

Cannabis-Antagonist gegen Adipositas und metabolisches Syndrom

Fettleibigkeit und Übergewicht – Zivilisationskrankheiten, die in erschreckendem Masse zunehmen – gehören zu den wichtigsten Todesursachen der westlichen Welt. Mit einem langfristig erfolgreichen und verträglichen Behandlungskonzept liessen sich gefährliche gesundheitliche Folgen, wie das metabolische Syndrom, deutlich vermindern. Ein solches Therapiekonzept scheint mit dem Cannabis-Antagonisten Rimonabant* (Acomplia®) offenbar in greifbare Nähe zu rücken.

Claudia Reinke

Metabolisches Syndrom – die Folge von Übergewicht und Adipositas

Es ist ganz einfach: Wer zu viel isst und die aufgenommenen Kalorien nicht durch angemessene Bewegung verbraucht, nimmt zu. Nicht nur in den USA, auch in Europa ist die Zahl der Übergewichtigen in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen. In der Schweiz ist heute fast ein Drittel der Bevölkerung zu dick. Die gesundheitlichen Folgen sind erheblich, denn mit zunehmendem Body-Mass-Index (BMI ≥ 30) erhöht sich das Risiko von Herz- und Gefässerkrankungen um das Zweibis Dreifache, verglichen mit Normalgewichtigen. Vorbote dieser Entwicklung ist das metabolische Syndrom, eine durch Übergewicht ausgelöste Stoffwechsellentgleisung, die mit Hypertonie, ungünstigen Lipidparametern sowie zunehmender Insulinresistenz einhergeht und letztlich zu Typ-2

Diabetes führt. Allein in den USA leiden mehr als 45 Millionen Menschen unter dem metabolischen Syndrom als Folge von Fettleibigkeit und Übergewicht. Kardiovaskulär besonders gefährdet sind dabei offenbar solche Patienten, deren Fettpolster sich auf Bauch und Hüfte konzentrieren, wobei der kritische Taillenumfang bei Männern etwa 102 cm, bei Frauen etwa 88 cm beträgt. Heute gilt der Taillenumfang, dessen Messung bei adipösen Patienten inzwischen zur Routinediagnostik gehört, als wichtiger und weit zuverlässiger Prädiktor des individuellen Herzinfarktrisikos als Körpergewicht oder BMI.

Endocannabinoide sind an der Steuerung des Essverhaltens beteiligt

Verschiedene endogene Botenstoffe steuern die Stimulation der Nahrungsaufnahme; dazu gehören auch Substanzen wie die Endocannabinoide. Diese lipophilen körpereigenen Arachidonsäure-Derivate fungieren als Botenstoffe des menschlichen Gehirns und gehören zu einem komplexen physiologischen Kontrollsystem, das in die Steuerung unterschiedlichster lebenswichtiger Regelkreise des Organismus eingreift. Die hochpotenten Substanzen werden von Neuronen nur in kleinen Mengen bedarfsgerecht synthetisiert und in unmittelbarer Umgebung ihres Wirkortes abgegeben, um danach sehr rasch wieder enzymatisch inaktiviert zu werden. Endogene Cannabinoide entfalten ihre Wirkungen an Cannabinoid-Rezeptoren, wie CB1 und CB2, wobei der Subtyp CB1 im Organismus besonders weit verbreitet zu sein scheint. Er findet sich in hohen Konzentrationen vor allem im zentralen Nervensystem (Gehirn und Rückenmark), aber auch in peripheren Geweben, wie beispielsweise in den Zellen des Fettgewebes (Adipozyten), die selbst auch an der Hunger- und Sättigungsregulation beteiligt und so mit dem Lipid- und Glukosestoffwechsel eng assoziiert sind. Werden die CB1-Rezeptoren im Fettgewebe aktiviert, verringern die Adipozyten die Sekretion des regulierenden Leptins und sti-

mulieren damit die erneute Nahrungsaufnahme. Forschungen der letzten Jahre haben bestätigt, dass physiologische Endocannabinoide über die Stimulation der CB1-Rezeptoren sowohl zentral als auch peripher in die Steuerung von Essverhalten, Körpergewicht und Lipidmetabolismus und damit unmittelbar in den Energiehaushalt eingreifen, aber auch die Reaktion des Organismus auf die Tabakabhängigkeit beeinflussen.

Effiziente CB1-Blockade durch Rimonabant

In der neuen Wirkstoffklasse der «selektiven CB1-Antagonisten» ist Rimonabant der bisher erste und einzige Vertreter seiner Art. Mit seiner Entwicklung steht eine neue Behandlungsstrategie gegen so bedeutende kardiovaskuläre Risikofaktoren wie die Adipositas zur Verfügung. Wie präklinische Untersuchungen und Phase-II-Studien gezeigt haben, vermag die Substanz die Wirkung endogener Cannabinoide zu hemmen. Dadurch werden Appetit und Esslust unterdrückt, was nicht nur zur Gewichtsabnahme, sondern gleichzeitig auch zu einem günstigeren Lipidprofil führt. In einem breit angelegten internationalen klinischen Studienprogramm wurden Einfluss und Wirkungen von Rimonabant bei Adipositas näher untersucht.

Das RIO (Rimonabant In Obesity)-Programm

Unter dem Akronym RIO wurden inzwischen vier grosse multizentrische, randomisierte, plazebokontrollierte und doppelblinde Phase-III-Studien initiiert, mit einer Laufzeit von über zwei Jahren und mit bis zu 6000 adipösen Patienten. Zwei dieser Studien (RIO-EUROPE und RIO-NORTH AMERICA) untersuchen die Wirksamkeit von Rimonabant (20 mg/Tag) auf die langfristige und nachhaltige Regulierung des Körpergewichts und ihre stoffwechselrelevanten Auswirkungen bei übergewichtigen Patienten, während die dritte Studie (RIO-DIABETES) den Einfluss von Rimonabant

Cannabis-Antagonisten aus Sicht des Internisten, Kardiologen und Psychosomatikers PD Dr. Kurt Laederach-Hofmann, Leiter des Adipositasprogramms am Inselspital Bern:

Adipositas ist eine Epidemie, deren wirkliches Ausmass derzeit noch nicht abgeschätzt werden kann. Dabei werden Menschen in Entwicklungsländern von dieser Krankheit ebenso betroffen wie solche in industrialisierten, so genannten postmodernen Kulturen.

Mittlerweile leiden in den USA mehr als zwei Drittel der Bevölkerung an Übergewicht und 40 Prozent an Adipositas. Die Folgen für die individuelle Gesundheit und das Gesundheitssystem sind im Augenblick nicht verlässlich berechenbar, doch dürften die Kosten in fünf bis zehn Jahren auf das Doppelte bis Vierfache der heutigen Ausgaben für diese Krankheit gewachsen sein.

Nicht das Fett allein, das wir aus Gründen, die in unserer Evolution zu suchen sind, für «magere» Zeiten speichern, ist das Problem, sondern auch der Ort, wo es hingelangt. So ist das Bauchfett (Abdominalfett) das metabolisch aktive und somit gesundheitlich relevantere als das in der Peripherie abgelagerte Fett. Zudem führt die Erhöhung der Fettmasse im Abdomen zu Folgekrankheiten wie chronischer Entzündungsaktivität, Bluthochdruck, Insulinresistenz und vorzeitiger Gefässalterung sowie anderen teilweise noch nicht im Detail bekannten Folgen. Diesen Krankheitszustand nennt man metabolisches Syndrom. Genau hier sollten Therapien ansetzen, da diese Konstellation den wichtigsten medizinischen Risikofaktor bei Adipositas darstellt.

Ziel jeder Intervention ist es deshalb, die Nahrungsaufnahme zu vermindern und gleichzeitig die Bewegungsaktivität zu fördern, damit die Patienten aus dem Teufelskreis der vermehrten Kalorienkonsumation und verminderter Verbrennung herauskommen. Das ist oft sehr schwierig, weil die Verführung und Verlockung des Essens



doch für jeden Menschen in unterschiedlichem Mass vorhanden ist und wir uns oft und gerne verführen lassen, auch wenn wir dabei nicht immer ein gutes Gewissen haben.

Die Störung der Nahrungsaufnahme kann einerseits als Folge von Essstörungen auftreten, aber auch allein durch den zu häufigen und üppigen Konsum von Nahrung. Je höher der BMI einer Person ist, desto wahrscheinlicher und häufiger sind auch Essstörungen wie «binge eating», «craving» oder «problem eating». Auch das «night eating» kommt häufiger vor. Allein zwei Drittel der Patienten mit BMI über 40 leiden an solchen Essstörungen, lediglich ein Drittel weist keine solchen Pathologien auf, obgleich bei vertiefter Anamnese immer Anteile solcher Störungen gefunden werden können, die jedoch die Diagnosekriterien nicht erfüllen.

Hier setzen nun die neueren Strategien in der Adipositas-therapie an. Es sind dies vor allem Substanzen, die zentral im Hirn, am Hirnstamm oder an bestimmten Arealen wie dem Cingulum, der Amygdala und im Hypothalamus die Konzentration verschiedener Botenstoffe verändern und damit zu einer Änderung des Essverhaltens führen. Neben den SSRI und

SNRI werden zunehmend auch andere Mechanismen gefunden, die hier eine Rolle spielen. Nachdem die Therapie mit Leptin beim Menschen zu keiner Erfolgsgeschichte geführt hat, wurden auch Beobachtungen aus den Sechziger- und Siebzigerjahren herangezogen, um neue Wirkprinzipien zu entwickeln. Ein Produkt einer solchen erfolgreichen Suche ist Rimonabant, ein Opiatantagonist, der zentral zu einer Abnahme des Appetits und Hungergefühls und damit zu einer Verminderung der Essmenge führt. Die oben erwähnten Studien konnten zeigen, dass dies erstens möglich ist, dass sich zweitens metabolische Parameter unter dieser Therapie verbesserten (was an und für sich nicht weiter erstaunt) und dass die Patienten vergleichsweise geringe Nebenwirkungen aufweisen. Der beschrittene Weg der zentralen Beeinflussung des Essverhaltens erscheint damit nicht nur aus theoretischen, sondern ebenso aus praktischen Gründen gangbar zu sein.

Man darf deshalb gespannt sein, welche weiteren Entwicklungen in diesem Sektor in der nächsten Zeit auf uns zukommen werden. Die betroffenen Patienten werden dankbar sein, eine Hilfe zu erhalten, die den Kampf, der trotzdem mittels Verhaltensänderung und Lebensstilmodifikation erfolgen muss, zeitweise durch Medikamente unterstützt.

Autor:

PD Dr. Kurt Laederach-Hofmann
MD Psychosomatics, Eating Disorders
& Autonomic Diseases
PUPK, Klinik für Allgemeine Innere
Medizin, Inselspital
Murtenstrasse 21, 3010 Bern
Tel. 031-632 8811
Fax 031-632 4167
E-Mail: laederach@insel.ch

bei übergewichtigen, primär mit Antidiabetika behandelten Diabetikern überprüft.

RIO-NORTH AMERICA: günstige metabolische Effekte mit Rimonabant

Ziel dieser zweijährigen Phase-III-Studie war es, den Einfluss der Rimonabant-Therapie auf Körpergewicht und Taillenumfang nach dem ersten

und zweiten Behandlungsjahr vergleichend zu untersuchen sowie die Veränderungen der stoffwechselrelevanten Risikofaktoren (Glukosemetabolismus, Dyslipidämie und metabolisches Syndrom) zu überprüfen. Gleichzeitig wurden Sicherheit und Verträglichkeit des Wirkstoffs evaluiert. Die an der Studie beteiligten 3040 Patienten erhielten – neben einer leicht unterkalo-

rischen Diät – randomisiert entweder Rimonabant (5 resp. 20 mg/Tag) oder Plazebo. Wie die Auswertung der Daten zeigte, kam es in dem mit täglich 20 mg Rimonabant behandelten Patientenkollektiv zu einer signifikanten Senkung des Körpergewichts und des Abdominalfetts: 62,5 Prozent dieser Patienten (vs. 33,2%) nahmen über 5 Prozent ihres ursprünglichen Kör-

Metabolisches Syndrom

pergewichts ab, bei mehr als 30 Prozent betrug der Gewichtsverlust sogar über 10 Prozent ($p < 0,001$). Gleichzeitig reduzierte sich der Taillenumfang in der Verumgruppe um 8 cm (Plazebo: 3,8 cm; $p < 0,001$). Parallel dazu besserten sich auch die metabolischen Parameter: Die Insulinsensitivität steigerte sich signifikant; das HDL-Cholesterin stieg um 24,5 Prozent (Plazebo: 13,8%; $p < 0,001$), die Triglyzeridwerte reduzierten sich dagegen um 9,9 Prozent versus 1,6 Prozent in der Plazebogruppe ($p < 0,05$). Die Zahl der Patienten mit einem zu Beginn der Studie diagnostizierten metabolischen Syndrom verringerte sich unter der Behandlung mit Rimonabant um über ein Drittel. Als positiv erwies sich die Nachhaltigkeit der gesundheitlichen Besserung: Auch im zweiten Behandlungsjahr blieb die nach dem ersten Studienjahr erzielte Reduktion des kardiovaskulären Risikos erhalten.

RIO-LIPIDS: Rimonabant bewährt sich auch bei Dyslipidämie

Auch von der vierten inzwischen abgeschlossenen randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden RIO-LIPIDS-Studie liegen die Ergebnisse vor. 1036 Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) zwischen 27 und 40 und einer diagnostizierten Dyslipidämie erhielten hier – neben Diätempfehlungen – randomisiert entweder Rimonabant (5 resp. 20 mg/Tag) oder Plazebo. 73 Prozent (Plazebo: 27,6%) der Patienten, die mit Rimonabant 20 mg/Tag behandelt worden waren, hatten nach einem Behandlungsjahr 5 Prozent an Gewicht verloren, bei 44,3 Prozent (10,3%) betrug der Gewichtsverlust sogar mehr als 10 Prozent, wobei sich offenbar vor allem das (viszerale) Bauchfett vermindert: Insgesamt nahm der Taillenumfang um 8 cm ab. Die Gewichtsabnahme in der mit 20 mg/Tag Rimonabant behandelten Verumgruppe erwies sich gegenüber Plazebo als signifikant ($p < 0,001$). Gleichzeitig kam es in dieser Patientengruppe zu einer signifikanten Besserung der Lipidparameter: Die Triglyzeridfraktion reduzierte sich um 15 Prozent, während das günstige HDL-Cholesterin um 23 Prozent anstieg ($p < 0,001$). Die LDL-Werte blieben im Wesentlichen gleich, allerdings schien sich die Fraktion der besonders gefässschädigenden Small-density-LDL-Partikel unter der Behandlung zugunsten grösserer LDL-Partikel verringert zu haben.

Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass Rimonabant in der Lage scheint, die typischen Charakteristika des metabolischen Syndroms, wie abdominale Fettleibigkeit, erhöhte Triglyzeride und niedriges HDL-Cholesterin, erfolgreich zu normalisieren. Wie die bisherigen Studienerfahrungen zeigen, ist Rimonabant offenbar auch gut verträglich: In der 20-mg-Dosierung erwiesen sich die meisten Nebenwirkungen – vor allem Nausea und Schwindelgefühle – als überwiegend mild und von kurzer Dauer. ■

*Die Zulassung von Rimonabant (Acomplia®) in der Schweiz wird nicht vor Ende 2006 erwartet.

Autorin:

Dr. Claudia Reinke
Schützenmattstr. 1
4051 Basel