

# Det endocannabinoide system og fedmebehandling

Fedme blir et stadig større helseproblem i Norge. Mottiltak omfatter kostendringer, økt fysisk aktivitet, kirurgisk inngrep og farmakologisk intervensjon. I Norge er tre legemidler med forskjellige virkningsmekanismer godkjent for fedmebehandling. Det siste preparatet på markedet er rimonabant, en selektiv cannabinoid 1-reseptorantagonist. Kunnskap om mekanismene i det endocannabinoide system kan gi nye muligheter for behandling av overvekt og andre kardiovaskulære risikofaktorer.

I artikkelen diskuteres det endocannabinoide systemets rolle i fedmebehandling, og det gis en oppsummering av resultater fra kliniske studier på effekt og sikkerhet av rimonabant.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen | Se også kunnskapssprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

Systemet omfatter cannabinoidreseptorer, endocannabinoider og enzymer som inngår i syntesen og nedbrytingen av disse. Cannabinoid 1-reseptorer (CB1) finnes i sentralnervesystemet, og er særlig uttrykt i hjernebarken, lillehjernen, basalgangliene og hippocampus (1, 2). Perifert finnes reseptorene i vev som bidrar til regulering av energibalanse, for eksempel gastrointestinaltraktus, lever, muskler og fettvev (3). Cannabinoid 2-reseptorer (CB2) er særlig uttrykt i immunsystemet (1, 3). Flere endogene ligan- der, deriblant arakidonyletanolamid (anandamid) og 2-arakidonylglycerol, er beskrevet (1, 3).

CB1 og CB2 er transmembrane, G-protein-koblede reseptorer. Aktivisering av CB1-reseptorer hemmer adenylatsyklase, aktiverer kaliumkanaler og hemmer kalsiumkanaler slik at cellen hyperpolariseres. Signaloverføringen i hjernen skjer ved retrograd transmisjon. Endocannabinoider skilles ut postsynaptisk og stimulerer presynaptiske CB1-reseptorer. Dette reduserer frigjøringen av andre transmittorer og påvirker dermed balansen mellom stimulerende og hemmende neurotransmittorer. Sentral og perifer endocannabinoid stimulering gir en anabol nettoeffekt med økt energiinntak, nedsatt energi- bruk og økt lagring av fett (3).

Cannabinoider som marihuana og hasj gir økt appetitt hos mennesker, og syntetisk tetrahydrocannabinol (dronabinol) brukes som appetittstimulerende middel hos pasienter med aids (2).

## Dyrestudier

En rekke dyrestudier gir holdepunkt for at cannabinoidreseptorer er involvert i appetitt- og vektregulering. Injeksjon av ananda-

mid i hypothalamus økte appetitten hos mette rotter, og denne effekten uteble hvis rottene var forbehandlet med CB1-reseptorblokker. Endocannabinoidinjeksjon i det limbiske system hos rotter økte matinntaket, mens matinntaket avtok ved injeksjon av CB1-blokker. Dette tyder på at cannabinoider bidrar til økt matinntak via påvirkning av energibalansen (hypothalamus) og belønningssystemet (det limbiske system) (3).

CB1-reseptor knockoutmus gikk mindre opp i vekt, på en fet diett, enn villtype mus. Fete mus som fikk CB1-blokker peroralt, hadde forbigående redusert inntak av fet mat, og nedgang i kroppsvekt som vedvarte når matinntaket normaliserte seg (3). Noen studier har vist at overvektige dyr og mennesker har høyere nivåer av endocannabinoider enn normalvektige, såkalt overaktivitet i det endocannabinoide systemet (3, 4).

## Rimonabant

Rimonabant (Acomplia) er den første selektive cannabinoid 1-reseptorblokkeren. Legemidlet fikk markedsføringstillatelse i Europa juni 2006. Indikasjonen er som tillegg til kostrestriksjon og mosjon ved fedme (kropps- masseindeks (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>) alene eller ved overvekt (BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>) med over- veksrelaterte risikofaktorer som type 2-dia- betes eller dyslipidemi. Anbefalt dosering til voksne er 20 mg daglig (5).

Virkningsmekanismen til rimonabant er ikke fullstendig kartlagt. CB1-reseptorblo- kade kan gi redusert appetitt via sentrale og perifere mekanismer samt redusert lipoge- nese via perifere mekanismer (3). Rimona- bant metaboliseres i leveren og skilles ho- vedsakelig ut via tarmen. 3 % utskilles ufor- andret med urinen (5).

## Kliniske studier på rimonabant og fedme

Fire randomiserte, dobbeltblinde, placebo- kontrollerte studier på rimonabant og over- vekt er publisert (4, 6–8). Studiene inkluderer til sammen 6 627 pasienter, har relativt lik de- sign og er produsentfinansiert. Målet med studiene er å vurdere effekt og sikkerhet av 5 mg og 20 mg rimonabant per døgn sam- menliknet med placebo. Behandlingen kom- bineres med diettrestriksjon på 2 512 kJ (600 kcal) per dag og hyppig oppfølging med veiing, blodtrykkmåling, oppfordring til fy- sisk aktivitet og andre undersøkelser som varierer noe mellom studiene. Inklusjonskri- teriene i RIO-(rimonabant in obesity) Europe (4) og RIO-North America (6) var BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, eller > 27 kg/m<sup>2</sup> kombinert med dyslipidemi og/eller hypertensjon. I RIO- Lipids (7) og RIO-Diabetes (8) var inklu- sjonskriteriene BMI 27–40 kg/m<sup>2</sup> og hen- holdsvis spesifisert ubehandlet dyslipidemi eller type 2-diabetes behandlet med metfor- min eller sulfonylurea. Pasienter med klinisk relevant sykdom ble ikke inkludert i studiene.

Det primære endepunktet i alle fire stu- diene var vektreduksjon etter ett års behan- dling i behandlingsintensjonspopulasjonen. Se- kundære endepunkter omfattet blant annet endring i midjeomkrets, HDL-kolesterol- nivå, triglyseridverdier, metabolsk syndrom, konsentrasjonene av glukose og insulin. I RIO-North America var forebygging av vektoppgang andre studieår, ved rerandomi- sering til placebo eller 20 mg rimonabant, et ekstra primærendepunkt.

Resultatene fra de kliniske studiene (tab 1) viser en større vektreduksjon av 5 mg og 20 mg rimonabant sammenliknet med place- bo etter ett års behandling (4, 6–8). To meta- analyser finner at rimonabant gir henholdsvis 4,7 kg og 4,9 kg større vektredgang enn placebo (9, 10). Det var også statistisk signifi- kant reduksjon i midjeomkrets, triglyserid- verdier og blodtrykk, økning av HDL-kole- sterolnivå, redusert forekomst av metabolsk

## Hovedbudskap

- Rimonabant gir moderat, forbigående vektredgang, mangler dokumentert effekt på harde endepunkter, øker risiko for depresjon og kan gi sel- mordsrelatert adferd
- Langtidseffekter av legemidlet er ikke undersøkt

syndrom og reduserte glukose- og insulinnivåer sammenliknet med placebo. Etter to års behandling opprettholdt pasientene som fortsatte med 20 mg rimonabant, et gjennomsnittlig vekttap på 7,4 kg, mens de som byttet til placebo gjenvant utgangsvekten i løpet av ni måneder (6). Frafallet i studiene var 34–49% og fordelte seg i hovedsak likt mellom gruppene.

#### Bivirkninger

En metaanalyse av de fire kliniske studiene viste signifikant flere bivirkninger ved bruk av rimonabant enn placebo (OR = 1,4) (10). 15,7% av pasienter i placebokontrollerte studier avbrøt behandling med rimonabant på grunn av bivirkninger. De vanligste var kvalme, humørsvingninger med depressive symptomer, depressive lidelser, angst og svimmelhet (5). Pasienter som fikk rimonabant hadde to og en halv gang større risiko for å trekke seg fra studiene på grunn av depressive humørforstyrrelser enn de som fikk placebo (10).

Europeiske legemiddelmyndigheter har innskjerpet bruksområdet for rimonabant, og preparatet er nå kontraindisert hos pasienter med alvorlig depresjon og hos pasienter som bruker antidepressiver. Rimonabant er på overvåkingslisten til Statens legemiddelverk med tanke på psykiske symptomer og uventede kliniske effekter. Slike bivirkninger bør meldes til det regionale legemiddelinformasjonssenteret (RELIS). I USA anbefalte nylig en myndighetsoppnevnt ekspertgruppe ikke å godkjenne rimonabant på grunn av nevrologiske og psykiske bivirkninger, deriblant en nyoppdaget økt selvmordsrelatert atferd. Produsenten valgte selv å trekke tilbake søknaden om markedsføringstillatelse i USA i juni 2007.

#### Diskusjon

Rimonabant gir et vekttap på 4–5 kg mer enn placebo etter ett års bruk, og vekttapet kan opprettholdes ved to års behandling. Ved seponering gjenvinnes utgangsvekten i løpet av ni måneder dersom livsstilen ikke endres. Den kliniske relevansen av et slikt moderat vekttap bør vurderes opp mot risiko for bivirkninger, kostnader ved behandling og alternativ bruk av midlene. Bruk av 20 mg rimonabant daglig koster 11 800 kroner per år, og kostnadene dekkes ikke av folketrygden.

Så langt er det ikke dokumentert effekt av rimonabant på harde endepunkter, men det pågår studier på kardiovaskulære hendelser som hjerteinfarkt, slag og kardiovaskulær død.

Rimonabant påvirker ikke LDL-kolesterolnivået og har bare beskjeden effekt på blodtrykket. I tre av RIO-studiene hevder forfatterne at bedringen med henblikk på kardiovaskulære risikofaktorer var større enn hva som kan tilskrives vekttapet alene, men dette betyr ikke at bedringen kan tilskrives rimonabant (11). En del forhold ved studiene svekker generaliserbarheten. Kvinneandelen er rundt 80% i alle studiene, noe som betyr dårligere dokumentert effekt og sikkerhet

**Tabell 1** Gjennomsnittlig vektendring (kg) etter ett års behandling med rimonabant versus placebo

Studie	Antall pasienter	Placebo	5 mg rimonabant	20 mg rimonabant
RIO-Europe (4)	1 507	-1,8	-3,4 <sup>1</sup>	-6,6
RIO-North Amerika (6)	3 040	-1,6		-6,3
RIO-Lipids (7)	1 033	-1,5	-3,1	-6,9
RIO-Diabetes (8)	1 047	-1,4	-2,3	-5,3

Alle resultater er behandlingsintensjonsanalyser. Alle forskjeller mellom rimonabant og placebo er statistisk signifikant forskjellige med p-verdi < 0,001 unntatt RIO-Europe 5 mg rimonabant  
<sup>1</sup> P-verdi < 0,002

hos menn. Omtrent alle pasienter med klinisk signifikant sykdom ble ekskludert, slik at effekten bare er dokumentert hos friske, overvektige pasienter. Unntaket er RIO-Diabetes hvor man fant mindre, men statistisk signifikant, vekt nedgang hos diabetikere enn hos pasientene i de andre studiene (tab 1).

De psykiske bivirkningene gir grunn til særskilt varsomhet ved forskrivning. Det er verdt å merke seg at produsenten valgte å trekke søknaden om markedsføringstillatelse i USA, mens preparatet fortsatt har godkjenning i Europa. Leger som skal forskrive rimonabant, må være oppmerksom på en mulig økt selvmordsfare. Langtidsblokkade av et system vi ikke helt kjenner betydningen av, kan vise seg å ha flere uheldige konsekvenser. Potensielle interaksjoner med andre legemidler er ikke fullstendig kartlagt.

Det er ikke publisert kliniske studier som sammenlikner rimonabant med annen farmakologisk fedmebehandling. Orlistat og sibutramin gir vekttap på henholdsvis 2,7 kg og 4,3 kg mer enn placebo (9). Orlistat kan gi diaré og steatoré, mens sibutramin kan gi bivirkninger relatert til økt adrenerg aktivitet, som økning i puls og blodtrykk samt søvnvansker (9). Siden de tre fedmepreparatene har forskjellige virkningsmekanismer, kan man i teorien oppnå større vektreduksjon ved å kombinere flere av dem. Effekt og sikkerhet ved slik kombinasjon er ikke undersøkt.

#### Konklusjon

Pasienter som har prøvd kostendring og økt fysisk aktivitet uten å nå sine vektmål, kan ved bruk av rimonabant oppnå en begrenset, forbigående vektreduksjon. Effekt på kardiovaskulær sykkelighet og død er ikke dokumentert, og det er nødvendig med oppfølgingsstudier for å kartlegge langtidseffekter. Leger må spørre konkret om psykiske symptomer, og selvmordsatferd, før oppstart og nderveis i behandlingen. Rimonabant skal seponeres hos pasienter som utvikler depresjon.

#### Lena Aronsen

lena.aronsen@unn.no  
 Klinisk farmakologisk avdeling  
 Universitetssykehuset Nord-Norge  
 9038 Tromsø

#### Litteratur

1. Khiabani HZ, Mørland J. Cannabis og cannabinoide som legemidler. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 579–82.
2. Rimonabant: new drug. Obesity: loss of a few kilos, many questions. Prescrire Int 2006; 15: 123–6.
3. Woods SC. Role of the endocannabinoid system in regulating cardiovascular and metabolic risk factors. Am J Med 2007; 120 (suppl 1): 19–25.
4. 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.
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Acomplia. www.legemiddelverket.no/preparatomtaler (Sist endret: 16.08.2007) (16.9.2007).
6. 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.
7. Despres JP, Golay A, Sjöström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. N Engl J Med 2005; 353: 2121–34.
8. 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.
9. Curioni C, Andre C. Rimonabant for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD006162.
10. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2007; 370: 1706–13.
11. Less weight or more hype with rimonabant? Drug Ther Bull 2007; 45: 41–3.

Manuskriptet ble mottatt 16.9. 2007 og godkjent 11.1. 2008. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.