

versioner af ordinationen er tilpasset mediet og læsernes behov for detaljer.

Resultaterne viser, at observation af detaljer og handlinger i praksis kan afsløre vigtige indforståede rutiner, som ikke ekspliciteres af medarbejderne, fordi de anses for at være selvfølgeligheder.

KONKLUSION

Differentierede ordinationer og daglig sammenlignende kontrol af ordinationer er ikke en formel kontrol, men en indforstået praksis. Denne indbyggede kontrol er ikke erstattet, og der er ikke taget stilling til nye kontrolmekanismer, der sikrer korrekt ordination ved anvendelse af EMS.

Studiet viser, at dobbeltregistrering betyder, at læger i det daglige arbejde opdager og retter fejl i ordinationer, når de opdager divergens mellem to ordinationer, og at en socioteknisk tilgang kan »afsløre« oversete kvalitetsaspekter i forhold til anvendelse og integration af EMS i det daglige klinisk arbejde.

Resultaterne fra denne undersøgelse tyder på, at det måske er fornuftigt at bevare differentiering af ordinationer og dermed dobbeltregistrering, både fordi differentieringen sker af hensyn til modtageren, og fordi man ved sammenligningen fanger fejl, der sandsynligvis er uundgåelige i en hektisk hverdag.

Studiet sætter således den eksisterende antagelse om dobbeltregistrering i et nyt lys, da resultatet viser,

at dobbeltregistrering bruges til at opdage fejl i det daglige, og at forskellige interessenter har behov for differentiering af ordinations informationer. Resultaterne peger på nødvendigheden af yderligere forskning, hvor man kan vurdere og sammenligne fordele og ulemper ved dobbeltregistrering versus en-tydig registrering.

KORRESPONDANCE: Henriette Mabeck, Bøgehaven 4, 3500 Værløse.
E-mail: hm@dsi.dk

ANTAGET: 20. oktober 2010

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSE: Tak til Jørgen Schiøler Kristensen for tilladelse til at gennemføre studiet og til Christian Nøhr og Jes Søgaard for opmuntring og kritiske kommentarer undervejs.

LITTERATUR

- Nielsen HK, Larsen ML, Ratchke J et al. Enstrenget medicin håndtering. *Ugeskr Læger* 2004;166:2800-3.
- Lisby M, Nielsen LP, Mainz J. Errors in the medication process: frequency, type, and potential clinical consequences. *Int J Qual Health Care* 2005;17: 15-22.
- Sundhedsstyrelsen. Temarapport 2005: Medicinering. København: Sundhedsstyrelsen, 2005.
- Århus Amt. Elektronisk patientjournal i Århus Amt - rapport fra epj-projektgruppen februar 1999 »den blå rapport«. www.aaa.dk/aaa/epjrap99.pdf (1999).
- Nøhr C. Sociotekniske studier kan skaffe indsigt i komplekse arbejdsgange. *Ugeskr Læger* 2010;172: 787-90.
- Suchman L. Supporting articulation work. I: Kling R (red). *Computerization and controversy - value conflicts and social choices*. 2. udg. San Diego: Academic Press, 1996:407-25.
- Nardi B, O'Day VL. *Information ecologies: Using technology with heart*. Cambridge Massachusetts: MIT Press, 1999.
- Strauss A, Corbin J. *Basics of qualitative research: Techniques and procedures for developing grounded theory*. 2. udg. Thousand Oaks, California: Sage Publications, 1998.
- Suchman L. Making work visible. *Communications of the Acm* 1995;38: 56-64.
- Berg M, Goorman E. The contextual nature of medical information. *Int J Med Inform* 1999;56: 51-60.

Langtidseffekt af vægtreducerende behandling hos patienter med hypertension – en gennemgang af et Cochrane-review

Sten Madsbad

EVIDENSBASERET MEDICIN

Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital

RESUME

I otte studier, der opfyldte inklusionskriterierne i det aktuelle Cochrane-review, blev effekten af orlistat eller sibutramin versus placebo undersøgt på mortalitet, kardiovaskulær morbiditet og bivirkninger hos overvægtige personer med hypertension. Ingen studier med rimonabant opfyldte inklusionskriterierne. De patienter, der blev randomiseret til orlistat eller sibutramin, tabte mere i vægt end patienterne i placebo-grupperne. Orlistat reducerede systolisk og diastolisk blodtryk mere, end placebo gjorde, mens blodtrykket steg under behandling med sibutramin. Studierne var for små og af for kort varighed til, at effekten på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet kunne vurderes.

Overvægt er ofte associeret med kardiovaskulære risikofaktorer såsom dyslipidæmi, hypertension og type 2-diabetes. Første trin i behandlingen af kardiovaskulære risikofaktorer hos overvægtige er forsøg på livsstilsændringer i form af motion og kostomlægning med henblik på vægttab. Resultaterne er ofte dårlige, og farmakologisk behandling med vægtreducerende medicin kan være nødvendig hos udvalgte patientgrupper. Effekten af vægtreducerende medicin er moderat i form af få kilos vægttab sammenlignet med vægttabet ved placebobehandling, og der findes i øjeblikket ingen klinisk kontrollerede studier, hvori man kan påvise, at livsstilsbehandling eller behandling med

vægtreducerende medicin reducerer mortaliteten [1, 2]. Derfor benyttes i studierne intermediære slutmål som f.eks. reduktion i blodtryk for at vise en gunstig effekt på hjerte-kar-sygdom. I klinisk kontrollerede studier har man vist, at blodtryksreduktion reducerer kardiovaskulær morbiditet og mortalitet [3].

I det aktuelle Cochrane-review blev effekten af lægemidlerne orlistat, sibutramin og rimonabant på vægten, blodtrykket, den kardiovaskulære morbiditet, mortaliteten og bivirkningerne hos personer med erkendt hypertension vurderet [4]. Rimonabant blev suspenderet fra markedet i 2008, fordi den risiko, for at udvikle depression, som indtag medførte, fandtes uacceptabel høj. I 2010 besluttede European Medical Agency (EMA) at suspendere sibutramin, efter at resultater fra the Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial (SCOUT) viste en øget risiko for kardiovaskulære hændelser [5]. SCOUT-studiet er et slutmålsstudie, som EMA havde forlangt gennemført for at belyse sikkerheden ved brug af sibutramin [5].

Orlistat hæmmer aktiviteten af lipasen i tarmen, og derved nedsættes absorptionen af fedt med omkring 30% [6]. Sibutramin er en centraltvirkende monoamingenoptagelseshæmmer, der øger energiomsætningen og reducerer appetitten, mens rimonabant er en endocannabinoid receptorantagonist, der reducerer appetitten, samtidig med at den har en gunstig effekt på det intermediære stofskifte [6]. I publicerede metaanalyser har man påvist, at orlistat og rimonabant reducerer vægten og blodtrykket, mens sibutramin reducerer vægten, men ikke med sikkerhed reducerer blodtrykket [1, 2, 6]. I ingen af metaanalyserne har man dog belyst, om mortalitet eller kardiovaskulære slutmål blev reduceret under farmakologisk vægtregulering hos overvægtige med erkendt hypertension [1, 2, 6].

METODE

Randomiserede, placebokontrollerede studier af mindst 24 ugers varighed kunne inkluderes i Cochrane-analysen [4]. Patienterne skulle have et systolisk blodtryk på over 140 mmHg og/eller et diastolisk blodtryk på over 90 mmHg. De primære slutmål var total mortalitet, kardiovaskulær mortalitet og bivirkninger [4]. Sekundære slutmål var ændring i systolisk og diastolisk blodtryk og vægt [4]. Efter screening fandtes i alt 58 artikler, hvoraf 11 publikationer omfattende otte studier (orlistat n = 4 (seks publikationer), sibutramin n = 4 (fem publikationer) og rimonabant n = 0) opfyldte inklusionskravene [4]. Således fandt man ikke, at nogen af de studier, der var gennemført med rimonabant, opfyldte kriterierne for at kunne inkluderes i metaanalysen [4]. Dette er interessant, da netop studierne med rimonabant var



Specielt abdominal fedme er associeret med en øget risiko for hypertension, dyslipidæmi, type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom.

designet med henblik på at vise, at rimonabant kunne forbedre de kardiovaskulære risikofaktorer ud over, hvad der kunne forventes ud fra vægttabet per se.

ORLISTAT VERSUS PLACEBO

Orlistat versus placebo omfattede fire studier med 3.132 overvægtige personer, der havde hypertension og blev behandlet fra seks til 48 måneder med orlistat eller placebo. I tre af de fire studier blev der rapporteret om morbiditet. I to studier var der ingen døde, og i et studie var der tre døde i orlistatgruppen mod ingen døde i placebogruppen. I to studier rapporterede man, at fem versus fire personer havde haft en kardiovaskulær hændelse. I et studie fandt man, at gruppen af personer med lav uddrivningsfraktion (< 40%) fik en signifikant forbedring i uddrivningsfraktionen sammenlignet med placebogruppen. Systolisk (-2,5 mmHg) og diastolisk (-1,9 mmHg) blodtryk faldt signifikant mere i orlistatgruppen end i placebogruppen. Vægten blev reduceret med i gennemsnit 3,7 kg mere i orlistatgruppen end i placebogruppen. Bivirkningerne var de velkendte af gastro-intestinal karakter.

SIBUTRAMIN VERSUS PLACEBO

Fire studier med 619 hypertensive patienter og med en varighed fra seks til 12 måneder opfyldte kriterierne. I ingen af studierne rapporterede man om mortalitet eller kardiovaskulær morbiditet. I et af studierne udgik flere af deltagerne i sibutramingruppen på grund af for højt blodtryk. I to af studierne faldt blodtrykket hos deltagerne i sibutramingruppen. Faldet i blodtryk var ikke statistisk signifikant forskelligt fra det, der blev observeret i placebogruppen. I tre af studierne steg blodtrykket i sibutramingruppen, og i et af studierne var stigningen signifikant højere end i placebogruppen. I to af studierne rapporterede man, at stigningen i diastolisk blodtryk var signifikant højere i sibutramingruppen (3,2 mmHg). I to andre studier var forskellen mellem placebo- og sibutramin-gruppen ikke signifikant. Behandling med sibutramin reducerede vægten med i gennemsnit 3,7 kg i de



ABSTRACT

Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients

Siebenhofer A, Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Stich AK, Matyas E, Pignitter N, Siering U

Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3, 2009 (Status in this issue: New)
Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
DOI: 10.1002/14651858.CD007654.pub2.

This version first published online: 8 July 2009 in Issue 3, 2009. Last assessed as up-to-date: 5 May 2009. (Help document – Dates and Statuses explained).

This record should be cited as: Siebenhofer A, Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Stich AK, Matyas E, Pignitter N, Siering U. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3.* Art. No.: CD007654. DOI: 10.1002/14651858.CD007654.pub2.

BACKGROUND

All major guidelines for antihypertensive therapy recommend weight loss; anti-obesity drugs might be a helpful option.

OBJECTIVES

Primary objectives:

To assess the long-term effects of pharmacologically induced reduction in body weight with orlistat, sibutramine or rimonabant on:

- all cause mortality
- cardiovascular morbidity
- adverse events.

Secondary objectives:

- changes in systolic and/or diastolic blood pressure
- body weight reduction.

SEARCH STRATEGY

Studies were obtained from computerised searches of Ovid MEDLINE, EMBASE, CENTRAL and from hand searches in reference lists and systematic reviews.

SELECTION CRITERIA

Randomized controlled trials in adult hypertensive patients with a study duration of at least 24 weeks comparing pharmacologic interventions (orlistat, sibutramine, rimonabant) for weight loss with placebo.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two authors independently assessed risk of bias and extracted data. Studies were pooled using fixed-effect meta-analysis in the absence of significant heterogeneity between studies ($p > 0.1$). Otherwise, we used the random effects method and investigated the cause of heterogeneity.

MAIN RESULTS

Eight studies comparing orlistat or sibutramine to placebo fulfilled our inclusion criteria. No relevant studies investigating rimonabant for weight loss were identified. No study included mortality and cardiovascular morbidity as a pre-defined outcome. Incidence of gastrointestinal side effects was consistently higher in orlistat treated vs. placebo treated patients. Most frequent side effects with sibutramine were dry mouth, constipation and headache. Patients assigned to weight loss diets, orlistat or sibutramine reduced their body weight more effectively than patients in the usual care/placebo groups. Blood pressure reduction in patients treated with orlistat was for systolic blood pressure: weighted mean difference (WMD): -2.5 mm Hg; 95% CI, -4.0 to -0.9 mm Hg and for diastolic blood pressure (DBP): WMD -1.9 mm Hg; 95% CI, -3.0 to -0.9 mm Hg. Meta-analysis showed DBP increase under therapy with sibutramine: WMD $+3.2$ mm Hg; 95%CI $+1.4$ to $+4.9$ mm Hg.

AUTHORS' CONCLUSIONS

In patients with elevated blood pressure, orlistat and sibutramine reduced body weight to a similar degree. In the same trials, orlistat reduced blood pressure and sibutramine increased blood pressure. No trials investigating rimonabant in people with elevated blood pressure could be included. Long-term trials assessing the effect of orlistat, sibutramine and rimonabant on mortality and morbidity are needed.

fire studier. Bivirkninger var hyppigere i gruppen behandlet med sibutramin, specielt hovedpine, tørhed i munden og artralgi.

DISKUSSION

I Cochrane-analysen var man således ikke i stand til at besvare spørgsmålet om, hvorvidt behandling med vægtreducerende lægemidler kan reducere mortalitet eller morbiditet af kardiovaskulær sygdom. Studierne var, bortset fra Xendosstudiet (fire år), hvori man undersøgte effekten af orlistat, af kort varighed. Ingen af studierne, hvor der blev benyttet rimonabant, fandtes at opfylde kriterierne for inklusion i analysen. Studierne manglede en specifik analyse af hypertensive patienter. De fire studier, der omfattede orlistat, viste, at præparatet kunne reducere vægten og sænke blodtrykket statistisk signifikant. Bivirkninger var de velkendte, der skyldes den nedsatte absorption af fedt, nemlig fedtede afføringer. Sibutramin kunne også reducere vægten, men blodtrykket steg signifi-

kant i flere af studierne. Denne konklusion underbygges også af en *head-to-head*-sammenligning mellem orlistat og sibutramin. På trods af samme gennemsnitlige vægttab på 8,4 kg var der ingen effekt på blodtrykket af sibutramin, mens det systoliske og diastoliske blodtryk faldt i gennemsnit $-4,0$ og $-3,0$ mmHg i orlistatgruppen. På grund af diskussionen om effekten af sibutramin på blodtrykket, forlangte EMA for nogle år siden et større og længerevarende studie gennemført med sibutramin versus placebo [5]. I studiet, der inkluderede 10.744 overvægtige personer påviste man, at hos personer med erkendt hjerte-kar-sygdom medførte sibutraminbehandling en øget risiko for nonfatal myokardieinfarkt og apoplexia cerebri, men var uden effekt på kardiovaskulær mortalitet og total mortalitet [5]. Blodtrykket blev reduceret i begge grupper, men mere i placebo-gruppen end i sibutramingruppen (gennemsnitsforskelle 1,2-1,4 mmHg) [5].

Læren af Cochrane-analysen er, at studierne er

for korte, for små og for det meste inkluderer raske personer. Der er ikke fundet nogen reduktion af en farmakologisk vægtregulerende behandling på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet. I fremtiden bør det være et krav, at et slankemiddel kun kan godkendes, hvis der gennemføres et studie med en varighed på flere år og med en statistisk styrke, der gør det muligt at opnå robuste data om mortalitet, kardiovaskulær morbiditet og bivirkninger.

Behandlingen af overvægtige personer med hypertension er fortsat livsstilsændringer i form af rygeophør, forsøg på vægttab og øget motion. Det er svært at tabe i vægt, så hos mange personer vil en kvalitativ ændring af kosten derfor være lettere at gennemføre. Det er af interesse, at *dietary approach to stop hypertension* (DASH)-kosten, der er fedtfattig, men indeholder rigelige mængder af frugt og grønsager, har en signifikant blodsænkende effekt [7]. Endvidere kan restriktion af salt hos hypertensive personer have en gunstig effekt på blodtrykket [8]. Den overvægtige patient med hypertension vil ofte også have dyslipidæmi, hvorfor det er vigtigt at måle lipiderne sammen med et fasteblodglukose, således at patienten kan risikostratificeres, og en eventuel rationel farmakologisk behandling kan initieres på et så objektivt

grundlag som muligt. Den overvægtige person med hypertension som eneste risikofaktor skal påbegynde farmakologisk behandling af hypertensionen efter de almindelige retningslinjer, samtidig med at livsstilsbehandling initieres. Den farmakologiske behandling bør således initieres inden en eventuel effekt af livsstilsbehandling.

KORRESPONDANCE: Sten Madsbad, Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, 2650 Hvidovre. E-mail: sten.madsbad@hvh.regionh.dk

ANTAGET: 15. november 2010

FØRST PÅ NETTET: 24. januar 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Horvath K, Jeitler K, Siering U et al. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008;168:571-80.
2. Rucker D, Padwal R, Li SK et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9.
3. Ibsen H. Antihypertensive treatment and risk of cardiovascular complications: is the cure worse than the disease? *J Hypertens* 2009;27:221-3.
4. Siebenhofer A, Horvath K, Jeitler K et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3): CD007654.
5. James WP, Caterson ID, Coutinho W et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17.
6. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007;369:71-7.
7. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
8. Obarzanek E, Proschan MA, Vollmer WM et al. Individual blood pressure responses to changes in salt intake: results from the DASH-Sodium trial. *Hypertension* 2003;42:459-67.

⁸²Rubidium-PET kan blive den nye myokardieskintigrafi

Philip Hasbak & Andreas Kjær

RESUME

Nuklearkardiologien har siden 1970'erne hovedsageligt været baseret på gammakamera teknologi. Mens gammakameraerne har gennemgået en rivende udvikling, har antallet af perfusionstracere været få. Sideløbende er hjertepositronemissionstomografi (hjerte-PET) kun blevet udført på centre med adgang til cyclotron med kortlivede isotoper og på et meget begrænset antal patienter. Antallet af PET-skannere er steget markant i Danmark og med introduktion af generatorproduceret ⁸²Rubidium (⁸²Rb) kan hjerte-PET med ⁸²Rb blive en mulig afløser for den traditionelle myokardieskintigrafi.

I midt-1970'erne tog nuklearkardiologien fart med opdagelsen af den radioaktive kaliumanalog thallium-201 (²⁰¹Tl). Fordelingen af traceren under be-

lastning og i hvile vistest at kunne give objektiv information om myokardiets perfusion noninvasivt med et gamma-kamera [1]. ²⁰¹Tl er på trods af nogle gode biologiske egenskaber ikke optimal til klinisk billeddannelse; og med introduktionen af de ^{99m}Technetium (Tc)-mærkede perfusionstracere (^{99m}Tc-sestamibi og ^{99m}Tc-tetrofosmin) i begyndelsen af 1990'erne havde man brugbare alternativer. Disse tracere havde bedre fysiske egenskaber end ²⁰¹Tl. ^{99m}Tc's fotopeak på 140 keV er optimal energi for gammakameradetektion, og halveringstiden på seks timer muliggjorde administration af en højere aktivitetsmængde, end det var muligt med mere langlivet ²⁰¹Tl. Dette resulterede i bedre tællestatistik og billedkvalitet med bedre signal-støj-forhold. Kombinationen af forbedrede tracere og fremskridt i gamma-

OVERSIGTSARTIKEL

Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET, Rigshospitalet