

Adipositas: en af århundredets største sundhedsudfordringer?

Overlæge Søren Toubro & professor Arne V. Astrup

STATUSARTIKEL

Københavns Universitet,
Det Biomedicinske
Fakultet, Institut for
Human Ernæring, og
Reduce – en forsknings-
klinik, og
Gentofte Hospital,
Klinisk Ernæringsenhed

Adipositas beskrives af WHO i *European action plan for food and nutrition policy 2007-2012* [1], som en af det 21. århundredes største sundhedsudfordringer. Begrundelsen er, at prævalensen af adipositas globalt er tredoblet i løbet af 25 år, og følgesygdommene er multiple og resursekrævende. Gruppen af overvægtige og adipøse udgør tilsammen mere end 50% af befolkningen i de fleste europæiske lande. Stigningen i prævalensen fortsætter specielt blandt børn og unge, omend en vis stagnation er indtrådt i Danmark blandt unge mænd ved session (**Figur 1**). Fedme er aktuelt ansvarlig for 2-8% af de samlede sundhedsomkostninger og 10-13% af alle dødsfald i Europa [1]. Udfordringerne er kendte, mens omfanget af den medicinske behandling fortsat er begrænset, hvilket vil blive gennemgået.

BEHANDLINGSVEJLEDNING

Den europæiske fedmeorganisation *European Association for the Study of Obesity* (EASO) præsenterede en opdateret behandlingsvejledning ved den europæiske fedmekongres i 2008 [3]. Vejledningen indeholdt retningslinjer for behandling afhængig af *body mass index* (BMI), taljeomkreds og følgesygdomme (**Tabel 1**). Fundamentet for enhver behandling er livsstilsin-

tervention, der kan kombineres med medicin eller kirurgi. Tillæg af medicin bør overvejes ved BMI > 30 kg/m² uden følgesygdomme eller BMI > 25 kg/m² med følgesygdomme. Mens kirurgi først bør overvejes ved BMI > 40 kg/m² uden følgesygdomme eller BMI > 35 kg/m² med følgesygdomme. Overvejelserne om tillæg af medicin eller kirurgisk intervention omfatter minimum 400.000 danskere med BMI > 30 kg/m² eller en taljeomkreds for mænd > 94 eller kvinder > 80 cm.

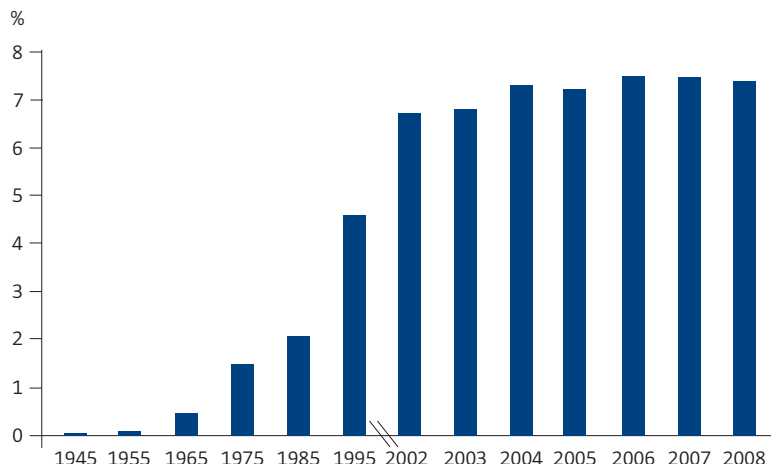
Forudsætningen for enhver behandlingsform er, at patient såvel som behandler anerkender fedme som en kronisk sygdom, der derfor ikke kan kureres med en kortvarig intervention, men for de fleste patienter kræver en livslang behandling med eller uden pauser. Mange adipøse er desværre ikke motiveret for vægttab, mens andre med livsstilsomlægning alene ikke opnår det medicinsk relevante vægttab på 5-10 %. Derfor synes mange patienter og et stigende antal behandlere, at kirurgi er en attraktiv løsning, men med en operativ årlig offentlig finansieret produktion i Danmark på ca. 2.000 patienter med BMI > 35 kg/m² er denne behandling ikke en realistisk mulighed for mere end nogle få procent af den svært overvægtige population. Frem til forårets langvarige konflikt på overenskomstområdet i 2008 varetog fire private hospitaler mere end 75% af de offentligt finansierede operationer. Desværre har kombinationen af konflikt og den efterfølgende seponering af det frie sygehusvalg betydet, at operationer i det offentlige sygehusregi er blevet yderligere reduceret, og operationer på privathospitaler er blevet vanskeliggjort. Kombinationen af livsstilsbehandling og farmakologisk intervention bliver dermed den eneste realistiske behandlingsmulighed for langt de fleste.

EFFEKTEN AF FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Vi afventer fortsat interventionsdokumentation for, at medicinsk i lighed med kirurgisk behandling nedsætter mortaliteten. SCOUT-studiet, der er et randomiseret og placebokontrolleret sibutraminestudie med kardiovaskulære risikopatienter, afsluttedes i marts 2009, hvorfor hovedresultaterne kan forventes inden for måneder. Udfordringen ved farmakologisk intervention er fortsat størrelsen af vægttabet, som for

FIGUR 1

Forekomst af fedme hos unge danske mænd i procent. Kilde: [2].



mange patienter og behandlere ikke skønnes at stå mål med indsats og eventuelle bivirkninger. Der er nyligt publiceret en metaanalyse, hvori resultater og bivirkninger blev opgjort for tre af de daværende fire vægttabspræparater på det danske marked [4]. Analysen indeholdt data fra 30 studier af et til fire års varighed, heraf 16 orlistat (samlet antal deltagere $n = 10.631$), ti sibutramin ($n = 2.623$) og fire rimonabant ($n = 6.365$) med en frafaldsandel på 30-40%. Analysen viste sammenlignet med placebo, at orlistat fremkaldte et vægttab på 2,9 kg, sibutramine et på 4,2 kg og rimonabant et på 4,7 kg. Orlistat nedsætter incidenten af type 2-diabetes blandt patienter med nedsat glukosetolerance med 40% og forbedrer total- og lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol samt blodtryk, men øger frekvens af gastrointestinale bivirkninger og reducerer højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol. Sibutramin nedsætter koncentrationen af triglycerider, øger HDL samt puls og blodtryk. Blodtrykkeffekten udfordres dog af et nyligt arbejde, hvor kardiologiske risikopatienter med hypertension opnåede et blodtryksfald på 3-5 mmHg [5]. Rimonabant forbedrer også HDL og triglycerider, blodtryk og glykæmisk kontrol, men 2-3-dobler risikoen for depression, uafhængig af om anamnesen indeholder denne diagnose. Sidstnævnte er kvantificeret i et dansk arbejde [6] og har medvirket til at præparatet blev taget af markedet i efteråret 2008 efter henstilling fra de europæiske sundhedsmyndigheder. Det er relevant at nævne en nyligt publiceret metaanalyse med syv studier, hvor der er foretaget en direkte sammenligning af sibutramin og orlistat alene og i kombination i tre af studierne. Heraf fremgik det, at sibutramine fremkaldte vægttab på 2,2 kg mere end orlistat alene, og at kombination af de to lægemidler medførte et vægttab svarende til sibutramin alene [7].

MARKEDET I DANMARK OG ENKELTTILSKUD

Slankemidler anvendes primært af kvinder i alderen 35-55 år, og der udskrives recepter til fire gange så mange kvinder som mænd. Antallet af personer i behandling er næsten fordoblet siden 2003 jvf. **Figur 2** [8]. Forinden, i årene 2000-2002, var antallet af personer i behandling ca. 100.000 – dvs. 4-6 gange større, indtil Letigen blev taget af markedet ultimo november 2002. Målt i døgndoser var markedet i 2007 nogenlunde ligeligt fordelt mellem de fire receptpligtige præparater, mens dette ikke var tilfældet for omsætningen, da døgndosispriserne varierer markant [8]. Det er væsentligt at bemærke, at døgndosisprisen for både orlistat og sibutramin er faldet markant i løbet af få år fra ca. 25 DKK til nu 10-15 DKK afhængig af stykstørrelse. Det totale antal af patienter i behandling må antages at være faldet med mini-



TABEL 1

En behandlingsguide til diskussion med patienten.

Body mass index ^a , kg/m ²	Livvidde ^a , cm		Følgesygdomme
	mænd < 94, kvinder < 80	mænd ≥ 94, kvinder ≥ 80	
25,0-29,9	L	L	L ± M
30,0-34,9	L	L ± M	L ± M
35,0-39,9	L ± M	L ± M	L ± M ± K
≥ 40,0	L ± M ± K	L ± M ± K	L ± M ± K

L = livsstilsintervention (diæt og motion); M = overvej medicin; K = overvej kirurgi.

a) Grænseværdier for *body mass index* og livvidde er afhængige af etnicitet.

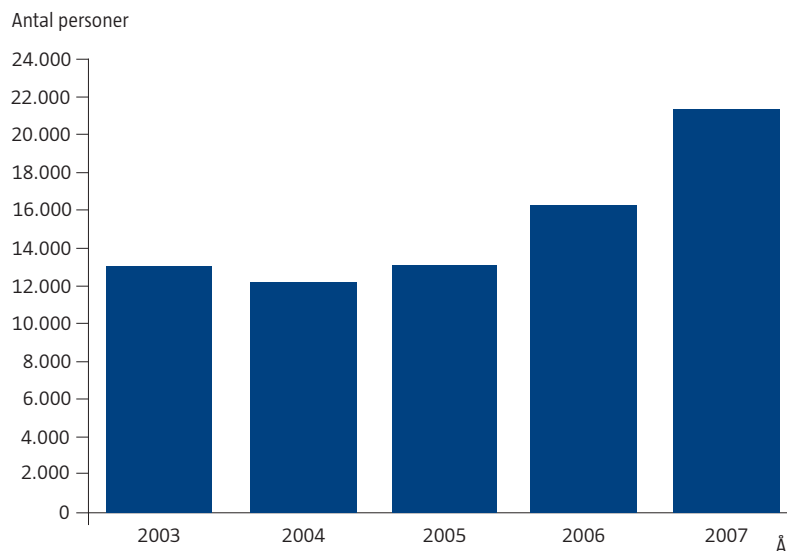
mum 25%, efter at rimonabant er taget af markedet, men det er steget, efter at orlistat i løbet maj 2009 blev lanceret som håndkøbspræparat i 60 mg dosis mod den receptpligtige på 120 mg.

Antallet af ansøgninger om enkelttilskud var faldende i perioden fra 2003 til 2005, men blev fordoblet fra 2005 til 2006 og steg igen med 160% fra 2006 til 2007 primært som følge af rimonabants introduktion på markedet august 2006. I 2007 fik ca. 75% af alle 2.433 ansøgere tilsagn om enkelttilskud. Halvdelen af disse 1.845 tilsagn blev givet til rimonabant. Man kan derfor beregne sig frem til, at alene ca. 5% ($900 \times 100\%/16.500$) af de patienter, der aktuelt er i behandling, har modtaget tilskud. Kriterierne for enkelttilskud kan findes på medicintilskud.dk. Heraf fremgår det, at enkelttilskud forudsætter et BMI > 27 kg/m² kombineret med livstruende følgesygdomme,



FIGUR 2

Antal personer i behandling med anoreksika/malabsorptiva.





FAKTABOKS

Ifølge WHO er adipositas en af dette århundrede største sundhedsudfordringer.

Bortset fra kirurgi er behandlingsresultaterne fortsat beskedne.

Den medicinske behandling bliver forsmødt af mange.

Der efterlyses officielle kliniske retningslinjer og en opdatering af kriterierne for enkelttilskud.

samt at der ikke har kunnet opnås eller opretholdes et vægttab på > 5% ved tre måneders forudgående nonmedikamentel behandling. Følgesygdomme for begge præparater er diabetes og tillige for orlistat hjerte-kar-sygdom.

Enkelttilskuddet er ikke tidsbegrænset for orlistat, mens det for sibutramin gælder, at tilskuddet officielt er begrænset til 12 måneder, men ofte bliver forlænget. Det er bemærkelsesværdigt, at tilskuddene til sibutramin og orlistat bevilliges bagud på basis af fire ugers dokumenteret vægttabseffekt.

Udover orlistat og sibutramin omfatter de medicinske præparater på det danske marked også amfepramonhydroklorid, hvortil der ikke kan søges enkelttilskud. Det kan ordineres som supplement til diætbehandling hos patienter med BMI > 30 kg/m², som ikke har responderet på et vægtreducerende program. Produktresuméet indeholder følgende informationer/instruktioner:

- der er kun vist korttidsvirkning på vægttab
- behandlingen bør forstås af læger med erfaring i behandling af fedme
- fedmebehandlingen skal være komplet og omfatte diæt, medicinske og psykoterapeutiske metoder
- behandlingsvarigheden er normalt 4-6 uger og bør ikke være længere end tre måneder, samt
- bør ikke anvendes til børn under 15 år.

Det fremgår endvidere, at længerevarende behandling med Regenon kan give toleransudvikling, afhængighed og i sjældnere tilfælde alvorlige psykiske lidelser hos patienter, der er disponeret for det.

Regenon har været registreret i Danmark siden 1960, er ikke listet i EASO's kliniske retningslinjer for brug af evidensbaserede lægemidler og dækker alligevel 25% af markedet for receptpligtige slankemidler i Danmark [3].

DISKUSSION

Selv om kriterierne for kirurgisk behandling af adipositas bliver lempet, vil antallet af patienter, der mod-

tager denne behandling, fortsat være stærkt begrænset som følge af omkostninger og knappe offentlige resurser. Den aktuelle medicinske behandling udgør en meget lille del af potentialet, hvilket kan skyldes en manglende officiel dansk behandlingsvejledning og manglende uniforme tilskudsregler samt uvidenhed om de faldende priser. I Sundhedsstyrelsen er der nedsat en arbejdsgruppe, som planlægger at kunne udsende en vejledning ultimo 2009. Mens vi venter, kunne Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) assistere med en specifikation af hvilke patientgrupper, der bør behandles med hvilket medicinske præparat og eventuelt en sammenligning af effekt og pris, specielt da orlistat som nævnt er markedsført som håndkøbspræparat.

KORRESPONDANCE: *Søren Toubro*, Reduce – en forskningsklinik, Universitetsparken 2, DK-4000 Roskilde. E-mail: st@reduce.dk

ANTAGET: 25. maj 2009

INTERESSEKONFLIKTER: *Arne V. Astrup* er investigator og konsulent for en række virksomheder, som enten har lægemidler til behandling af fedme på markedet (Abbott) eller under udvikling (Pfizer, Jahnsen Cilag, Novo, Neurosearch, Amylin, Merck, 7TM, Novartis).

Søren Toubro er investigator og konsulent for en række virksomheder, som enten har lægemidler til behandling af fedme på markedet (Abbott) eller under udvikling (Pfizer, Jahnsen-Cilag, MSD, Alizyme Inc).

LITTERATUR

1. WHO. European action plan for food and nutrition policy 2007-2012, Geneva, WHO, 2008.
2. Kondrup J, Astrup A. Fedme. I: Schaffalitzky de Muckadell OB, Haunsø S, Vilstrup H, red. Medicinsk kompendium 17. udg. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2009:2659-83.
3. Sigos C, Hainer V, Basdevant A et al. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obesity Facts* 2008;1:106-16.
4. Rucker D, Padwal R, Li SK. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9.
5. Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 2007;28:2830-1.
6. Christensen R, Kristensen P, Bartels E et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of the anti-obesity agent Rimonabant. *Lancet* 2007;370:1706-13.
7. Neovius N, Johansson K & Rössner S. Head-to-head studies evaluating efficacy of pharmacotherapy for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Rev* 2008;9:420-7.
8. Katarina Gesser. Brug af receptpligtige slankelægemidler 2003-2007. Lægemiddelstyrelsen. 2008. www.laegemiddelstyrelsen.dk/statistik/forbrugsanalyser/slankemidler/slankemidler_notat2.asp (14. juli 2009).