

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Neue Arzneimittel:
Rimonabant



Life-Style Drugs

Adipositas

Cannabinoidrezeptoren

Inverser Agonismus

CYP3A4

Sättigungsgefühl

Metabolische Wirkungen

Psychiatrische Störungen

Rimonabant (Accomplia®)

Ein neues Antiadiposium

Prof. Dr. Georg Kojda

Fachpharmakologe DGPT, Fachapotheker für Arzneimittelinformation

Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
kojda@uni-duesseldorf.de

Lektorat:

Frau Apothekerin Dr. cand. rer. nat. Thao-Vi Dao

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier*:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/Fortbildungstelegramm%20Pharmazie/index.html>

Es handelt sich um einen **Rubrik-Fortbildungsfragebogen**,
d.h. dass dieser Fragenbogen Fragen zu mehreren Beiträgen im FORTE-PHARM enthält

Titelbild : Universitätsbibliothek New York , Urheber : Photoprof , Lizenz : Fotolia

Abstract

Rimonabant inhibits the central and peripheral activity of endogenous cannabinoids by selective antagonism at cannabinoid-1(CB1)-receptors. In addition, rimonabant acts as an inverse agonist and blocks the constitutive ligand-independent activity of CB1-receptors. Thus, the drug modulates many body functions regulated by the endogenous cannabinoid system. The inhibitory effects of rimonabant on cannabinoid effects such as provoking appetite, increasing lipogenesis and decreasing satiation and energy consumption appear therapeutically useful. Clinical studies revealed that one year of therapy with 20 mg rimonabant per day reduces the body weight of mainly female obese patients (BMI >30 kg/qm) by 5 %. However, this effect was completely lost one year after the end of drug therapy. In addition, rimonabant elicited favourable metabolic effects such as an increase of plasma high-density cholesterol and adiponectin, a decrease of plasma triglycerides and fasting insulin and an improvement of glucose tolerance and insulin resistance. The therapeutic relevance of these findings regarding morbidity and mortality is subject of current investigations. Psychiatric side-effects of rimonabant are considered problematic, particularly in long-term therapy. Depressive disorders, anxiety, excitability, nervousness and sleep disorders are common, while dysphoria, panic symptoms, anger and mood fluctuations are uncommon.

Abstrakt

Rimonabant hemmt die zentralen und peripheren Wirkungen endogener Cannabinoide durch einen selektiven Antagonismus an Cannabinoid-1(CB1)-Rezeptoren. Darüber hinaus wirkt Rimonabant auch als inverser Agonist, der die konstitutive, Liganden-unabhängige Aktivität des CB1-Rezeptors blockiert. Der Arzneistoff greift damit in viele Körperfunktionen ein, die durch das endogene Cannabinoidsystem reguliert werden. Therapeutisch sinnvoll ist die dämpfende Wirkung von Rimonabant auf Cannabinoideffekte wie Auslösung von Appetit und Steigerung der Lipogenese sowie die

Verminderung von Sättigungsgefühl und Energieverbrauch. In klinischen Studien an überwiegend weiblichen adipösen Patienten (BMI >30 kg/qm) bewirkte eine einjährige Therapie mit 20 mg Rimonabant pro Tag eine Gewichtsreduktion von 5 %. Dieser Effekt ging allerdings innerhalb eines Jahres nach Therapieende wieder vollständig verloren. Darüber hinaus löste Rimonabant günstige metabolische Effekte aus. Hierzu zählen eine Steigerung der Blutspiegel von HDL („high-density-lipoprotein“) und Adiponectin, eine Senkung der Triglyceridspiegel und der Blutwerte für Nüchterninsulin sowie eine Verbesserung von Glukosetoleranz und Insulinresistenz. Die therapeutische Relevanz dieser Befunde im Hinblick auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wird derzeit geprüft. Als problematische Nebenwirkungen, vor allem bei einer Langzeittherapie, gelten die häufig auftretenden psychiatrischen Störungen wie **depressive Störungen, Angst, Reizbarkeit, Nervosität und Schlafstörungen**. Weitere psychiatrische Störungen wie **Dysphorie, Paniksymptome, Ärger** und **emotionale Verstimmungen** kommen seltener vor.

Einleitung

„Lifestyle drugs“. Rimonabant ist ein neues **Antiadiposium**, welches kürzlich in den Markt eingeführt wurde. Dieses Arzneimittel ist, obwohl verschreibungspflichtig, von der Erstattungspflicht durch die gesetzlichen Krankenkassen ausgenommen, denn es wird zur Gruppe der „Lifestyle drugs“ gezählt. Diese Bezeichnung ist nach der Definition des AOK-Bundesverbandes ein „Begriff für Arzneimittel, die die Lebensqualität und das individuelle Wohlbefinden steigern und gegen Symptome gerichtet sind, die nicht die Definition von Krankheit erfüllen (z.B. Präparate gegen männlichen Haarausfall) oder gegen Gesundheitsstörungen wirken, die auch ohne Arzneimittel therapiert werden könnten (Präparate gegen Fettleibigkeit als Diätersatz) (siehe www.aok-bv.de). Die Liste dieser Arzneimittel wird stetig länger. Schätzungen aus dem Jahr 2002 gehen davon aus, dass die pharmazeutische Industrie seit 1990 etwa 20 Milliarden US-Dollar in die Forschung zu solchen Arzneimitteln

investiert hat und dass der Umsatz in Höhe von 20 Milliarden US-Dollar in 2002 bis Ende 2007 wahrscheinlich auf 29 Milliarden US-Dollar ansteigen wird (1).

Es ist ein Charakteristikum dieser Arzneimittel, dass sie zur Selbstdiagnose und wenn möglich zur Selbstmedikation ermutigen (2). Ist die Selbstmedikation nicht möglich, kann der Patient im Internet zwischen vielen illegalen Angeboten wählen und davon wird rege Gebrauch gemacht, wie die Milliardenumsätze der Branche zeigen. Viele dieser illegalen Angebote sind minderwertige Arzneimittel, die wirkungslos oder manchmal auch toxisch sein können. Gerade die verschreibungspflichtigen Lifestyle-Arzneimittel erfordern nicht nur ärztliche Voruntersuchungen, beispielsweise zum Ausschluss von Kontraindikationen, sondern auch eine ausführliche Beratung. Darüber hinaus müssen Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Lifestyle-Arzneimittels gewährleistet sein. Nur wenn diese Bedingungen erfüllt sind, kann der Patient erwarten, dass die versprochene und erwartete Wirkung auch eintritt. Angesichts des ständig steigenden Angebotes an Lifestyle-Arzneimitteln eröffnet sich hier ein weites Feld **pharmazeutischer Beratung und Betreuung**. Dies gilt nicht nur für die erektile Dysfunktion, Alopezie, Canities (Grauhaarigkeit), mentale Störungen, oder Nikotinsucht, sondern insbesondere auch für die Adipositas (1,2).

Adipositas. Es besteht weltweit ein großer Bedarf an einer wirksamen Pharmakotherapie zur Behandlung der Adipositas. Es wird zwar zurecht argumentiert, dass jeder auch ohne Pille sein Normalgewicht erreichen könne, wenn er/sie sich nur an die Empfehlungen für einen gesunden Lebensstil hält, aber die Praxis spricht eine ganz andere Sprache. Man geht heute davon aus, dass trotz weltweiter Appelle die Zahl der Übergewichtigen eher zu- als abnehmen wird. So ist z.B. in den USA mit steigender Tendenz etwa ein Drittel der Erwachsenen und ca. 15 % der Kinder übergewichtig oder sogar adipös. Darüber hinaus zeigt eine erst kürzlich publizierte Untersuchung, dass die pharmakologisch und gesundheitspolitisch induzierte Verminderung der Risikofaktoren Rauchen, Hypercholesterolemie, Bluthochdruck und Bewe-

gungsmangel in den USA zu einer Senkung der Todesfälle durch koronare Ereignisse um etwa 44% geführt hat. Im Gegensatz dazu bewirkte die steigende Inzidenz von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 zwischen 1980 und 2000 eine Steigerung der Sterblichkeit an koronarer Herzkrankheit um 8-10 % (3).

Es gibt eine Reihe von Belegen dafür, dass Adipositas (BMI > 30 kg/qm) mit vielen verschiedenen pathophysiologisch bedeutsamen Veränderungen einhergeht, die zusammen genommen mit dem Begriff **metabolisches Syndrom** bezeichnet werden. Hierzu zählen hohe Triglyceride, niedriges HDL, hohe Nüchternblutglukose und Bluthochdruck (4). Insbesondere die Assoziation zwischen Adipositas und Typ 2 Diabetes ist so eng, dass in Analogie zum englischen Begriff „obesity“ bereits der Begriff „**diabesity**“ geprägt wurde (4). Zusätzlich gibt es Hinweise dafür, dass selbst normale Nüchternblutglukosewerte (90-100 mg/dl) bei jüngeren Männern (ca. 32 Jahre) ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes sind, wenn eine Hypertriglyceridämie (>150 mg/dl) oder Adipositas (BMI > 30 kg/qm) vorliegen. Dabei steigt das Diabetesrisiko in einem Zeitraum von 6 Jahren auf ca. das 8-Fache an (5).

Die Adipositas ist ein wichtiger Risikofaktor für Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Arthritis, Dyspnoe und Krebserkrankungen (4). Deshalb wundert es nicht, dass adipöse Menschen nicht nur häufig medizinische Hilfe benötigen, sondern auch vorzeitig sterben. So verlieren adipöse Frauen und Männer gegenüber Normalgewichtigen ca. 7 Jahre Lebenszeit. Handelt es sich um adipöse Raucher/innen steigt der Verlust an Lebenszeit auf über 13 Jahre an (6)! **Ob sich diese Situation durch die Verfügbarkeit eines gut antiadipös wirksamen Arzneistoffs ändert, ist bislang unklar.** Angesichts der in kontrollierten klinischen Studien immer wieder gezeigten ausgleichenden oder überschießenden Gewichtszunahme nach Stop der Pharmakotherapie kommt vor allem den nicht-pharmakologischen Interventionen **allergrößte Bedeutung** zu. Ähnliches gilt für die Prävention der Adipositas. Beide Bereiche eignen sich hervorragend für die **Gesundheitsberatung in der Apotheke**.

Wirkmechanismus

Rimonabant ist der erste medizinisch verwendete kompetitive Antagonist an Cannabinoid-1-Rezeptoren (CB1). Diese Rezeptoren sind Bestandteil des endogenen Cannabinoidsystems, welches im Fortbildungsartikel dieser Ausgabe detaillierter beschrieben wird (7). CB1-Rezeptoren sind überwiegend im zentralen Nervensystem lokalisiert, kommen aber auch in vielen verschiedenen peripheren Geweben wie Blutgefäßen, Fettgewebe und Leber vor (8). Ihre endogene Aktivierung erfolgt durch Cannabinoide wie Anandamid und 2-Arachidonoyl-Glycerin. Im ZNS wirken sie im Wesentlichen als Bremse der neuronalen Erregungsübertragung. Dabei erschweren sie über eine Beeinflussung von transmembranären Ionenströmen und der Bildung von cAMP (Abb. 1) auf der präsynaptischen Seite die Freisetzung von Neurotransmittern.

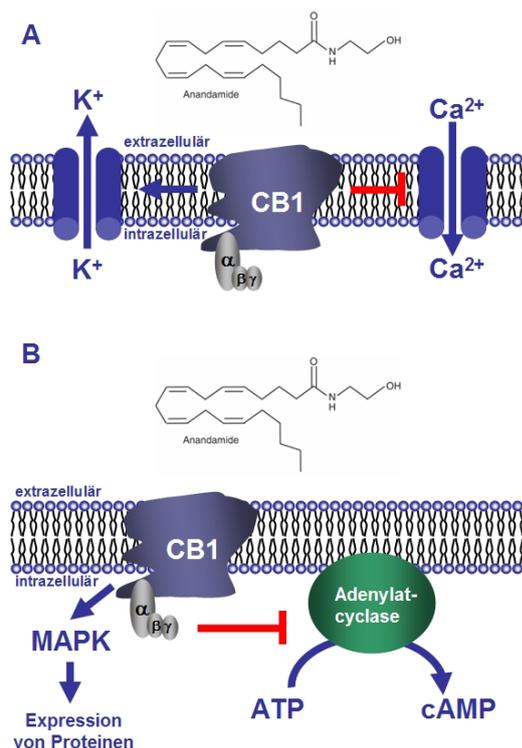


Abb. 1: Beeinflussung von (A) Ionenkanälen, (B) der Adenylatcyclase und Mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAPK) nach Aktivierung des transmembranären G-Protein-gekoppelten ($\alpha,\beta\gamma$) Cannabinoid-rezeptors 1 (CB1). Insgesamt bewirkt die Aktivierung eine Modulation der synaptischen Erregungsübertragung (Abb. aus (7)).

Darüber hinaus kann die Aktivierung der CB-1-Rezeptoren auch zu einer Aktivierung von Mitogen-aktivierten Proteinkinasen mit konsekutiver Änderung der zellulären Expression von Proteinen führen. Diese Effekte erfolgen im Rahmen einer retrograden Signalgebung, denn die endogenen Cannabinoide werden in Abhängigkeit von der synaptischen Aktivität postsynaptisch synthetisiert und präsynaptisch wirksam, d.h. ihre Effektorichtung ist der der Neurotransmitter entgegengesetzt. Zusammen genommen bewirken diese Mechanismen die Effekte, die sich nach Stimulation peripherer CB-1-Rezeptoren ausbilden. Rimonabant bindet hochspezifisch an zentrale und periphere CB-1-Rezeptoren und verhindert deren Aktivierung durch endogene Cannabinoide. Rimonabant wirkt jedoch nicht nur als kompetitiver Antagonist, d.h. über die Verdrängung der endogenen Cannabinoide aus der CB1-Rezeptor-Bindung. Der Arzneistoff wird auch als inverser Agonist wirksam (Abb.2). Unter diesem Begriff versteht man allgemein, dass ein solcher Wirkstoff an einem G-Protein-gekoppelten Rezeptor umgekehrte Effekte hervorruft wie ein Agonist. Während ein CB1-Agonist den Kalziumeinstrom hemmt, kann ein inverser CB1-Agonist den Kalziumeinstrom steigern. Dies beruht offensichtlich auf verschiedenen Zuständen, die CB1-Rezeptoren annehmen können und ähnliches gilt auch für andere G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (9). Es lässt sich zeigen, dass CB1-Rezeptoren konstitutiv aktiv sind, d.h. sie können ohne Ligandenbindung eine Hemmung des Kalziumeinstroms auslösen (10).

Pharmakokinetik

Rimonabant wird nach oraler Gabe intestinal resorbiert und zu 99 % an Plasmaproteine gebunden (11). Die absolute Bioverfügbarkeit ist nicht bekannt. Die quantitativ geringe Verstoffwechslung erfolgt hauptsächlich hepatisch über CYP3A und Amidohydrolasestoffwechselwege. Etwa 86 % des Wirkstoffs werden unverändert biliär ausgeschieden. Dennoch bewirken CYP3A4-Inhibitoren einen Anstieg der AUC, weshalb bei der gleichzeitigen Einnahme von beispielsweise Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir sowie

Teli- und Clarithromycin Vorsicht geboten ist. CYP-Induktoren wie beispielsweise Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut oder Carbamazepin können Plasmakonzentrationen von Rimonabant vermutlich reduzieren. Die Plasmahalbwertszeit bei Probanden (9 Tage) kann sich bei Adipösen wegen des größeren Verteilungsvolumens verdoppeln.

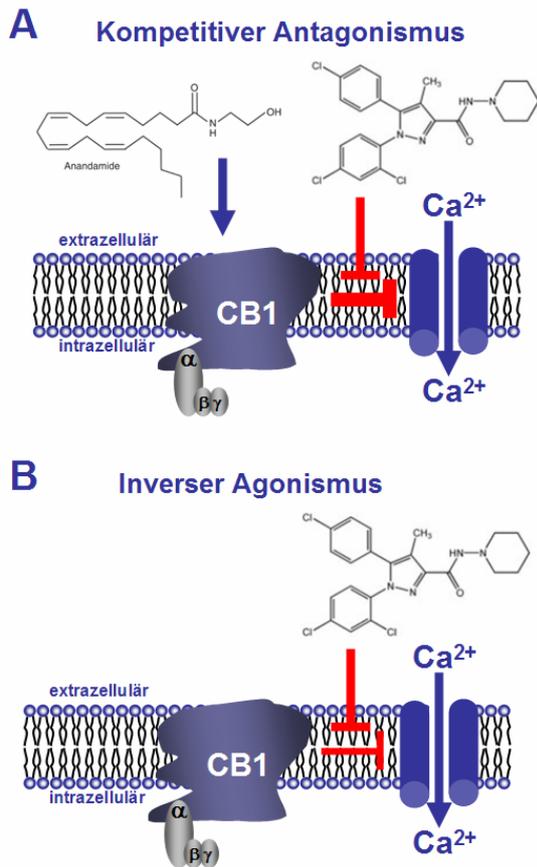


Abb. 2: (A) Rimonabant verdrängt als kompetitiver Antagonist endogene Cannabinoide aus ihrer Bindung an den CB1-Rezeptor und (B) hemmt als inverser Agonist die konstitutive Aktivität des CB1-Rezeptors in Abwesenheit eines Cannabinoids.

Wirkungen

Zentrale Wirkungen. Rimonabant wirkt hemmend auf den Appetit und unterstützt das Sättigungsgefühl. Unter physiologischen Bedingungen werden Endocannabinoide sowohl durch wohlschmeckende Nahrungsmittel als auch durch eine Nüchternphase ausgeschüttet. Dadurch wird Appetit ausgelöst, das Sätti-

gungsgefühl reduziert, die Lipogenese gesteigert und der Energieverbrauch gesenkt (12). So bewirkt die Injektion von Anandamid in den ventromedialen Hypothalamus eine Steigerung der Futtermittelaufnahme im Tierexperiment (13). Die Effekte der endogenen Cannabinoide beruhen vor allem auf einer Verminderung der neuronalen Signale, die eine katabole Stoffwechsellage mit verminderter Energieaufnahme und erhöhtem Energieverbrauch induzieren. Solche Sättigungssignale werden beispielsweise durch **Cholecystkinin (CCK)**, **Glukagon-like Peptid**, **Glukagon** und **Enterostatin** vermittelt (**Abb. 3**). Weitere zentrale Wirkungen von Rimonabant, die beispielsweise zu einer Beeinflussung der Steuerung von Emotionen durch endogene Cannabinoide führen, werden im Abschnitt Nebenwirkungen besprochen.

Periphere Wirkungen. Rimonabant bewirkt nicht nur eine Reduktion des Körpergewichtes sondern auch eine Steigerung der Blutspiegel von **HDL** („high-density-lipoprotein“) und **Adiponectin**, eine Senkung der **Triglyceridspiegel** und der Blutwerte für **Nüchterninsulin** sowie eine Verbesserung von **Glukosetoleranz** und **Insulinresistenz** (14). Diese Effekte kommen hauptsächlich durch den Antagonismus an peripheren CB1-Rezeptoren zustande. An der Steuerung von Nahrungsaufnahme und Appetit sind humorale Signale beteiligt, die vom Magen-Darmtrakt, der Leber und dem Fettgewebe ausgehen und einen regulatorischen Kreislauf bilden (**Abb. 3**). Auch diese Signalkaskaden werden durch endogene Cannabinoide moduliert (15). Daran beteiligt ist beispielsweise die Wirkung von **Insulin** und von **Leptin**, einem Peptid, welches von Adipozyten (Fettzellen) gebildet wird und die zentrale Ausschüttung endogener Cannabinoide vermindert. So ließ sich tierexperimentell zeigen, dass die Gabe von **Leptin** zu einer Halbierung der Spiegel von Anandamid im Hypothalamus führt (16).

Periphere endogene Cannabinoide können ebenfalls die **Insulinsensitivität** vermindern und damit die Fettsäureoxidation, den Blutglukosespiegel und den Blutinsulinspiegel steigern. Diese Effekte beruhen vermutlich auf der Hemmung der Freisetzung von **Adiponectin**, einem Protein, welches spezifisch in Fettzellen

gebildet wird und die Insulinsensitivität verbessert. So konnte in einem tierexperimentellen Modell gezeigt werden, dass die Hemmung von CB1-Rezeptoren durch Rimonabant eine Steigerung der **Adiponectin**-Expression im Fettgewebe auslöst. Gleichzeitig kam es zur Reduktion des Körpergewichtes und des Plasmaspiegels von Insulin (17). Die Stimulation von CB1-Rezeptoren in Adipozyten steigert ebenfalls die Aktivität der **Lipoprotein-Lipase**. Dies bewirkt eine vermehrte Abspaltung von Triglyceriden aus Lipoproteinen und somit eine vermehrte Aufnahme von Fett in diese Zellen (18). Darüber hinaus induzieren Cannabinoide die **Fettsäuresynthese** in der Leber (19).

Einige klinische Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine Adipositas mit einer Dysregulation des endogenen Cannabinoidsystems assoziiert ist (15,20). So wurden bei viszeraler Adipositas erhöhte Blutspiegel von **2-Arachidonoyl-Glycerin** und eine erniedrigte Expression der Fettsäureamidhydrolase („Fatty Acid Amid Hydrolase“, **FAAH**) gemessen, einem membranständigen intrazellulären Enzym, welches Anandamid abbaut (7).

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Rimonabant zur Reduktion des Körpergewichtes ist gut belegt. Der Arzneistoff wurde in vier randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Studien an insgesamt 6.600 vorwiegend weiblichen (ca. 67 %) adipösen Patienten (BMI > 30 kg/qm) untersucht (14,21-23). In diesen unter dem Acronym RIO (Rimonabant in Obesity) publizierten Untersuchungen ergab die einmal tägliche Gabe von 20 mg Rimonabant über ein Jahr nach Berücksichtigung des Placeboeffekts eine gut reproduzierbare **Abnahme des Körpergewichtes** um etwa 5 %, (4,7-5,4 kg). In der RIO-Nordamerika Studie (21) wurden die Behandlungsgruppen nach einem Jahr erneut in Placebo und Verum randomisiert, während die ursprüngliche Placebogruppe unverändert blieb. Nach einem weiteren Jahr zeigte sich, dass die Gewichtsreduktion durch 20 mg Rimonabant erhalten blieb. Dagegen ging der nach einem Jahr Behandlung erzielte therapeutische Effekt bei den Patienten, die auf Placebo umgestellt worden waren, vollständig verloren.

Einfluss von Cannabinoiden auf das Essverhalten

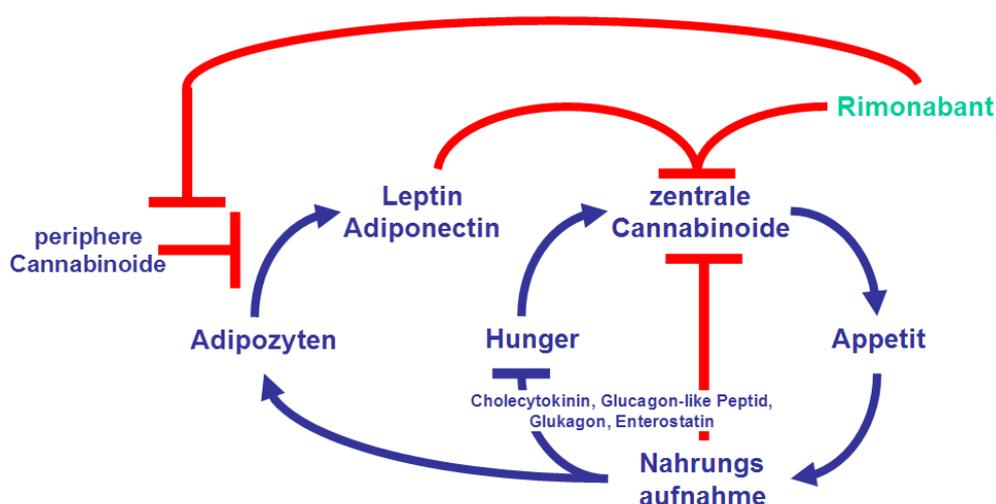


Abb. 3: (A) Rimonabant verdrängt als kompetitiver Antagonist endogene Cannabinoide aus ihrer Bindung an den CB1-Rezeptor und (B) hemmt als inverser Agonist die konstitutive Aktivität des CB1-Rezeptors in Abwesenheit eines Cannabinoids.

Die RIO-Studien zeigten ebenfalls **metabolische Effekte**, die bei Adipositas als günstig eingeschätzt werden und die sich über den Antagonismus an peripheren CB1-Rezeptoren erklären lassen. So bewirkte Rimonabant eine Steigerung der Blutspiegel von **HDL** („high-density-lipoprotein“) und **Adiponectin**, eine Senkung der **Triglyceridspiegel** und der Blutwerte für **Nüchterninsulin** sowie eine Verbesserung von **Glukosetoleranz** und **Insulinresistenz** (14). Diese metabolischen Effekte sind der Anlass, die klinische Effektivität von Rimonabant zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Adipositas und metabolischem Syndrom im Rahmen von Prognosestudien zu prüfen (z.B. CRESCENDO-Studie, siehe Abschnitt Ausblick).

Im Vergleich mit den beiden anderen zugelassenen Antiadiposita zeigt Rimonabant in Bezug auf den Endpunkt Gewichtsreduktion eine ca. 50 % bessere Wirkung als Orlistat (Xenical®), während gegenüber Sibutramin (Reductil®) keine höhere Effektivität nachweisbar war (24). Auch im Hinblick auf metabolische Effekte zeigen sich einige Unterschiede. So hat Sibutramin keine nachweisbaren Wirkungen auf die Plasmaspiegel von Lipiden und Nüchtern glukose, während Orlistat Nüchtern glukose und LDL aber nicht HDL oder Triglyceride reduziert. Für keinen der Arzneistoffe ist bekannt, ob sich die nachweisbaren Effekte auch im Sinne einer Verminderung harter Endpunkte wie kardiovaskuläre Ereignisse oder Lebensverlängerung auswirken.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die häufigsten Nebenwirkungen (>10 %, „sehr häufig“) der Therapie mit Rimonabant sind Infektionen der oberen Atemwege und **Übelkeit** (11). Allerdings sind die in den RIO-Studien aufgetretenen Unterschiede bei der Häufigkeit dieser Nebenwirkungen zwischen Placebo- und Verumgruppe nur im Fall der Übelkeit deutlich ausgeprägt (etwa verdoppelt). Von besonderer Bedeutung erscheinen die **psychiatrischen Störungen**, die mit einer Häufigkeit von $\leq 1 - < 10$ % („häufig“) auftreten. Hierzu zählen beispielsweise **depressive Störungen**, **Angst**, **Reizbarkeit**, **Nervosität** und **Schlafstörungen**. Weitere psychiatrische Störungen

wie **Dysphorie**, **Paniksymptome**, **Ärger** und **emotionale Verstimmungen** kommen seltener vor ($\leq 0,1 - < 1$ %, „gelegentlich“). Nebenwirkungen dieser Art sind angesichts der vielfältigen Wirkungen der Cannabinoide auf die Verarbeitung und Steuerung von Emotionen nicht überraschend (7). Dies zeigt sich nicht nur am weltweit verbreiteten Gebrauch von Cannabis als Rauschmittel, sondern auch im Tierexperiment.

Konditioniert man Mäuse dadurch, dass man mehrfach ein Geräusch mit einem Elektroschock verbindet, zeigen die Tiere danach auch dann eine Angstreaktion, wenn nur das Geräusch ertönt. Diese Konditionierung läßt bei normalen Tieren jedoch rasch nach und kann nach einer Woche kaum noch beobachtet werden (**Abb. 4**). Dagegen bleibt sie bei transgenen Tieren, die keine CB1-Rezeptoren bilden können nahezu vollständig erhalten (25). Ähnliche „angsterhaltende“ Effekte wurden auch durch Rimonabant ausgelöst. Demnach sind Cannabinoide am Mechanismus des Vergessens unangenehmer angstmachender Erinnerungen entscheidend beteiligt.

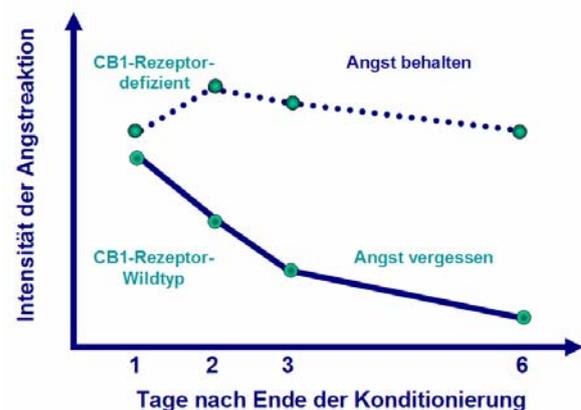


Abb. 4: (A) Angstreaktion von Mäusen nach Konditionierung mit einem akustischen Signal verbunden mit einem leichten Elektroschock. Während die CB1-Wildtyp-tiere die Angst vor dem Elektroschock rasch vergessen, ist dieser wichtige Mechanismus bei CB-1-defizienten Tieren nahezu vollständig blockiert. Behandelt man CB1-Wildtyp-tiere mit Rimonabant tritt diese Blockade ebenfalls auf (Abb. nach (25)).

Das Auftreten psychiatrischer Störungen ist nicht nur der Häufigkeit, sondern auch der Intensität wegen bedeutsam. In den RIO-Studien erfolgten die meisten Studienabbrüche, die durch ein unerwünschtes Ereignis bedingt waren, wegen psychiatrischer Störungen wie depressive Verstimmung, Angst, Reizbarkeit oder Schlaflosigkeit. Darüber hinaus war die Abbruchquote in allen RIO-Studien sehr hoch (30-50 %). Als häufigster Grund wird ein nicht näher spezifizierter „Wunsch des Patienten“ angegeben. Ähnlich hohe Abbruchquoten wurden jedoch auch in klinischen Studien mit Sibutramin und Orlistat beobachtet (24). Angesichts der bei den meisten Patienten notwendigen langen Behandlungsdauer wegen der ausgleichenden oder überschießenden Gewichtszunahme nach Therapieende, erscheinen gerade die psychiatrischen Störungen problematisch.

Ausblick

Die metabolischen Wirkungen von Rimonabant sind der Anlass, die Effekte dieses Arzneistoffes in weiteren klinischen Studien zu prüfen. Hierzu zählen auch Präventionsstudien an Patienten mit Adipositas und metabolischem Syndrom. In der CRESCENDO-Studie (Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes) wird an 17.000 Patienten untersucht, ob Rimonabant prognostisch günstige Effekte auf die Inzidenz von Herzinfarkten, Schlaganfällen und kardiovaskulär bedingten Todesfällen auslösen kann. In

zwei weiteren Studien, der AUDITOR-Studie (Atherosclerosis Underlying Development Assessed by Intima-Media Thickness in Patients on Rimonabant) und der STRADIVARIUS-Studie (Strategy To Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant – the Intravascular Ultrasound Study) soll untersucht werden, ob Rimonabant die Progression der Atherosklerose verzögert. In drei weiteren Studien soll der therapeutische Nutzen von Rimonabant zur Prävention und Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 untersucht werden.

Fazit

Der Cannabinoid-1-rezeptor-Antagonist Rimonabant stellt ein neues Wirkprinzip dar. Die klinische Effektivität im Hinblick auf die Gewichtsreduktion ist mit der von Sibutramin vergleichbar. Auch die Verträglichkeit ist trotz des anderen Nebenwirkungsprofils insgesamt nicht besser als die von Sibutramin. Allerdings könnten sich die beobachteten Wirkungen von Rimonabant auf beispielsweise die Insulinresistenz, die Glukosetoleranz, den HDL-Spiegel und den Triglyceridspiegel als zusätzlich therapeutisch wertvoll erweisen, d.h. über die Effekte einer Gewichtsreduktion hinausgehen. Hierzu müssen jedoch die Ergebnisse der laufenden klinischen Studien mit harten Endpunkten wie Inzidenz von Herzinfarkten, Schlaganfällen und kardiovaskulär bedingten Todesfällen abgewartet werden.

Hinweis:

Eine ausführlichere Beschreibung des endogenen Cannabinoidsystems finden Sie in der Rubrik „Fortbildungsartikel“

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/Fortbildungstelegramm%20Pharmazie/Fortbildungsartikel.html>

Literatur

1. Atkinson T Lifestyle drug market booming. *Nat Med* 2002;8:909.
2. Flower R Lifestyle drugs: pharmacology and the social agenda. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:182-185.
3. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388-2398.
4. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-1209.
5. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, Kochba I, Rudich A. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005;353:1454-1462.
6. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24-32.
7. Kojda G Das Cannabinoidsystem: Angriffspunkt für neue Arzneimittel. *Fortbildungstelegramm Pharmazie* 2007;1:53-63 <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/Fortbildungstelegramm%20Pharmazie/Fortbildungsartikel.html>.
8. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561-564.
9. Vilaradaga JP, Steinmeyer R, Harms GS, Lohse MJ. Molecular basis of inverse agonism in a G protein-coupled receptor. *Nat Chem Biol* 2005;1:25-28.
10. Pan X, Ikeda SR, Lewis DL. SR 141716A acts as an inverse agonist to increase neuronal voltage-dependent Ca²⁺ currents by reversal of tonic CB1 cannabinoid receptor activity. *Mol Pharmacol* 1998;54:1064-1072.
11. sanofi aventis Acomplia. Fachinformation 2006;
12. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005;8:585-589.
13. Jamshidi N, Taylor DA. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol* 2001;134:1151-1154.
14. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-2134.
15. Woods SC The endocannabinoid system: mechanisms behind metabolic homeostasis and imbalance. *Am J Med* 2007;120:S9-17.
16. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;410:822-825.
17. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand JP, Le Fur G, Oury-Donat F, Soubrie P. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003;63:908-914.
18. Cota D, Marsicano G, Tschop M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thone-Reineke C, Ortmann S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst AC, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003;112:423-431.
19. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertaler L, Wang L, Kunos G. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005;115:1298-1305.
20. Bluher M, Engeli S, Kloting N, Berndt J, Fasshauer M, Batkai S, Pacher P, Schon MR, Jordan J, Stumvoll M. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes* 2006;55:3053-3060.

21. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-775.
22. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-1672.
23. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-1397.
24. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007;369:71-77.
25. Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglansberger W, Di M, V, Lutz B. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 2002;418:530-534.

Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/Fortbildungstelegramm%20Pharmazie/impressum.html>