

Rationel FARMAKOTERAPI

Farmakologisk behandling af fedme

Fedme defineres som BMI (legems-masseindeks – vægt (kg)/højde (m^2)) over $30\text{ kg}/m^2$, og for en dansker med en gennemsnitshøjde svarer det til en vægtstigning på 18-20 kg eller mere ud over idealvægten. Ca. 350.000 voksne danskere lider aktuelt af fedme. Fedme er forbundet med ganske mange helbreds komplikationer lige fra type 2-diabetes til tidlig åreforkalkning, slidgigt mv.

De fleste, der lider af fedme, vil gerne veje mindre såvel af helbredsmæssige som af kosmetiske grunde. Med hensyn til at opnå store og især blivende vægttab er den konventionelle behandling af fedme med råd om kaloriereduceret kost sammen med råd om øget fysisk aktivitet ikke særlig succesfuld. De bedste interventioner med livsstilsændringer (hypokalorisk kost kombineret med fysisk aktivitet og hyppig opfølgning) resulterer i gennemsnitlige vægttab på 4-10 % ved opfølgning efter 6-12 måneder. Ud over at størrelsen af vægttabene ved konventionel behandling er relativt beskedne, er det største problem i fedmebehandling den manglende opretholdelse af et allerede opnået vægttab. Således viser de fleste undersøgelser, at efter 3-5 års opfølgning, vil 50-90 % af dem, der initialt har tabt sig, være tilbage eller over udgangsvægten, hvilket især afhænger af intensiteten og længden af opfølgningen. I det 4-årige Xendosinterventionsstudie (se senere) kunne 15 % i placebogruppen (kun livsstilsinterventionen) opretholde

vægttab på mere end 10 % efter de 4 år.

Definition af behandlingssucces

Når succes/ikke-succes af vægttabsbehandling skal defineres, forudsætter det en diskussion af, hvor store vægttabene skal være, for at de kan siges at være af klinisk betydning, og hvor længe sådanne vægttab skal opretholdes, for at de dokumenteret kan reducere den øgede helbredsrisiko. Generelt kan siges, at ethvert vægttab bedrer den metaboliske risikoprofil, men at tabe 10 kg fx over 2 måneder og derefter tage dem på igen over de næste par måneder, er ikke vist at have helbredsfræmmende effekter. Der har i Norden igennem mange år været konsensus om, at kun vægttab, der kunne opretholdes op til 1 år og gerne længere, har dokumenterede sundhedsfræmmende effekter. FDA's guidelines med henblik på evaluering af effekten af medicinsk vægttabsbehandling er i overensstemmelse med dette. Det er således kun meningsfuldt ud fra en medicinsk synsvinkel at se på vægttab, der kan opretholdes i mindst 1 år. Det kan endnu ikke entydigt afgøres, hvor stort vægttab skal være for at være af klinisk betydning, men nyere undersøgelser tyder på, at selv små vægttab helt ned til 2,5 kg er forbundet med bedring af visse helbredsrisici. Effekten af mindre vægttab ses specielt på bedring i glukose-insulinreguleringen (bl.a. ved at forebygge udviklingen af type 2-diabetes og bedring af glukosereguleringen ved

August 2005

Farmakologisk behandling af fedme side 1

Clopidogrel (Plavix) versus ASA + protonpump hæmmere ved tidligere ASA-induceret ulcus-blødning side 4

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

manifest diabetes). Vægttabet skal være større for at påvirke lipiderne og endnu større for at have indvirkning på for eksempel blodtrykket.

Der foreligger endnu ikke endelig videnskabelig dokumentation for, at vægttab reducerer den øgede mortalitet ved fedme.

Det, vi ved fra interventionsstudier, er, at vægttab, der opretholdes i 1-4 år, prædikerer reduceret helbredsrisiko specielt i relation til behandling og forebyggelse af det metaboliske syndrom (MS) og type 2-diabetes.

Farmakologisk behandling

I mere end 100 år har der været forsøgt supplerende farmakologisk behandling både med henblik på at opnå større absolutte vægttab, men også med henblik på at kunne opretholde vægttabene over længere tid. De stoffer, der aktuelt er på det danske marked, er orlistat (Xenical), sibutramin (Reductil) og amfepramon (Regenon). Der foreligger kun korttidsstudier vedrørende effekten på vægttab af amfepramon. Stoffet har centralstimulerende egenskaber og også et potentiale for at skabe afhængighed. Dette – sammenholdt med at der ikke foreligger studier af mindst 1 års varighed – gør, at stoffet ikke bør anvendes i forbindelse med en rationel behandling af fedme, hvorfor det ikke omtales yderligere her.

Orlistat

Orlistat er en lipasehæmmer, der indtaget sammen med måltidet nedsætter nedbrydning og dermed optagelsen af fedt (triglycerid) fra mave-tarmkanalen. Ca. $\frac{1}{3}$ af det indtagne fedt vil gå videre til tyktarmen og blive udskilt. Orlistat virker således lokalt i tarmen og bliver ikke optaget i kroppen i nogen nævneværdig grad. Til gengæld ligger bivirkningerne lige for på baggrund af den farmakologisk inducerede delvise fedt-malabsorption. Dosis er 120 mg (1 tablet) til hvert af de tre hovedmåltider.

Orlistat er i flere metaanalyser fundet at give et ekstra vægttab i behandling af fedme i relation til

placebo på gennemsnitligt ca. 2,8 kg efter 1 år. Orlistat er det vægttabsfarmakon, der i et randomiseret interventionsstudie er undersøgt i længst tid, nemlig 4 år. I denne undersøgelse med 3.000 deltagere var det ekstra vægttab efter 4 år på 2,5 kg i orlistatgruppen. Det primære endepunkt i denne undersøgelse var udvikling af type 2-diabetes, hvor 9 % i placebogruppen mod 6 % i orlistatgruppen udviklede type 2-diabetes, hvilket var en klar signifikant reduktion i udviklingen af type 2-diabetes.

Der foreligger flere, men noget mindre studier over effekten af orlistat blandt overvægtige patienter med type 2-diabetes. Selv om vægttab blandt patienter med diabetes generelt er mindre end blandt overvægtige uden diabetes, resulterer behandling med orlistat i et yderligere fald i HbA_{1c} på 0,3-0,5 % i forhold til placebo.

Bivirkningerne af orlistat er diaré, flatulens og abdominale smerter med en relativ risiko i forhold til placebo på 2-3,5. Generne er størst inden for de første måneders behandling. Der har naturligt været fokus på niveauet af de fedtopløselige vitaminer, hvor der for visse af disse vitaminer er fundet en mindre reduktion efter 1-2 års orlistatbehandling. Det drejer sig især om vitamin D og E samt betacaroten. Niveauerne var dog hos næsten alle fortsat inden for det såkaldte normalområde; men der tilrådes dog indtagelse af en multivitamin-tablet dagligt til personer i orlistatbehandling.

Sibutramin

Sibutramin virker i hjernen som en serotonin- og noradrenalin-reuptake-hæmmer og medierer formentlig derved sin effekt på appetitreguleringen og på aktiviteten af sympaticus. Sibutramin indtages som en tablet dagligt enten 10 eller 15 mg – sædvanligvis 10 mg dagligt.

Fra de seneste metaanalyser er det ekstra vægttab, der opnås ved behandling med sibutramin, på ca. 4,4 kg efter 1 års behandling af patienter, der lider af overvægt og

fedme i forhold til placebo. Sibutramin kan inducere en vis bedring i triglycerid- og HDL-kolesterolniveauerne, og ved behandling af overvægtige med type 2-diabetes er der fundet en lille bedring af den glykæmiske kontrol.

De mest almindelige bivirkninger er mundtørhed, forstoppelse og søvnbesvær; men der har specielt været fokuseret på sibutramins tendens til at øge hjerterefrekvensen og blodtrykket. 10-15 mg sibutramin øger hjerterefrekvensen med 4-6 slag/min og øger blodtrykket med 2-4 mmHg. Denne bivirkning af sibutramin på blodtrykket kan muligvis modvirke nogle af de positive effekter af vægttabet. Disse bivirkninger gør, at puls og blodtryk bør følges jævnlige (hver anden uge) i de første 3 måneder, efter behandling med sibutramin er påbegyndt. Ved stigning i blodtryk på mere end 10 mmHg eller ved stigning i pulsen med mere end 10 slag/min bør behandlingen med sibutramin ophøre.

Andre stoffer, der påvirker serotoninssystemet, og som tidligere har været anvendt i behandling af fedme (fx dexfenfluramin), udviste en øget risiko for udvikling af pulmonal hypertension og problemer med hjerteklapperne. Der er dog ingen studier, der har vist en sammenhæng mellem sibutramin og disse alvorlige komplikationer.

Kombinationsbehandling

Der foreligger ganske få og små studier, der har set på kombinationseffekten af flere medikamenter på vægttabet. Selv om for eksempel orlistat og sibutramin har forskellige angrebepunkter (perifert i tarmen og centralt i hjernen) har kombination af de to midler i de få undersøgelser, der foreligger, ikke givet additivt vægttab. Gode interventionsstudier på området mangler dog fortsat.

Hvem kan tilbydes behandling?

Der foreligger ikke studier, der giver klinikerne en god baggrund for at beslutte, hvornår supplerende medicinsk behandling er indiceret, så med hensyn til hvem man kan

overveje at sætte i behandling, må man nøjes med at referere til konsensus og guidelines.

Indikationen for medicinsk vægttabsbehandling er at opnå vægttab, der giver sundhedsmæssig gevinst. Der er almindelig konsensus om, at medicinsk behandling kan forsøges ved fedme (BMI > 30), eller BMI 27,5 hvis der samtidigt er en eller flere fedmerelaterede komplikationer som type 2-diabetes, hypertension, dyslipidæmi eller tegn på åreforkalkning, der alle er patofysiologisk relateret til det metaboliske syndrom. Andre fedmerelaterede komplikationer, hvor supplerende farmakologisk behandling kan overvejes, er ved muskeloskeletale symptomer og problemer med søvnapnø og hypoventilation.

En del, der lider af overvægt og fedme, har ikke en væsentligt øget sundhedsrisiko og bør principielt ikke tilbydes farmakologisk vægttabsbehandling. Risikoen for sygdom synes specielt at være relateret til, hvor på kroppen fedtet er lejret. MS er således tæt associeret med størrelsen af det viscerele fedtdepot.

I den virkelige verden er det vigtigt at have nogle enkle og praktisk anvendelige mål og afgrænsninger af MS, så diagnosen kan stilles hurtigt i forbindelse med en konsultation hos lægen. Der har derfor også gennem de seneste år været publiceret flere undersøgelser med den hensigt at afgrænse nogle enkle og lettilgængelige mål, der kunne identificere personer, der har MS. Der er endnu ikke fuld enighed på området, men det har vist sig, at man med en relativt høj grad af sikkerhed kan identificere personer med MS ved at måle taljeomfanget samt at måle faste-plasmatriglycerid. Det bedste enkeltmål er et taljeomfang større end 88 cm (kvinder) og større end 102 cm (mænd). Dette mål for MS bedres, hvis det suppleres med forhøjet faste-plasmatriglycerid ($> 1,7$ mmol/l). Denne »triglycerid-talje« er således et lettilgængeligt surrogatmål for MS.

Hvis en person har en såkaldt

»triglycerid-talje«, vil der være indikation for vægttab, herunder også mulig medicinsk behandling for at nedsætte helbredsrisikoen, og det vurderes at være mere hensigtsmæssigt at behandle MS end vente, indtil de egentlige sygdomme som type 2-diabetes mv. har udviklet sig. Det skal dog anføres, at der endnu ikke er konsensus om denne mere pragmatiske definition af MS, men den kan benyttes, indtil en mere officiel afgrænsning bliver publiceret.

Farmakoterapi alene giver ikke nær så store vægttab, som hvis den medicinske behandling gives sammen med en omfattende livsstilsintervention med hyppig opfølgning. Derfor bør medicinsk fedmebehandling kun gives, hvor den øvrige non-farmakologiske behandling er tilgængelig og anvendes.

Der foreligger kun få og små undersøgelser over medicinsk vægttabsbehandling hos børn og unge i teenagealderen. Behandling af børn bør indtil videre være en specialisopgave. Det gælder således, at medicinsk behandling generelt kun er indiceret hos personer, der er over 18 år.

På grund af manglende erfaring bør medicinsk fedmebehandling ikke anvendes af gravide.

På grund af bivirkninger, prisen og de relativt beskedne vægttab er medicinsk behandling ikke indiceret med henblik på at opnå vægttab af kosmetiske årsager.

Længde af behandling?

Som anført findes der ingen stærke argumenter for at påbegynde en behandling af fedme herunder medicinsk behandling, hvis den ikke mindst skal forløbe over 1 år. Da fedme er en mere kronisk tilstand end de fleste er opmærksomme på, og da det er vist, at vægten stiger hurtigt efter ophør af den medicin-

ske behandling uafhængigt af længden af denne, er det oplagt, at langtidsbehandling er nødvendig. Problemet er, at diverse interventionsstudier ikke er gennemført så længe – de fleste i 1 år, få op til 2 år og en enkelt undersøgelse op til 4 år. Det vil sige, at der mangler erfaring for effekten og bivirkningerne ved medicinsk vægttabsbehandling over mange år, og før sådanne foreligger, vil det ikke være tilrådeligt at udskrive medicinen i mere end 1 til 2 år.

Størrelsen af vægttabet opnået inden for de første måneder af behandlingen er prædiktør for størrelsen af vægttabet efter 6-12 måneders behandling. Det vil sige, at hvis der ikke er opnået vægttab efter 3 måneders medicinsk behandling, bør medicinen seponeres, da der hos den givne patient ikke kan forventes effekt (men kun bivirkninger) af medicinen.

Medicinsk behandling af få måneders varighed er således principielt meningsløst.

Det er vurderingen, at fremtidens medicinske vægttabsbehandling vil være på linje med den aktuelle behandling af for eksempel type 2-diabetes og hypertension – en principielt livslang – måske intermitterende – behandling muligvis ved kombination af flere præparater; men disse forhold er endnu uafklarede.

Prisen

Der kan søges om enkelttilskud til både orlistat og sibutramin. Kriterierne for bevilling af enkelttilskud findes på www.laegemiddelstyrelsen.dk – læger – tilskudssystemet.

Konklusion

Medicinsk behandling af fedme er i sin vorden. Men det er specielt positivt at se, at interventionsstudierne bliver af længere og længere

Tabel over ækvieffektive doser.

	Ækvieffektiv dosis per døgn	Pris per ækvieffektiv dosis per døgn
Orlistat (Xenical)	120 mg ×3	22,65 kr.
Sibutramin (Reductil)	10 mg ×1	20,15 kr.
Priser 1. august 2005.		

varighed, og der bliver også fokuseret mere og mere på egentlige »end-points«, som fx udviklingen af type 2-diabetes og åreforkalkning i disse interventioner i modsætning til tidligere, hvor der næsten kun var fokus på vægtændringerne. Aktuelt kan farmakologisk fedmebehandling forsøges, hvis personen lider af overvægt eller fedme og har en fedmerelateret sygdom eller det metaboliske syndrom, der delvist kan afgrænses ved at måle taljeomfanget og be-

stemme faste-triglyceridniveauet. Der foreligger ingen studier, der giver et fingerpeg om, hvilke af de aktuelle to medikamenter, der eventuelt bør foretrækkes i forskellige situationer. Den farmakologiske behandling bør fortsætte i mindst 1-2 år.

Selv om man ikke kommer igen med vægttab ved hverken non-farmakologisk eller ved farmakologisk fedmebehandling, er det af afgørende vigtighed at behandle alle de kendte kardiovasku-

lære risikofaktorer blandt dem, der lider af overvægt og fedme, helt på linje med behandlingsindikationerne for slanke personer – det gælder især optimal behandling af hypertension, dyslipidæmi og en eventuel type 2-diabetes.

Bjørn Richelsen
Medicinsk afdeling C, Århus Sygehus

*Dine patienter kan læse om
behandling af fedme på
www.medicinmedfornuft.dk*

Clopidogrel (Plavix) versus ASA + protonpumpehæmmer ved tidligere ASA-induceret ulcusblødning

Er det bedre at give clopidogrel (Plavix) end acetylsalicylsyre (ASA) + protonpumpehæmmer til patienter med tidligere ASA-induceret ulcusblødning?

Patienter med et varigt behov for kardiovaskulær tromboseprofylakse i form af ASA har en fordoblet risiko for øvre gastrointestinal blødning, selv i en dosis på 75 mg dagligt. I alle anbefalinger om sekundærprofylaktiske tiltag over for kardiovaskulær iskæmi anbefales primært ASA 75 mg dagligt, når det gælder cerebrovaskulær iskæmi suppleret med dipyridamol 200 mg 2 gange dagligt. Ifald patienten tidligere har haft øvre gastrointestinal blødning eller udvikler dette under ASA-behandling, anbefales ASA erstattet med clopidogrel, og af Lægemiddelstyrelsens kriterier for enkelttilskud til clopidogrel fremgår også, at der kan opnås enkelttilskud i denne forbindelse.

Spørgsmålet er så, om det er rigtigt, at en patient med tidligere

ASA-induceret ulcusblødning har mindre risiko for fornyet blødning efter skift til behandling med clopidogrel.

I en undersøgelse fra Hongkong blev 320 patienter med behov for kardiovaskulær tromboseprofylakse, og som havde oplevet øvre gastrointestinal blødning på ASA, randomiseret i et dobbeltblindet design til behandling med enten ASA suppleret med protonpumpehæmmer eller clopidogrel (N Engl J Med 2005; 352, 238). Inden randomiseringen konstateredes ulcus helet endoskopisk, og hvor det var relevant, var givet eradikationsbehandling af *Helicobacter pylori*.

Efter 12 måneder var der signifikant færre nye ulcusblødninger i gruppen, der var behandlet med ASA + esomeprazol 0,7 % (0-2,0 %) end i gruppen behandlet med clopidogrel 8,6 % (4,1-13,1 %), $p=0,001$. Der var ingen forskel i nedre gastrointestinal blødning (4,6 %).

Bivirkningen øvre gastrointesti-

nal blødning hos patienter med behov for ASA-profylakse bør således ikke medføre seponering af ASA og påbegyndelse af clopidogrel, men i stedet bør ASA-behandlingen suppleres med esomeprazol 20 mg dgl. eller anden protonpumpehæmmer i ækvipotent dosis. Ulempen med en tablet yderligere hos en gruppe patienter, der i forvejen er genstand for polyfarmaci, skal dog tages i betragtning.

Prisen på ASA 75 mg dgl. + esomeprazol 20 mg dgl. er 8,04 kr. per dag, mens prisen på clopidogrel er 18,49 kr. per dag. ASA + esomeprazol medfører færre alvorlige bivirkninger og er en billigere behandling og bør derfor foretrækkes til hjerte-kar-patienter med behov for tromboseprofylakse. Hvorvidt det også gælder patienter med tidligere apopleksi/TCI i dipyridamol/ASA-behandling er ikke undersøgt.

Preben Holme
Institut for Rationel Farmakoterapi