DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 44, S. 78b; Ausgabe 10 / 2010

Nachtrag zur Marktrücknahme von Rimonabant (Acomplia®)

Rimonabant ist ein Antagonist des Cannabinoid-Typ-1-Rezeptors, der zu Appetitminderung, Gewichtsabnahme und Anstieg des HDL-Cholesterins im Serum führt. Wir haben mehrfach über Eigenschaften (1), Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMEA) 2006 (nicht durch die FDA; 2) und über die Marktrücknahme 2008 (3) berichtet.

Im Jahr 2005 initiierte die Herstellerfirma Sanofi-Aventis die auf 33 Monate angelegte umfangreiche CRESCENDO-Studie. Insgesamt 18.695 Probanden aus 42 Ländern nahmen nach Randomisierung doppeltblind entweder 20 mg/d Rimonabant oder Plazebo ein (4). Die Probanden mussten älter als 55 Jahre sein und einen Taillenumfang von mehr als 88 cm (Frauen) bzw. 102 cm (Männer) haben. Sie mussten entweder in den vergangenen drei Jahren eine manifeste KHK bzw. eine zerebrale oder periphere Arterienerkrankung gehabt haben oder mindestens zwei kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen. Der mittlere BMI war in beiden Gruppen ca. 33 kg/m^2. Somit handelte es sich um eine Studie der Primär- und Sekundär-Prävention. Der primäre Endpunkt war eine Kombination von kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Im Jahr 2008, als die Rekrutierung für die Studie abgeschlossen war, wurde sie nach einer Laufzeit von im Mittel 13,8 Monaten abgebrochen, nachdem sich die EMEA im Oktober 2008 wegen der nach Zulassung beobachteten schweren psychiatrischen UAW (Suizide und Suizidversuche) für ein Ruhen der Zulassung von Rimonabant ausgesprochen hatte. Der Hersteller stellte daraufhin die Vermarktung ein. Die wesentlichen Ergebnisse der jetzt erst veröffentlichten CRESCENDO-Studie waren der EMEA im Herbst 2008 bereits bekannt. Es zeigte sich, dass das Risiko, ein Ereignis des primären Endpunkts zu erleiden, in der Verum-Gruppe um 3% niedriger war als unter Plazebo (Hazard ratio: 0,97; CI: 0,84-1,12; p = 0,68). Gastrointestinale UAW waren aber mit 33% vs. 22% und neuropsychiatrische UAW mit 32% vs. 21% signifikant häufiger unter Rimonabant als unter Plazebo. Vier Probanden unter Verum- und einer in der Plazebo-Gruppe verübten Suizid.

In der Diskussion des Artikels weisen die Autoren darauf hin, dass man nach einer so kurzen Laufzeit noch keinen signifikanten protektiven Effekt hinsichtlich schwerer kardiovaskulärer Komplikationen erwarten kann und dass hierfür eine längere Zeit erforderlich sei. Sie beschweren sich über den Zwang zum Abbruch der Studie, obwohl bei der Anwendung anderer Arzneimittel mitunter schwere UAW in Kauf genommen werden, z.B. Hirnblutungen bei thrombolytischer Therapie wegen Myokardinfarkt. Die Kommentatoren dieser Studie aus den Niederlanden (5) weisen mit Recht darauf hin, dass es sich bei der Thrombolyse wegen Herzinfarkt um die Therapie einer lebensbedrohlichen Krankheit handelt, während Rimonabant ein mit prophylaktischer Zielsetzung verabreichtes Arzneimittel ist, an dessen Sicherheitsprofil wesentlich strengere Maßstäbe anzulegen sind. In unserer Erstbesprechung von Rimonabant (1) hatten wir uns wegen der bereits absehbaren neuropsychiatrischen UAW sehr kritisch

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

zur Zulassung dieses Arzneimittels geäußert. Nach der Marktrücknahme des Appetitzüglers Sibutramin (6) wegen inakzeptabler kardiovaskulärer UAW sind Ärzte und Patienten jetzt wieder auf die natürlichen, aber unbequemen Maßnahmen zur Eindämmung der Adipositas-Epidemie angewiesen: Mehr Bewegung, qualitative Ernährungsumstellung und Kalorienrestriktion.

Fazit: Die erst jetzt veröffentlichte CRESCENDO-Studie lässt erkennen, dass die Marktrücknahme von Rimonabant (Acomplia®) vor zwei Jahren eine richtige Entscheidung war.

Literatur

1. AMB 2007, **41**, 65. Link zur Quelle
2. AMB 2008, **42**, 01. Link zur Quelle
3. AMB 2008, **42**, 92b. Link zur Quelle
4. Topol, E.J., et al. (CRESCENDO = **C**omprehensive **R**imonabant **E**valuation **S**tudy of **C**ardiovascular **END**points and **O**utcomes): Lancet 2010, **376**, 517. Link zur Quelle
5. Boekholdt, S.M., und Peters, R.J.: Lancet 2010, **376**, 489. Link zur Quelle
6. AMB 2010, **44**, 15b. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.