

Vurdering af effekt og sikkerhed ved rimonabant som farmakologisk behandling af adipositas

En metaanalyse – sekundærpublikation

Cand.scient. Robin Christensen,
levnedsmiddelingenør Pernelle Kruse Kristensen,
dr.scient. Else Marie Bartels, professor Henning Bliddal &
professor Arne Astrup

Frederiksberg Hospital, Parker Institutet,
Københavns Universitet, Det Biomedicinske Fakultet,
Institut for Human Ernæring, og
Københavns Universitetsbibliotek

Resume

Der præsenteres en metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med rimonabant til behandling af adipositas. Rimonabant medførte 4,7 kg (sikkerhedsgrænser: 4,1-5,3) større vægttab end placebo, men rimonabant forårsagede flere alvorlige bivirkninger og flere depressive episoder og angst – med efterfølgende udgang af forsøget. I undersøgelserne blev der kun inkluderet deltagere, der ikke i forvejen havde depressive symptomer, og den øgede risiko for psykiske bivirkninger, herunder øget risiko for selvmordsforsøg, ved brug af rimonabant bør resultere i øget opmærksomhed ved klinisk brug.

Rimonabant blev i juni 2006 godkendt i Europa (EMA) til farmakologisk behandling af adipositas og overvægt hos patienter med associerede risikofaktorer og fås på det danske marked (udlevering A). Rimonabant er en cannabinoid type 1 (CB-1)-receptorantagonist, et system af betydning for både central og perifer regulering af fødeindtag. Som grundlag for den europæiske godkendelse er der fire veludførte kliniske forsøg, som alle er en del af en samlet forskningsstrategi kaldet Rimonabant in Obesity (RIO) [1-4]. Resultaterne af disse forsøg peger på, at rimonabant inducerer vægttab på 4-6 kg, og tilsyneladende er der ingen grund til bekymring om stoffets sikkerhedsprofil. Dog har en ikkestatistisk signifikant overvægt af psykiske bivirkninger ved brug af rimonabant i forhold til ved placebo været fremme i debatten, bl.a. i The Lancet [5].

Vort ønske var i en metaanalyse at vurdere både effekt og sikkerhed for adipøse personer, der får rimonabant, sammenlignet med personer, der får placebo.

Materiale og metoder

Litteratursøgning og udvælgelse

Fem videnskabelige databaser blev systematisk gennemgået

(MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Scopus og The Cochrane Library) med fokus på randomiserede, placebo-kontrollerede undersøgelser af rimonabant som farmakologisk behandling af adipositas eller overvægt og eksisterende komorbiditet.

Ekstraktion af data

To forfattere ekstraherede uafhængigt data fra hvert inkluderet forsøg. Vore effektmål var den gennemsnitlige gruppedifferens i kropsvægt og antallet af personer, der opnåede mindst 10% vægttab efter intervention. Tilsvarende blev sikkerheden vurderet/analyseret som antallet af personer, der oplevede følgende: generelle bivirkninger, alvorlige bivirkninger, depressionsbivirkninger eller angstbivirkninger. For de to sidste var der alene tale om episoder, der medførte, at personen udgik fra forsøget. I RIO-Lipids [2] var de depressive episoder, der medførte eksklusion af forsøget, eksplicit opdelt i *depression*, *major depression* og *depressed mood*, hvorimod man i de øvrige forsøg alene rapporterede om et sammensat indeks *depressed mood disorders*. For at kunne sammenligne forsøgene blev de tre detaljerede grader af depression i RIO-Lipids slået sammen som *depressed mood disorder*, refereret som depression.

Datasyntese

For kropsvægt i kilo benyttede vi den vægtede gennemsnitlige differens (WMD) som effektmål, og de binære effektmål blev analyseret som odds-ratio (OR). Da binære data med få observationer er kritiske med hensyn til de almindeligt anvendte (asymptotiske) test, blev bivirkninger som »alvorlige«, »depression« og »angst« analyseret med såkaldte eksakte test [6]. Til at kombinere diverse forsøgsresultater benyttedes statistikprogrammet SAS, med hvilket man kan håndtere både systematiske og tilfældige faktorer i en såkaldt *mixed model* [7]. Vi vurderede den mulige heterogenitet mellem studierne med en Q-test og den resulterende I^2 [8].

Resultater

Forsøgene

Efter kritisk gennemgang af de 57 initialt nærlæste søgeresultater opfyldte kun de fire velkendte Sanofi-Aventis-finansierede RIO-studier kriterierne [1-4]. Forsøgene varierede i størrelse fra 687 til 1.826 overvægtige personer, der var randomiseret til enten rimonabant (20 mg/dag) eller placebo. Alle

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

forsøgene var udført på multicenterbasis, hvor i alt 4.105 personer indgik (fraset dem, der blev allokeret til 5 mg/dag). Vårigheden af de eksisterende forsøg var 12-24 måneder. I alle undersøgelserne rapporterede man om rimonabants vægttabseffekt efter et år, hvorfor vi alene fokuserede på 12-måneders-data i denne metaanalyse. Alle studierne havde det samme endepunkt med enkelte justeringer, alt efter hvilken (patient) population, der blev inkluderet: adipøse i RIO-Europe [1] og RIO-North America [3], adipøse med dyslipidæmi [2] og adipøse patienter med type 2-diabetes [4]. Efter en fireugers indkøringsperiode på en vægtvedligeholdelsesdiæt blev personer, der var i stand til at efterleve de beskrevne diætetiske principper, randomiseret til blindet behandling med enten placebo, rimonabant 5 mg/dag eller rimonabant 20

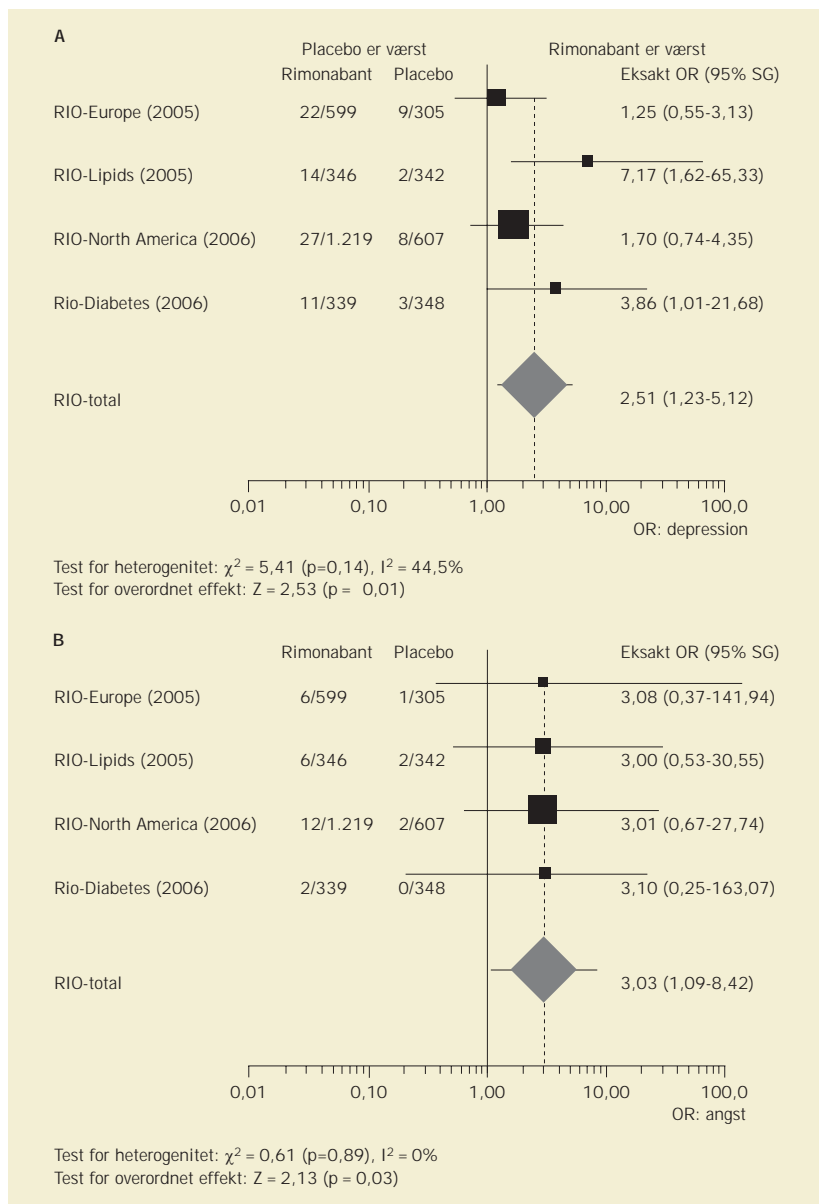
mg/dag. Alle randomiserede personer blev instrueret i under hele forsøgsperioden at indtage en energireduceret kost svarende til et dagligt energideficit på 600 kcal (2.508 kJ).

Antal, der gennemførte behandling

Med baggrund i det eksplicit rapporterede samlede antal af personer, der gennemførte interventionsperioden på et år, var der lige mange deltagere på rimonabant som placebo, der gennemførte (OR = 1,12 (95% sikkerhedsgrænser (SG): 0,99-1,28); I² = 0%). Overordnet gennemførte 59,4% af de rimonabantbehandlede mod 58,2% i placebogruppen.

Vægttab

Sammenlignet med placebo medførte rimonabant 4,7 kg



Figur 1. Metaanalyse af de fire Rimonabant in Obesity (RIO)-undersøgelser (sammenligning af 20 mg rimonabant versus placebo) med hensyn til psykiatriske bivirkninger, der medførte seponering og udgang af forsøget; præsenteret som odds-ratio (OR) med 95% sikkerhedsgrænser på logaritmsk skala. **A.** Seponering på grund af depression. **B.** Seponering på grund af angst.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

(SG: 4,1-5,3) større vægttab ($p < 0,0001$), om end med en del heterogenitet mellem studierne ($I^2 = 62,6\%$). Som forventet var andelen af deltagere, der opnåede et vægttab større end 10%, større for personer, der var allokeret til rimonabant, end for personer, der fik placebo, svarende til at det er fem gange så sandsynligt at tabe 10% kropsvægt på rimonabant (OR = 5,11 (SG: 3,57-7,31)) som på placebo.

Generelle og alvorlige bivirkninger

Personer allokeret til rimonabant havde 1,4 gange større risiko for at få bivirkninger af enhver art end personer i placebo-gruppen (OR = 1,35 (SG: 1,13-1,60); $p = 0,0007$; $I^2 = 0\%$). De rimonabantbehandlede patienter havde også 1,4 gange større risiko for alvorlige bivirkninger, end de tilsvarende placebo-grupper havde (OR = 1,43 (SG: 1,03-1,98); $p = 0,03$; $I^2 = 0\%$). Sammenholdes denne relative værdi med den anslåede frekvens af alvorlige bivirkninger i baggrundsbefolkningen (her estimeret med det samlede antal i placebo-grupperne) på 4,2%, findes et *number needed to harm* (NNH) på 59 personer SG: 27-830).

Depressive og angstrelaterede episoder

Som vist i **Figur 1A** var der signifikant flere depressive episoder med efterfølgende udgang af forsøget for personer, der var allokeret til rimonabant, end for personer, der fik placebo. Dette svarer til, at det er 2,5 gange mere sandsynligt at få en depression for de rimonabantbehandlede personer (OR = 2,51 (SG: 1,23-5,12); $p = 0,01$). Med en estimeret frekvens på 1,4% i baggrundsbefolkningen svarer dette til et NNH på 49 personer (SG: 19-316). Som vist i **Figur 1B** var det ligeledes mere hyppigt, at personer, der var allokeret til rimonabant blev angste og udgik af studiet (OR = 3,03 (SG: 1,09 til 8,42); $p = 0,03$). Med en frekvens på 0,3% i baggrundsbefolkningen svarer dette til et NNH på 166 personer (SG: 47-3.716).

Diskussion

De fire eksisterende RIO-undersøgelser havde til formål at belyse rimonabants effektivitet og sikkerhed, og i vores meta-analyse påviste vi, at den vægtreducerende effekt er af størrelsesordenen 4,7 kg større end ved placebo. Ligeledes havde personer, der var allokeret til rimonabant, fem gange større chancer for at opnå et 10% vægttab på et år end dem, der fik placebo. Disse data er i fuld overensstemmelse med resultaterne i den eksisterende Cochrane-oversigt, som indikerer, at rimonabants kliniske effekt er den samme eller muligvis lidt bedre [9] end effekten af de allerede eksisterende farmakologiske behandlinger på markedet [10]. En sammenhæng mellem adipositas og depression er tidligere beskrevet, specielt for kvinder og svært adipøse mænd. Således er det sandsynliggjort, at adipøse, der søger hjælp til vægtreduktion, generelt har en øget risiko for at få depression. Vore resultater viser, at 20 mg rimonabant dagligt medfører en øget risiko for at få depression (OR = 2,5), hvilket svarer til, at en ud af 49 per-

soner, der modtager behandlingen, vil få en depression, der medfører seponering inden for et år. Udvikling af angst var ligeledes et problem (OR = 3,0) svarende til, at en ud af 166 personer skal have seponeret behandlingen på grund af angst. Ved vurdering af disse tal skal man erindre, at personerne, der indgik i undersøgelserne, var selekterede, da alle inkluderede var velundersøgt med hensyn til deres psykiske tilstand – herunder depression. Vore fund er yderligere understøttet af den amerikanske Food and Drug Administrations (FDA) vurdering af rimonabants sikkerhed. FDA's rapport viste, at RIO-studierne overordnet for rimonabant (20-mg-dosering) medførte, at 26% af de undersøgte forsøgspersoner fik psykiatriske bivirkninger imod 14% af de placebobehandlede. De beskrev yderligere – via deres direkte adgang til data fra upublicerede og igangværende studier – at henholdsvis 185 personer (8,5%) på rimonabant og 66 personer (4,1%) på placebo fik ordineret anxiolytika eller hypnotika som følge af psykiatriske bivirkninger. Der var 104 (4,8%) øvrige personer allokeret til rimonabant, der blev ordineret et antidepressivt præparat, mens det tilsvarende tal for placebo-grupperne var 46 (2,9%). I FDA's begrundelse for at afvise at registrere rimonabant til behandling i USA vejer en signifikant øget risiko for suicidalforsøg tungt (OR = 1,9 (SG: 1,1-3,1)); betragtes samtlige udførte kliniske undersøgelser af rimonabant, har der været to gennemførte selvmord.

Konklusion

I denne metaanalyse påvises det, at 20 mg rimonabant dagligt anvendt igennem et år bidrog til et vægttab på 4,7 kg mere end placebo. Denne behandling øger risikoen signifikant for psykiske bivirkninger som angst og depression. I de eksisterende undersøgelser var alle med depressive symptomer i anamnesen blevet ekskluderet, hvorfor den observerede øgede risiko må anses for at være relevant.

Korrespondance: *Arne Astrup*, Institut for Human Ernæring, Det Biomedicinske Fakultet, Københavns Universitet, Rolighedsvej 30, DK-1958 Frederiksberg C.
E-mail: ast@life.ku.dk

Antaget: 28. august 2007

Interessekonflikter: *Pernille Kruse Kristensen*, *Else Marie Bartels* og *Henning Bliddal* erklærer, at de ingen interessekonflikter har. *Robin Christensen* deltog i 2006 som statistisk konsulent i sanofi-aventis Denmark A/S; Lantus medicinske ekspertpanel. *Arne Astrup* er medlem af adskillige rådgivningspaneler for bioteknologiske/farmaceutiske producenter; nogle af disse udvikler CB-1-antagonister til behandling af adipositas.

Taksigelser: Vi takker for den personlige og videnskabelige støtte fra professor *Bente Danneskiold-Samsøe*, forskningschef på Parker Institutet, og *Tina Cuthbertson* for engelsksproglig ekspertise i den engelsksprogede artikel. Undersøgelsen var finansieret via støtte fra Center for Pharmacogenomics, Københavns Universitet, Oak Foundation og H:S Forskningsfond.

This article is based on a study first reported in *The Lancet* 2007;370:1706-13.

Litteratur

1. 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.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

- Despres JP, Golay A, Sjoström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
- 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: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-75.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-72.
- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007;369:71-7.
- Agresti A. A survey of exact inference for contingency tables. *Statistical Science* 1992;7:131-77.
- Van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Stat Med* 2002;21:589-624.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
- Curioni C, Andre C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006162.
- Padwal R, Li S, Lau D. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD004094.

Medicinsk induceret abort og risiko for bivirkninger ved en efterfølgende graviditet – sekundærpublikation

M.Sc. Jasveer Virk, Ph.D. Jun Zhang & professor Jørn Olsen

University of California, Department of Epidemiology,
Los Angeles, USA,
National Institutes of Health,
National Institute of Child Health and Human Development,
The Epidemiology Branch, Bethesda, Maryland, USA, og
Aarhus Universitet, Institut for Folkesundhed

Resume

Enkelte studier tyder på, at en medicinsk induceret abort kan påvirke udfaldet af en efterfølgende graviditet. Igennem eksisterende nationale registre identificerede vi alle kvinder, der havde bopæl i Danmark og havde fået en induceret abort uden medicinsk eller social indikation i 1999-2004, og som var blevet gravide igen efter aborten. Undersøgelsen er baseret på 2.710 kvinder, der har fået en medicinsk induceret abort, og 9.104 kvinder, der har fået en kirurgisk abort. Der blev ikke fundet nogen sikre forskelle imellem hyppigheden af ektopisk graviditet, spontan abort, præterm fødsel eller lav fødselsvægt imellem de to grupper ved graviditeter, der fulgte efter en abort.

Selv om der blev brugt medicinske midler til at afbryde et uønsket svangerskab tilbage til 1950'erne [1], er det først for nylig, der er kommet brugbare medicinske alternativer til den kirurgiske abort. Medicinsk induceret abort foretages nu med misoprostol alene, med methotrexat fulgt af misoprostol eller mitrepiston fulgt af misoprostol. Den sidste metode er den mest anvendte og blev brugt af mere end 3 mio. kvinder verden over i 2000 [2, 3]. Mitrepiston og misoprostol blev tilgæn-

gelige til abortbrug i Danmark i 1997 og har været almindeligt brugt siden 1998.

Medicinske aborter medfører ofte mave-tarm-besvær og kuldefornemmelse, men alvorlige bivirkninger er sjældne (<1%) [4]. Vor viden om bivirkninger i et eventuelt efterfølgende svangerskab er dog dårligt belyst. En øget hyppighed af ekstrauterin graviditet relateret til medicinsk inducerede aborter blev fundet i en enkelt mindre case-kontrol-undersøgelse [5].

I lyset af at flere og flere aborter induceres medikamentelt, undersøgte vi med brug af landsdækkende danske registerdata, om medicinsk inducerede aborter øger risikoen for ektopisk graviditet, spontan abort, lav fødselsvægt eller præterm fødsel i en efterfølgende graviditet.

Metoder

I Abortregisteret gemmes der data fra alle inducerede aborter siden 1973, og fra dette register fandt vi alle, som havde adresse i Danmark og havde en registreret abort i første trimester uden medicinsk eller social indikation mellem 1999 og 2004. Efterfølgende graviditeter blev identificeret ved kobling til Landspatientregisteret og Det Medicinske Fødselsregister indtil 2005.

Undersøgelsen blev baseret på kohorter af alle kvinder, der fik en abort uden medicinsk eller social indikation. Vi ekskluderede kvinder, der fik en abort kort efter en ektopisk graviditet, og kvinder, der havde en graviditet inden for 30 dage efter aborten.

Kohorten med medicinsk induceret abort består af kvin-