

Rimonabant: hét nieuwe geneesmiddel tegen obesitas?

- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA* 2006;295:761-75.

Duiding: T. Christiaens

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van rimonabant versus placebo op het lichaamsgewicht en de cardiovasculaire risicofactoren van obese patiënten?

Achtergrond

Op wereldschaal zien we een toename in de incidentie van obesitas. Tot op heden zijn er weinig effectieve en veilige gewichtsreducerende geneesmiddelen voorhanden. In België zijn twee geneesmiddelen geregistreerd als adjuverende therapie in de behandeling van obesitas: sibutramine en orlistat. Beide geneesmiddelen geven een beperkt gewichtverlies van respectievelijk gemiddeld 4,5 en 2,9 kg na één jaar behandeling^{1,2}. Het recent ontdekte endocannabinoïde systeem zou via centrale en perifere receptoren de energiebalans, de voedselinname en het vet- en glucosemetabolisme regelen. Onderzoek bij obese dieren heeft aangetoond dat rimonabant, een selectieve cannabinoïde-1 receptorblokker het gewicht kan reduceren en metabole afwijkingen kan verbeteren. Zowel in Europa als in de Verenigde Staten werd een studie opgezet om het effect van rimonabant bij obese patiënten te evalueren: de RIO (Rimonabant In Obesity)-Europe en de RIO-North America.

Bestudeerde populatie

Beide studies includeerden personen ≥ 18 jaar met BMI >30 of met BMI >27 én onbehandelde hyperlipidemie en/of hypertensie. Exclusiecriteria waren onder andere: de voorbije drie maanden >5 kg variatie in lichaamsgewicht, endocriene afwijkingen zoals diabetes mellitus, bekende hart-, long-, lever- of nierpathologie, neurologische of psychiatrische problemen (waaronder antecedenten van depressie of zelfmoordpoging), inname van medicatie die het gewicht kan beïnvloeden, eerder doorgemaakte bariatrische chirurgie en intentie om binnenkort te stoppen met roken. Uiteindelijk werden in de RIO-Europe-studie 1507 personen opgenomen van gemiddeld 45 jaar oud (80% vrouw), met een gemiddeld gewicht van 100 kg (BMI gem. 36) en een gemiddelde heupomtrek van 108 cm. In de RIO-North America-studie werden 3 045 personen opgenomen van gemiddeld 45 jaar oud (80% vrouw), met een gemiddeld gewicht van 104 kg (BMI gem. 37) en een gemiddelde heupomtrek van 106 cm (84% was blank en 11% zwart).

Onderzoeksopzet

De RIO-Europe- en de RIO-North America-studie zijn multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd en gerandomiseerd opgezet. Na een placebo-inloopperiode van vier weken werden de deelnemers op basis van een ratio 1:2:2 en in blokken van vijf patiënten per centrum verdeeld in drie behandelgroepen. Gedurende een jaar kreeg een groep placebo, een groep 5 mg rimonabant en een groep 20 mg rimonabant per dag. Er werd gestratificeerd op basis van gewichtsverlies tijdens de inloophase. Men combineerde de behandeling met een hypocalorisch dieet en een toename van het activiteitsniveau. In de RIO-North America-studie werden de deelnemers na een jaar op basis van een ratio 1:1 opnieuw gerandomiseerd. Personen die gedurende het eerste jaar rimonabant hadden gekregen, werden verdeeld in een groep die verder dezelfde dosis rimonabant kreeg, en een groep die verder placebo kreeg. De oorspronkelijke placebogroep kreeg verder placebo. Gewicht en buikomtrek werden maandelijks gemeten. Klinisch onderzoek, labo-onderzoek (glucose, insuline, lipiden, hematologie, leverenzymen) en een ECG werden driemaandelijks uitgevoerd.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de absolute verandering in gewicht een jaar na randomisatie volgens 'intention-to-treat'. Daarnaast berekende men het aantal deelnemers dat 5% en 10% van hun gewicht verloren had. In de RIO-North America-studie was voorkomen van gewichtstoename tussen het eerste en het tweede jaar de tweede primaire uitkomstmaat. Secundaire uitkomsten waren: de buikomtrek en de serumconcentraties van glucose, insuline, HDL-cholesterol en triglyceriden.

Resultaten

Na de placebo-inlooperperiode bedroeg het gemiddelde gewichtsverlies in beide studies 1,9 kg. De gemiddelde buikomtrek nam af met 1,5 (SD 3,5) en 2,1 (SD 0,08) cm in respectievelijk de RIO-Europe- en de RIO-North America-studie. In beide studies gaf behandeling met 5 mg en 20 mg rimonabant versus placebo een significante daling van gewicht en buikomtrek (zie tabel). De deelnemers van de RIO-North America-studie die hun behandeling met 20 mg rimonabant gedurende het tweede jaar voortzetten, verloren in totaal 7,4 (SD 0,4) kg.



De groep die op een placebo overschakelde, woog na twee jaar uiteindelijk evenveel als de groep die alleen een placebo had ingenomen. De personen uit de 20 mg rimonabantgroep wogen in vergelijking met de placebo-groep na twee jaar 3,3 kg minder (95% BI -4,3 tot -3,0) en hun buikomtrek was met 2,8 cm (95% BI -3,6 tot -2,0) gereduceerd. In de 5 mg rimonabantgroep was er na twee jaar geen verschil meer met de placebogroep. In beide studies was er in de 20 mg rimonabantgroep een significante stijging van HDL-cholesterol en een significante daling van triglyceriden, nuchtere glycemie en insulineconcentratie ten opzichte van de placebo-groep. In de RIO-North America-studie was in de 5 mg rimonabantgroep tevens het HDL-cholesterol gestegen en de insulineconcentratie gedaald. Het na één jaar

voortzetten van 20 mg rimonabant resulteerde in een blijvende stijging van HDL-cholesterol. Er was geen significant verschil in totaal cholesterol en LDL-cholesterol, en ook niet in systolische en diastolische bloeddruk tussen de rimonabantgroepen en de placebogroepen. Ongewenste effecten kwamen in alle groepen bijna evenveel voor bij meer dan 80% van de deelnemers. Nausea, duizeligheid, diarree en artralgie traden vaker op bij gebruik van rimonabant, hoofdpijn en moeheid vaker bij placebo en psychiatrische stoornissen vaker bij 20 mg rimonabant. In die laatste groep was er ook meer uitval door angst, depressie, nausea, braken en diarree. De globale studie-uitval was niet verschillend tussen de groepen en bedroeg 39 tot 49% na één jaar, gevolgd door nog eens 28% na twee jaar.

Tabel: Gemiddeld gewichtsverlies, percentage deelnemers met een gewichts-daling van $\geq 5\%$ en $\geq 10\%$ en gemiddelde daling in buikomtrek met 5 mg en met 20 mg rimonabant versus placebo in de RIO-Europe- en de RIO-North America-studies.

		RIO-Europe	RIO-North America
Gemiddeld gewichtsverlies in kg (\pm SD)	Placebo	-1,8 (\pm 6,4)	-1,6 (\pm 0,2)
	5 mg rimonabant	-3,4 (\pm 5,7)*	-2,9 (uit fig)* [†]
	20 mg rimonabant	-6,6 (\pm 7,2)*	-6,3 (\pm 0,2)*
% deelnemers met gewichts-daling $\geq 5\%$	Placebo	19,2	20,0
	5 mg rimonabant	33,2*	26,1*
	20 mg rimonabant	50,9*	48,6*
% deelnemers met gewichts-daling $\geq 10\%$	Placebo	7,3	8,5
	5 mg rimonabant	10,1	10,6
	20 mg rimonabant	27,4*	25,2*
Gemiddelde daling in buikomtrek in cm (\pm SD)	Placebo	-1,5 (\pm 7,3)	-2,5 (\pm 0,3)
	5 mg rimonabant	-5,3 (\pm 6,4)*	-3,0 (uit fig) [†]
	20 mg rimonabant	-8,5 (\pm 7,4)*	-6,1 (\pm 0,2)*

* Significant verschillend ten opzichte van placebo

[†] Afgelezen uit de figuur

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij obese patiënten 20 mg rimonabant gedurende een jaar, gecombineerd met een hypocalorisch dieet, leidt tot een significante vermindering van het gewicht en de buikomtrek, en een gunstig effect heeft op cardiovasculaire risicofactoren. In de RIO-North America-studie hielden de effecten van een behandeling met 20 mg rimonabant na twee jaar aan. De grote studie-uitval is een versturende factor en langetermijneffecten van de medicatie moeten verder worden onderzocht.

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Het effect van dieet en placebo tijdens de inlooperperiode van vier weken is merkwaardig groot: gemiddeld werd 1,9 kg gewichtsverlies (beide studies) en 1,5 cm (Europa) tot zelfs 2,1 cm (Noord Amerika) buikomtrek-daling bereikt. Zeker in functie van het uiteindelijke effect na twee jaar toediening van een actief geneesmiddel is dat veel. Bijna 10% van de oorspronkelijk geïncludeerde patiënten in de RIO-North America-studie werden nog voor de randomisatie geëxcludeerd. Wat dat juist betekent, is onduidelijk en welk type (niet compliant?) patiënten ermee geëxcludeerd werd, is niet bekend. We weten dus ook niet wat het effect zou zijn

Financiering

Sanofi-Aventis

Belangenvermenging

De meeste auteurs hadden reisvergoedingen of honoraria gekregen van Sanofi-Aventis voor deelname aan bijeenkomsten in verband met de RIO-studie. Sanofi-Aventis had medezeggenschap in studieopzet, dataverzameling, data-analyse en het schrijven van het artikel.

geweest, indien die patiënten wel waren opgenomen. Mensen met diabetes mellitus en hartpathologie werden ook uitgesloten, en dat zijn nu net patiënten bij wie het belangrijk is om de obesitasaanpak met medicatie te ondersteunen. Uiteindelijk was 80% van de deelnemers vrouw, dus over het effect bij mannen zal zeer voorzichtig gerapporteerd moeten worden.

Hoge studie-uitval

De studie-uitval was merkwaardig hoog in alle groepen (ongeveer 1 op de 2 in de RIO-North America-studie!), ook in de placebogroep. Dat zegt waarschijnlijk iets over het machteloosheidsgevoel bij obese patiënten (want de uitval komt niet enkel door ongewenste effecten

ten). Het frequenter uitvallen omwille van psychisch ongewenste effecten (angst en depressie) is een aspect dat zeker opvolging vereist. De compliantie in de dagelijkse praktijk zal waarschijnlijk niet beter zijn dan in dit type studies, waar de patiënt de medicatie gratis ontvangt, nauwgezet wordt opgevolgd en maandelijks advies krijgt. Zeker met een dergelijke uitval is de toegepaste **intention-to-treat** analyse de enige manier om de realiteit enigszins te benaderen. Ook de **'last observation carried forward'**-analyse wordt uitvoerig besproken (RIO-North America) en als de minst slechte beschouwd. Die analysemethode houdt in dat bij uitval de laatst beschikbare gegevens van de patiënt (gewicht, buikomtrek) in de analyse worden opgenomen, wanneer verwacht wordt dat patiënten die merken dat ze zijn bijgekomen, preferentieel zullen uitvallen (en dus niet gewogen worden met het extra gewicht).

De financiering van de studies door de fabrikant en het feit dat bijna alle auteurs ofwel gesponsord, ofwel tewerkgesteld werden door de firma, roepen bedenkingen op. Merkwaardig is dat voor de RIO-Europe-studie ook veel centra in de V.S. werden gerekruteerd.

De resultaten onder de loep

De resultaten zijn positief en ook de veiligheid lijkt bevredigend. Wie echter naar de absolute cijfers kijkt in plaats van alleen naar de significantie, krijgt toch een ander beeld. Na een jaar behandeling met 20 mg rimonabant 4,8 kg meer verliezen dan met een placebo, is dat echt wel de verwachte doorbraak, als je start met een lichaamsgewicht van gemiddeld 100 kg? Na één jaar stoppen met een behandeling met 20 mg rimonabant evenveel wegen als iemand die twee jaar een placebo heeft ingenomen. Teleurstellend? Dat de auteurs daar-

uit besluiten "dat we obesitas dus levenslang zullen moeten behandelen, zoals bijvoorbeeld ook hypertensie" is op zijn minst een merkwaardige interpretatie, die menig producent zal plezieren, maar niet iedereen zal overtuigen. Significanter beter, met een $p < 0,001$, is ook hier niet goed genoeg. Gedurende twee jaar doorbehandelen met 20 mg rimonabant geeft nog slechts 1,1 extra kg winst (-6,3 kg verlies in het eerste jaar versus -7,4 kg verlies in het tweede jaar). Merkwaardig genoeg wil dat zeggen dat de groep die twee jaar placebo kreeg, tijdens het tweede jaar meer afviel dan de groep die twee jaar 20 mg rimonabant nam (namelijk 2,2 kg versus 1,1 kg). Immers, met 20 mg rimonabant zien we na twee jaar een gewichtsval van 7,4 kg en bedraagt het verschil tussen de 20 mg rimonabant- en de placebogroep 3,6 kg. Met placebo zien we na twee jaar een daling met 3,8 kg (7,4-3,6 kg). In het eerste jaar was er in de placebogroep een daling met 1,6 kg, dus in het tweede jaar was er een daling met 2,2 kg (3,8-1,6 kg). Dat zou in andere omstandigheden een relatieve winst van 100% geven.

De significante positieve invloed op de 'surrogate' eindpunten (lipiden en glycemische parameters) is mogelijk interessant, maar meer niet^{3,4}. Vooral omdat we zien dat gedurende het tweede jaar het effect afneemt en de winst verloren gaat wanneer met het geneesmiddel wordt gestopt. In de inleiding bij de RIO-North America-studie schrijven de auteurs dat lifestyle-interventies een bescheiden effect geven van 5 à 10% en dat de langetermijnsuccessen beperkt zijn. Eigenlijk hadden ze als conclusie van hun studie hetzelfde kunnen schrijven over de behandeling met rimonabant. Zeker de 20% rokers uit de RIO-Europa-studie (9% in North America) kunnen met rookstop veel meer gezondheidswinst boeken dan met twee jaar rimonabant.

BESLUIT



Deze twee studies tonen aan dat met 20 mg rimonabant per dag in gecontroleerde omstandigheden (met een intensieve opvolging) na één jaar een bescheiden gewichtsval van ongeveer 4 kg kan worden bereikt ten opzichte van behandeling met een placebo bij volwassen obese patiënten met een gemiddeld BMI van ongeveer 37.

Die winst gaat volledig verloren bij stopzetting van de therapie. Een tweede jaar behandeling resulteerde in een bijkomend gewichtsverlies van slechts 1,1 kg. Het belang van de winst op cardiovasculaire risicofactoren is moeilijk in te schatten na twee jaar, maar ook hier verdwijnt het effect volledig bij het stoppen van de therapie.

De studie-uitval is hoog (tot 49% in het eerste jaar) en 80% van deelnemers rapporteert ongewenste effecten. Het optreden van psychisch ongewenste effecten (angst en depressie) dient verder opgevolgd te worden.

Rimonabant is daarom zeker geen "doorbraak in de behandeling van obesitas" en heeft, net als orlistat en sibutramine, slechts een beperkte plaats in de aanpak van obesitas.

Literatuur

- 1 Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacological treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;145:532-46.
- 2 Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2006;35:118-40.
- 3 Rimonabant bij obesitas: hou rekening met de onzekerheden. *Folia Pharmacotherapeutica* 2006;33:79-80.
- 4 Rimonabant. *Rev Prescr* 2006;26:405-9.

Productnamen

Orlistat: Xenical®

Rimonabant: Niet geregistreerd in België

Sibutramine: Reductil®