

Fortsatta frågetecken kring bantningsmedlet rimonabant

Inte godkänt i USA på grund av risken för psykiska biverkningar



BJÖRN WETTERMARK, apotekare, med dr, Läkemiddelscentrum, Stockholms läns landsting
PAULINE RAASCHOU, specialistläkare, Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
TOMAS FORSLUND, ST-läkare, Gröndals vårdcentral

PAUL HJEMDAHL, professor, överläkare, Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm paul.hjemdahl@ki.se; samtliga verksamma i Stockholms läns landstings specialläkemedelsprojekt

I november 2006 lanserades rimonabant (Acomplia) i Sverige. Genom blockad av cannabinoid(CB)1-receptorn dämpar substansen det endocannabinoida systemet, vilket ger viktreduktion genom en centralt medierad aptitsänkning och vissa effekter på metabola riskfaktorer [1].

Indikationen för preparatet är tilläggsbehandling till diet och motion, och medlet är subventionerat för obesa patienter (BMI >35 kg/m²) eller överviktiga patienter (BMI >28 kg/m²) med diabetes typ 2 eller »höga blodfetter«. Marknadsföringen har inriktat sig på riskreduktion och metabola effekter av läkemedlet. Indikationer, pris och subventionering är likartad för de två andra bantningsmedlen på marknaden: orlistat (Xenical) och sibutramin (Reductil) [2].

Målgruppen för rimonabant är mycket stor. Omkring 25 procent av den vuxna befolkningen är överviktig (BMI 25-29,9 kg/m²), och cirka 10 procent lider av fetma (BMI ≥30 kg/m²) [3, 4]. Dessutom är riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom vanliga – omkring 4 procent av befolkningen har typ 2-diabetes, och mer än hälften av befolkningen har höga blodfetter. Kardiovaskulär prevention är angelägen, eftersom vartannat dödsfall orsakas av sjukdomar i cirkulationsorganen och en tredjedel av alla dödsfall före 65 års ålder beror på kardiovaskulär sjukdom [2, 5]. Prevention av typ 2-diabetes är också angelägen. Viktminskning genom livsstilsförändringar är »kausalk« terapi som långsiktigt kan förändra patientens risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom eller diabetes, men patienten kan behöva farmakologiskt stöd under viss tid för att uppnå målet.

Många patienter behöver hjälp av sjukvården för att gå ner i vikt och därmed minska risken för följsjukdomar. När rimonabant lanserades i november 2006 sågs läkemedlet som en potentiell storsäljare, och förväntningarna var stora.

Pusselbitar saknas

Viktiga pusselbitar saknas dock innan preparatets betydelse

»Sammanfattningsvis tyder vår analys på att rimonabant fått en relativt begränsad användning och att det finns en stor förbättringspotential vad gäller kvaliteten i förskrivningen.«

vid behandling av fetma kan värderas [6]. Ett problem är osäker effektskattning på grund av stora (35-50 procent) bortfall i de kliniska prövningarna [7-10]. Dessutom saknas studier av kardiovaskulär sjuklighet (patienter med hjärt-kärlsjukdom exkluderades ur studierna) och jämförelser med effektiv livsstilsförändring eller med andra viktreducerande läkemedel. Viktiga frågor är också hur allvarliga de psykiska biverkningarna (främst ökad risk för depression) blir i klinisk praxis och hur länge patienterna bör behandlas.

En rådgivande expertkommitté vid amerikanska FDA (Food and Drug Administration) fann att rimonabant 20 mg/dag gav en kliniskt signifikant viktminskning [11]. När viktminskningen analyserades i viktstrata framkom emellertid att patienter med BMI <40 kg/m² hade sämre viktneigång än de cirka 5 kg som presenterats för hela studiepopulationen. Man noterade också att de som fortsatt fick rimonabant ökade 1,4 kg i vikt under det andra behandlingsåret, medan de som fortsatt placebobehandlades ökade endast 0,6 kg. Skifte från rimonabant till placebo under det andra året ledde, som tidigare noterats [6], till upphävd behandlingseffekt.

Psykiska biverkningar och suicidalitet

Ett problem med rimonabant är psykiska biverkningar. I de kliniska prövningarna exkluderades patienter med depression i anamnesen, och ändå utvecklades depression hos 3,2 procent och humörsvängningar med depressiva symtom hos 4,8 procent [11, 12].

FDA-kommittén lyfte särskilt fram en tidigare inte identifierad överrisk för suicidalitet [11, 13]. Risken för suicidalitet var dubblerad med 20 mg rimonabant jämfört med placebo i de sammanvägda studierna. Ökningen betingades främst av ökad förekomst av suicidtankar, 45 fall jämfört med 13 fall i placebogruppen. Inget fullbordat suicid noterades.

Sammanvägda resultat visade också att risken för övriga psykiska biverkningar, främst depression, ångest, psykomotorisk agitation och sömnstörningar, var dubbelt så stor hos dem som fick rimonabant som hos dem som fick placebo (oddskvot 1,9 [1,5-2,3]). Även neurologiska biverkningar förekom oftare med rimonabant i obesitasstudierna (oddskvot 1,7 [1,1-2,7]) [11].

På grund av dessa biverkningar avrådde FDAs rådgivande expertkommitté i juni 2007 från ett godkännande av rimonabant [11]. I det läget drog företaget, Sanofi-Aventis, tillbaka sin ansö-

SAMMANFATTAT

Svenska förskrivare förefaller tveksamma till det nya bantningsmedlet rimonabant (Acomplia).
Försäljningen ökade snabbt efter introduktionen i november 2006, men farhågorna om en stor överförskrivning har inte infriats.
Försäljningen minskar nu, och den totala nyinsättningen

av olika bantningsmedel är tillbaka på tidigare nivåer.
Vår analys visar också att rimonabant inte används helt rationellt. En stor del har förskrivits till patienter med samtidigt bruk av antidepressiva läkemedel, och följsamheten är låg – endast var tredje patient köpte fortfarande ut medlet efter ett halvår.

kan om godkännande på den amerikanska marknaden. Även den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) reagerade, och resultatet blev att depression eller antidepressiv behandling (som tidigare nämndes under »Varningar och försiktighet») nu utgör kontraindikationer för förskrivning av preparatet.

Hög samförskrivning med antidepressiva

Data från Socialstyrelsens läkemedelsregister visar nu att rimonabant till stor del har förskrivits till personer som behandlats med antidepressiva läkemedel [14]. Under perioden november 2006 till juni 2007 hämtade 19 procent av dem som behandlades med rimonabant även ut antidepressiva läkemedel. Inkluderar man läkemedelsutköp sedan juli 2005 ökade andelen till 23 procent. Förskrivningsprofilen för rimonabant liknar i detta avseende den för sibutramin – i riket hade 17 procent av patienterna använt antidepressiva. Motsvarande siffra för orlistat var 29 procent. Psykisk komorbiditet är således vanlig, trots uppmaningar till försiktighet.

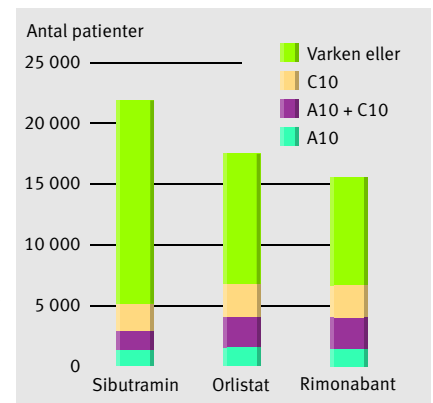
Begränsad behandling av andra riskfaktorer

Riskprofilen hos patienter som fått rimonabant har också analyserats [14]. Av alla i riket som under perioden november 2006 till juni 2007 köpte ut rimonabant hade 24 procent tidigare behandlats med diabetesmedel och 31 procent med lipidsänkare; mer än hälften (58 procent) hade inte tidigare behandlats med diabetesmedel eller lipidsänkare (Figur 1). Riskprofilen hos patienter som fick rimonabant förskrivet förefaller vara nästan identisk med riskprofilen vid orlistatbehandling (22 procent diabetesmedel, 28 procent lipidsänkare; 62 procent hade inte tidigare behandlats med diabetesmedel eller lipidsänkare). Motsvarande siffror för sibutramin var 12 procent diabetesmedel, 16 procent lipidsänkare, medan 77 procent inte tidigare hade behandlats med diabetesmedel eller lipidsänkare.

Rimonabant har marknadsförts främst för att motverka kardiovaskulär risk och utveckling av diabetes – »metabola syndromet« har varit i fokus. Indikationerna och begränsningarna i läkemedelssubventionen är dock likartade för de tre bantningsmedlen, och resultaten i Figur 1 visar att förskrivarna inte tagit till sig det marknadsförda budskapet.

Dålig uthållighet med rimonabant

I det kliniska prövningsprogrammet för rimonabant fullföljde endast hälften till två tredjedelar av patienterna 1 års behandling [6]. De första 6 veckorna på marknaden påbörjade knappt 5 000 svenskar behandling med rimonabant [14]. Ett halvår se-



Figur 1. Tidigare utköp av diabetesmedel (A10) och/eller lipidsänkare (C10) hos patienter i riket som hämtat ut obesitasmiddel under perioden november 2006 till juni 2007. Källa: Socialstyrelsens läkemedelsregister.

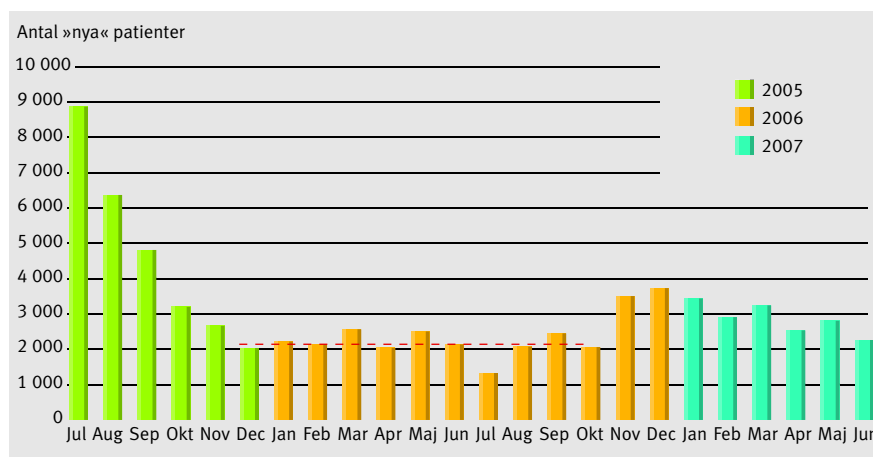
nare köpte endast en dryg tredjedel (37 procent) av dem fortfarande ut recept på rimonabant.

Siffrorna antyder ännu sämre följsamhet till rimonabantbehandling i vanlig sjukvård än i de kliniska prövningarna. Detta är inte oväntat, eftersom patienter i kliniska prövningar är mycket väl informerade och noggrant uppföljda, vilket inte alltid är fallet i vanlig sjukvård. Dålig följsamhet kan bero på biverkningar och/eller svikna förhoppningar om effekt. Många som fick rimonabant hade också prövat de andra bantningsmedlen tidigare. Data från Socialstyrelsens läkemedelsregister visar att 27 procent av alla som fick rimonabant hade prövat antingen sibutramin eller orlistat sedan juli 2005. Var 30:e person (3 procent) hade under den tiden hunnit pröva både sibutramin och orlistat.

Under ett drygt halvår behandlades 15 000 svenskar

Under 2006 hämtade 47 500 personer i Sverige ut recept med bantningsmedel [14]. Antalet nyinsättningar var i genomsnitt 2 200 per månad (Figur 2). Behandlingsdurationen var i genomsnitt ett halvår. Efter registreringen av Acompla ökade antalet nyinsättningar av obesitasmiddel till 3 500 per månad under en kort period men har därefter närmast sig samma nivå som före registreringen. Totalt förskrevs under perioden november 2006 till juni 2007 rimonabant till 15 520 personer, orlistat till 17 500 personer och sibutramin till 21 900 personer i landet. Förskrivningen var större i storstadsområden (se Stockholmsdata [14]). Ungefär en tredjedel av patienterna som fick rimonabant var bosatta i Stockholms län, som har en femtedel av landets befolkning.

Den totala kostnaden för alla bantningsmedlen uppgick under 2006 till 154 miljoner kronor i riket. Sedan rimonabant in-



Figur 2. »Nya« patienter som hämtat ut recept med obesitasmiddel i riket under perioden juli 2005 till juni 2007 (s k väntetidsfördelning; då registret skapades i juli 2005 är alla som köper ut läkemedlet »nya« patienter, efter ett halvår har alla som tidigare fått läkemedlet insatt hämtat ut sina recept, och incidensen, dvs antalet nyinsättningar, kan beräknas). Källa: Socialstyrelsens läkemedelsregister.

troducerades har totalkostnaden för detta läkemedel legat konstant kring 4,5 miljoner kronor/månad.

Används inte rationellt, med negativa konsekvenser

Viktiga pusselbitar saknas således innan rimonabants roll i behandlingsarsenalen mot fetma kan värderas. Effektskattningen är osäker på grund av stora bortfall (35–50 procent) i de kliniska prövningarna. Studier av kardiovaskulär sjuklighet och jämförelser med effektiv livsstilsförändring eller andra vikt-reducerande läkemedel saknas. Det är också oklart hur länge behandlingen bör fortgå.

Den viktigaste frågan är kanske hur allvarliga de psykiska biverkningarna blir i klinisk praxis. Det är ett observandum att så många patienter behandlats med antidepressiva läkemedel året före eller parallellt med rimonabantbehandlingen. Detta är endast en grov indikation på psykisk problematik och utesluter inte att många fler »riskpatienter« för depression behandlas.

Viktnedgången med rimonabant är måttlig och dokumenterad huvudsakligen efter 1 års behandling. Viktminskningen avtar under ett andra behandlingsår och är helt reversibel vid utsättning. Patienternas följsamhet till rimonabantbehandling förefaller dessutom vara sämre i verkligheten än i de kliniska

prövningarna – efter ett halvår köpte bara en dryg tredjedel av patienterna fortfarande ut läkemedlet. Hur mår egentligen patienterna under behandlingen? Den dåliga långtidsföljsamheten kan betingas av bristande effektivitet, men även av mer subtila biverkningar än depression, såsom sänkt livskvalitet. Även om orsakerna till den låga följsamheten är oklara är det uppenbart att korta »kurer« med bantningsmedel inte gör någon nytta utan endast kostar pengar.

Sammanfattningsvis tyder vår analys på att rimonabant fått en relativt begränsad användning och att det finns en stor förbättringspotential vad gäller kvaliteten i förskrivningen. Som komplement till kost- och motionsintervention, och till rätt patient, kan rimonabant vara ett av flera behandlingsalternativ vid obesitas. Mycket tyder dock på att läkemedlet i nuläget inte används helt rationellt, med negativa konsekvenser för den individuella patienten och höga kostnader för samhället som följd.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

1. SPC. Acomplia. Stockholm: Läkemedelsindustriföreningen, LIF; 2006. <http://www.fass.se>
2. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Information från Läkemedelsverket. 2006;17(3): 16-97.
3. Persson L. Var tionde svensk är fet. Valfärd. 2007;(1). <http://www.SCB.se>
4. Fetma – problem och åtgärder. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2002. SBU-rapport nr 160.
5. Dödsorsaker 2004. Stockholm: Socialstyrelsen; 2007.
6. Raaschou P, Hjeldahl P. Acomplia – ingen mirakelmedicin mot fetma och metabola riskfaktorer. Janusinfo. 2007. http://www.janusinfo.se/imcms/servlet/GetDoc?meta_id=9336
7. Després JP, Golay A, Sjöström L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2005;353:2121-34.
8. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S; RIO-Europe Study Group. 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.
9. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet.* 2006;368:1660-72. Erratum in: *Lancet.* 2006;368:1650.
10. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:761-75.
11. FDA Advisory Committee. FDA Briefing Document. NDA 21-888. Zimulti (rimonabant) tablets, 20 mg; Sanofi Aventis. June 13, 2007. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/07/briefing/2007-4306b1-fda-backgrounder.pdf>
12. EMEA. European Public Assessment Report. Acomplia. Scientific Discussion. EMEA; 2006. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/H-666-en6.pdf>
13. Raaschou P, Forslund T, Hjeldahl P. Inget godkännande av det nya bantningsmedlet Acomplia i USA. Janusinfo. 2007. <http://www.janusinfo.se/imcms/9855>
14. Wettermark B, Raaschou P, Forslund T, Hjeldahl P. Förskrivningen av Acomplia minskade redan ett halvår efter introduktionen. Janusinfo. 2007. <http://www.janusinfo.org/imcms/10040>