



## Medikamentöse Therapie der Adipositas – Konkurrenz zur bariatrischen Chirurgie oder sinnvolle Ergänzung?

Mazaheri, T., Ansari, S., Nallagonda, M., Kollmann, L., Nickel, F., Seyfried, F., & Miras, A. D. (2023). Medikamentöse Therapie der Adipositas – Konkurrenz zur bariatrischen Chirurgie oder sinnvolle Ergänzung? *Die Chirurgie*, 94(6), 497-505. <https://doi.org/10.1007/s00104-023-01830-z>

[Link to publication record in Ulster University Research Portal](#)

**Published in:**  
Die Chirurgie

**Publication Status:**  
Published (in print/issue): 14/03/2023

**DOI:**  
[10.1007/s00104-023-01830-z](https://doi.org/10.1007/s00104-023-01830-z)

**Document Version**  
Author Accepted version

**General rights**  
Copyright for the publications made accessible via Ulster University's Research Portal is retained by the author(s) and / or other copyright owners and it is a condition of accessing these publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

**Take down policy**  
The Research Portal is Ulster University's institutional repository that provides access to Ulster's research outputs. Every effort has been made to ensure that content in the Research Portal does not infringe any person's rights, or applicable UK laws. If you discover content in the Research Portal that you believe breaches copyright or violates any law, please contact [pure-support@ulster.ac.uk](mailto:pure-support@ulster.ac.uk).

# **Medikamentöse Therapie der Adipositas – Konkurrenz zur bariatrischen Chirurgie oder sinnvolle Ergänzung?**

Tina Mazaheri<sup>1</sup>, Saleem Ansari<sup>1</sup>, Madhavi Nallagonda<sup>1</sup>, Lars Kollmann<sup>2</sup>, Florian Seyfried<sup>2</sup>,  
Alexander Dimitri Miras<sup>3,1</sup>

<sup>1</sup> Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Imperial College London, UK

<sup>2</sup> Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantation-, Gefäß-, und Kinderchirurgie,  
Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland

3. School of Medicine, Ulster University, UK.

## **Korrespondenz:**

Prof. Dr. med. Florian Seyfried, MD

Head Upper Gastrointestinal and Bariatric Surgery

Department of General, Visceral, Transplantation, Vascular and Pediatric Surgery; Center of  
Operative Medicine (ZOM), University Hospital of Würzburg,

Oberdürrbacherstraße 6, 97080 Würzburg, Germany

E-Mail: [Seyfried\\_F@ukw.de](mailto:Seyfried_F@ukw.de)

Phone: +49 (0)931-201-31046 ; Fax: +49 (0)931-201-639999

## **Abstrakt (Deutsch)**

Adipositas ist eine komplexe chronische Erkrankung, die eine langfristige multimodale Therapie erfordert. Der aktuelle Therapiealgorithmus der Adipositas-therapie besteht meist aus einem Stufenkonzept beginnend mit einer Lebensstilintervention, gefolgt von oder kombiniert mit einer medikamentösen Behandlung, während die bariatrische Chirurgie häufig am Ende der Therapiekaskade steht.

In diesem Übersichtsartikel möchten wir einen Überblick über die aktuell verfügbaren konservativ-medikamentöse Therapieregime geben und die aktuell zugelassenen Medikamente sowie aktuell in Zulassungsstudien befindliche Medikamente bezüglich ihrem Wirkungsgrad und möglicher Nebenwirkungen vorstellen.

Besonderer Fokus wird auf die Bedeutung der Kombinationstherapie von Chirurgie und Pharmakotherapie im Sinne einer multimodalen Therapie gelegt. Bisherige Daten zeigen, dass durch einen multimodalen Ansatz ein verbesserter langfristiger Gewichtsverlust und metabolischer Nutzen für die Patienten erreichbar sind.

## **Key words / Schlagworte**

Adipositas, bariatrische Chirurgie, medikamentöse Adipositas-Therapie

## **Abstract (english)**

Obesity is a complex, chronic disease and similar to other chronic diseases requires long term multimodal approach. Current obesity management mainly consists of stepwise approach which starts from lifestyle intervention with or without anti-obesity medications and surgery is reserved as the last option. Herein, we provide an overview of obesity management including safety and efficacy of five registered anti-obesity medications and emerging therapies in near future. We have highlighted the importance of combination therapy, where using anti-obesity medications in combination with surgery might facilitate greater weight loss and help patients achieving long term weight loss maintenance and metabolic benefits.

## **Key words**

Obesity, surgery, pharmacotherapy for obesity

## **Einleitung**

Adipositas ist eine komplexe chronische Erkrankung, die einer lebenslangen, multimodalen Therapie bedarf [1]. Die aktuellen konservativen Therapieoptionen beinhalten Lebensstilinterventionen mit Ernährungsumstellung, Bewegungstherapie und Verhaltenstherapie, sowie eine in Zukunft an Bedeutung gewinnende medikamentöse Therapie. Die derzeit Evidenz-basiert effektivste Therapie zur Behandlung der morbidem Adipositas und deren Begleiterkrankungen ist die bariatrische Chirurgie, die bei unzureichender oder nicht aussichtsreicher konservativer Therapie erwogen werden soll [2].

Grundsätzlich können medikamentöse und chirurgische Therapien unabhängig oder additiv – ähnlich wie bei bisher etablierten multimodalen onkologischen Therapien - eingesetzt werden. Trotz der in prospektiv randomisierten Studien nachgewiesenen Effektivität der bariatrischen Chirurgie ist der Wirkungsgrad bereits initial oder im Langzeitverlauf bei einem relevanten Anteil bariatrisch operierter Patienten nicht ausreichend. Dabei stellt insbesondere die Gewichtszunahme und/oder Persistenz oder das Rezidiv von Adipositas-assoziierten Erkrankungen ein Problem dar [2,3].

In Anbetracht der hohen und weiter ansteigenden Prävalenz der Adipositas und hiermit einhergehender Zunahme von Patienten, die eine metabolisch-bariatrische Operation benötigen stellt die adäquate Patientenversorgung mit sämtlichen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen eine Herausforderung für die moderne Medizin dar.

Ähnlich der Entwicklungen in der Tumorthherapie ist auch in der Adipositas-Therapie ein multimodales Therapiekonzept mit einer zunehmenden Einbindung aus medikamentöser (neoadjuvanter) Therapie vor aber auch nach einer Operation (Adjuvanz) unter Berücksichtigung der aktuellen Entwicklungen der Pharmakotherapie von zunehmender Bedeutung.

In dieser Arbeit stellen wir die zur Adipositas-Behandlung aktuell zugelassenen Medikamente vor und die Wichtigkeit der Therapiestrategie, in der sich Chirurgie und medikamentöse Therapie ergänzen, betonen.

### **Medikamentöse Adipositas-Therapie**

Auch wenn die medikamentöse Therapie der morbidem Adipositas eine lange Historie aufweist, kam ihr bis vor kurzem nur eine untergeordnete Rolle zu. Gründe hierfür waren vor allem die eingeschränkte Wirksamkeit und ein breites Spektrum an relevanten Nebenwirkungen. Seit der Einführung von Analoga intestinaler anorektisch wirksamer Peptidhormone, wie dem Glukagon-ähnlichem-Peptid-1 (GLP-1) stehen heute potente und perspektivisch weitere bedeutende Therapieoptionen zur Verfügung. Wir stellen nachfolgend die Wirksamkeit und Sicherheit von vier zugelassenen und in präklinischer Erprobung befindlichen Präparaten zur Adipositastherapie vor.

### **Orlistat**

Orlistat wirkt über die Inhibition der gastralen und pankreatischen Lipase, darüber wird die Spaltung und Aufnahme von konsumierten Fetten aus dem Darm reduziert. In einem systematischen Review von prospektiv randomisierten Studien zeigte Orlistat zusammen mit einer Lebensstilintervention einen höheren Gewichtsverlust und eine verbesserte glykämische Kontrolle bei Typ-II Diabetikern als die Placebogruppe [4].

In der ORLICARDIA-Studie wurden Patienten mit metabolischem Syndrom und einem Typ 2 Diabetes mellitus mit diätetischen Maßnahmen und Orlistat versus diätetische Maßnahmen allein behandelt. Nach sechs Monaten erreichten 67% der Probanden mit Orlistat einen Gesamtgewichtsverlust von >5% während dies nur 19% in der Diätgruppe gelang.

Nichtdestotrotz persistierte bei 65% der mit Orlistat behandelten Patienten das metabolische Syndrom und 41% behielten vier von fünf Komponenten des metabolischen Syndroms. Ein Effekt auf die Triglycerid-Level und das HDL-Cholesterin konnte nicht gezeigt werden [5].

In einer prospektiven doppelt-verblindeten randomisierten Studie (XENDOS) erzielten 72,8% in der Orlistatgruppe einen Gesamtgewichtsverlust von >5% erreicht (versus 45,1% in der Kontrollgruppe). Einen Gewichtsverlust von >10% erreichten 41% der Orlistat-Gruppe wohingegen dies nur 28% der Placebo-Gruppe erreichten [6]. Auch nach vier Jahren hatten die mit Orlistat behandelten Patienten eine stärkere Reduktion des Bauchumfangs, der Blutdruck- und Lipidstoffwechselwerten verglichen mit der Placebo-Gruppe. Darüber hinaus war die glykämische Kontrolle, das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin unter Orlistat bei Diabetikern im Vergleich zur Placebogruppe verbessert [6]. Im Gegensatz hierzu zeigte eine Studie einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von lediglich 2,5% unter Orlistat ohne Veränderungen metabolischer Parameter [7]. Dies unterstreicht die Annahme, dass ein gewisses Ausmaß an Gewichtsreduktion nötig ist, um einen messbaren Effekt auf metabolische Parameter zu erreichen. Daher wird auch für Orlistat empfohlen, die Therapie bei einem Gewichtsverlust von unter 5% nach 3 Monaten nicht fortzuführen, da ein weiterer Benefit nicht zu erwarten ist [8].

Das Nebenwirkungsprofil ist vor allem durch Blähungen, Fettstühle und häufigem Stuhldrang gekennzeichnet, das je nach diätetischer Compliance auftritt und die Adhärenz an das Präparat erheblich reduziert.

### **Naltrexon/Bupropion**

Naltrexon ist ein Opioidantagonist ( $\mu$ -Rezeptor), der beispielsweise bei Alkohol- und Opioidmissbrauch eingesetzt wird. Bupropion ist ein Noradrenalin und

Dopamin Wiederaufnahme-Inhibitor, der initial als Antidepressivum und zur Raucherentwöhnung verwendet wurde. Beide Wirkstoffe sind als Kombinationstherapie bei Adipositas zugelassen. Die Wirkung ist zentralnervös, wobei Kerngebiete des Hypothalamus und übergeordnete Belohnungszentren beeinflusst werden. Hierüber wird eine Reduktion des Essverlangens und des durch Nahrungsaufnahme vermittelten Belohnungsreizes erreicht [9,10].

In den doppelt-verblindeten prospektiv randomisierten „Contrave Obesity Research“ Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus Naltrexon/Bupropion zusätzlich zu einer Lebensstilmodifikation untersucht [11-14]. So erreichten 48% der Teilnehmer einen Gewichtsverlust von >5% in der medikamentösen Gruppe während dies in der Placebo-Gruppe nur 16% der Probanden gelang [11,12]. Die COR-BMOD Studie zeigte ebenfalls eine höhere Gewichtsreduktion unter einer medikamentösen Therapie mit Naltrexon/Bupropion im Vergleich zur Verhaltensmodifikationen allein. Der Anteil der Probanden die einen Gewichtsverlust von >5%, >10% und >15% erreichten lag bei 66,4%, 41,5% und 29,1% in der Interventionsgruppe und bei 42,5%, 20,2% und 10,9% in der Verhaltensmodifikationsgruppe [13]. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus erreichten die Probanden einen etwas geringeren Gewichtsverlust [14]. Eine der häufigsten Nebenwirkung der Naltrexon/Bupropion Medikation war Übelkeit, Bluthochdruck, Palpitationen, Schwindel, Tremor und Angstzustände [11-14].

Da Bupropion ein Sympatomimetikum ist, sind vorbekannte tachykarde Herzrhythmusstörungen und ein schlecht eingestellter Hypertonus eine Kontraindikation für dieses Präparat. Allerdings zeigte eine prospektiv randomisierte Studie kein gehäuftes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse [15].

Zusammenfassend gibt es bezüglich der Therapiesicherheit und des Therapieeffekt-Stärke Bedenken. Die Abbrecherquote liegt mit 24,5% signifikant höher als bei anderen Therapieformen. Dies liegt maßgeblich am Nebenwirkungsprofil [16].

## **Liraglutid**

Liraglutid (Dosis 3mg) wurde 2014 als erstes Glukagon-ähnliche Peptid 1 (GLP-1) Analogon durch die US-amerikanische (FDA) und europäische (EMA) Arzneimittelbehörde zur Adipositasbehandlung zugelassen. Zuvor bestand für Liraglutid eine Zulassung als Antidiabetikum in einer niedrigeren Dosierung. Zuletzt wurde das Präparat von der FDA auch zur Behandlung von Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren für die Adipositas therapie zugelassen, nachdem eine vergleichbare Wirksamkeit für Jugendliche gezeigt werden konnte [17].

Der antidiabetische Effekt von GLP-1 Analoga wird durch eine Hemmung der Glukagonsekretion und Erhöhung der glukoseabhängigen Insulinausschüttung vermittelt [18,19]. GLP-1 Analoga wirken aber auch zentral im Gehirn, vorzugsweise im Hypothalamus und Hirnstamm. Hier wird durch eine komplexe Genregulation spezifischer Neurone ein vorzeitiges Sättigungsempfinden vermittelt. Zusätzlich wird peripher die Magenentleerung verzögert.

Die klinische Wirksamkeit von Liraglutid konnte in einer randomisierten-kontrollierten-doppelt-verblindeten kontrollierten Studie (SCALE Studie) nachgewiesen werden. Knapp über 63% der Probanden in der Liraglutid-Gruppe erreichten einen Gewichtsverlust von > 5% im Vergleich zu 27.1% in der Placebogruppe. Vierzehn Prozent der Probanden in der Liraglutid-Gruppe erreichten einen TBWL von >15% gegenüber 3,5% in der Placebogruppe. Die

Gewichtsabnahme war mit einer Optimierung der glykämischen Kontrolle und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie einer verbesserten krankheitsspezifischen Lebensqualität assoziiert [20].

Im Vergleich hierzu zeigten Patienten mit Typ 2 Diabetes (SCALE Diabetes Studie) einen geringeren Gewichtsverlust [21]. Die SCALE-Studie zeigte, dass Patienten, die nach 12 Wochen Liraglutid einen Gewichtsverlust > 5% erreichten, am meisten von einer fortgesetzten Therapie über 12 Monate profitierten. Basierend auf diesen Daten wurde die Empfehlung ausgesprochen die Gabe von Liraglutid nicht fortzusetzen, wenn nach 12 Wochen kein Gewichtsverlust von mindestens > 5% erreicht wurde [22].

Die Wirksamkeit von Liraglutid auf das kardiovaskuläre Risiko wurde in der LEADER-Studie untersucht. Hier konnte in einem Kollektiv von T2DM Patienten bei einer Dosis von 1.8mg/Tag eine niedrigere Auftretenswahrscheinlichkeit für Myokardinfarkt und Schlaganfall und Versterben an kardiovaskulären Ursachen im Vergleich zur Standardtherapie nachgewiesen werden [23].

Liraglutid weist eine gute Verträglichkeit auf. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Obstipation und Diarrhoen, die vor allem am Beginn der Therapie und unter einer höheren Dosierung auftreten aber meistens mild verlaufen [21,24].

Aufgrund des eingeschränkten Kosten-Nutzen-Verhältnisses wird Liraglutid zur Adipositasbehandlung nur äußerst sporadisch eingesetzt. Da das Präparat täglich subkutan injiziert und dauerhaft verabreicht werden muss besteht zusätzlich ein Compliance-Problem.

## **Semaglutid**

Semaglutid ist das zweite zugelassene GLP-1-Analogon. Durch eine Änderung der Aminosäurenstruktur konnte die Halbwertszeit auf eine Woche verlängert werden. Die

wöchentliche Injektionsdosis von 1mg ist die Standarddosis zur Behandlung eines Typ 2 Diabets. Zur Adipositas-Therapie wird eine höhere Dosis (2,4 mg/Woche) eingesetzt, der therapeutische Effekt bezgl. Des Gewichtsverlusts verglichen mit der täglichen Liraglutidgabe ist dabei überlegen [25].

In der doppelt-verblindeten prospektiv randomisierten STEP-1 Studie, konnte bei Erwachsenen ein Gewichtsverlust von 15% unter Semaglutid im Vergleich zu 2,4% in der Placebogruppe nach 68 Wochen erreicht werden [26]. Bei Probanden mit T2DM reduzierte die Gabe von Semaglutid das Körpergewicht im gleichen Zeitraum um 9,6% verglichen mit 3,4% in der Placebogruppe [27]. In einer weiteren doppelt-verblindeten Placebo-kontrollierten Studie führte die täglich subkutane Injektion von Semaglutid (0,2 – 0,4mg/Tag) zu einem Gewichtsverlust von 11,2-13,8% verglichen mit 7,8% bei der Gabe von 3mg Liraglutid nach 52 Wochen [28]. Aber auch hier zeigte ein relevanter Anteil der Patienten (15%) auch unter höhere Dosierung kein relevantes Ansprechen auf die Therapie [29].

Aktuell untersucht die SELECT Studie den Effekt von Semaglutid (2,4mg/wöchentlich) auf das Auftreten schwerer kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Übergewicht und Adipositas. Dieser Endpunkt ist von hoher Relevanz, da kardiovaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursache bei Adipositaspatienten sind [30,31]. Bisher konnte keine Studie den Nutzen einer medikamentösen/konservativen Adipositas-Therapie auf diesen Endpunkt nachweisen.

Die Hauptnebenwirkungen sind ähnlich zu Liraglutid gastrointestinale Beschwerden, vor allem Übelkeit und Obstipation, die durch vorsichtiges Einschleichen weitgehend vermieden werden können.

## **Bariatrische Chirurgie**

Die bariatrische Chirurgie ist evidenzbasiert die bislang wirksamste Therapie der Adipositas. Anders als bei der medikamentösen Therapie wurden hier ein relevanter Langzeit-Nutzen bezüglich einer dauerhaften Gewichtsreduktion und auf Adipositas-assoziierte Begleitmorbidität beobachtet. So verbesserten sich neben der Lebensqualität und Funktionalität insbesondere vorhandener Diabetes mellitus Typ 2, ein Hypertonus, ein Schlafapnoesyndrom, eine Dyslipidämie, kardiovaskulärer Ereignisse, die Inzidenz unterschiedlicher Krebsentitäten und das Langzeitüberleben [32-34]. Die historisch propagierten Wirkprinzipien der Nahrungsrestriktion und Malabsorption sind mittlerweile widerlegt. Vielmehr werden die komplexen metabolischen Veränderungen durch veränderte neuronale und endokrine Signalwege aus dem Magendarmtrakt vermittelt, die, die den Glukosemetabolismus, das Essverhalten, die Energiehomöostase und komplexe Belohnungsreize steuern vermittelt. Die Wirkung dieser Signalkaskaden setzen einen intakten Hypothalamus als zentrales Organ der Energiehomöostase und der Appetitregulung voraus [35]. Aufgrund der sehr positiven Effekte und der sehr niedrigen Komplikationsraten ist die Anzahl der durchgeführten bariatrisch/metabolischen Operationen weltweit erheblich angestiegen [36,37].

Die Ergebnisse bezüglich des Gewichtverlusts unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Verfahren. Ein Jahr postoperativ liegt der Gesamtgewichtsverlust für den Roux-en-Y Magenbypass (RYGB) bei 30% und bei 28,9% für die Sleevegastrektomie (Sleeve) [38-40]. Malabsorptive Verfahren, wie die Biliopankreatische Diversion, erreichen den höchsten Gewichtsverlust. Aufgrund der deutlich schwereren Nebenwirkungen und Komplikationen haben stark malabsorptive Verfahren heute zumeist Reservecharakter [39-42].

Die prospektive „Utah Obesity Study“ verglich drei Gruppen: Patienten mit RYGB, Patienten mit Operationswunsch, die aber nicht operiert wurden, und übergewichtige Personen ohne Intention einer Therapie. Nach 6 Jahren lag der Gewichtsverlust nach RYGB bei 27,7%,

während die anderen Gruppen keinen Gewichtsverlust verzeichneten. Zudem konnte gezeigt werden, dass es in 62% der Patienten nach RYGB zu einer vollständigen Diabetesremission kam [43].

Die „Swedish Obesity Study“ (SOS) ist eine vielbeachtete prospektive Kohorten-Langzeitstudie, die die Operation mit der medikamentösen Standardtherapie verglich. In dieser Studie wurde der Gewichtsverlust nach 2,10,15 und 20 Jahren untersucht. Dieser lag für die bariatrische Chirurgie (je nach Verfahren) zwischen 23% und 16%, während die Kontrollgruppe eher an Gewicht zunahm. Operierte Diabetespationen zeigten Remissionsraten Ihres Typ 2 Diabetes mellitus von 72% nach 2 Jahren und noch 36% bzw. 30,4% nach 10 und 15 Jahren. Zusätzlich konnte im 20-Jahres-Follow-up nachgewiesen werden, dass mikro-, und makroangiopathische Komplikationen nach bariatrischer Operation seltener auftraten [44,45]. Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) wird ebenfalls positiv beeinflusst. In einer Metaanalyse aus 15 Studien von Mummadi et al. zeigten 91,6% der operierten Patienten eine Verbesserung einer Steatosis hepatis, 81,3% bei Steatohepatitis und 65,5% der Leberfibrose [46]. Auch die Lebensqualität wird im Langzeitverlauf nach 5 und 10 Jahren durch die bariatrische Chirurgie signifikant verbessert [47]. Diese Ergebnisse wurden durch multiple weitere Studien bestätigt die zeigten, dass auch das Langzeitüberleben verbessert ist [48-51].

Dennoch ist bei einem relevanten Anteil bariatrisch operierter Patienten, die initiale operative Therapie nicht ausreichend, oder es kommt zu einer erneuten Gewichtszunahme im Langzeitverlauf, meist zusammen mit einem Rezidiv oder Neuauftreten von Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen.

Der primär insuffiziente Gewichtsverlust ist definiert als ein Verlust von weniger als 50% des Übergewichts. So haben 20% der Patienten nach RYGB oder SG einen unzureichenden Gewichtsverlust nach einem Jahr, wobei dies gehäufiger nach Sleevegastrektomie auftrat [55].

Eine Sondersituation stellen Patienten mit einem Ausgangs-BMI von  $> 55 \text{ kg/m}^2$  dar. Hier ist zumeist ein mehrstufiges Konzept zur operativen Behandlung des Übergewichtes nötig.

Ungefähr ein Drittel der Patienten nehmen nach bariatrischer Operation mehr als 25% des maximal erreichten Gewichtsverlustes wieder zu [3,56,57]. Auch nach Remission eines Typ 2 Diabetes mellitus kann es zu einem Rezidiv der Erkrankung kommen, wobei in einer prospektiv randomisierten Studie die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer Insulintherapie nach bariatrischer/metabolischer Operation zehnmal geringer war als unter konservativer Therapie [2,52 58 59].

### **Kombinationstherapie**

Trotz der nun potenteren medikamentösen Adipositasstherapie ist der derzeitige Wirkungsgrad im Vergleich zur operativen Therapie gering [44,60]. Der durchschnittliche Gewichtsverlust liegt bei allen zugelassenen Präparaten mit gut verträglichen Dosierungen im Durchschnitt unter 10%, wobei Semaglutid in einer Dosis von 2,4mg einen besseren therapeutischen Wirkungsgrad hat [61,62].

Bei Diabetikern ist der Gewichtsverlust unter Pharmakotherapie meist noch geringer ausgeprägt. Dies gilt auch für die aktuell verfügbaren GLP-1-Analoga [17,21,27,29]. Zudem spricht ein relevanter Anteil der adipösen Patienten überhaupt nicht auf die verfügbare medikamentöse Therapie an.

Der Erfolg der Adipositasstherapie sollte nicht über die reine Gewichtsreduktion, sondern durch die Verbesserung der psychischen, somatischen und funktionellen Patientengesundheit definiert werden. Grundsätzlich ist ein relevanter Gewichtsverlust meist Voraussetzung um positive Effekte auf die Adipositas-assoziierten Komorbiditäten zu erzielen. Beispielsweise ist ein minimaler Gewichtsverlust von 5% nötig, um eine Verbesserung der glykämischen

Kontrolle, des Blutdrucks und/oder einer Dyslipidämie nachzuweisen [63]. Um eine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse, Lebererkrankungen, Schlafapnoesyndrom oder Gonarthrose nachweisen zu können, ist meist ein Gewichtsverlust von > 10% notwendig [64,65]. Um eine Reduktion der Gesamtmortalität und der spezifischen kardiovaskulären Mortalität erreichen zu können muss meist eine Gewichtsreduktion um über 15% erzielt werden. Dies ist derzeit nur durch chirurgische Verfahren zu erreichen [44,66]. Trotz dieser überzeugenden Kurz-, und Langzeitergebnisse bergen bariatrische Operationen neben einer geringen Komplikationsrate und einer potentiellen Prozedur-spezifischen Morbidität unterschiedliche Langzeitprobleme, wie eine Mangelernährung von Mikronährstoffen oder ein Dumping-Syndrom. Die verfügbare medikamentöse Therapie der Adipositas kann hier an mehreren Punkten angreifen:

1. Prähabilitation zur bariatrischen Chirurgie
2. Kombinationstherapie mit der Chirurgie zur Steigerung des Gewichtsverlusts und zum Erhalt der Gewichtsreduktion
3. Postoperativ bei unzureichendem Gewichtsverlust oder Gewichtszunahme [9].

### **Rolle der medikamentösen Therapie vor der Chirurgie („Neoadjuvanz“)**

Ein Gewichtsverlust sollte grundsätzlich bereits vor einem operativen Eingriff angestrebt werden. Eine retrospektive Studie bei Patienten welche einen RYGB oder eine Sleeve erhielten zeigte, dass ein Gewichtsverlust von 8% vor der Operation, sowohl die OP-Zeit als auch den Krankenhausaufenthalt verkürzte und zu einem höheren Gewichtsverlust nach einem Jahr führte [66]. Es zeigte sich jedoch auch, dass 37% der Patienten dieses Ziel vor der Operation mit einer alleinigen niedrigkalorischen Diät nicht erreichen konnten. Hier sollte eine medikamentöse Unterstützung in Erwägung gezogen werden. Allerdings sind weitere Studien

zur Prähabilitation nötig, um die Anwendung der medikamentösen Therapie als Vorbereitung oder Additivum zur OP zuzulassen.

Dies gilt insbesondere für Patienten, die aufgrund der Schwere des Übergewichts technisch entweder gar nicht oder grenzwertig operabel sind. Hier könnte eine additive Therapie die technische Operabilität verbessern bzw. erst ermöglichen [68].

### **Rolle der medikamentösen Therapie nach Chirurgie**

Nach bariatrischer Operation kommt es bei einem relevanten Anteil der Patienten zu einem inadäquaten Gewichtsverlust oder im Verlauf zu einer Gewichtszunahme. Dies ist meist begleitet von einem insuffizienten Ansprechen der metabolischen Begleiterkrankungen oder einem Rezidiv assoziierter Komorbiditäten. Neben der Intensivierung der Lebensstilintervention besteht die Möglichkeit zum Revisionseingriff. Zu deren Anwendung und Auswahl liegen allerdings nur beschränkt hochwertige Daten vor und deren Komplikationsraten höher sind als die der Primäreingriffe [9,69]. An dieser Stelle könnte einer additiven medikamentösen Therapie mit GLP-1-Analoga eine wichtige Rolle zukommen. So belegt eine zunehmende Anzahl von Studien den Nutzen einer solchen additiven Pharmakotherapie nach bariatrischer Chirurgie. In mehreren retrospektiven Studien konnte für Liraglutid ein verbesserter primärer Gewichtsverlust und verbesserte Blutglukosewerte nachgewiesen werden [70-73]. Eine randomisiert-kontrollierte doppelt verblindete Studie (GRAVITAS) untersuchte die Anwendung von Liraglutid bei Patienten mit persistierendem oder rekurrentem Typ 2 Diabetes mellitus nach Sleeve oder RYGB. Die Ergebnisse waren vielversprechend; Liraglutid führte unabhängig vom OP-Verfahren zu einer verbesserten Gewichtsreduktion und HbA1c Werten verglichen zum Placebo [74]. Eine weitere prospektive Studie untersuchte bei 188 Patienten, die bereits einen bariatrischen Eingriff erhalten hatten, die Wirkung von Liraglutid über 16 Wochen. Unabhängig von der vorangegangenen OP führte

die Einnahme von Liraglutid bei 60% bzw. 23% der Probanden zu einem zusätzlichen Gewichtsverlust von 5% bzw. 10% [75].

Diese frühen und in der Therapiedauer begrenzten Ergebnisse spiegeln sich (noch) nicht in den aktuellen Leitlinien wider. Mit der wachsenden Anzahl an bariatrisch/metabolischen Operationen besteht aber zweifelsfrei die Notwendigkeit zur Therapieoptimierung für Patienten mit unzureichendem Ergebnis nach bariatrischer Chirurgie. Gerade im additiven Setting werden allerdings weitere qualitativ hochwertige Studien benötigt, um den Nutzen einer zusätzlichen medikamentösen Therapie zu belegen.

### **Neue Therapieansätze**

In präklinischen Studien konnten Kombinationstherapien von unterschiedlichen anorektischen Peptidhormonen bereits einen der bariatrischen Operation vergleichbaren Wirkungsgrad zeigen [76,77]. In naher Zukunft werden neue und noch effektivere Präparate zur Verfügung stehen.

Das Medikament Tirzepatid ist ein unimolekulares glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid (GIP) / GLP-1 Co-Agonist-Rezeptor, der durch die FDA zur Therapie des T2DM zugelassen wurde. Im Vergleich zu reinen GLP-1 Analoga ist Tirzepatid potenter in der antidiabetischen Wirkung, aber auch in Bezug auf den Gewichtsverlust. Wenngleich Tirzepatid noch nicht zur Adipositas-Therapie zugelassen ist, zeigten mehrere Studien sehr vielversprechende Ergebnisse. Eine Placebo-kontrollierte randomisierte Studie zeigte eine Überlegenheit von Tirzepatid gegenüber GLP-1 Analoga in Bezug auf Gewichtsreduktion und HbA1c Werte [78]. Eine Phase-III Studie zeigte einen höheren Gewichtsverlust und eine verbesserte glykämischen Kontrolle durch Tirzepatid gegenüber Semaglutid [79].

Eine randomisierte doppelt-verblindete Phase III Studie (SURMOUNT-1), zeigte einen signifikanten Gewichtsverlust und Reduktion des HbA1c-Wertes bei Patienten bei Einnahme

von Tirzepatid über 72 Wochen. Über die Hälfte der Probanden unter Einnahme von 15mg Tirzepatid erreichten einen Gewichtsverlust von mindestens 20% verglichen mit 3% in der Placebogruppe [80].

Amylin ist ein pankreatisches Hormon welches das Sättigungsgefühl verstärkt. Das Präparat Cagrilintid ist ein auf Amylin basiertes Medikament das sich aktuell in klinischer Erprobung in Phase-II Studien befindet. In einer Studie zeigte Cagrilintid bei verschiedenen Dosierungen einen Gewichtsverlust von 10,8% gegenüber 3% in der Placebogruppe. Cagrilintid führte zu einem höheren Gewichtsverlust Liraglutid nach 26 Wochen (10,8% vs. 9%) [81].

Präklinische Studien zu unimolekularen GIP/GLP-1 Analoga und Glukagon-Agonisten-Rezeptoren haben einen starken antidiabetischen Effekt und eine Reduktion des Körpergewichts im Tiermodell nachgewiesen. Die bisherigen Ansätze sind vielversprechend für zukünftige klinische Anwendungen [82].

## **Zusammenfassung**

Die bariatrische Chirurgie ist evidenzbasiert die derzeit effektivste Therapie der Adipositas und ihrer assoziierten Erkrankungen. Der Wirkungsgrad der konservativen multimodalen Therapie, incl. der verfügbaren Pharmakotherapie ist für fast alle Patienten, die für einen bariatrischen Eingriff qualifizieren, nicht ausreichend, kann aber neoadjuvant helfen, um eine technische Operabilität zu erreichen bzw. die Sicherheit des Eingriffs zu erhöhen. Weitere vielversprechende Präparate sind in präklinischer/klinischer Erprobung.

Die Daten zu geeigneten Therapieoptionen für Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen nach bariatrischer Chirurgie, sei es ein primär nicht ausreichender Gewichtsverlust oder eine Wiederzunahme des Gewichts, sind limitiert und stellen eine Herausforderung dar.

Eine additive medikamentösen Therapie im Sinne einer multimodalen Therapie, wie Sie bereits bei vielen chronischen Erkrankungen Standard ist, konnte bereits positive, jedoch zeitlich begrenzte Effekte zeigen.

Aktuell stellen die hohen Kosten für eine moderne medikamentöse Adipositas-Therapie die Haupthürde für die klinische Anwendung dar, wobei zu erwarten ist, dass mit der Verfügbarkeit weiterer Präparate eine Reduktion der Kosten eintreten wird.

## Referenzen

1. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24.
2. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376:641–51.
3. Karmali S, Brar B, Shi X, Sharma AM, De Gara C, Birch DW. Weight recidivism post-bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg*. 2013;23:1922-1933.
4. Aldekhail, N. M., Logue, J., McLoone, P. & Morrison, D. S. Effect of orlistat on glycaemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 16, 1071-1080, (2015).
5. Didangelos, T. P. et al. The ORLIstat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIAbetes (ORLICARDIA) Study. *Curr Med Res Opin* 20, 1393-1401, (2004).
6. Torgerson, J. S., Hauptman, J., Boldrin, M. N. & Sjostrom, L. 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, 155-161, (2004).
7. Valsamakis, G. et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 53, 430-434, (2004).
8. Obesity: Identification, Assessment and Management. Update of CG189 National Institute for Health and Clinical Excellence:clinical guideline (2022).

9. C Sudlow A, W le Roux C, J Pournaras D. Review of Advances in Anti-obesity Pharmacotherapy: Implications for a Multimodal Treatment Approach with Metabolic Surgery. *Obes Surg.* 2019 Dec;29(12):4095-4104.
10. Apovian, C. M. Naltrexone/bupropion for the treatment of obesity and obesity with Type 2 diabetes. *Future Cardiol* 12, 129-138, (2016).
11. Greenway, F. L. et al. 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, (2010).
12. Apovian, C. M. et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 21, 935-943, (2013).
13. Wadden, T. A. et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 19, 110-120, (2011).
14. Hollander, P. et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36, 4022-4029, (2013).
15. Nissen, S. E. et al. Effect of naltrexone–bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 315, 990–1004 (2016).
16. Patel DK, Stanford FC. Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review. *Postgrad Med.* 2018;130(2):173–82 .
17. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2022 Mar;21(3):201-223.
18. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, et al. Glucagon-like peptide 1 stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(10):3434–8. 5.

19. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagonlike peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycaemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):1239–46.
20. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomised, controlled trial of 3.0mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.*2015;373(7):11–22.
21. Davies, M. J. et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314, 687-699, (2015).
22. National Institute for Health and Care Excellence. (2020).Liraglutide for management overweight and obesity. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta664>
23. Zinman B, Nauck MA, Bosch-Traberg H, Frimer-Larsen H, Ørsted DD, Buse JB; LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Glycaemic Outcomes in the LEADER Trial. *Diabetes Ther.* 2018 Dec;9(6):2383-2392.
24. Blonde, L. & Russell-Jones, D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab* 11 Suppl 3, 26-34.
25. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT; STEP 8 Investigators. 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.* 2022 Jan 11;327(2):138-150.
26. 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; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):989-1002.

27. Davies, M. et al. 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, 971–984 (2021) .
28. O’Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10148):637–49.
29. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingvay I, O’Neil PM, Rubino DM, Skovgaard D, Wallenstein SOR, Garvey WT; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413.
30. Global, B. M. I. M. C. et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data metaanalysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 388, 776–786 (2016).
31. Afshin, A. et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.* 377, 13–27 (2017) .
32. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, Koh ZJ, Chew CA, Loo YE, Tai BC, Kim G, So JB, Kaplan LM, Dixon JB, Shabbir A. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet*. 2021; 397: 1830-1841.
33. Schauer DP, Feigelson HS, Koebnick C, Caan B, Weinmann S, Leonard AC, Powers JD, Yenumula PR, Arterburn DE. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann Surg*. 2019; 269: 95-101.

34. Rustgi VK, Li Y, Gupta K, Minacapelli CD, Bhurwal A, Catalano C, Elsaid MI. Bariatric Surgery Reduces Cancer Risk in Adults With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Severe Obesity. *Gastroenterology*. 2021; 161: 171-184.e10
35. Dischinger U, Kötzner L, Kovatcheva-Datchary P, Kleinschmidt H, Haas C, Perez J, Presek C, Koschker AC, Miras AD, Hankir MK, Vogel J, Germer CT, Fassnacht M, Herrmann MJ, Seyfried F. Hypothalamic integrity is necessary for sustained weight loss after bariatric surgery: A prospective, cross-sectional study. *Metabolism*. 2023 Jan;138:155341.
36. Sinclair P, Brennan DJ, le Roux CW. Gut adaptation after metabolic surgery and its influences on the brain, liver and cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:606–24.
37. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care*. 2016;39:861–77.
38. Gissey LC, Mariolo JRC, Mingrone G. How to Choose the Best Metabolic Procedure? *Current Atherosclerosis Reports* 2016; 18-43.
39. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122:248–256.
40. Himpens J, Dobbelaire J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg* 2010; 252:319–324.
41. O'Brien PE, Sawyer SM, Laurie C, Brown WA, Skinner S, Veit F, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in severely obese adolescents: A randomized trial. *JAMA* 2010;303:519-26.
42. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes Surg* 2009; 19:1605–1611.
43. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ* 2014 Aug 27;349-396

44. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
45. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273:219-34.
46. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygari S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* .
47. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:1–16.
48. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-61.
49. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Association of Metabolic Surgery with major adverse cardio-vascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA*. 2019;322:1271–82.14.
50. Coleman KJ, Haneuse S, Johnson E, et al. Long-term microvascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery: evidence for the legacy effect of surgery. *Diabetes Care*. 2016;39:1400–7.15.
51. O'Brien R, Johnson E, Haneuse S, et al. Microvascular outcomes in patients with diabetes after bariatric surgery versus usual care. *Ann Intern Med*. 2018;169:300–10.
52. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSS-ROADS randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59:943–53.
53. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-Centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:964–73.

54. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014;311:2297–304.
55. Cadena-Obando D, Ramírez-Rentería C, Ferreira-Hermosillo A, et al. Are there really any predictive factors for a successful weight loss after bariatric surgery? *BMC Endocr Disord*. 2020;20:20 .
56. Cooper TC, Simmons EB, Webb K, Burns JL, Kushner RF. Trends in weight regain following Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) bariatric surgery. *Obes Surg*. 2015;25.
57. Camacho, D. and Zundel, N. *Complications in Bariatric Surgery*, Springer International Publishing,(2018).
58. Brethauer S, Aminian A, Romero-Talamás H. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2013;258:628–36.
59. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N Engl J Med*. 2017;377:1143–55.
60. Heymsfield, S. B. & Wadden, T. A. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N. Engl. J. Med*. 376, 254–266 (2017) .
61. Tak, Y. J. & Lee, S. Y. Anti-obesity drugs: long-term efficacy and safety: an updated review. *World J. Mens Health* 39, 208–221 (2020).
62. Bray, G. A., Fruhbeck, G., Ryan, D. H. & Wilding, J. P. Management of obesity. *Lancet* 387, 1947–1956 (2016).
63. Knowler, W. C. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med*. 346, 393–403 (2002).
64. Look, A. R. G. et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type

2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4, 913-921, (2016).

65. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*. 2017 Jun;6(2):187-194.

66. Hutcheon DA, Hale AL, Ewing JA, et al. Short-term preoperative weight loss and postoperative outcomes in bariatric surgery. *J Am Coll Surg*. 2018;226(4):514–24.

67. Ard JD, Beavers DP, Hale E, et al. Use of phentermine/topiramate extended release in combination with sleeve gastrectomy in patients with BMI 50kg/m<sup>2</sup> or more. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;

68. Stier C, Koschker AC, Kim M, Stier R, Chiappetta S, Stein J. Fast-track rescue weight reduction therapy to achieve rapid technical operability for emergency bariatric surgery in patients with life-threatening inoperable severe obesity - A proof of concept study. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Aug;50:238-246.

69. Brethauer SA, Kothari S, Sudan R, et al. Systematic review on reoperative bariatric surgery: American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Revision Task Force. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(5):952–72.

70. Pajacki D, Halpern A, Cercato C, Mancini M, de Cleva R, Santo MA. Short-term use of liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery. *Rev Col Bras Cir* 2013; 40: 191–95.

71. Gorgojo-Martinez JJ, Feo-Ortega G, Serrano-Moreno C. Effectiveness and tolerability of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2016; 12: 1856–63.

72. Rye P, Modi R, Cawsey S, Sharma AM. Efficacy of high-dose liraglutide as an adjunct for weight loss in patients with prior bariatric surgery. *Obes Surg* 2018; 28: 3553–58.

73. Creange C, Lin E, Ren-Fielding C, Lofton H. Use of liraglutide for weight loss in patients with prior bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2016; 12 (suppl): S157) .
74. Miras AD, Pérez-Pevida B, Aldhwayan M, Kamocka A, McGlone ER, Al-Najim W, Chahal H, Batterham RL, McGowan B, Khan O, Greener V, Ahmed AR, Petrie A, Scholtz S, Bloom SR, Tan TM. Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jul;7(7):549-559..
75. Suliman M, Buckley A, Al-Tikriti A, et al. Routine clinical use of liraglutide 3mg for the treatment of obesity: outcomes in non-surgical and bariatric surgical patients. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(6):1498–.
76. Dischinger U, Hasinger J, Königsrainer M, Corteville C, Otto C, Fassnacht M, Hankir M, Seyfried FJD. Toward a Medical Gastric Bypass: Chronic Feeding Studies With Liraglutide + PYY3-36 Combination Therapy in Diet-Induced Obese Rats. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jan 22;11:598843.
77. Urva S, Coskun T, Loh MT, Du Y, Thomas MK, Gurbuz S, Haupt A, Benson CT, Hernandez-Illas M, D'Alessio DA, Milicevic Z. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet.* 2022 Nov 26;400(10366):1869-1881. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02033-5. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36354040 Clinical Trial.
78. Frias, J. P. et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes. Metab.* 22, 938–946 (2020).

79. Frias, J. P. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 385, 503–515 (2021).
80. Jastreboff, Ania M, Aronne, Louis J, Ahmad, Nadia N, Wharton, Sean, Connery, Lisa, Alves, Breno, Kiyosue, Arihiro, Zhang, Shuyu, Liu, Bing, Bunck, Mathijs C. and Stefanski, Adam. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N.Engl.J. Med.* 387(3), 205-216 (2022).
81. Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, Satyrganova A, le Roux CW, McGowan B, Pedersen SD, Pietiläinen KH, Rubino D, Batterham RL. 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.* 2021 Dec 11;398(10317):2160-2172.
82. Bossart M, Wagner M, Elvert R, Evers A, Hübschle T, Kloeckener T, Lorenz K, Moessinger C, Eriksson O, Velikyan I, Pierrou S, Johansson L, Dietert G, Dietz-Baum Y, Kissner T, Nowotny I, Einig C, Jan C, Rharbaoui F, Gassenhuber J, Prochnow HP, Agueusop I, Porksen N, Smith WB, Nitsche A, Konkar A. Effects on weight loss and glyceic control with SAR441255, a potent unimolecular peptide GLP-1/GIP/GCG receptor triagonist. *Cell Metab.* 2022 Jan 4;34(1):59-74.