

SIBUTRAMINE BIJ OBESITAS

Sibutramine, een eetlustremmer, is structureel verwant met de amfetamines, en remt de heropname van noradrenaline en van serotonine. De plaats van sibutramine in de aanpak van obesitas wordt gecompromiteerd door een belangrijke gewichtstoename na stoppen van de behandeling (jojo-effect) en doordat de maximale behandelingsduur volgens de bijsluiter maximum 1 jaar bedraagt. Daarenboven zijn er de risico's, vooral de verhoging van de arteriële bloeddruk.

Recent is sibutramine beschikbaar gekomen als ondersteuning bij een gewichtsbeheersingsprogramma. Het wordt voorgesteld, na falen van een dergelijk programma alleen, bij volgende personen.

- Personen met obesitas (*Body Mass Index** of B.M.I. ≥ 30 kg/m²).
- Personen met overgewicht (B.M.I. ≥ 27 kg/m²) in aanwezigheid van risicofactoren zoals type 2-diabetes.

Sibutramine is structureel verwant met de amfetamines, en remt zowel de heropname van serotonine als van noradrenaline. Sibutramine veroorzaakt zoals de andere eetlustremmers, een verzadigingsgevoel.

Doeltreffendheid

In meerdere gerandomiseerde, dubbelblinde studies gedurende 6 à 12 maanden is sibutramine vergeleken met placebo bij mensen met obesitas of mensen met overgewicht (deze laatste in aanwezigheid van risicofactoren) op een hypocalorisch dieet. In deze studies werd met sibutramine, in een dosis van 10 tot 30 mg per dag, 3 tot 9 kg meer gewichtsverlies gevonden dan met placebo [n.v.d.r. : de in de bijsluiter aanbevolen dosis bedraagt 10 mg per dag, eventueel te verhogen tot 15 mg per dag].

Bij gebrek aan studies over het effect van geneesmiddelen bij obesitas op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, wordt in de „*Note for Guidance on Clinical Investigation of Drugs Used in Weight Control*” (CPMP/EWP/281/96) van het *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) voorgesteld om in placebo-gecontroleerde studies het percentage patiënten met een gewichtsverlies van minstens 10% ten opzichte van de beginwaarde na te gaan; men neemt immers aan dat een dergelijk gewichtsverlies gewoonlijk geassocieerd is met een gunstig effect op bepaalde cardiovasculaire risicofactoren. Wat vond men daarover in de verschillende studies met sibutramine (10 mg of meer per dag) die over minstens één jaar liepen? Met sibutramine waren er 19 tot 56% meer patiënten die minstens 10% gewicht verloren, dan met placebo. Dit verschil was in meerdere studies statistisch significant.

* De *Body Mass Index* (BMI) is de verhouding van het gewicht gedeeld door het kwadraat van de lichaamslengte (kg/m²).

In twee studies werd ook de evolutie van het gewicht nagegaan na stoppen van de behandeling.

- In de ene studie werd de gewichtstoename één maand na stoppen van de behandeling nagegaan. Deze toename bedroeg 1,1 à 1,3 kg bij de patiënten die sibutramine hadden gekregen, ten opzichte van 0,4 kg bij de patiënten die placebo hadden gekregen.
- In de andere studie werd de gewichtstoename drie maand na stoppen van de behandeling nagegaan. Deze bedroeg 4,3 kg bij de patiënten die sibutramine hadden gekregen, en 2,3 kg bij de patiënten die placebo hadden gekregen.

Ongewenste effecten en interacties

In klinische studies waren de meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten obstipatie, monddroogte, slapeloosheid, hoofdpijn, duizeligheid, paresthesiën, nervositas. In meerdere studies werd een toename van de bloeddruk en de hartfrequentie waargenomen. In dit verband toont een analyse van twee studies met sibutramine (5 à 20 mg per dag) het volgende.

- Zowel bij tevoren normotensieve patiënten als bij tevoren hypertensieve patiënten steeg de diastolische bloeddruk met 10 mmHg of meer ten opzichte van de basiswaarden bij 15 à 22% van de patiënten behandeld met sibutramine (5 à 20 mg per dag) versus 7% van de patiënten op placebo.
- De hartfrequentie nam met minstens 10 hartkloppingen per minuut toe bij 16 à 37% van de patiënten behandeld met sibutramine versus 12% van de patiënten op placebo.

Met de anorexigenen zijn hartkleplijden en pulmonale hypertensie beschreven* [zie Folia mei 2000, november 1999, mei 1999 en oktober 1997]: tot op heden werden deze ongewenste effecten niet vastgesteld met sibutramine. In de meeste studies werd met sibutramine een statistisch significante daling van de triglyceriden gezien, en in sommige studies ook een stijging van het HDL-cholesterol; dit ging niet gepaard met een statistisch significante daling van het totaal cholesterol en het LDL-cholesterol. Gezien de structurele verwantschap met de amfetamines, is er vanzelfsprekend de vraag of sibutramine amfetamine-achtige ongewenste effecten zoals stimulatie en afhankelijkheid veroorzaakt: de weinige studies daaromtrent geven geen aanwijzing dat er een probleem zou zijn.

Sibutramine wordt tijdens de eerste passage ter hoogte van de lever gemetaboliseerd door CYP3A4 tot twee actieve metaboliëten. Voorzichtigheid is dus geboden bij gelijktijdig gebruik van sibutramine met geneesmiddelen die het CYP3A4 remmen, zoals ciclosporine, ketoconazol, itraconazol, erythromycine. Daarenboven kan de mogelijkheid van serotoninesyndroom

* Omwille van het risico van pulmonale hypertensie en het risico van hartkleproblemen zijn fenfluramine en dexfenfluramine in de loop van 1997 wereldwijd van de markt teruggetrokken.

[n.v.d.r.: gekenmerkt door o.a. koorts, agitatie, myoclonieën en meer zeldzaam convulsies, ventriculaire aritmie en uitgesproken hyperthermie, zie ook Folia januari 1996] niet uitgesloten worden bij gelijktijdig gebruik van sibutramine met andere middelen die het serotoninegehalte in de hersenen verhogen (b.v. selectieve serotonine-heropnameremmers, triptanen, dextromethorfan).

Plaats van sibutramine in de aanpak van obesitas

De beste manier om gewicht te verliezen is het associëren van een licht hypocalorisch dieet (vermindering met 500 à 600 kcal/dag) aan een matige fysieke activiteit en/of gedragstherapie [zie ook Folia juni 1999]. Medicamenteuze behandeling (b.v. met sibutramine of orlistat) is enkel te overwegen bij falen van deze maatregelen bij personen met obesitas of met overgewicht geassocieerd aan risicofactoren [zie ook Folia juni 1999 en december 1998]. Voor deze geneesmiddelen is het effect op de morbiditeit of de mortaliteit niet bekend, en men dient daarenboven rekening te houden met de kostprijs.

Naar Sibutramine. Un peu de pression artérielle en plus pour quelques kilos en moins. *La Revue Prescrire* **21**, 405-412 (2001)

Sibutramine. Eénmaal daags, vederlicht ? *Pharma Selecta* **17**, 33-36 (2001)

Specialiteitsnaam

Orlistat : Xenical

Sibutramine : Reductil

Nota van de redactie

De auteurs van de artikels in *La Revue Prescrire* en *Pharma Selecta* relativeren sterk de plaats van sibutramine in de aanpak van obesitas gezien het geringe voordeel en gezien de risico's, in het bijzonder de verhoging van de arteriële bloeddruk. In het artikel "Orlistat in de aanpak van obesitas" in de Folia van december 1998 schreven we dat ook voor orlistat de plaats in de aanpak van obesitas niet duidelijk is.

FLASH

- ➔ Een arts stelt ons volgende vraag. Bij zijn kleinkind van 4 maand stelt een pediater een lichte **otitis media** vast, en hij schrijft, waarschijnlijk terecht gezien de leeftijd van het kindje, een antibioticum voor. Daarnaast worden ook **Panotile oordruppels** aangeraden. De arts vraagt of iemand weet wat de zin is van bij een kind met otitis media, Panotile, een mengsel van een corticosteroïd (fludrocortisonacetaat), een lokaal anestheticum (lidocaïnehydrochloride), en twee antibiotica (neomycine en polymyxine B sulfaat), in te druppelen.