

Rationel FARMAKOTERAPI

Behandling af adipositas

Forebyggelse eller behandling?

Prævalensen af fedme (BMI, kropsmasseindex $>30 \text{ kg/m}^2$) stiger i alle dele af verden. Den epidemiske udvikling i Danmark illustreres ved, at prævalensen hos unge mænd er steget fra 0,1 til 5-6% de sidste 60 år, og at omkring 15-20% af den voksne befolkning lider af fedme. Dertil kommer, at 30-40% af befolkningen er overvægtige uden at være decideret fede. Da genmassen har været konstant i den periode, hvor fedme-epidemien har udviklet sig, må udviklingen alene tilskrives miljømæssige faktorer. Det er samfundsøkonomisk uholdbart at forestille sig, at fedme i den målestok kan forebygges og behandles ved brug af medikamenter. Der er brug for politiske initiativer til at gøre samfundet mindre fedmefremmende, ligesom bedre hjælp til livsstilsændringer bør tilbydes det enkelte individ. Da det ikke er ubehageligt at være fysisk aktiv i dagligdagen, og da mad, som ikke feder, også kan være af høj kulinarisk kvalitet, er der håb forude. Selv med markante tiltag som følge af »Den Nationale Strategi for Svær Overvægt« fra Sundhedsstyrelsen og Ernæringsrådet må det dog formodes at tage mange år, før udviklingen kan vendes, så fedmeprevalensen falder.

Behandling af komplikationer eller grundlidelse?

I mellemtiden må vi forholde os til de mange patienter, der som følge af deres overvægt og fedme får type 2-diabetes, hypertension, hy-

perlipidæmi, iskæmisk hjertekarsygdom, hjertheinsufficiens, søvnapnø, infertilitet, invaliderende forværring af slidgigt eller rygsmerter eller blot ikke kan opereres, før de har tabt sig. Følgetilstande inkluderer også psykiske lidelser og nedsat livskvalitet. For de svært fede er livslængden afkortet med omkring 8-14 år. Overvægt og fedme samt for lidt motion er hovedårsagerne til de mange nye tilfælde af type 2-diabetes. Der er mange gode grunde til primært at behandle den tilgrundliggende fedme, som i mange tilfælde kan kurere eller udskyde den komplicerede lidelse. Et vægttab på 5-10% vil ofte kunne normalisere blodtrykket hos fedme-hypertoni-keren og genetablere den normale glukosetolerans hos den nyopdagede diabetiker. I værste fald vil vægttabet kun nedsætte behovet for medicinering og risikoen for akutte kardiovaskulære tilfælde.

Non-medikamentel induktion af vægttab

De fleste læger er opgivende over for non-medikamentel fedmebehandling, idet de ofte har oplevet, at den ikke er effektiv. Det kræver imidlertid involvering af et behandlingsteam bestående af en læge med interesse for kost og motion samt en diætist eller sygeplejerske med faglig indsigt i adfærdsmodifikation, kost og motion. I et sådant teams hænder er det muligt at få majoriteten af patienter til at tabe $>5\%$ og bevare det hos over halvdelen efter 3-5 år. Proble-



April 2003

Behandling af adipositas side 1
Farmakologisk behandling af
neuropatiske smertetilstande
side 3

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemedelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

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

met er, at det er personalekrævende, idet patienterne skal følges helt op til hver anden måned efter det første års mere intensive behandling.

Energirestriktion kan – støttet af en klinisk diætist – påføre patienten et dagligt deficit på 600-800 kcal gennem 8-12 uger, hvilket giver et vægttab på 10% hos de fleste. Sammensætningen af kosten er den klassiske med lavt indhold af fedt og sukker og højt indhold af protein fra magert kød og mejeriprodukter samt frugt og grønt. I denne fase spiller motion en mindre rolle for vægttabet, men for at starte livsstilsændringen tidligt påbegyndes en gradvis øgning af dagligdags aktiviteter, såsom daglig gang 20-30 min, helst ved at indlejre aktiviteten i de daglige rutiner.

Har patienten svært ved at overholde energirestriktionen på en almindelig diæt, kan en lavkalorie-diæt baseret på måltidserstatning med næringspulvere forsøges. Der er ikke væsentlige forskelle mellem de forskellige præparater bortset fra smag og pris, men det er vigtigt at sikre en total energiindtagelse på 800 kcal/døgn. Det lave energiindtag resulterer i en faste-anoreksi, som sammen med et tomt køleskab gør det nemmere at overholde diæten gennem 4-8 uger. I professionelle teams hænder er frafaldet på en 8 ugers pulverdiæt <10%, og >90% af patienterne, som gennemfører, opnår et vægttab på >8%. Udfordringen herefter er vægtvedligeholdelsen.

Vægtvedligeholdelse

Uden en egentlig behandling for vægtvedligeholdelse er recidiv i løbet af 2-5 år mere reglen end undtagelsen. Ved en kostomlægning kombineret med øget daglig fysisk aktivitet er det ikke alene muligt at bevare 4-5% vægttab hos majoriteten af patienterne, men også at nedsætte incidensen af type 2-diabetes hos overvægtige med nedsat glukosetolerans med 58% samt halvere risikoen for AMI hos patienter med iskæmisk hjertekarsygdom. De væsentligste elementer er:

1. En kostomlægning med lidt

mindre fedt i maden (<30% af kalorierne), moderation med kalorierige drikkevarer og øget indtag af frugt, grønt, fuldkornsprodukter, fisk samt magre kød- og mejeriprodukter. Især de grovere grønsager – bælgfrugter, rodfrugter og linser – giver stor mæthed for få kalorier. Da den danske madkultur smagsmæssigt falder sammen, hvis fedtet reduceres, kunne man tilegne sig madlavningsprincipper, som baserer sig på øget velsmag med brug af en kombination af salt, surt, sødt, bittert og stærkt, som det kendes fra indo-middelhavskøkkenet. Udgangspunktet er ad libitum indtag af denne kost, men begynder vægten at stige, må kostsammensætningen indskræpes, og portionsstørrelse og -hyppighed reduceres.

2. Hyppige kontroller med reforcering af den ændrede livsstil samt adfærdsmodifikation er helt afgørende. Patienten skal føre dagbog over sine spiseaktiviteter og forsøge at identificere stimuli, der udløser spisning. Terapien består i at ændre vanerne i en positiv retning ved at nedsætte spisehastighed (lægge bestikket imellem mundfulde, tygge længere tid) og adskille spisning fra stimuli, der fremmer energiindtagelsen (spise i rum uden radio og tv).
3. Et øget energiforbrug ved øget fysisk aktivitet er ikke afgørende for at opnå et vægttab, men for at bevare det. Et ekstra energiforbrug på 500 kcal/døgn tillader, at man kan spise 500 kcal/døgn mere uden at tage på, og der er andre fordele som øget basalstofskifte, bedre appetitregulering og velvære samt lavere risiko for type 2-diabetes og hjertekarsygdom. Hos patienter med svær fedme og hos mange ældre er motion uigennemførlig.

Vægtreducerende og -vedligeholdende lægemidler

Det store behov for lægemidler til at reducere vægten hos overvægtige og fede patienter skyldes primært, at tilbuddet om effektiv non-farmakologisk behandling ikke er

tilgængeligt for majoriteten af patienter. Ud over de registrerede præparater er det nyttigt at vide, at fx metformin fremkalder et mindre klinisk relevant vægttab hos patienter med type 2-diabetes, fedme og polycystisk ovariesyndrom. Lægemidlerne øger typisk det diæt-fremkaldte vægttab med 3-5 kg, og de har måske den største berettigelse som vægtvedligeholdende behandling. Studier af længere end 1 års varighed har vist, at sibutramin og orlistat ikke mister effekt ved længere tids brug.

Ephedrin og caffein

Kombinationen ephedrin/caffein har både anoreksigen og termogen virkning og øger det diætfremkaldte vægttab med 3-4 kg over 6 måneder. På grund af usikkerhed om sammenhængen mellem brug af præparatet og en række tilfælde af cerebrale og kardiale komplikationer er præparatet for tiden suspenderet fra det danske marked. Hvis den fornødne kliniske dokumentation etableres, er det muligt, at præparatet vil vise sig at være både et effektivt og billigt præparat for de rette patienter.

Sibutramin

Sibutramin (Reductil[®]) fremmer virkningen af både centrale serotonerge og adrenerge systemer ved at hæmme den neuronale genoptagelse af noradrenalin og serotonin. Præparatet øger den måltidsinducerede mæthed og har en let termogen effekt, der tenderer til at mindske faldet i energiomsætningen under vægttab. Sibutramin 10-15 mg givet i én daglig dosis i kombination med diæt er vist at være effektivt. Behandlingen startes med 10 mg daglig om morgenen, og hvis et vægttab på >2% ikke opnås under de første 4 ugers behandling, bør sibutramin enten sponeres, eller dosis øges til 15 mg. I forhold til diæt alene øger sibutramin middelvægttabet med 3-6 kg efter 6-12 måneder og er vist efter 2 år at producere et 7,2 kg større bevaret middelvægttab end diæt alene. Gennem det ekstra tab af fedtmasse fremkalder sibutramin de forventede gunstige ændringer i

plasmatriglycerid, VLDL- og HDL-kolesterol og urat samt reducerer insulinresistensen. Sibutramin kan øge det diastoliske blodtryk med typisk 3-5 mmHg og hjertefrekvensen med 4-6 slag/min hos normotensive, adipøse patienter, og blodtrykket bør derfor nøje følges. Effekten på blodtryk svækkes af det diætinducerede vægttab, og med en effektiv diæt vil blodtrykket typisk falde. Sibutramin kan anvendes til velbehandlede hypertonicere samt til type 2-diabetikere. Præparatet tolereres godt og har ikke noget misbrugspotentiale. De hyppigste bivirkninger er hovedpine, mundtørhed, insomni og obstipation.

Orlistat

Orlistat (Xenical®) er en specifik pankreaslipase-inhibitor, som fremkalder fedtmalabsorption. Da orlistat ikke absorberes fra tarmen, er behandlingen lokal, og de hyppigste bivirkninger er gastrointestinale. Med en hæmning af op til 30% af lipasen i tarmen nedsættes fordøjelse og absorption af kolesterol og fedt fra kosten. Behandling med orlistat 120 mg 3 gange daglig i forbindelse med hovedmåltiderne har vist at øge vægttabet efter 3 måneder med knap 2 kg og efter 6-12 måneder med ca. 2-4 kg i forhold til placebo.

Orlistat fremkalder de forventede forbedringer i risikofaktorer for hjertekarsygdom og diabetes og har en af vægttabet uafhængig positiv effekt på LDL-kolesterol, men det er uvist, om behandling kan nedsætte forekomsten af hjertekarsygdom. I det svenske dobbeltblindede placebo-kontrollerede Xendos-studie af 4 års varighed viste det, at behandling med Xenical nedsætter forekomsten af type 2-diabetes hos adipøse individer med 37%. De hyppigste bivirkninger er flatulens, øget afføringshyppighed, steatoré, imperios afføringstrang og fækal inkontinens med olieagtige udslip, men de aftager ved langtidsbehandling. Præparatet nedsætter optagelsen af fedtopløselige vitaminer, der bør kompenseres ved rutinemæssigt at ordinere en vitaminmineraltablet. Orlistat har især en plads i behandlingen af overvægtige med type 2-diabetes, hypertoni, hyperlipidæmi og iskæmisk hjerte-kar-sygdom.

Konklusion

Hovedparten af behandlingskrævende overvægtige og fede patienter (BMI >27 kg/m²) kan opnå et klinisk relevant 5-10% vægttab på diæt, og en stor del af patienterne kan opretholde det, hvis de formår at lægge livsstilen om til en sundere kost og daglig motion. Læge-

8 leveråd til forebyggelse af vægtøgning.

- Brug mindre fedtstof og olie
- Hold igen med sukkerrige drikkevarer, øl og vin
- Vælg de fedtfattige mejeriprodukter
- Vælg de magre kød- og pålægsprodukter
- Spis flere fisk og skaldyr
- Spis flere fuldkornsprodukter
- Husk 6 stk. frugt og grønt om dagen
- Mindst 30-45 min daglig motion

midler, der nedsætter energiindtagelsen eller fedtoptagelsen, kan øge det diætfremkaldte vægttab, men hvis patienten ikke har opnået >2% vægttab den første måned, bør behandlingen seponeres. Der er ingen væsentlig prisforskel for behandling med sibutramin vs. orlistat (sibutramin 10/15 mg dgl.: 25 kr., orlistat 360 mg dgl.: 26 kr.), og der gives ikke generelt tilskud til disse, men enkelttilskud i specielle tilfælde. Kriterierne kan læses på www.laegemiddelstyrelsen.dk. Lægemedlerne er især velegnede til at understøtte bevarelsen af et diætfremkaldt vægttab hos patienter med overvægtsrelaterede komplikationer, men seponering bør forsøges efter 6 måneders behandling.

Arne Astrup
Institut for Human Ernæring, KVL

Farmakologisk behandling af neuropatiske smertetilstande

Skader eller dysfunktioner i den sensoriske del af nervesystemet kan medføre udvikling af svære smertetilstande. Ved perifere neuropatiske tilstande er der engagement af perifer nerve, plexus eller nerverod, medens der ved centrale neuropatier er engagement af medulla, ledningsbaner eller talamokortikale strukturer. Neuropatiske smertetilstande dækker således over en heterogen gruppe, hvor postherpetisk neuralgi, posttraumatisk neuralgi, rodsmerter ved diskusprolaps, fantomsmerter og smerter ved diabetisk neuropati er velkendte, men neuropatiske smerter ses også efter spinale traumer,

stroke, dissemineret sklerose, Guillain-Barrés syndrom og som paralytisk fænomen.

Den neuropatiske smerte har en neuroanatomisk korrelerbar udbredning, sv.t. innervationsområdet for den pågældende struktur. De kutane føleforstyrrelser består enten af nedsat sensibilitet eller øget sensibilitet (allodyni, hyperalgesi, hyperæstesi) samt af paræstesier og dysæstesier med abnorme reaktioner som forsinket reaktion på stimulering og summationsfænomener (kraftig reaktion på gentagen stimulering). Smerten har en anden karakter end nociceptive smerter, den kan være svær at dia-

gnosticere og udviser ikke sjældent resistens mod konventionelle analgetika. Den neuropatiske smerte kan være overordentlig intensiv og påvirker derfor ofte livskvaliteten.

De bagvedliggende patofysiologiske processer er kun delvist kendte. Diagnosen kan ofte stilles gennem anamnese og klinisk undersøgelse af sensoriske og motoriske funktioner. Videre udredning med laboratorieundersøgelser, EMG, neurografi og MR kan dog være nødvendige.

Ved visse neuropatiske smertetilstande er det muligt at behandle den bagved liggende årsag med kirurgiske eller onkologiske metoder.

De farmakologiske behandlingsmuligheder udgøres af sekundære analgetika som antidepressiva, anti-epileptika og NMDA (N-metyl-D-aspartat)-antagonister (ketamin, dextrometorfan), men også opioider kan påvirke neuropatisk smerte.

Antidepressiva

De tricykliske præparater amitriptylin, klomipramin og imipramin har i en række randomiserede placebo-kontrollerede studier haft god effekt ved diabetisk neuropati, postherpetisk neuralgi og post-traumatisk neuralgi med NNT-værdier (Numbers Needed to Treat) på 2-3. SSRI- (selektive serotonin reuptake inhibitors) præparaterne har effekt ved diabetisk neuropati med NNT-værdier for smerte på 3-8 efter et par ugers behandling.

Antiepileptika

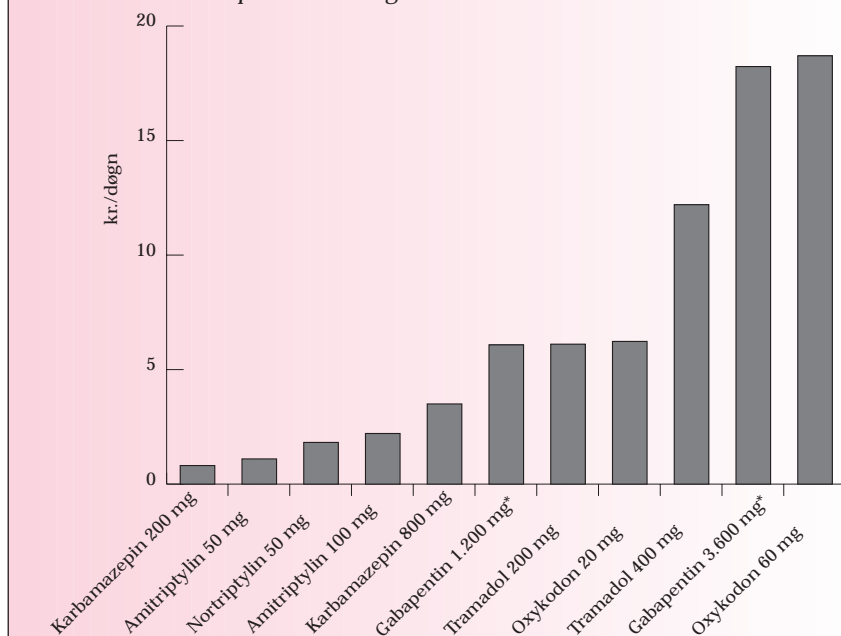
Karbamazepin er førstevalgspræparat ved trigeminusneuralgi og mindsker både smerteintensitet og anfaldsfrekvens. Behandlingen bygger på to kontrollerede studier, som viser NNT-værdier på 2-3.

Lamotrigin er i et enkelt studie blevet brugt som tillæg til karbamazepin ved behandling af trigeminusneuralgi, hvor det havde en additiv effekt. Gabapentin er undersøgt i relativt store studier både ved diabetisk neuropati smerte og postherpetisk neuralgi med NNT-værdier på 3-4. I et interessant crossover studie ved diabetisk neuropati blev gabapentin (1.600 mg døgndosis) sammenlignet med amitriptylin (60 mg døgndosis). Klinisk tilfredsstillende smertelindrende effekt sås hos 11/21 patienter med gabapentin og hos 14/21 patienter med amitriptylin uden signifikant forskel mellem de to lægemidler.

NMDA-antagonister

NMDA-receptoren spiller en vigtig rolle ved den centrale sensibilise-

Medikamentalt neuropatibehandling.



Baseret på kliniske studier over behandling af neuropatiske smertetilstande. Priser per 03.04.2003.
*Prisberegnet på 400 mg tabletter. Ved ordination af 600 mg og 800 mg tabletter stiger prisen ca. 4 gange.

ring, som kan ses ved neuropatiske smertetilstande. Studier med ketamin, dextrometorfan og memantin antyder en vis effekt ved diabetisk neuropati, hvorimod det er tvivlsomt, om disse præparater kan påvirke postherpetisk neuralgi.

Opioider

Neuropatiske smertetilstande er tidligere blevet beskrevet som opioidresistente. Der er i dag evidens for, at tramadol, oxykodon og intravenøs infusion af fentanyl kan have klinisk signifikant smertelindrende effekt. I to placebokontrollerede studier har tramadol vist effekt ved diabetisk neuropati og polyneuropati med NNT-værdier på 3-4. I et af disse studier blev der observeret en klinisk vigtig reduktion af berøringsudløst allodyni. Lignende data er publiceret i et studie med oxykodon ved postherpetisk neuralgi.

Konklusion

Der er evidens for, at antidepressiva, anti-epileptika og opioider har analgetisk effekt ved neuropatiske smertetilstande. Evidensen er ge-

nerelt stærkest for tricykliske antidepressiva (TCA) og gabapentin. Valg af præparat bør såvidt muligt være evidensbaseret, men bør også tage hensyn til bivirkninger og prisforskelle (se diagram). Bivirkningsincidensen ser ud til at være noget højere for TCA end for gabapentin, men en samlet vurdering af TCA og gabapentin med hensyn til analgetisk effektivitet, bivirkningsincidens og pris ser ud til at være til fordel for TCA. Hvis bivirkningerne til amitriptylin er uacceptable, er gabapentin et godt alternativ. Desværre er antallet af studier stadig begrænset, hvilket i særdeleshed gør sig gældende inden for cancerområdet. Det er ikke afklaret, om der eksisterer forskelle mellem de enkelte præparaters effektivitet mod de ofte meget fremtrædende og besværende sensoriske dysfunktioner ved neuropatiske smertetilstande som dysæstesi, allodyni og hyperalgesi.