

Lorcaserin zur Gewichtsreduktion bei übergewichtigen und adipösen Erwachsenen

Frage:

Ist Lorcaserin, ein selektiver Serotonin 2C-Rezeptoragonist, geeignet, bei übergewichtigen und adipösen Erwachsenen das Gewicht zu reduzieren?

Hintergrund:

Bisherige Studien konnten zeigen, dass nichtselektive Serotoninagonisten geeignet sind, um eine Gewichtsreduktion zu fördern. Allerdings gehen damit aber auch Risiken, wie Serotonin-assoziierte Valvulopathien einher. Man hofft nun, diese negativen Effekte durch den selektiven Serotonin 2C-Rezeptoragonisten Lorcaserin vermeiden zu können. Dies konnte auch in einer kurzen Studie bereits bestätigt werden. Die aktuelle Studie untersucht nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Lorcaserin über einen längeren Zeitraum.

Einschlusskriterien:

- Patienten zwischen 18 und 65 Jahren und einem BMI zwischen 30 und 45 (oder 27 und 45 mit mindestens einer der folgenden Bedingungen: Bluthochdruck, Dyslipidämie, kardiovaskuläre Erkrankung, gestörte Glukosetoleranz oder Schlafapnoe).

Ausschlusskriterien:

Mittlere oder schwere Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienz; Diabetes mellitus; systolischer Blutdruck über 90mmHg; Depression oder andere schwere psychiatrische Erkrankung innerhalb der letzten 2 Jahre, die eine medikamentöse Behandlung bedingte; Schwangerschaft oder Stillzeit.

Studiendesign und Methode:

Doppelt verblindete, randomisierte Studie. Die Studie wurde in 98 akademischen und klinischen Studienzentren umgesetzt. Die Studie erstreckte sich über 2 Jahre, Follow-ups fanden monatlich statt. Während dieser Besuche bekamen die Patienten eine Ernährungs- und Bewegungsberatung. Die Patienten wurden angeleitet, sich täglich für 30 Minuten sportlich zu betätigen und die tägliche Kalorienaufnahme 600kcal unter dem individuellen täglichen Energiebedarf zu halten. Die Studie wurde von Arena Pharmaceuticals gesponsort.

Studienort:

USA

Intervention

- Intervention1: 10mg Lorcaserin zweimal täglich über 52 Wochen
- Intervention2: Placebo

Zu Beginn des ersten Studienjahres wurden die Patienten 1:1 zu Lorcaserin oder Placebo randomisiert. Im zweiten Jahr bekamen die Patienten mit Placebo weiterhin Placebo, die Patienten, die vorher das Medikament bekommen hatten wurden nun jedoch erneut in einem Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder weiter Lorcaserin oder neu Placebo.

Parallel erhielten alle Teilnehmer ein life style Modifikationstraining (Ernährungs- und Bewegungsberatung).

Outcome:

- Outcome 1:
- Nach einem Jahr: Anteil Teilnehmer mit einer Gewichtsabnahme von mindestens 5% beziehungsweise 10%; Gewichtsdiﬀerenz zwischen Studienbeginn und Ende des ersten Jahres.
- Nach zwei Jahren: Anteil Patienten, der seine Gewichtsreduktion um mindestens 5% nach einem Jahr für ein zweites Jahr halten konnte.
- Outcome 2: Änderungen seit Studienstart von Lipiden, Blutzuckervariablen, physischen Daten, Entzündungsparameter mit kardiovaskulärer Relevanz und Lebensqualität (gemessen mit dem Quality of Life-Lite Fragebogen, Skala von 0-100, höhere Werte stehen für besseren Zustand)

Resultat:

- 3182 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. Sie waren im Schnitt 44 Jahre alt, zu 83% weiblich und zu 67% weisser Hautfarbe mit einem durchschnittlichen BMI von 36. Ca. die Hälfte der Patienten beendeten das erste Studienjahr (Lorcaserin 55%, Placebo 45%) und standen für das zweite Jahr zur Verfügung; ca. 7% in jeder Gruppe beendeten die Studie früher wegen unerwünschter Wirkungen (etwas höher in der Lorcaserin Gruppe).
- Am Ende des ersten Jahres hatten 47.5% der Lorcaserin und 20.3% der Placebogruppe mehr als 5% ihres Anfangsgewichtes verloren (im Schnitt 5.8% in der Lorcaserin und 2.2% in der Placebogruppe). Auch bezüglich Gewichtsverlusts von mehr als 10% war der Anteil in der Lorcaseringruppe höher (22.6% versus 7.7%). Diese Ergebnisse konnten in Sensitivitätsanalysen bestätigt werden.
- Bei den Patienten, die im ersten Jahr mehr als 5% ihres Anfangsgewichtes abgenommen hatten, konnte dieser Gewichtsverlust eher beibehalten werden, wenn sie im zweiten Jahr erneut in die Lorcaseringruppe randomisiert wurden (68%) im Vergleich zu denen, die im zweiten Jahr in die Placebogruppe randomisiert wurden (50%). Das mittlere Gewicht bei den Personen, die über beide Jahre Lorcaserin erhielten war während der Studie niedriger, als in den anderen beiden Gruppen.
- Gegenüber Placebo zeigten sich in der Lorcaseringruppe während des ersten Jahres signifikant erniedrigte Werte für Hüftumfang und BMI sowie für Nüchternblutzucker, Insulin und glykosyliertes Hämoglobin. Zwar war auch Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride im ersten Jahr in der Interventionsgruppe signifikant niedriger, erhöhten sich aber in beiden Gruppen im zweiten Jahr wieder. Auch C-reaktives Protein, Fibrinogen, Blutdruck und Lebensqualität verbesserten sich signifikant mehr in der Interventionsgruppe gegenüber der Placebogruppe (wenn sich überhaupt eine Verbesserung in der Placebogruppe zeigte).
- Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen betreffend des Risikos für Valvulopathien.
- Die häufigsten Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe waren obere Atemwegsinfektionen, Kopfschmerzen, Schwindel, Nasopharyngitis und Nausea. Während Kopfschmerz und Schwindel im ersten Jahr in der Interventionsgruppe deutlich häufiger waren, waren diese Unterschiede im zweiten Jahr weniger gross. Während es keine Unterschiede zwischen den Gruppen im ersten Jahr hinsichtlich depressiver Erkrankungen gab, waren diese im zweiten Jahr in der Interventionsgruppe häufiger als in der reinen Placebogruppe und ungefähr gleich gegenüber der gemischten Gruppe. Allerdings waren diese Ereignisse gesamthaft eher selten.

Kommentar:

- Die Autoren schliessen aus den Ergebnissen, dass Lorcaserin, kombiniert mit einem Programm aus Ernährungsberatung und physischer Aktivität, im Vergleich zu Placebo mit einem signifikanten Gewichtsverlust und einem verbesserten Halten des Gewichtsverlusts bei adipösen und übergewichtigen Erwachsenen assoziiert war.
- Die Autoren sehen in ihrer Analyse auch eine Bestätigung, dass die effektive Gewichtsreduktion mit verbesserten kardiovaskulären Risikomarkern einhergeht.
- Es zeigte sich kein Anhaltspunkt dafür, dass durch die Aktivierung des 5-HT_{2c} Rezeptors ein Risiko für eine mitrale oder aortale Valvulopathie/-insuffizienz besteht (statistische Power von 60%). Auch die Nutzen-Risiko-Abwägung wird von den Autoren als positiv bewertet.
- Limitationen der Studie sind die Drop-out Rate von 50% innerhalb des ersten Jahres und die fragliche Generalisierbarkeit der Ergebnisse über die eingeschlossene Studienpopulation hinaus.
- Warum die Autoren die Wirksamkeit des Medikaments nur in Kombination mit Verhaltenstherapie untersuchen, wird nicht klar.

Literatur:

Smith SR. et al. : Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management. N Engl J Med 2010;363:245-56.

Verfasser:

Anne Spaar