

Effekt  
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

## Lægemidler har begrænset plads til behandlingen af overvægt hos voksne i almen praksis

Jens Peter Kroustrup<sup>1</sup>, Janus Laust Thomsen<sup>2</sup>, Siri Vinther<sup>3</sup> og Simon Tarp<sup>4</sup>

Farmakologisk behandling af overvægt bør kun udgøre en mindre del af den samlede behandling af overvægt, som primært bør omfatte nonfarmakologiske tiltag. Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen har netop opdateret Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af overvægt og anbefaler kun farmakologisk behandling af overvægt i særlige tilfælde ud fra en samlet vurdering af lægemidlernes effekt og bivirkninger [1]. Da listen hverken forholder sig til, hvordan der skal prioriteres mellem de enkelte lægemidler, eller inddrager pris, er ønsket med denne artikel at sætte anbefalingerne i perspektiv for at øge den kliniske anvendelighed af budskaberne fra Den Nationale Rekommandationsliste. Artiklen sætter fokus på den farmakologiske behandling, men berører også kort livsstilsintervention og kirurgisk behandling af overvægt.

1) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Klinik Medicin, Aalborg Universitetshospital

2) Center for Almen Medicin, Klinisk Institut, Aalborg Universitet

3) Klinisk Farmakologi, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler

4) Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen

### Overvægt blandt voksne i Danmark

I Danmark og internationalt anvendes body mass index (BMI) som et simpelt/praktisk mål for graden af overvægt. WHO har defineret grænseværdier for BMI hos voksne i forhold til helbredsrisikoen forbundet med forskellige BMI-klasser: Overvægt defineres ved BMI  $\geq 25$ , moderat overvægt ved BMI på 25-30, og svær overvægt (også kaldet fedme) ved BMI  $\geq 30$ . En af fordelene ved at anvende de samme BMI-grænser verden over er, at man kan sammenligne forekomster og udvikling i overvægt på tværs af landene.

Danske undersøgelser foretaget i midten af 1980'erne viste en forekomst af svær overvægt på 5,5%. Ifølge den seneste undersøgelse fra 2017, Den Nationale Sundhedsprofil, er forekomsten af svær overvægt steget til 16,8%, hvilket svarer til en tredobling på 30 år [2].

Vi ved fra andre undersøgelser, at ønske om vægttab overvejende bunder i enten bekymring for eller tilstedeværelsen af de manifesterede sygdomme, som typisk ledsager svær overvægt. Det omfatter en række metaboliske sygdomme, tyngde- og be-

lastningssymptomer, psykosociale problemer samt reduceret levetid [3].

### Livsstilsintervention

Den stigende forekomst af svær overvægt, det høje ønske blandt borgere med svær overvægt om at tabe sig og de alvorlige følger af overvægten danner baggrund for mange henvendelser i almen praksis fra patienter, som har et ønske om at reducere vægten.

Overvægt er en langvarig tilstand og ofte en del af andre sygdomme og symptomer. Gennem støtte til adfærdændring fx ved brug af den motiverende samtale er det muligt at reducere BMI, blodtryk og kolesteroltal [4]. Den motiverende samtale er både et sæt redskaber og en konsultationsstil, som er patientcentret og respekterer patienternes autonomi. Baggrunden for samtalen er, at motivationen til ændringer opstår hos patienten selv og ikke stammer udefra. Motivation til forandring er varierende over tid og afhænger blandt andet af relationen mellem læge og patient [5].

Resultater af vægttabsstudier ved livsstilsændringer har fundet vægttab i størrelsesordenen 1,5-3,5 kg, og at disse vægttab i nogen grad kan holdes i længere tid (op til tre år). Det er

også fundet, at ca. 34% af deltagerne opnår et 5% væggtab efter 12 måneder. Livsstilsinterventioner kan sænke risikoen for type 2-diabetes (33-67%) og mortaliteten (15-18%), mens det for hjerte-kar-sygdomme vurderes, at effekten er lille, hvis nogen overhovedet [6].

Ud over tilbud i almen praksis har de fleste kommuner flere tiltag til at understøtte patienter, som ønsker væggtab. En national kortlægning af kommunale tilbud om livsstilsintervention til børn og voksne med svær overvægt fra 2017 fandt, at man i Danmark har 146 indsatser fordelt på 79 kommuner [7]. Der var 19 kommuner, der ikke havde et specifikt tilbud til voksne med overvægt. De kommunale tilbud kan ses via sundhed.dk og på kommunernes egne hjemmesider.

### Farmakologisk behandling

Den farmakologiske behandling af overvægt har historisk set været et turbulent område, hvor mange forskellige præparater har været forsøgt anvendt, men hovedparten er efter kort tid blevet trukket tilbage på grund af bivirkninger. Hertil kommer, at væggtabet i forbindelse med farmakologisk behandling har været beskedent og prisen betragtelig, så interessen for disse præparater falder i løbet af kort tid. Tages der udgangspunkt i langtidsresultaterne fra operativ behandling af svær overvægt, skal der fastholdes et væggtab på 30-35 kg over 10-12 år, før der er forskel i mortaliteten [8]. Et resultat, der ikke forekommer realistisk for farmakologisk behandling.

De kliniske forsøg, der har været grundlag for godkendelsen af farmaka til behandling af overvægt, har på flere måde adskilt sig fra de forsøg, der normalt ligger til grund for godkendelse af ny medicin, hvilket gør det vanskeligt at forudsige virkningen i den kliniske hverdag [9]. For det første accepteres et ret stort patientfracfald under forsøgsperioden, på ofte over 50%. For det andet er væggtabet beskrevet dels ved gennemsnittet, og dels ved den andel, der har tabt mere end 5% eller

10% etc. af udgangsvægten. For det tredje følges forsøgspersonerne kun over en kort årrække. I studierne finder man dels en gruppe af forsøgspersoner, hvor effekten på vægt indsætter hurtigt, er vedvarende og ret høj ('fast/early responders', 'good losers'), dels en gruppe, som ikke har effekt af lægemidlet, og som derfor ikke skal fortsætte med præparatet.

De senere år er der inden for andre områder kommet skærpede krav til godkendelse af medicin, fx ved påvisning af forbedring i 'hårde endepunkter' såsom mortalitet eller udvikling af svær følgesygdom. Ved fremtidige godkendelser af væggtabspræparater kan det således forventes, at der også skal påvises effekt på morbiditet og mortalitet.

### Fysiologiske mekanismer

Den patofysiologiske mekanisme ved udviklingen af overvægt er kun delvist kendt, så der har endnu ikke været grundlag for udvikling af specifikke, målrettede lægemidler.

Teoretisk er der tre forskellige fysiologiske mekanismer, der kan overvejes som mål for den farmakologiske behandling: fødens indtagelse, optagelse og forbrænding.

Da vi kun har en begrænset viden om neurofysiologien ved sult- og mæthedsfornemmelsen, har det ikke været muligt at udvikle præparater, der selektivt påvirker denne, men der findes en række farmaka, der ved afprøvning inden for behandlingen af andre sygdomme har vist sig at give et væggtab ved denne mekanisme, hvilket også gælder for nogle af de vurderede præparater på rekommandationslisten. Det drejer sig om Saxenda® (liraglutid) og Mysimba® (bupropion-naltrexon).

Glukagonlignende peptid (GLP)-1-analog som fx liraglutid er et naturligt forekommende tarmhormon, hvis analoge former er udviklet til behandlingen af type 2-diabetes, og som giver et væggtab ved en kun delvist kendt mekanisme. Det har efterfølgende vist sig, at den endogene sekretion af GLP-1 stiger umiddelbart

efter operativ behandling for overvægt og falder efter væggtab ved livsstilsændring. Undersøgelserne tyder således på, at hormonet både er en del af forklaringen på væggtabet efter en operation, og at et lavt niveau er en del af den kompensatoriske mekanisme, der gør det svært at fastholde et konventionelt opnået væggtab.

Den appetitregulerende neurokemiske mekanisme af bupropion-naltrexon er ikke fuldt afklaret. Lægemidlet har to komponenter: naltrexon, en  $\mu$ -opioid antagonist, og bupropion, en svag hæmmer af neuronal dopamin- og noradrenalin-reuptake. Disse komponenter påvirker vigtige områder i hjernen, herunder hypothalamus og det mesolimbiske dopaminerge belønningssystem.

Malabsorptiva påvirker fødeoptagelsen. Eksempelvis blokerer orlistat (Xenical®, Orlistat®) fedtoptagelsen i tarmen.

Den sidste mulighed, en generel øget kalorieforbrænding, som kendes fra tidligere forsøg med thyreoidea-hormon, er formentlig mekanismen ved nogle af de amfetaminlignende farmaka fx Regenon® (amfepramon). Den øgede viden om forbrændingen af fedtstof er basis for udvikling af mere specifikt virkende præparater.

### Behandling i almen praksis

Farmakologisk behandling af overvægt kan forsøges til svært overvægtige personer, hvor et væggtab vurderes at medføre en betydelig forbedring af vægtrelaterede symptomgivende gener (fx smerter fra vægtbærende led eller søvnapnø), eller hvor et væggtab er påkrævet i forhold til at kunne gennemføre en operation [1]. Patienten bør dog være stærkt motiveret for behandling efter information om den forventede effekt af behandlingen samt bivirkninger og pris.

Som det fremgår af Den Nationale Rekommandationsliste er amfepramon (Regenon®) ikke rekommanderet. For de øvrige lægemidler er det vurderet usikkert, om behandling er mere gavnlige end skadelige for hovedparten af pa-

**Tabel 1.** Oversigt over lægemidler godkendt til behandling af overvægt<sup>a</sup>

Lægemiddel	Virkningsmekanisme	Godkendt indikation <sup>b</sup>	Anbefalet daglig dosis	Seponering af behandling	Pris for en uges behandling <sup>c</sup>	Tilskud
Bupropion-naltrexon (Mysimba®)	Bupropion hæmmer dopamin- og noradrenalin-reuptake. Naltrexon er en $\mu$ -opioid antagonist. Den eksakte virkningsmekanisme er ikke fuldt klarlagt	Supplement til non-farmakologisk behandling af voksne med BMI > 30 eller > 27 med min. en vægtrelateret komorbiditet	180 + 16 mg x 2 p.o. (vedligeholdelsesdosis) Dosis optitreres over 4 uger fra 90 + 8 mg x 1 i uge 1 til 180 + 16 mg x 2 f.o.m. uge 4	Efter 16 uger, hvis der ikke er opnået et vægttab på min. 5% af initial kropsvægt	233 kr. (billigste enhedspris 8,31 kr.)	Enkelttilskud <sup>f</sup>
Liraglutid (Saxenda®)	Glukagonlignende peptid 1-receptor-antagonist. Øger mæthedssførelse; mindsker sult. Den eksakte virkningsmekanisme er ikke fuldt klarlagt	Supplement til non-farmakologisk behandling af voksne med BMI $\geq$ 30 eller $\geq$ 27 med min. en vægtrelateret komorbiditet	3 mg x 1 s.c. (vedligeholdelsesdosis) Dosis optitreres fra 0,6 mg x 1 i min. 1 uge til maks. 3 mg x 1 (dosisøgning maks. 0,6 mg pr. uge)	Efter 12 uger, hvis der ikke er opnået et vægttab på min. 5% af initial kropsvægt.	595 kr. (billigste enhedspris 169,89 kr.)	Enkelttilskud <sup>f</sup>
Orlistat (Orlistat®, Xenical®)	Hæmmer gastro-intestinale lipaser og således hydrolysen af fedt til absorberbare frie fedtsyrer og monoglycerider	Supplement til non-farmakologisk behandling af voksne med BMI $\geq$ 30 eller $\geq$ 28 med min. en vægtrelateret komorbiditet	120 mg p.o. i forbindelse med et (fedtholdigt) hovedmåltid <sup>d</sup>	Efter 12 uger, hvis der ikke er opnået et vægttab på min. 5% af initial kropsvægt	80 kr. <sup>e</sup> (billigste enhedspris 3,83 kr.)	Enkelttilskud <sup>f</sup>

a) Bemærk, at amfepramon (Regenon®) ikke er medtaget i tabellen, da dette præparat på baggrund af effekt- og sikkerhedsprofil ikke kan anbefales til behandling af overvægt [1].

b) Iht. produktresumé (www.produktresume.dk)

c) Pris beregnet pba. angivet vedligeholdelsesdosis samt billigste enhedspris anført på www.medicinpriser.dk (tilgået 02-08-2018).

d) Bemærk, at orlistat 60 mg fås i håndkøb. Orlistat 120 mg er receptpligtig.

e) For prisberegning er forudsat et indtag af tre hovedmåltider dagligt.

f) Vejledende betingelser for at opnå enkelttilskud: BMI > 35 og livstruende, relaterede følgesygdomme (fx hjerte-kar-sygdomme eller diabetes) og utilstrækkeligt respons på superviseret nonfarmakologisk vægttabsbehandling og der har været forsøgt behandling med et billigere lægemiddel med utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger, eller der er kontraindikationer, samt at patienten er stærkt motiveret for vægttab og følges i et vægtreducerende program fx hos egen læge eller i et kommunalt tilbud. Tilskudsbevilling er begrænset til fire måneder; kan efter genansøgning evt. forlænges i yderligere otte måneder, hvis der er opnået vægttab på min. 5% [11].

tienterne (rekommanderet i særlige tilfælde). Med orlistat kan der i gennemsnit opnås et vægttab på 2-3 kg og NNT<sup>1</sup> for at opnå et vægttab på  $\geq$  5% er 20 efter et halvt år og fem efter et år. NNT<sup>2</sup> for at ophøre med behandlingen grundet bivirkninger er 28. For Mysimba® opnås der i gennemsnit et vægttab på 5 kg, og for et vægttab på

$\geq$  5% er NNT fire efter et års behandling. NNT for behandlingsophør grundet bivirkninger er syv. Behandling med Saxenda® giver i gennemsnit et vægttab på 5 kg efter et år og 4 kg efter tre år. NNT for et  $\geq$  5% vægttab er tre efter et år. NNT for behandlingsophør grundet bivirkninger er 16 [1].

Det er vanskeligt at opstille en behandlingsalgoritme for farmakologisk behandling af overvægt, da de tilgængelige præparater er vidt forskellige med varierende virkninger og bivirkninger. Som udgangspunkt bør dog startes med orlistat, da prisen er betydelig lavere end for de øvrige præparater, på trods af at effekten er lavere

end ved Mysimba® og Saxenda® [9]. Om det følgende præparat skal være Mysimba® eller Saxenda®, kommer an på den enkelte patient samt pris og tilskudsmuligheder (Tabel 1).

Ved manglende effekt eller betydelige bivirkninger bør behandlingen afsluttes, men hvis lægemidlet viser sig at virke hurtigt og relativt effektivt (5% vægttab), kan behandlingen som udgangspunkt fortsættes, og det bør tages med, at der kan forventes en vægtøgning efter behandlingsophør.

#### Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling er aldrig førstevalg ved svær overvægt. Fedmekirurgi

1) *number needed to treat* (fortolkning: antal patienter, der i gennemsnit skal behandles med det aktive stof, for at yderligere en person opnår effekt sammenlignet med kontrolgruppen)

2) *number needed to harm* (fortolkning: antal patienter, der i gennemsnit skal behandles med det aktive stof, for at yderligere en person oplever en bivirkning sammenlignet med kontrolgruppen)

er en veldokumenteret behandlingsmetode ofte med stort og blivende vægttab, og fedmekirurgi kan reducere flere følgesygdomme og forbedre livskvaliteten. Vægttabet efter gastrisk bypass er omkring 20-40% reduktion af udgangsvægten. Fedmekirurgi kan være forbundet med både kirurgiske komplikationer og langsigtede medicinske komplikationer som anæmi, dumping, hypoglykæmi, risiko for udvikling af osteoporose og vitamin B<sub>12</sub>-mangel.

Alment praktiserende læger og andre speciallæger kan henvise patienten til et behandlingsprogram ved et multidisciplinært team på et offentligt sygehus med henblik på behandling for svær overvægt, såfremt patienten opfylder de gældende visitationskrite-

rier, som er nærmere beskrevet i Sundhedsstyrelsens visitationsretningslinje [10].

Forud for henvisning til behandling af svær overvægt og evt. kirurgisk behandling skal patienten inden for de seneste tre år og over en længere periode have forsøgt seriøs og superviseret konventionel vægttabsbehandling i regi af egen læge eller kommunen. Dette skal være dokumenteret i patientens journal og den fremsendte henvisning.

Patienten skal have BMI  $\geq$  35 og i udgangspunktet mindst en af følgende vægtrelaterede tilstande og følgesygdomme:

- Type 2-diabetes, hvor stabil glykæmisk kontrol er vanskelig at fast-

holde (vurderet ved endokrinologisk speciallæge)

- Svær regulerbar hypertension, som har været udredt hos speciallæge i kardiologi
- Dokumenteret søvnapnø, udredt jf. gældende visitationsretningslinje og specialeplanlægning
- Graviditetsønske og fertilitetsproblemer
- Symptombgivende artrose i under-ekstremiteterne hvor andre behandlingsmuligheder er udtømte ved den aktuelle vægt.

#### Korrespondance

Simon Tarp, sita@sst.dk

#### Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)

## Peroral ampicillin anbefales ikke

Mikkel Christensen<sup>1</sup> & Frederik Boëtius Hertz<sup>2</sup>

Ampicillin, pivampicillin (prodrug til ampicillin) og amoxicillin er penicilliner med udvidet spektrum, som alle er markedsført til peroral brug i Danmark. Der er afgørende forskelle mellem præparaterne. Ampicillin absorberes markant dårligere end pivampicillin og amoxicillin [1]. Bivirkningsprofilen samt prisen adskiller sig ligeledes væsentligt, hvor ampicillin har flere gastrointestinale bivirkninger [2] og er dyrere end pivampicillin og amoxicillin (se tabel 1). Omvendt er der ingen sikker kliniske betydende forskel i det antibakterielle virkningspektrum mellem ampicillin, pivampicillin og amoxicillin [3]. Det betyder, at såfremt man behandler empirisk eller har et dyrkningssvar, der viser en ampicillinføl-

som bakterie, så vil pivampicillin og amoxicillin have en ligeværdig antibakteriel virkning. På grund af højere pris og flere gastrointestinale bivirkninger, bør man ikke ordinere peroral ampicillin.

#### Korrespondance

Mikkel.Bring.Christensen@regionh.dk

#### Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)

	Ampicillin	Pivampicillin	Amoxicillin
Personhenførbart salg i 2016	Ca. 11.312 personer	26.868 personer	142.228 personer
Biotilgængelighed	Ca. 40%	95%	Ca. 80%
Halveringstid	Ca. 1 time	Ca. 1 time	Ca. 1 time
Renal elimination (aktivt lægemiddel)	90%	80%	60-70%
Tid til maksimal plasmakoncentration	2 timer	0,5-1 time	1,5 timer
Tid i terapeutisk koncentration efter dosis	>0,5 mikrog/ml 3-4 timer	>0,5 mikrog/ml 6 timer	>0,5 mikrog/ml 5-6 timer
Typisk daglig dosis*	1000 mg x 4	700 mg x 3	750 mg x 3
Pris pr. typisk daglig dosis	Ca. 66 kr.	Ca. 35 kr.	Ca. 13 kr.

\* NB: dosering i konkrete tilfælde er afhængigt af indikationen.

Referencer: produktesumeer, Promedicin.dk

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, Opgang 20C, 2. sal, K-2400 Copenhagen

2) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Rigshospitalet, Indgang 93, Henrik Harpestrengs Vej 4A, 2100 København Ø

## Referencer

- Den Nationale Rekommandationsliste. Farmakologisk behandling af overvægt. Sundhedsstyrelsen, IRF, 2018. <https://www.sst.dk/da/rational-farmakoterapi/rekommandationsliste/oversigt/endo-krinologi/~media/44B97212693F441A992E278ED1AE625A.ashx>
- Danskernes Sundhed - Den Nationale Sundhedsprofil 2017. Sundhedsstyrelsen, 2018. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/~media/73EADC242CDB46BD8ABF9DE895A6132C.ashx>
- Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017;376:254-66.
- Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T et al. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55:305-12.
- Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing, preparing people to change addictive behavior*. New York: The Guildford Press, 2002.
- Evidens for livsstilsinterventioner til børn og voksne med svær overvægt: En litteraturgennemgang. Sundhedsstyrelsen, 2018. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/~media/861F5E1113E142CDBE765EDE591275EE.ashx>
- Kierkegaard L, Ammitzbøll J, Lauemøller SG et al. Kortlægning af livsstilsinterventioner til børn og voksne med svær overvægt i kommunerne. Statens Institut for Folkesundhed, SDU, 2017.
- Bruce M, Wolfe EK, Eckel RH. Treatment of obesity: weight loss and bariatric surgery. *Circ Res* 2016;118:1844-55.
- Khera R, Murad MH, Chandar AK et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2424-34.
- Visitation til kirurgisk behandling af svær fedme. Sundhedsstyrelsen, 2017. <https://www.sst.dk/da/nyheder/2017/~media/A6FEE3C0A3AE4FE0B37206B2488D7FF7.ashx>
- Information om enkelttilskud til Saxenda, Mysimba og Orlistat. Lægemedelstyrelsen, 2018. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/individuelle-tilskud/enkelttilskud/vejledende-kriterier/fedme-saxenda/>

## Referencer

- Verbist L. Triple crossover study on absorption and excretion of ampicillin, pivampicillin, and amoxicillin. *Antimicrob Agents Chemother*. november 1974;6(5):588-93.
- Nordbring F. Review of side-effects of aminopenicillins. *Infection*. 1979;7 Suppl 5:S503-506.
- Choosing between oral amoxicillin, pivampicillin and ampicillin. *Drug Ther Bull*. 10. juli 1989;27(14):53-5.