

RIMONABANT BIJ OBESITAS: HOU REKENING MET DE ONZEKERHEDEN

[Reeds verschenen als Goed om weten-bericht op onze website op 11 juli 2006] Rimonabant, een antagonist ter hoogte van de cannabinoïd-1-receptoren, is op 27 april 2006 door het Europese Geneesmiddelenagentschap (*European Medicines Agency* of EMEA) aanvaard voor de behandeling

- van obesitas (*Body Mass Index* of BMI ≥ 30 kg/m²);
- van overgewicht met een BMI > 27 kg/m², in aanwezigheid van risicofactoren zoals type 2-diabetes of hyperlipidemie (let wel op dat men volgens de definitie spreekt van overgewicht bij een BMI > 25 kg/m²).

Een behandeling met rimonabant dient, volgens de registratievoorwaarden, gecombineerd te worden met dieet en fysieke inspanning. Rimonabant is geregistreerd onder vorm van tabletten aan 20 mg; het is nog niet gecommercialiseerd in België, maar er verschijnen daarover reeds berichten in de media.

Reeds vorig jaar besteedden we in een Goed om weten-bericht (bericht van 19 april 2005) aandacht aan rimonabant. We schreven dat in een placebo-gecontroleerde studie over één jaar bij patiënten met obesitas en bij patiënten met overgewicht en andere cardiovasculaire risicofactoren (RIO-Europe), met rimonabant een daling werd gezien van het lichaamsgewicht en van de buikomtrek, evenals een gunstig effect op een aantal intermediaire eindpunten (HDL-cholesterol, triglyceriden, nuchtere glucose- en insulinespiegels). We schreven ook dat men evenwel niet weet of het effect op de risicofactoren blijft bestaan bij langdurige behandeling of na stoppen van de behandeling, noch of rimonabant een effect heeft op harde eindpunten zoals cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Sindsdien verschenen de resultaten van nog twee andere gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies: Rio-Lipids bij patiënten met onbehandelde hyperlipidemie, in associatie met overgewicht of obesitas [*NEJM* 2005;353:2121-34, met editoriaal 2005;353:2187-9] en RIO-North America bij patiënten met overgewicht in associatie met behandelde of onbehandelde hypertensie of hyperlipidemie, of bij patiënten met obesitas [*JAMA* 2006;295:761-75, met editoriaal 2006;295:826-8]. In deze studies werd rimonabant in een dosis van 5 mg en van 20 mg per dag onderzocht; de resultaten hier besproken, hebben betrekking op de dosis van 20 mg per dag, gezien dit de dosis is die door de registratie-autoriteiten werd goedgekeurd.

RIO-Lipids en RIO-North America tonen, zoals RIO-Europe, na 1 jaar behandeling met rimonabant, een daling van het lichaamsgewicht (ongeveer 8 kg met rimonabant t.o.v. ongeveer 2 kg met placebo) en van de buikomtrek (6 à 9 cm met rimonabant t.o.v. 2 à 3 cm met placebo). Ook was er een gunstig effect op sommige intermediaire eindpunten (o.a. daling met ongeveer 20% van de triglyceriden met rimonabant t.o.v. daling met ongeveer 10% met

placebo; stijging met ongeveer 20% van het HDL-cholesterol met rimonabant t.o.v. stijging met ongeveer 10% met placebo); op andere intermediaire eindpunten (bv. bloeddruk, LDL-cholesterol, totaal cholesterol) was er geen verschil t.o.v. placebo. Mortaliteit en morbiditeit werden in de RIO-studies niet bestudeerd.

In RIO-North America werden de patiënten die een behandeling met rimonabant hadden gekregen, na het beëindigen van de studie opnieuw gerandomiseerd: de helft kreeg gedurende één jaar verder rimonabant, de andere helft kreeg placebo. Bij de patiënten die rimonabant verder kregen, bleven de effecten van rimonabant bestaan; bij de patiënten die waren overgeschakeld op placebo, verdwenen de gunstige effecten, en zij hadden na dat jaar opnieuw hun oorspronkelijk gewicht bereikt.

In de drie RIO-studies was de drop-out belangrijk: meer dan één derde van de patiënten in de verschillende behandelingsgroepen stopten vroegtijdig de behandeling. De ongewenste effecten in de klinische studies waren vooral centrale (angst, depressie), neurologische (vertigo) en gastro-intestinale (nausea, diarree) reacties.

Op basis van de hierboven geciteerde editorialem en een evaluatie van rimonabant in *La Revue Prescrire* [2006;26:405-9], enkele commentaren.

- Er zijn een aantal methodologische bemerkingen rond deze studies, o.a. analyseproblemen door de belangrijke drop-out van patiënten.
- De gewichtsdaling met rimonabant in de RIO-studies is bescheiden, en vergelijkbaar met wat in studies met orlistat en sibutramine wordt gezien; vergelijkend onderzoek met orlistat of sibutramine ontbreekt echter. De daling met rimonabant is geringer dan deze gezien in studies over gewichtsverlies door aanpassingen van de levensstijl. De daling met rimonabant is één jaar na stoppen van het middel, terug verdwenen.
- Gewichtsverlies bij personen met overgewicht of obesitas beïnvloedt gunstig bepaalde cardiovasculaire risicofactoren, en dit is ook zo in de RIO-studies met rimonabant. Een gunstig effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is tot op heden evenwel voor geen enkel anti-obesitasmiddel bewezen.
- Overgewicht en obesitas dreigen epidemische vormen aan te nemen, en het bestrijden ervan wordt dringend [zie daaromtrent ook Folia februari 2005]. De aanpak van obesitas en overgewicht is multifactorieel, waarbij de aanpassingen van de levensstijl (dieet, fysieke inspanning, gedragstherapie) primordiaal zijn; bij falen hiervan kan een medicamenteuze behandeling overwogen worden, zonder daarbij de andere inspanningen te verwaarlozen.
- De inbreng van geneesmiddelen bij de aanpak van obesitas en overgewicht is beperkt. Op dit ogenblik zijn orlistat en sibutramine beschikbaar; met rimonabant wordt de keuze voor arts en patiënt groter.

Specialiteitsnamen

Orlistat: Xenical®; Rimonabant: Acomplia® (niet gecommmercialiseerd in België); Sibutramine: Reductil®