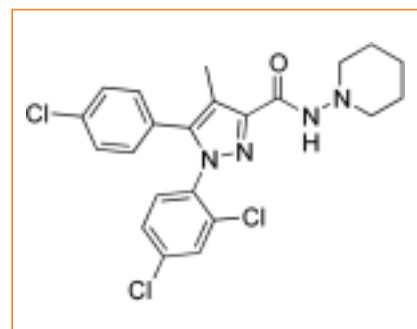


Post-mortem-Publikation der CRESCENDO-Studie:

Nachruf auf ein Wundermedikament

Die Stimulation von Cannabinoid-1-Rezeptoren im Hirn kann zu gesteigertem Appetit, Entspannung und einem deutlichen Gefühl des Wohlbefindens, selten aber auch zu Angst und paranoider Stimmung führen. Mit der Marktzulassung von Rimonabant, einem selektiven Cannabinoid-1-Blocker, verbanden sich grosse therapeutische Erwartungen. In klinischen Studien erleichterte die Substanz eine gewünschte Gewichtsabnahme und es bestanden Hinweise für weitere günstige Auswirkungen auf Stoffwechselfparameter, die mit dem zur selben Zeit besonders intensiv diskutierten metabolischen Syndrom und seinen kardiovaskulären Auswirkungen in Zusammenhang standen. Dazu gehörten Abnahmen des Nüchternblutzuckers, des Hämoglobins HbA_{1c} und der Triglyzeride sowie eine HDL-Cholesterinzunahme. Damit schien eine Panazee gegen die heranrollende Welle von Fettsüchtigen mit ihrem gestörten Stoffwechsel und den deletären kardiovaskulären Komplikationen gefunden. Doch es kam anders. Schon im Jahr nach der Markteinführung musste die europäische Zulassungsbehörde neue Kontraindikationen veröffentlichen, in den USA wurde das Medikament erst gar nicht zugelassen. Bedenken hatten die neuropsychiatrischen Nebenwirkungen geweckt, vor allem Depressionen und Suizidversuche. 2008 widerrief die Europäische Zulassungsbehörde die Marktzulassung wegen einer Häufung von Suiziden unter Therapie. Damit kam auch das vorzeitige Ende einer damals laufenden grossen Studie mit dem wohlklingenden Namen CRESCENDO. Nun sind die rudimentären Ergebnisse der unglücklich amputierten Studie in «Lancet» erschienen (Vol. 376, 14. August 2010, 517–523). Wenig überraschend ergab sich bis zum vorzeitigen Studienende zwischen Rimonabant- und Placebogruppe kein signifikanter Unterschied beim primären Studienendpunkt (kardiovaskulärer Tod/Herzinfarkt/Stroke). Gastrointestinale (33 vs. 22%), neuropsychiatrische (32 vs. 21%)

und schwere psychiatrische (2,5 vs. 1,3%) Nebenwirkungen waren unter Rimonabant jedoch eindeutig häufiger. In der Rimonabantgruppe gab es 4 Suizide, in der Placebogruppe nur einen. Interessant ist die Diskussion der Autoren: «In dieser Studie betrug die Suizidrate 0,04 Prozent für Rimonabant und 0,01 Prozent für die Kontrollgruppe.» Zwar sei dies ein schwerwiegender Nebeneffekt bei sorgfältig auf Depression und Geisteskrankheit gescreenten Patienten, was in der Alltagspraxis nicht immer gewährleistet sei. «Die niedrige Inzidenz schwerwiegender neuropsychiatrischer Effekte hätte aber durch eine zunehmende Verbesserung beim Schutz vor kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Stroke ausgeglichen werden können.» Und, so die Autoren forsch: «Für die thrombolytische Therapie beim akuten Myokardinfarkt wird ein Überlebensvorteil beobachtet, aber das Risiko eine intrakranielle Blutung mit möglicherweise schwerem neurologischem Defizit zu induzieren beträgt 1 auf 200 Patienten. Diese Studie dokumentiert ein Todesrisiko durch Rimonabant, das um Grössenordnungen tiefer



ist als diese Rate, wenn auch bei einer nicht unmittelbar lebensbedrohlichen Erkrankung mit anderen Therapiealternativen. Nichtsdestotrotz hat das tiefe absolute Risiko für neuropsychiatrische Effekte zur Beendigung der Studie durch Aufsichtsbehörden in mehreren teilnehmenden Ländern geführt, was darauf schliessen lässt, dass die Toleranz für das Risiko neuer Moleküle beträchtlich tiefer ist als noch vor ein oder zwei Jahrzehnten.» Da haben sich klinische Forscher offenbar den Frust von der Seele geschrieben, die sich von unverständigen Behörden um Ruhm und Ehre gebracht sehen. ■

H.B.

Atemnot: Sauerstoff ist Raumluft nicht überlegen

Patienten mit lebenslimitierenden Erkrankungen und Dyspnoe erhalten oft palliativ Sauerstoff über eine Nasensonde. Eine randomisierte kontrollierte Studie hat nun bei 239 Patienten mit refraktärer Dyspnoe und PaO₂ über 7,3 kPa (55 mmHg; d.h. nicht hypoxisch) untersucht, ob mit O₂-Zufuhr im Vergleich zu ebenfalls über eine Nasensonde applizierter Raumluft eine bessere Linderung der Atemnot und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen ist. Jeweils morgens und abends sowie während 7 Behandlungstagen wurden die Dyspnoewerte des Patienten bestimmt. Die Forscher aus Australien, den USA und Grossbritannien fanden zwischen Sauerstoff- und Raumluftgruppe keine signifikanten Unterschiede. Sie plädieren daher für weniger umständliche Behandlungsoptionen als die Sauerstoffzufuhr bei solchen Patienten, raten aber dazu, individuell zuerst herauszufinden, ob die nasale Sauerstoff beim gegebenen Patienten wirklich nichts nützt. ■

H.B.

Quelle: Lancet 2010; 376: 784–793.