

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
Dietrich von Herrath,
Wolf-Dieter Ludwig,
Walter Thimme

Schriftleitung
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,
Jochen Schuler, Walter Thimme
Mitarbeiter
Matthias Döring, Josefa Lehmknecht,
Andreas Michalsen

Jahrgang 41
Nr. 9
Berlin
September 2007

Rimonabant: Nutzen und Risiken des Endocannabinoidrezeptor-Antagonisten bei Adipositas

Zusammenfassung: Rimonabant führt zu einer signifikanten, aber selbst bei starker Adipositas nur wenig bedeutsamen Gewichtsreduktion. Nach dem Absetzen steigt das Gewicht rasch wieder an. Die daraus resultierende Notwendigkeit der fortwährenden Einnahme, die dadurch entstehenden erheblichen Kosten und die unerwünschten Wirkungen, vor allem die psychischen, sprechen gegen die Anwendung. Es ist unverständlich, warum die EMA Rimonabant angesichts der problematischen grundlagenwissenschaftlichen Daten und ohne dass Ergebnisse aus Langzeitstudien vorlagen, zugelassen hat. Das Problem „Epidemie Adipositas“ wird vermutlich auch in Zukunft nicht pharmakologisch zu beheben und zu finanzieren sein, sondern eher durch Programme zur Umstellung auf eine vernünftige Ernährung mit Änderung des Lebensstils, flankiert von politischen und gesellschaftlichen Maßnahmen.

Endocannabinoiden spielen eine wesentliche Rolle bei der Regulation des Körpergewichts, des Glukose- und Lipidstoffwechsels und des psychischen Befindens. Bei der Erforschung der Wirkungen von Haschisch (Hauptwirkstoff: Tetrahydrocannabinol) wurden zunächst die Rezeptoren CB1 und CB2 entdeckt und später die endogenen Liganden, die sog. Endocannabinoiden. CB1-Rezeptoren finden sich insbesondere in zentralen Nervenzellen im Hirnstamm, Kleinhirn und Hippocampus, aber auch peripher in Fettgewebe, Muskeln und im Gastrointestinaltrakt. CB2-Rezeptoren finden sich hingegen auf Immunzellen. Da beim Konsum von Haschisch starker Appetit auftritt, wurde früh vermutet, dass zentralnervöse CB1-Rezeptoren an der Appetitregulation beteiligt sind. Nach bisherigem Kenntnisstand kann das Endocannabinoid-System hierbei als eine Art „Erholungssystem“ charakterisiert werden, wobei seine Aktivierung mit mentaler Entspannung, Reduktion von Schmerzen und Angst, Hemmung motorischer Aktivität, kognitiven Wirkungen (Vergessen, Beseitigung angsterzeugender Erinnerungen) und eben Appetitanregung mit Verstärkung des Belohnungsverhaltens einhergehen.

Andererseits konnte gezeigt werden, dass pathologische Zustände wie beispielsweise Adipositas oder Nikotinabusus mit Überstimulation der CB1-Rezeptoren und damit chronischer „Überaktivität“ des Endocannabinoid-Systems assoziiert sind. Durch diese Überaktivierung werden vermutlich die vermehrte Nahrungsaufnahme und die Lipogenese in den Adipozyten stimuliert.

1994 wurde der erste selektiv wirkende CB1-Rezeptor-Antagonist Rimonabant entdeckt. Rimonabant soll durch Blockade

Inhalt

Rimonabant: Nutzen und Risiken des Endocannabinoidrezeptor-Antagonisten bei Adipositas	65
Rasagilin oder Selegilin zur Behandlung des Morbus Parkinson?	67
Zentral-venöse Katheter: Infektionsrisiko bei Rifampicin-Minocyclin-freisetzenden gegenüber Silber-Platin-Karbon-impregnierten	68
Antibiotika-beschichtete Katheter zur Entlastung des Hydrozephalus?	68
Thromboembolien in der Schwangerschaft: Prophylaxe bei hohem Risiko und Therapie	69
Lumiracoxib in Australien wegen schwerer Leberschäden vom Markt genommen	70
Leserbriefe	
Ist Merbromin noch zugelassen?	70
Nochmals: Häufigkeit von Blutungen bei älteren antikoagulierten Patienten	71
Protonenpumpen-Hemmer (PPI) bei blutendem Ulkus	71
Effekte von Pioglitazon (Actos®) bei Typ-2-Diabetikern	72
In eigener Sache	72

Dosisangaben ohne Gewähr!

de der CB1-Rezeptoren die Nahrungsaufnahme drosseln. Darüber hinaus werden günstige metabolische Direkteffekte (z.B. Verbesserung der Insulinsensitivität) postuliert. Unter dem Namen Acomplia® wurde Rimonabant 2006 europaweit zugelassen, additiv zu Diät und Bewegungstherapie bei Adipositas mit einem BMI > 30 kg/m² oder bei übergewichtigen Personen mit einem BMI > 27 kg/m², die zudem einen oder mehrere Risikofaktoren haben (z.B. Typ-2-Diabetes mellitus oder Fettstoffwechselstörungen). Obwohl vom Hersteller zur Indikation Raucherentwöhnung ebenfalls mehrere Zulassungsstudien durchgeführt worden waren, wurde der Antrag auf Zulassung hierfür zurückgezogen, nachdem die europäische Zulassungsbehörde EMA und die amerikanische FDA einen abschlägigen Bescheid angekündigt hatten. Eine Zulassung für die Indikation Gewichtsreduktion wurde in den USA von der FDA 2006 mittels eines „Approval letters“ in Aussicht gestellt. Mit diesem Schreiben wurde jedoch bereits auch die Sicherheit von Rimonabant kritisch hinterfragt und vom Hersteller Sanofi umfangreiche weitere Unterlagen für eine abschließende Bewertung angefordert. Überraschend deutlich (14 zu 0) stimmte nun das Gutachtergremium der FDA im Juli 2007 gegen die Zulassung von Rimonabant, überwiegend aufgrund der bisher beobachteten psychischen unerwünschten Wirkungen (UAW).

Rimonabant steht als Filmtablette in einer Dosierung von 20 mg zur Verfügung. Es wird per os rasch resorbiert mit Spitzenkonzentrationen im Plasma nach etwa zwei Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit ist lang; sie beträgt 9-16 Tage. Da gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Plasmakonzentration erhöht, wird empfohlen, Rimonabant morgens vor dem

253

1375

ZB MED