenntnissen zugestanden.

Marktrücknahmen von Appetithemmern

- 2008 **Marktrücknahme** von **Rimonabant** (ACOMPLIA): deutlich erhöhtes Risikos von Angst, Depression und Suizidgedanken. Zwischen Juni und August 2008 haben sich in klinischen Studien fünf Menschen selbst getötet, unter Plazebo einer.
- 2010 Die vorläufigen Ergebnisse einer großen Studie bestätigen Signale der Spontanerfassung unerwünschter Wirkungen von **Sibutramin**: Mehr Patienten erleiden unter **Sibutramin** Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzstillstand bzw. Tod als unter Plazebo. **Marktrücknahme** in Europa Anfang 2010. Die EMA entlässt **Orlistat** in halbiertes Tagesdosis aus der Verschreibungspflicht

Die Marktrücknahme von **Phenylpropanolamin**, **Amfepramon-HCl** und **D-Norpseudoephedrin** ist also überfällig.

Gefährliche Abnehmmittel

Bandwurmdiät



- Finnen des **Fuchsbandwurmes tödlich**
- Ausscheidung von bis zu 200.000 Wurmeiern pro Tag → Infektionsrisiko
- Allergische Reaktionen
- Starke gastrointestinale Störungen

Asiatische Abnehmpillen

„LiDa“-Präparate enthalten gefährlich hohen Anteil **Sibutramin**

Weitere Produkte „Miaozi“ und „Darling Tian Ran Jian Fei“ als Kapseln sowie „Li Da Lidameiticha Meizi Tea“ als Tee

Weitere

- Amphetamin-Derivate
- Wachstumshormone
- Diuretika
- Thyroxin

Neue Arzneistoffe

Tesofensin

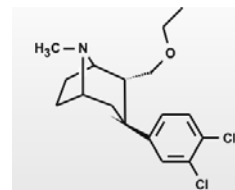
Gewichtsabnahme nach 6 Monaten je nach Dosis

0,25 mg: 4,5% (6,7 kg)

0,5 mg: 9,2% (11,4 kg)

1,0 mg: 10,6% (12,8 kg)

Placebo: 2% (2,2 kg)



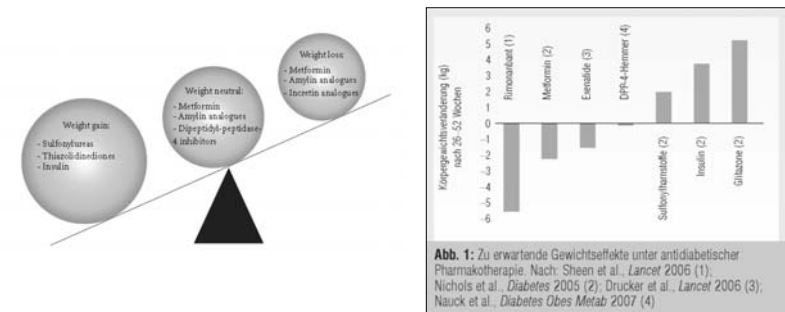
WM

- Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin

NW

- Mundtrockenheit, Übelkeit, Obstipation, Durchfall, Schlaflosigkeit
- **Herzfrequenzerhöhung** (ca. 8 Schläge pro Minute)
- Keine Blutdrucksteigerung bei **niedrigeren Dosierungen**
- **Abhängigkeitsgefahr**

Antidiabetika zur Gewichtsabnahme beim Nicht-Diabetiker



- **Metformin** hat bei Nicht-Diabetikern einen gewichtssenkenden Effekt von ca. 2-2,5 kg (Paolisso et al. 1998; Kay et al. 2001; Glueck et al. 2001)
- Inkretinmimetika wie **Exenatid** und **Liraglutid** erzielen auch in Nicht-Diabetikern eine Gewichtsabnahme von etwa 1,8-4,2 kg (vgl. gleiche Studie Orlistat 1,3 kg), Abnahme von Risikofaktoren und eine Reduktion des Prädiabetes (Astrup et al., *Lancet*, 2009)

Verschreibungsfreie Antiadiposita

- Nur äußerst geringe Evidenzen
- Oft pseudowissenschaftliche Belege
- Fazit: Risiko / Nutzen Abwägung → Können die Anfangsphase des Abnehmens (eventuell auch nur psychisch) erleichtern, dürfen aber keine gravierenden Nebenwirkungen aufweisen

Sättigende Produkte

CM3 alginat

Bionorm Sättigungskapseln

Sanhelius Topinambur

Fettaufnahme reduzierende Produkte

Alli

Chitosan ultra

Formoline L112

Graciamed chitosan

Entwässernde Produkte

Biofax

Aspenin extra

Homöopathika

Gracia novo S

Elian Tropfen

Verschreibungsfreie Antiadiposita

Beispiele

CM3 alginat

Kleine teils randomisierte, plazebokontrollierte Studien

- zum Sättigungsgrad und der Abbruchquote (Der Allgemeinarzt)
- zur Gewichtsabnahme und Blutparametern (Sexualmedizin für den Arzt)

Formoline

Ungenügend dokumentierte Studien

- zur Gewichtsabnahme und zum Körperfettanteil (Der Bayerische Internist)

Vorteile einer Gewichtsreduktion

- Eine **Gewichtsreduktion bessert** im Prinzip alle oben besprochenen **Komorbiditäten** und Komplikationen
- Beste Datenlage zu **metabolischen und kardiovaskulären Folgeerkrankungen**

Eine Gewichtssenkung um etwa 10 kg hat z.B. positive Effekte auf

Lipide

- Senkung des Gesamtcholesterins um durchschnittlich 10%
- Senkung des LDL-Cholesterins um 7-15%
- Erhöhung des HDL-Cholesterins um 2-8%
- Senkung der Triglyzeride um 20-30%
(SIGN, 1996; ANDERSON ET AL., 2001)

Blutdruck

- Senkung des Blutdrucks bei Patienten mit Hypertonie um durchschnittlich 7 mmHg systolisch und 3 mmHg diastolisch (MACMAHON ET AL., 1987)
- Gewichtsabnahme verringert das Risiko für das Neuaufreten einer Hypertonie (STEVENS ET AL., 2001)

Vorteile einer Gewichtsreduktion

Marker der chronischen Entzündung

- Senkung von CRP um 26% nach einer Gewichtsreduktion von 7,9 kg (HEILBRONN ET AL., 2001)
- Signifikante Senkung von IL-6 um 17-47% und TNF- α um 31% nach einem Gewichtsverlust von 9,8 kg (BASTARD ET AL., 2000; ZICCARDI ET AL., 2002)
- Senkung von IL-18 um 30% bei einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 14 kg (ESPOSITO ET AL., 2003)

Hämostase

- Senkung der PAI-1-Aktivität um 21-31% bei einem Gewichtsverlust um 5,4 -9,5 kg (RISSANEN ET AL., 2001)

Die Parameter der Morbidität ändern sich in der Regel in Abhängigkeit vom Ausgangswert: Bei hohen Ausgangswerten sind größere Änderungen zu erwarten

Nutzen der Gewichtsreduktion für den Diabetiker Typ 2

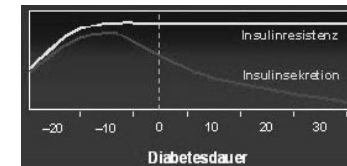
Verbesserungen von Surrogat-Parametern

- **Abnahme der Nüchtern glukose** um 30 bis 40 mg/dl (1,7 bis 2,2 mmol/L) pro 10 kg Gewichtsreduktion (ANDERSON, 2001)
- **Senkung** des relativen Risikos für die **Konversion von gestörter Glukosetoleranz zum Typ 2 Diabetes** um 38-58% durch eine Gewichtsreduktion von 2,8-5,8 kg in Kombination mit Ernährungsmaßnahmen und Bewegungssteigerung (TUOMILEHTO ET AL., 2001; KNOWLER ET AL., 2002; TORGERSON ET AL., 2004; NORRIS ET AL., 2005)
- **Gewichtsreduktion kann eine Anpassung von Antidiabetika bzw. Insulin erforderlich machen!**

Nutzen der Gewichtsreduktion für den Diabetiker Typ 2

Senkt eine Reduktion der Adipositas die prognostischen Risiken für Diabetiker?

- **Eindeutige Daten** bisher zur Senkung von Morbidität und Mortalität nur für Patienten die sich aufgrund ihrer Adipositas Grad III einer **adipositaschirurgischen Maßnahme** (Magenband) unterzogen haben: Über 10 Jahre kommt es zu einem Gewichtsverlust von **20-30 kg** (Placebo 1,4 kg Zunahme), der mit **stark verbesserten prognostischen Werten** (kardiovaskuläre, Triglyceride, Diabetesinzidenz, Lebensqualität) einherging (Sjostrom et al. *NEJM*, 2007)
- Alle anderen Methoden zur **therapeutischen Gewichtsabnahme** zeigen eine widersprüchliche Datenlage: Trotz Senkung der kardiovaskulären Risikofaktoren kam es in 3 Studien zu einer **erhöhten** Mortalität, 2 Studien zu einer **erniedrigten** Mortalität und in 4 Studien zu keiner **signifikanten** Änderung (Simonsen et al., 2008)



Nutzen der Gewichtsreduktion für den Diabetiker Typ 2

Die Look AHEAD Studie

- **Fragestellung:** Welche Auswirkungen hat eine bewusste Gewichtsabnahme auf die Gesundheit?
- **Kollektiv:** 5.100 Männer und Frauen mit Typ 2 Diabetes und Übergewicht oder Adipositas, mit einem mittleren Alter von 59 Jahren, Ausgangsgewicht 100 kg und BMI 36 kg/m²
- **Ziel:** Gewichtsabnahme von mindestens 7% des Anfangsgewichts und eine körperliche Aktivität von mindestens 3 Stunden pro Woche.
- **Dauer:** 13,5 Jahre
- **Interventionsgruppe:** häufige Beratungen zu den Themen Diät und körperliche Aktivität als Gruppen- oder Einzelberatung
- **Kontrollgruppe:** nur 3 - 4 Gruppensitzungen pro Jahr und u.a. schriftliche Empfehlungen zu Ernährung und körperlicher Aktivität.

Nutzen der Gewichtsreduktion für den Diabetiker Typ 2

Senkt eine Reduktion der Adipositas die prognostischen Risiken für Diabetiker?

Ergebnisse

Nach 1 Jahr

In der Interventionsgruppe:

- Gewichtsreduktion um 8,6% (Kontrollgruppe 0,7%)
- Steigerung der körperlichen Fitness um 20,9% gesteigert
- Signifikante Senkung des HbA1c (um 0,64%), des Nüchternblutzuckers und des systolischen Blutdrucks
- Anstieg des günstigen HDL-Cholesterins

Nach 4 Jahren (Amerikanische Diabetes-Kongress 2009)

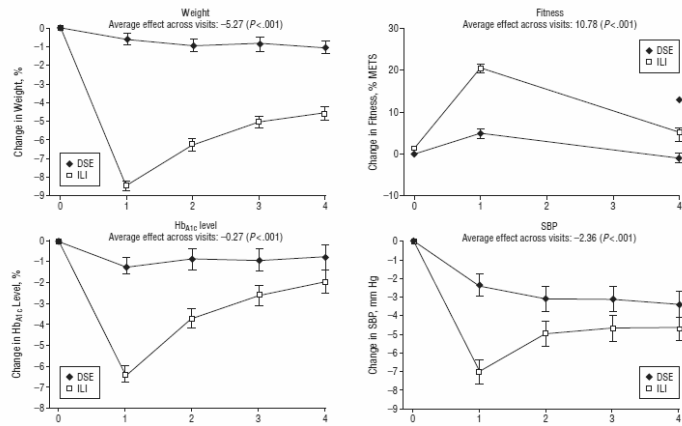
In der Interventionsgruppe:

- Gewicht noch bei -4,7% des Ausgangswertes, Fitness noch um 5,4% über dem Ausgangswert.
- Für den systolischen Blutdruck und das HDL-Cholesterin ließ sich kein Unterschied mehr nachweisen.

Fazit: Es bleibt abzuwarten, wie sich diese Studie über die nächsten 10 Jahre entwickelt und insbesondere welche Langzeitergebnisse sich auf die „harten Endpunkte“ zeigen, insbesondere die Reduktion von Herzinfarkten, Schlaganfällen und der Sterblichkeit

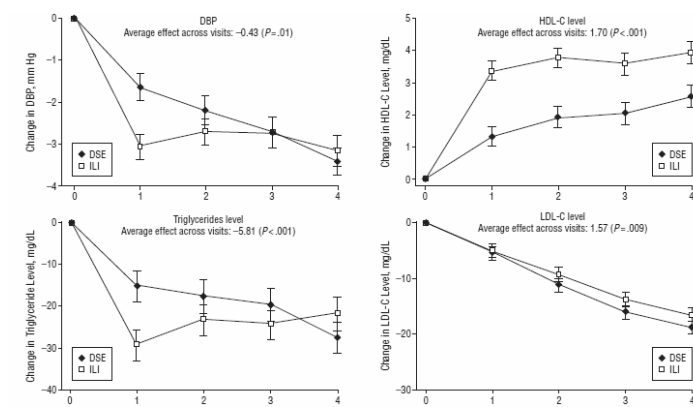
Nutzen der Gewichtsreduktion für den Diabetiker Typ 2

Ergebnisse



Nutzen der Gewichtsreduktion für den Diabetiker Typ 2

Ergebnisse



Fazit: Es bleibt abzuwarten, wie sich diese Studie über die nächsten 10 Jahre entwickelt und insbesondere welche Langzeitergebnisse sich auf die „harten Endpunkte“ zeigen, insbesondere die Reduktion von Herzinfarkten, Schlaganfällen und der Sterblichkeit

Nachteile einer Gewichtsreduktion

- **Erhöhtes Risiko für Gallensteinbildung.** Diese ist umso häufiger, je schneller und ausgeprägter die Gewichtsabnahme ist (EVERHART, 1993)
- **Abnahme der Knochendichte bei drastischer Gewichtsreduktion.** Bei weißen Frauen, die nach dem 50. Lebensjahr eine Gewichtsabnahme begannen, wurde eine erhöhte Inzidenz von Hüftfrakturen festgestellt (LANGLOIS ET AL., 1996)
- Es gibt **keine Evidenz** für die Annahme, dass Diäten bzw. Gewichtsreduktionsprogramme die Entwicklung von **Essstörungen fördern** (NATIONAL TASK FORCE ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF OBESITY, JAMA, 2000)

Weight Cycling („Jo-Jo-Effekt“)

- **Metabolische Nachteile** konnten in einer Meta-Analyse bis 1994 **nicht** festgestellt werden (NATIONAL TASK FORCE ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF OBESITY, JAMA, 1994)
- Schwache und starke „Weight Cycler“ **nahmen** in 10 Jahren allerdings 3 bzw. 4,7 kg **zu**, da sie einerseits weniger Bewegung als auch einen Hang zum **Binge-Eating** aufwiesen (FIELD ET AL. 2004)
- Es konnten aber **keine Effekte** auf die **kardiovaskuläre Mortalität** gefunden werden (FIELD ET AL. 2009)

Fazit

- Übergewicht und Adipositas führen zu einer Vielzahl an **Folgeerkrankungen**
- Das Idealgewicht kann über den **BMI** bestimmt werden, eine bessere Vorhersage für Folgeerkrankungen ergibt sich allerdings über die **abdominelle Fettverteilung**
- **Jeder Patient** profitiert von einem gesunden Gewicht
- Für **(Prä)diabetiker** ergibt sich darüber hinaus auch eine **Verzögerung der Erkrankung** und eine **bessere Insulinsensitivität** mit in der Folge fallenden Insulinspiegeln
- Ob daraus eine prognostische Verbesserung resultiert, muss noch erforscht werden
- Die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion sind eine eingeschränkte **Kalorienzufuhr, Bewegung und Verhaltensänderungen**
- Dabei können in der Apotheke erhältliche **Formuladiäten** wie Almased® eine wesentliche Unterstützung über längere Zeit darstellen
- Um die Abnehmübungen am Anfang zu unterstützen, kann wissenschaftlich gesichert **Orlistat** empfohlen werden, dass zusätzliche positive Effekte beim **Diabetiker** entfaltet (**Senkung des HbA1C, der Nüchtern glukose, der Dosis von Antidiabetika, von Blutfetten**)
- An weitere verschreibungsfreien Alternativen gibt es Studien mit allerdings geringen oder fragwürdigen Evidenzgraden zu etwa CM3 und Formoline
- Bei dem Einsatz von Medikamenten ohne wissenschaftlichen Wirksamkeitsnachweis, müssen eventuelle Schädwirkungen berücksichtigt werden

