

## Legemidler mot overvekt/fedme

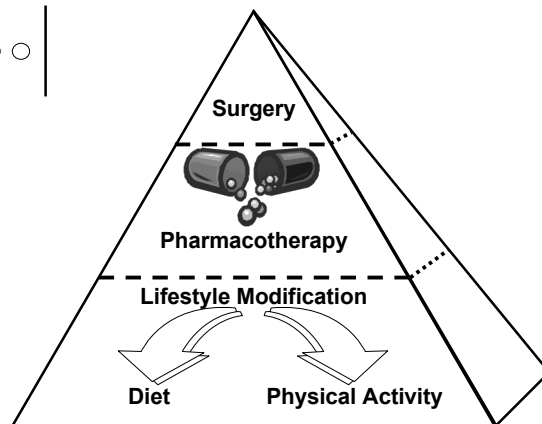


Arild Chr. Rustan FRM3020

## Behandling av overvekt/fedme

- Dietter
- Kirurgiske inngrep
  - kan vurderes ved BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> eller BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> med komplikasjoner
- Legemidler

11/23/06



## Når skal overvekt og fedme behandles?

### Voksne

- BMI > 27 + helseproblemer
- BMI > 30

### Barn

- Ingen offisielle anbefalinger
- Vekt i forhold til høyde > 97.5 persentilen





## Legemidler

Orlistat  
Sibutramin  
Rimonabant

11/23/06

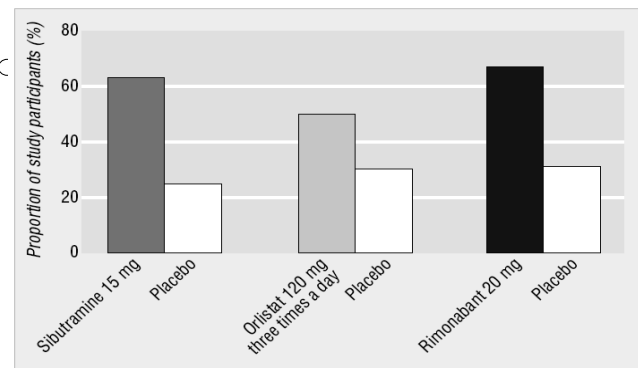
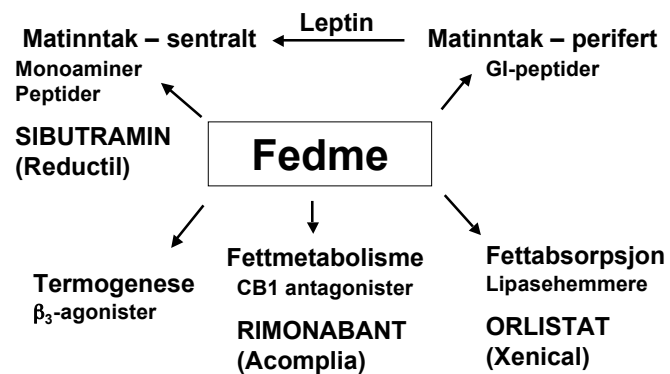


## Hva kan legemidlene gjøre?

- Øke vekttap med 4-6 kg i tillegg til det som kan oppnås med diett alene
- Opprettholde vekttap (etter oppnådd reduksjon) 12-15 kg under baseline
- Redusere kardiovaskulær risiko direkte relatert til vekttapet
- Alle legemidlene kan bedre glykemisk kontroll hos overvektige diabetes pasienter

11/23/06

## Noen angrepspunkter i behandling av fedme



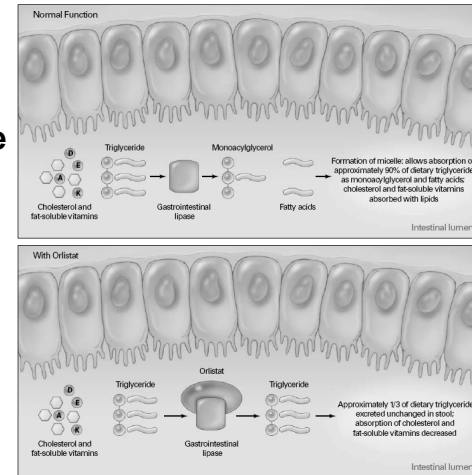
Proportion of study participants achieving 5-10% weight loss in one year, according to drug taken (data from combined datasets of 1 year phase 3 trials of three obesity drugs including rimonabant (adapted from Finer N, see Further Reading box)

## Orlistat - virkemekanisme

- Delvis hemming av gastrointestinal lipaseaktivitet
- Hindrer absorpsjon av inntil 30% av inntatt fett
- Bare 3% av dosen absorberes

11/23/06

## Orlistat - virkemekanisme



## XENDOS – vektreduksjon

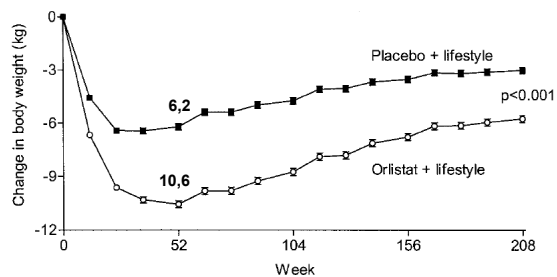


Figure 2—Weight loss (means  $\pm$  SEM) during 4 years of treatment with orlistat plus lifestyle changes or placebo plus lifestyle changes in obese patients (LOCF data).

## Orlistat - indikasjon

- I kombinasjon med kalorifattig diett til behandling av helseskadelig overvektige pasienter med «body mass index» (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> eller overvektige pasienter med BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> som har andre risikofaktorer i tillegg (f.eks. høyt blodtrykk, diabetes, dyslipidemi)
- Passer bra for personer med **metabolsk syndrom**. Kan brukes til stabilisering av vekten etter reduksjon.
- Hvis 12 ukers behandling ikke har gitt en vekt nedgang på minst 5% skal behandlingen seponeres

11/23/06

## ○ ○ ○ Bivirkninger / andre effekter

- GI-bivirkninger (kan være asymptomatiske)
- lite systemiske bivirkninger
- redusert opptak av fettløselige vitaminer
- positiv effekt på lipider
- øker insulinfølsomheten
- reduksjon av HbA<sub>1c</sub>

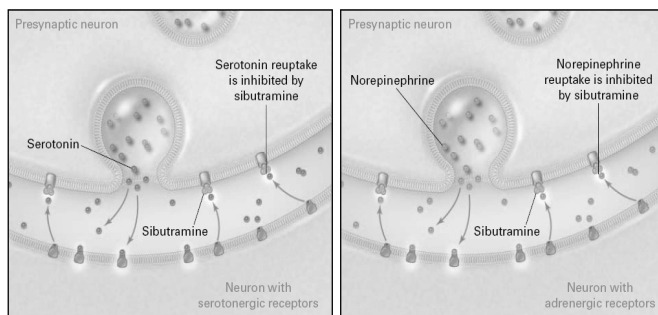
11/23/06

## ○ ○ ○ Sibutramin - virkemekanisme

- Sibutramin hemmer noradrenalin- og serotoninreopptak i sentralnervesystemet
- Dette gir vektreduksjon pga. redusert energiinntak som følge av metthetsfølelse og,
- Økt energiforbruk pga. økt adrenerg aktivering

11/23/06

## ○ ○ ○ Sibutramin - virkemekanisme

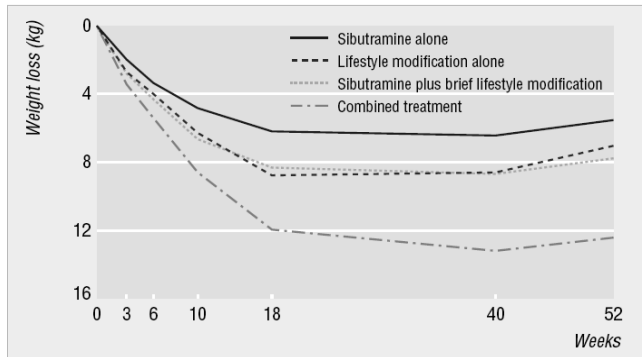


## ○ ○ ○ Sibutramin

- ca. 3 kg større vekttap sammenlignet med diett alene etter ett år (5-10% hos 60-70%)
- vekttapet vedlikeholdes ved fortsatt behandling
- øker HDL-kolesterol med inntil 25%
- ingen studier over 2 år
- ingen studier med "harde endepunkter"\*

\* Sibutramine cardiovascular morbidity/mortality outcome in overweight or obese subjects at risk of a cardiovascular event (SCOUT)

11/23/06



Effects on weight loss of sibutramine with or without some degree of lifestyle modification (adapted from Wadden et al. *N Engl J Med* 2005;353:2111-20)

## ○ ○ ○ Sibutramin - indikasjon

- Helseskadelig fedme med kropps-masseindeks (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, eller ved overvekt med BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> med andre risikofaktorer i tillegg (f.eks. diabetes, dyslipidemi)
- Passer bra for yngre til middelaldrende personer som overspiser
- En viktig del av behandlingen er å innføre en reduksjon i energiinntaket og økning i fysisk aktivitet
- Forventet vektreduksjon er minst 5% av kroppsvekten innen de første 3 måneder

11/23/06

## ○ ○ ○ Sibutramin - bivirkninger

- Vanlige bivirkninger er appetittløshet, munntørrhet, forstoppelse og insomni
- Andre vanlige bivirkninger er takykardi, palpitasjoner, kvalme, hodepine, økt svette, smaksforstyrrelse og økning i blodtrykk og puls
- De fleste bivirkningene oppstår i de første ukene og avtar over tid
- Kontrollert hypertensjon er ikke kontaindikasjon

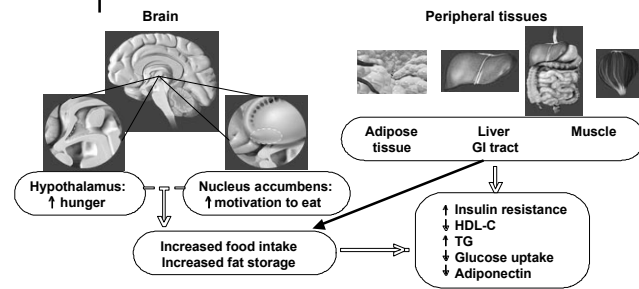
11/23/06

## ○ ○ ○ Rimonabant

- Selective cannabinoid receptor type 1 (CB<sub>1</sub>) antagonist
- By selectively inhibiting CB<sub>1</sub> receptor in central and peripheral tissues, rimonabant regulates energy balance, reduces abdominal obesity and improves glucose and lipid metabolism, thus resulting in the improvement of multiple cardio-metabolic risk (CMR) factors
- Approximately half of the improvements seen with rimonabant on CMR factors such as HDL-C, TG and HbA<sub>1c</sub> are due to direct CB<sub>1</sub> blockade effect in the peripheral tissue

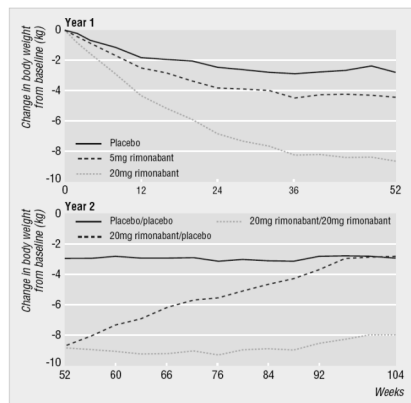
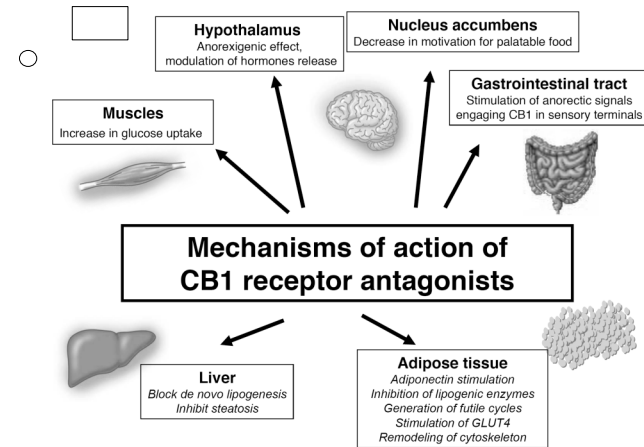
11/23/06

## Central and peripheral targets of ECS and effects of overactivity



ECS = endocannabinoid system

Bensaid M et al, 2003; Pagotto U et al, 2005;  
Osei-Hyiaman D et al, 2005;  
Di Marzo V et al, 2005; Liu YL et al, 2005



Weight loss over first year of treatment with rimonabant (combined with lifestyle modification) is maintained in year 2 if drug is continued. Weight regain occurs if drug is withdrawn even if lifestyle modification is continued (adapted from Pi-Sunyer et al, JAMA 2006;295:761-75)

11/23/06

11/23/06

## Rimonabant - indikasjon

- Som tillegg til kostrestriksjon og mosjon ved behandling av pasienter med fedme (BMI større enn eller lik 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Som tillegg til kostrestriksjon og mosjon ved behandling av pasienter med overvekt (BMI større enn 27 kg/m<sup>2</sup>) med overvektsrelaterte risikofaktorer, som type 2 diabetes eller dyslipidemi

## Rimonabant

- o 5-10% vekttap hos 60-70%
- o øker HDL-kolesterol, reduserer triglycerider samt reduserer HbA<sub>1c</sub>
- o sikkerhet og effekt av rimonabant er ikke undersøkt utover 2 års bruk
- o bivirkninger: GI, muskel, øvre luftveisinfeksjon, angst, depresjon (hyppigst)

11/23/06

## Rimonabant - interaksjoner

- o Rimonabant metaboliseres av både CYP3A og amidohydrolase (fortrinnsvis i lever) *in vitro*. Samtidig administrering av ketokonazol (en potent CYP3A4-hemmer) øker AUC for rimonabant med 104 %. En lignende økning i eksponering forventes med andre potente CYP3A4-hemmere
- o Aktsomhet bør utvises ved samtidig behandling med potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, telitromycin, klaritromycin, nefazodon)

11/23/06

Incidence of side effects expressed as ratio of active treatment to placebo from clinical trials of orlistat, sibutramine and rimonabant. Adapted from Greenway and Caruso (see Further Reading box)

Symptom	Orlistat	Sibutramine	Rimonabant (20 mg)
Dry mouth	-	4.1	-
Dizziness	1.0	2.4	1.8
Nausea	1.1	2.1	3.0
Diarrhoea	-	-	2.4
Constipation	-	1.9	-
Oily spotting <sup>a</sup>	20.5	-	-
Flatus with discharge <sup>b</sup>	20.9	-	-
Faecal urgency <sup>b</sup>	3.3	-	-
Fatty or oily stool <sup>b</sup>	6.9	-	-
Oily evacuation <sup>b</sup>	14.9	-	-
Increased defecation <sup>b</sup>	2.6	-	-
Faecal incontinence <sup>b</sup>	8.6	-	-
Musculoskeletal disorder	2.0	1.6	1.1
Anxiety	1.6	1.3	3.3
Depression	0	1.7	12.3
Insomnia	1.2	2.4	-
Cardiovascular disorder	1.0	2.2	0.8
Hypertension	-	2.3	-
Tachycardia	-	4.3	-
Palpitation	-	2.5	-

Dashes indicate "not reported."

<sup>a</sup>These effects occur only if excess fats are eaten.

13/06

## Konklusjon

- registrerte legemidler mot fedme har moderate effekter
- legemidlene er vist å opprettholde vekttap uten at videre reduksjon oppnås
- skal alltid kombineres med livsstilsendringer
- behandling bør forbeholdes høyrisikopasienter når livsstilsendringer alene ikke har gitt tilstrekkelig effekt



Obese patients are at increased risk from cardiovascular disease; it is imperative that risk factors are treated early and optimally. Effective treatment to prevent the underlying cause (body fat accumulation) would make better clinical and economic sense and is now accepted as a reasonable target for drug development.

11/23/06