

# Rimonabant – ein neues Medikament gegen Adipositas

Nach den bisherigen positiven Studien erhält die Substanz reichlich Vorschusslorbeeren, zugelassen ist sie aber noch nicht

**Mit Rimonabant steht ein neues Medikament zur Behandlung der Adipositas und des metabolischen Syndroms kurz vor der Markteinführung. Die bisher vorliegenden Ergebnisse der Phase-III-Studien im Rahmen des RIO-Projekts stimmen die Experten zuversichtlich.**

**UWE BEISE**

Auch wenn es nicht immer den Anschein hat: kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich rückläufig. Diese erfreuliche Tendenz könnte, glaubt man einigen Experten, zumindest in einigen Ländern bald gestoppt werden. Der Grund: die so genannte Adipositas-Epidemie, in deren Folge Herz-Kreislauf-Erkrankungen womöglich wieder ansteigen werden. Eigentlich gäbe es dagegen in vielen Fällen ein einfaches Rezept, das aus zwei Komponenten zusammengesetzt ist: mehr Bewegung und eine gesündere Ernährung. Die Erfahrung hat aber gezeigt, dass viele es schaffen abzunehmen, nur das niedrige Gewicht zu halten, damit tun sich die meisten überaus schwer. Die bisher auf dem Markt befindlichen Antiadiposita können zwar unterstützend

wirken, doch sind auch hier die Effekte oft nur vorübergehend und zudem sind die Medikamente nicht ohne Nebenwirkungen. Neue Hoffnung ist aufgekommen, seit man Anfang der Neunzigerjahre die Bedeutung des Endocannabinoidsystems (EC) erkannt hat: Bestimmte Cannaboidrezeptoren, die im Gehirn, aber auch in anderen Geweben zu finden sind, bieten offenbar einen neuen Ansatzpunkt für eine wirksame und länger anhaltende Therapie der Adipositas und des metabolischen Syndroms (*Kasten*). Der neu entwickelte Cannaboidrezeptorhemmer Rimonabant blockiert selektiv zentrale und periphere CB1-Rezeptoren, verhindert die pharmakologischen Effekte der Endocannabinoide und normalisiert so die Aktivität des EC-Systems. Rimonabant scheint die in es gesetzten Erwartungen durchaus zu erfüllen, nimmt man die bislang veröffentlichten Ergebnisse des gross angelegten RIO-Projekts (Rimonabant in Obesity), das aus vier Phase-III-Studien besteht. Die Ergebnisse lassen sich so zusammenfassen: Rimonabant führt zu einer lang anhaltenden und signifikanten Gewichtsabnahme, und es hat einen günstigen Einfluss auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel.

## Erhöhte Adiponektin-Spiegel

Mit erfreulichen Resultaten wartete bereits die viel zitierte RIO-Europe-Studie (Rimonabant in Obesity–Europe Study) auf. Allerdings waren die Patienten hier nur auf der Basis des Körpergewichts ausgewählt worden. In der RIO-Lipids-Studie hingegen, deren Ergebnisse im November vergangenen Jahres im «New England Journal of Medicine» publiziert

## Merksätze

- ❑ Rimonabant ist eine neue Substanz, die selektiv auf CB1-Rezeptoren im Endocannabinoid-System wirkt.
- ❑ Im RIO-Forschungsprogramm wird die gewichtsreduzierende Wirkung von Rimonabant in vier Phase-III-Studien untersucht. Die bislang vorliegenden Resultate zeigen, dass die Substanz zu einer deutlichen Gewichtsabnahme beiträgt und zudem günstige metabolische Effekte aufweist.
- ❑ Die Substanz hat sich bislang als gut verträglich gezeigt.
- ❑ Klinische Endpunktstudien zu Mortalität und Morbidität liegen bislang noch nicht vor, ebenso wenig Daten zur Langzeitsicherheit.

wurden, prüften die Studienärzte die Wirkungen der Substanz bei Menschen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, etwa Patienten mit Dyslipidämie, die zudem übergewichtig oder adipös waren. Im Gegensatz zur RIO-Europe, wo nur die traditionellen Risikofaktoren bestimmt wurden, explorierten sie auch den Effekt von Rimonabant auf andere metabolische Risikomarker wie etwa LDL-Partikel, das C-reaktive Protein und Adiponektin. «Zu den bemerkenswertesten Befunden der RIO-Lipids-Studie gehört der Nachweis, dass Rimonabant durch

seine Wirkungen im peripheren Gewebe die in Fettzellen gebildeten Adiponektin-Spiegel signifikant über das hinaus erhöht, was durch eine alleinige Gewichtsabnahme zu erwarten wäre. Dies ist ein Hinweis auf das Potential von Rimonabant, multiple kardiometabolische Risikofaktoren bei Patienten mit abdominaler Adipositas und anderen Begleiterkrankungen, wie Diabetes oder Dyslipidämie, zu verbessern», sagte Professor Jean-Pierre Després, Forschungsdirektor des Québec Heart Institute, Laval Hospital Research Center, Sainte-Foy, Quebec, und leitender Prüfarzt der RIO-Lipids-Studie.

eines weniger atherogenen Profils verschob.

Bei Patienten unter täglich 20 mg Rimonabant verringerte sich der Taillenumfang um durchschnittlich 7,1 cm gegenüber 2,4 cm bei den Placebo-Patienten ( $p < 0,001$  vs. Placebo). Ein grosser Taillenumfang ist ein einfacher und schnell diagnostizierbarer Indikator für die abdominale Adipositas (übermässiges Bauchfett), einen für kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ-II-Diabetes anerkannten Risikofaktor. Deshalb ist die unter Rimonabant beobachtete Reduktion des Taillenumfangs ein wichti-

ger systolische Blutdruck um 2,1 mmHg im Vergleich zu 0,3 mmHg im Placeboarm ( $p = 0,048$  vs. Placebo). Der diastolische Blutdruck fiel bei den Patienten unter täglich 20 mg Rimonabant um 1,7 mmHg im Vergleich zu 0,2 mmHg im Placeboarm ( $p = 0,011$  vs. Placebo). Diese kardiometabolischen Risikofaktoren – abdominale Adipositas, hohe Triglyzeride, niedriges HDL-Cholesterin, erhöhte Blutglukose und erhöhter Blutdruck – treten oft gemeinsam auf. 52,9 Prozent der täglich mit 20 mg Rimonabant behandelten Patienten und 51,9 Prozent der Placebo-Patienten erfüllten in dieser Studie die Diagnosekriterien für das so genannte metabolische Syndrom (Patienten mit mindestens drei der fünf oben genannten kardiometabolischen Risikofaktoren). Zu Studienende sank die Prävalenz für das metabolische Syndrom bei den Patienten unter 20 mg/Tag Rimonabant auf 25,8 Prozent, während 41 Prozent der Placebo-Patienten die Kriterien nach wie vor erfüllten ( $p < 0,001$ ).

Zusätzlich zu diesen Verbesserungen im traditionellen kardiometabolischen Risikofaktorprofil waren auch bei den neu aufgetretenen Risikomarkern – Adiponektin und CRP – signifikante Verbesserungen nachweisbar. Bei Patienten, die täglich 20 mg Rimonabant erhielten, stiegen die Adiponektin-Werte signifikant an ( $p < 0,001$  vs. Placebo). Wahrscheinlich können über 50 Prozent dieses Anstiegs nicht allein der Gewichtsabnahme zugeschrieben werden, was einen direkten Effekt von Rimonabant auf die Verbesserung dieser Risikomarker impliziert. Damit bestätigen sich offenbar auch frühere Laborbefunde, nach denen Rimonabant die Adipozyten zu einer erhöhten Adiponektin-Produktion anregt. Auch fiel das CRP bei Patienten, die täglich 20 mg Rimonabant erhielten, signifikant ab ( $p = 0,020$ ).

**«Rimonabant hat das Potential, multiple kardiometabolische Risikofaktoren bei Patienten mit abdominaler Adipositas und anderen Begleiterkrankungen, wie Diabetes oder Dyslipidämie, zu verbessern.»**

Nach einem Behandlungsjahr sanken die Triglyzeridwerte um 12,6 Prozent bei den mit einer Tagesdosis von 20 mg Rimonabant behandelten Patienten; die Studienteilnehmer, die ein Placebo erhalten hatten, wiesen keine derartigen Effekte auf. Zugleich erzielte man mit Rimonabant einen HDL-Cholesterin-Anstieg um 19,1 Prozent im Vergleich zu 11,0 Prozent unter Placebo. Diese Veränderung korrelierte mit dem in der Studie beobachteten Anstieg des Adiponektins, das demnach eine Schlüsselrolle in der Erklärung der gewichtsunabhängigen Effekte von Rimonabant zu spielen scheint. Adiponektin ist ein Hormon, das in Fettzellen gebildet wird. Es reguliert zusammen mit Leptin, Insulin und anderen Hormonen das Hungergefühl und die Nahrungsaufnahme. Übergewichtige haben einen niedrigen Adiponektin-Spiegel, wodurch die Wirkung des Insulins abgeschwächt wird. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass durch Gaben von Adiponektin der Fettabbau beschleunigt wird. Unter Placebo blieben die Werte für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin unverändert, obgleich sich die LDL-Partikelgrösse in Richtung

ger Indikator für ein verringertes kardiometabolisches Risiko. Wie in allen anderen RIO-Studien nahmen die Patienten ab – unter täglich 20 mg Rimonabant durchschnittlich 6,9 kg im Vergleich zu 1,5 kg bei den Placebo-Patienten ( $p < 0,001$  vs. Placebo). Weiterhin verloren 58,4 Prozent der Patienten mehr als 5 Prozent ihres Körpergewichts, unter Placebo waren es nur 19,5 Prozent ( $p < 0,001$  vs. Placebo). Ähnlich lesen sich die Resultate für Patienten mit einer noch grösseren Gewichtsabnahme: 32,6 Prozent der Patienten nahmen unter Rimonabant mehr als 10 Prozent ihres Körpergewichts ab gegenüber 7,2 Prozent unter Placebo ( $p < 0,001$  vs. Placebo). Selbst in diesem nichtdiabetischen Kollektiv führte die tägliche Behandlung mit 20 mg Rimonabant zu niedrigeren Insulinspiegeln und Verbesserungen der Glukosetoleranz – zwei Grössen mit wichtiger Vorhersagekraft für die Entwicklung eines Typ-II-Diabetes.

Im Behandlungsarm mit 20 mg Rimonabant pro Tag wurde zudem eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks beobachtet. Bei Patienten, die täglich 20 mg Rimonabant einnahmen, sank

**Nebenwirkungen oft nur vorübergehend**

«Die Ergebnisse der RIO-Lipids-Studie zeigen, dass sich bei Patienten mit atherogener Dyslipidämie unter einer Behandlung mit 20 mg Rimonabant pro Tag

## Das Endocannabinoid-System – was ist das eigentlich?

Erst vor wenigen Jahren ist das Endocannabinoid (EC)-System mit seinen Rezeptoren und deren natürlichen Liganden, den Endocannabinoiden, ins Blickfeld der Forschung geraten. Dieses physiologische System ist sowohl im Gehirn als auch im peripheren Gewebe wirksam und übt wichtige Funktionen bei der Regulation von Körpergewicht und metabolischen Prozessen aus. Unter normalen Bedingungen ist das EC-System inaktiv. Periodisch aktiviert wird es dann, wenn physiologischer Bedarf besteht. Das ist dann der Fall, wenn Stressfaktoren auf Zellen und Gewebe einwirken und der normale Steady-state-Zustand wiederhergestellt werden soll. In diesem Sinne ist das EC-System ein «Stress-Erholungs-System», das auf Entspannung, Ruhe und Schutz auf zellulärer und emotionaler Ebene zielt. Die Wirkung der in Zellmembranen gebildeten und lokal wirksamen Endocannabinoiden ist entsprechend kurz.

Über die Aktivierung von CB1-Rezeptoren stimulieren Endocannabinoiden auch eine gesteigerte Nahrungsaufnahme. Auf peripherer Ebene fördert die Aktivierung von CB1-Rezeptoren die Lipogenese in Adipozyten, was zu einer exzessiven Fettkkumulation führt und die Expression von Adiponectin – ein Hormon, das den Glukose- und Lipidmetabolismus reguliert – verändert. In tiereperimentellen Modellen konnte gezeigt werden, dass Adipositas mit einer permanenten Überaktivierung des EC-Systems verbunden ist.

Rimonabant hemmt selektiv den CB1-Rezeptor. Die Blockade dieses Rezeptors normalisiert die infolge Überaktivierung des EC-Systems gesteigerte Nahrungsaufnahme und hemmt die Lipogenese, berichtete Pagotto. Durch den günstigen Effekt auf Körpergewicht, Insulinresistenz und Dyslipidämie verändert Rimonabant das kardiovaskuläre Risikoprofil von adipösen Patienten.

nicht nur die Lipidprofile verbesserten, sondern auch signifikante Verbesserungen bei einer ganzen Reihe von kardiometabolischen Risikofaktoren eintraten. Dies ist das erste Mal, dass wir mit einem Mittel ein so breites Spektrum kardiometabolischer Verbesserungen beobachtet haben, das heisst der Werte der Triglyzeride, des HDL-Cholesterins, der Verschiebung der LDL-Partikelgrösse, der Glukosetoleranz, des systolischen und diastolischen Blutdrucks, von Adiponektin und CRP sowie beim Körpergewicht und dem Taillenumfang», sagte Professor Després bei der Präsentation der Resultate. Die Verträglichkeit von Rimonabant war ähnlich wie in den anderen RIO-Studien. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen vorübergehend und selbstlimitierend und äusserten sich meist als Nausea, Schwindel, Influenza, Ängstlichkeit, Diarrhö und Schlaflosigkeit. Die häufigsten, gelegentlich zum Therapieabbruch führenden Nebenwirkungen waren in den Gruppen unter Plazebo, 5 mg Rimonabant und 20 mg Rimonabant: Depression (0,6% vs. 1,7% bzw. 2,9%), Ängstlichkeit (0,6% vs. 0,3% bzw. 1,7%) und Nausea (0% vs. 0,6% bzw. 1,2%).

Die Autoren der RIO-Lipids kommen zu dem Schluss, dass Rimonabant einen Erfolg versprechenden neuartigen therapeutischen Ansatz zur Verbesserung des kardiometabolischen Risikoprofils bei übergewichtigen/adipösen Patienten mit Dyslipidämie darstellen kann.

### RIO-NA: die grösste Rimonabant-Studie

Die dritte RIO-Studie, die RIO-North America (RIO-NA), ist zugleich die umfangreichste, was die Patientenzahl und die Dauer angeht. Ihre Ergebnisse sind bereits auf einem Kardiologiekongress in New Orleans vorgestellt worden. Insgesamt 3040 Patienten mit Übergewicht oder Adipositas – davon 80 Prozent Frauen und 20 Prozent Männer – waren zwei Jahre lang mit Rimonabant (5 mg oder 20 mg) oder Plazebo behandelt worden. Ihr Körpergewicht betrug zu Studienbeginn im Schnitt 104,4 kg, der Body-Mass-Index (BMI) lag bei 37,6 kg/m<sup>2</sup>. Um zu klären, ob Rimonabant eine erneute Gewichtszunahme nach Gewichtsreduktion langfristig verhindert, wurden die Patienten der Rimonabant-Gruppe nach zwölf Monaten nach erneuter Randomisierung entweder unverändert weiterbehandelt oder auf Plazebo umgestellt.

Nach einem Jahr hatten die über die gesamte Zeit mit 20 mg Rimonabant behandelten Patienten («completers») im Schnitt 8,7 kg abgenommen, Patienten in der Plazebo-Gruppe dagegen nur 2,8 kg, berichtete Studienleiter Professor Xavier Pi-Sunyer aus New York in New Orleans. Dieser Unterschied sei signifikant und bestätige das bereits in den vorangegangenen Studien beobachtete Ausmass der gewichtsreduzierenden Wirkung.

Nach zwei Jahren war die Gewichtsabnahme in der Rimonabant-Gruppe mit 7,4 kg erneut signifikant stärker als in der Plazebo-Gruppe, die im Schnitt 2,3 kg Körpergewicht verlor. Auch der Bauchumfang als Parameter der abdominalen Fettverteilung war wie schon nach einem Jahr signifikant verringert. Patienten, die nach einjähriger Rimonabant-Therapie zu Plazebo wechselten, legten dagegen im Folgejahr wieder an Gewicht zu und unterschieden sich am Ende nicht wesentlich von Patienten mit zweijähriger Plazebo-Behandlung.

Mit 20 mg Rimonabant konnten 62,5 Prozent aller Patienten ihr initiales Körpergewicht nach zwei Jahren um mindestens fünf Prozent reduzieren (Plazebo-Gruppe: 33,2 Prozent). Auch eine noch stärkere Gewichtsabnahme um mehr als zehn Prozent erreichten mit Rimonabant etwa doppelt so viele Patienten wie mit Plazebo (32,8 versus 16,4 Prozent).

### Metabolische Effekte unabhängig von Gewichtsabnahme

Als stabil erwies sich auch der günstige Einfluss auf das metabolische Profil der Studienteilnehmer. Nach zwei Jahren war in der mit 20 mg Rimonabant behandelten Gruppe ein signifikanter Anstieg der HDL-Cholesterin-Konzentration von im Durchschnitt 24,4 Prozent zu verzeichnen (Plazebo-Gruppe: 13,8 Prozent). Zudem wurden die Triglyzerid-Spiegel signifikant stärker gesenkt als

unter Plazebo (9,9 Prozent versus 1,6 Prozent). Obwohl keine Diabetiker an der Studie beteiligt waren, führte Rimonabant auch wieder zu einer deutlichen Verbesserung der Insulinsensitivität.

In der Rimonabant-Gruppe erfüllten initial 34,8 Prozent aller Patienten die Kriterien des metabolischen Syndroms. Nach zwei Jahren war dieser Anteil mit 22,5 Prozent signifikant um etwa ein Drittel niedriger. Plazebo führte dagegen in dieser Hinsicht zu keiner wesentlichen Änderung.

---

### **Viele Studienabbrüche**

Dass in Studien zur Gewichtsreduktion viele Teilnehmer schon vorzeitig aufgeben, ist eine bekannte Tatsache. Auch in RIO-NA waren die Quoten der Patienten, die die Behandlung schon innerhalb des ersten Jahres abbrechen, mit 45 Prozent bis 49 Prozent hoch – unabhängig davon, ob mit Rimonabant oder Plazebo behandelt wurde. Nebenwirkungen waren in der Plazebo-Gruppe bei 7,2 Prozent und in der mit 20 mg Rimonabant behandelten Gruppe bei 12,8 Prozent aller Patienten der Grund für den Therapieabbruch.

---

### **Noch keine Markteinführung**

Alles zusammen genommen, stehen die Zeichen für eine Markteinführung von Rimonabant günstig. Allerdings war diese bereits für das Jahr 2005 erwartet worden, jetzt dürfte sie in diesem Jahr bevorstehen. Letztlich unbewiesen ist bis heute jedoch, ob die offenkundig günstigen Effekte tatsächlich den erhofften klinischen Nutzen haben werden. Prospektive klinische Endpunktstudien etwa zur kardiovaskulären Morbidität und zur Mortalität gibt es bislang nicht.



*Uwe Beise*

Interessenkonflikte: keine

#### Literatur:

Jean-Pierre Després: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. N Engl J Med 2005; 353: 2121-2134.