

Medicinsk behandling af fedme

Jens Meldgaard Bruun

STATUSARTIKEL

Medicinsk Afdeling M,
Regionshospitalet
Randers

Ugeskr Læger
2016;178:V06160406

Svær overvægt (fedme/adipositas) er en kronisk tilstand, hvor mængden af fedt i kroppen er forøget i en sådan grad, at det ofte har negative konsekvenser for helbredet. Graden af overvægt angives ud fra en persons kropsmasseindeks (*body mass index* (BMI)) og beregnes som forholdet mellem personens vægt og højde og opgøres i kg/m². Ifølge WHO defineres svær overvægt som et BMI ≥ 30 kg/m² [1]. Forekomsten af svær overvægt er steget ganske betydeligt i de seneste 50-60 år, og p.t. er ca. 14% af den voksne danske befolkning svært overvægtige med et BMI ≥ 30 kg/m² [2].

BAGGRUND FOR UDVIKLING AF SVÆR OVERVÆGT

Udviklingen af svær overvægt sker på grund af en ubalance mellem energiindtag og energiforbrug, hvor energiindtaget igennem flere år overstiger energiforbruget, hvilket medfører, at den overskydende energi oplagres som fedt i kroppens fedtdepoter. Forholdet mellem energiindtaget (appetitten) og energiforbruget er reguleret af et komplekst samspil mellem talrige faktorer, hvor kost og fysisk aktivitet interagerer med bl.a. neuroendokrine, metaboliske, psykologiske (bl.a. stress) og genetiske faktorer [3]. Det er derfor yderst vanskeligt at adskille og kvantificere de enkelte faktors betydning for udviklingen af svær overvægt.

KOMPLIKATIONER I FORBINDELSE MED SVÆR OVERVÆGT

Personer med svær overvægt er i øget risiko for at få følgesygdomme som type 2-diabetes, nonalkoholisk fedtlever, hjerte-kar-sygdom (inkl. hypertension), me-

tabolisk syndrom, visse cancersygdomme, søvnapnø, arthritis urica, osteoartrose, polycystisk ovariesyndrom samt hudgener og har ud over denne øgede morbiditet også en øget mortalitet [4, 5]. Forbedret behandling af komplikationerne i forbindelse med svær overvægt har reduceret mortaliteten over de seneste 30-40 år. Mortaliteten er dog fortsat ca. dobbelt så stor hos personer med meget svær overvægt, BMI > 40 kg/m², som hos normalvægtige personer, hvilket betyder, at den gennemsnitlige livslængde hos denne gruppe (BMI > 40 kg/m²) er reduceret med 8-10 år [6]. Morbiditet og mortalitet ved svær overvægt er specielt associeret til en abdominal fedtfordeling i modsætning til en gluteal (femoral/gynoid) fedtfordeling [7, 8]. Den abdominale fedtfordeling kan estimeres ved at måle taljeomfang eller talje-hofte-ratio. Europæere har ved et taljeomfang > 80 cm for kvinder og > 94 cm for mænd en øget risiko for at få følgesygdomme, og ved et taljeomfang > 88 cm for kvinder og > 102 cm for mænd er risikoen markant forøget.

MEDIKAMENTEL BEHANDLING AF SVÆR OVERVÆGT

Medikamentel behandling af overvægt/svær overvægt skal altid iværksættes som et supplement til livsstilsændringer som hypokalorisk diæt og fysisk aktivitet og kan overvejes, hvis der efter ca. seks måneder med livsstilsændringer alene ikke er opnået et tilfredsstillende og medicinsk betydende vægttab på mindst 5% af udgangsvægten [9, 10]. Indikationerne for at overveje medicamentel behandling er: 1) BMI > 30 kg/m² eller 2) BMI > 27 kg/m² og taljeomfang > 80 cm for kvinder og > 94 cm for mænd samt én eller flere af de følgesygdomme, som forbedres efter et vægttab, f.eks. type 2-diabetes, nonalkoholisk fedtlever, hypertension, metabolisk syndrom og søvnapnø. Målet med den kombinerede vægttabsbehandling (livsstilsændring + medicamentel behandling) er at opnå et vægttab, som er $> 5\%$ af udgangsvægten og kan vedligeholdes i mere end et år, da vægttab af den størrelse er påvist både at reducere risikoen for at få overvægtsrelaterede følgesygdomme og bedre de følgesygdomme, som allerede er opstået [11]. Kirurgisk induceret vægttab på ca. 30% vedligeholdet $> 10-20$ år er påvist at reducere den overvægtsrelaterede mortalitet [12, 13]. Der er derimod stadig usikkerhed om effekten på mortaliteten af et livsstilsinduceret vægttab. I en nyligt publiceret meta-analyse med en gennemsnitlig opfølgningstid på 27

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Svær overvægt er en kronisk tilstand, hvor medicamentel behandling, som supplement til livsstilsændringer (hypokalorisk diæt og fysisk aktivitet) bør overvejes hos personer med *body mass index* (BMI) > 30 kg/m² eller BMI > 27 kg/m² (taljeomfang > 80 cm for kvinder og > 94 cm for mænd) og følgesygdomme som f.eks. type 2-diabetes.
- ▶ Medikamentel behandling, som giver et vægttab $\sim 5\%$, er påvist at medføre en betydende reduktion i bl.a. blodtryk og glykeret hæmoglobin-niveau hos personer med type 2-diabetes samt reducere risikoen for at få type 2-diabetes.
- ▶ Til medicamentel behandling anbefales orlistat eller liraglutid, og valg af behandling bør foretages i samråd med patienten, hvor såvel kliniske forhold, bivirkninger, kontraindikationer og økonomi må tages i betragtning. Opnås der ikke et vægttab på mindst 5% (4-5 kg) efter 12 uger, bør den medicamentelle behandling seponeres.

måneder fandt man 15% reduktion i mortaliteten hos personer med svær overvægt [14]. I modsætning hertil fandt man i Look AHEAD-studiet ingen effekt på mortaliteten på trods af et vægttab, der var på 5-10% af udgangsvægten og blev vedligeholdt i ca. ti år [15].

Der foreligger efterhånden solid dokumentation for, at en behandling af svær overvægt i form af kombinationen medikamentel behandling og livsstilsændringer reducerer risikoen for at få type 2-diabetes og forstyrrelser i det metaboliske syndrom, selv ved vægttab ned til 3-5 kg, hvis vægttabet er vedligeholdt i op til 3-4 år [16, 17]. Det bør dog bemærkes, at hvis der ikke er opnået et vægttab på mindst 5% af udgangsvægten (sv.t. 4-5 kg) efter 12 uger, hvor personen har fået medikamentel behandling i fuld dosis, bør den medikamentelle behandling seponeres.

I Danmark er der p.t. registreret tre præparater til medikamentel behandling af overvægt/svær overvægt, jf. ovenstående kriterier. Den medikamentelle behandling kan opdeles i anoreksika, der er karakteriseret ved, at de nedsætter appetitten, og malabsorptiva, der er karakteriseret ved, at de nedsætter optagelsen af et næringsstof, f.eks. fedt, fra tarmen.

ANOREKSIKA TIL BEHANDLING AF SVÆR OVERVÆGT

Liraglutid er et anoreksikum, som i 2015 blev godkendt til behandling af overvægt/svær overvægt. Liraglutid tages som én daglig subkutan injektion, og dosis titreres i begyndelsesfasen op til finalt 3 mg. Liraglutid tilhører gruppen af glukagonlignende peptid 1-analoger, og stoffets appetithæmmende effekter menes at være en kombination af nedsat ventrikeltømning og stimulation/aktivering af mæthedstimulerende neuroner på hypothalamisk niveau [18, 19]. Behandling med liraglutid (3 mg) hos personer, der havde et BMI på 30-40 kg/m² og ikke diabetes, er påvist efter et år at give et vægttab, der var ca. 6 kg større end vægttabet hos personer, der fik placebo, og efter to år et vægttab, der var ca. 3 kg større end vægttabet hos en gruppe, der blev behandlet med orlistat (120 mg × 3 dagl.) [20]. Efter to år, var der ud over det større vægttab også en reduktion i det systoliske blodtryk (ca. 3 mmHg) og en stigning i pulsfrekvensen (ca. 3 slag/min) i liraglutidgruppen sammenlignet med orlistatgruppen [20]. I 2015 blev et 56-ugersstudie med godt 3.700 deltagere publiceret. I studiet var deltagernes gennemsnitlige BMI 38 kg/m², og ca. 60% af dem havde prædiabetes (defineret ud fra American Diabetes Association-kriterierne fra 2010 [21]). Behandling med liraglutid (3 mg) medførte et ca. 5,5 kg (ca. 5%) større vægttab end placebo, og signifikant færre af de liraglutidbehandlede personer med prædiabetes end dem, der fik placebo og havde prædiabetes, konverterede til type 2-diabetes i løbet af de 56 uger [17]. Liraglutid (3 mg) er hos personer med type 2-diabetes og svær overvægt (gennemsnitligt BMI 37



Medicinsk behandling af svær overvægt.

kg/m²) påvist at give et ca. 4 kg (ca. 4%) større vægttab end placebo efter 56 ugers behandling. I den liraglutid-behandlede gruppe var der desuden en bedring i den glykæmiske regulering, inklusive en reduktion i niveauet af glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) på 1%, og en reduktion i det systoliske blodtryk på ca. 2 mmHg sammenlignet med placebogruppen [22]. I alle vægttabstudierne har flere i liraglutidgrupperne opnået et vægttab > 5% og > 10% af udgangsvægten end i både placebo- og orlistatgrupperne [17, 20, 22]. Bivirkningerne af behandlingen med liraglutid er hyppigst gastrointestinale: kvalme, opkastninger, obstipation og diarré. Disse forekommer hos 20-40% af de liraglutid-behandlede og hos < 15% af de placebobehandlede. I nogle studier har behandling med liraglutid været associeret med flere tilfælde af pancreatitis acuta (0,2% af de liraglutidbehandlede mod 0% i placebogruppen [17]), men dette har ikke kunnet genfindes i andre studier [22]. Der har desuden været rejst mistanke om, at behandling med liraglutid øgede risikoen for pancreascancer, men man har ikke kunnet dokumentere og verificere dette i studier [23].

Det andet anoreksikum, som er godkendt til behandling af overvægt/svær overvægt er amfepramon. Amfepramons vægtreducerende virkning skyldes mæthedstimulerende effekter i centralnervesystemet, formentlig en stimulation af det sympatiske nervesystem. Der findes kun få og små (< 50 deltagere) randomiserede studier af amfepramons effekt på vægttab. Et af de længste af disse er af seks måneders varighed, hvor behandling med amfepramon hos personer, der havde et BMI på 30-45 kg/m² og ikke diabetes, resulterede i et vægttab, der var ca. 6 kg større end vægttabet ved placebo [24]. Fraset et lavere triglyceridniveau i den amfepramonbehandlede gruppe var der ingen forskelle i de metaboliske parametre mellem amfepramon- og place-

bogruppen efter seks måneder [24]. Bivirkningerne af behandlingen med amfepramon er hyppigst relateret til stoffets centralstimulerende effekter, og signifikant flere i den amfepramonbehandlede gruppe end i placebo-gruppen oplevede således mundtørhed og søvnløshed [24]. Sundhedsmyndighederne i Danmark fraråder brugen af amfepramon på grund af den svage dokumentation for effekten af behandlingen og bivirkningsprofilen [25].

MALABSORPTIVA TIL BEHANDLING AF SVÆR OVERVÆGT

Orlistat er et malabsorptivum og findes både som et receptpligtigt lægemiddel og som et håndkøbspræparat. Orlistat virker ved at begrænse fedtoptagelsen i tarmen ved at binde sig til og delvis hæmme mave-tarm-kanalens lipaser, hvorved fedtoptagelsen dosisafhængigt reduceres med op til 30% ved en dosering på 120 mg tre gange dagligt. Behandling med orlistat (120 mg \times 3 dagl.) hos personer, der havde et BMI på 30-45 kg/m² og ikke diabetes, er påvist efter et år at give et vægttab, der var ca. 3 kg større end vægttabet ved placebo [26]. Derudover var der også en større forbedring i lipidprofilen og en større reduktion i insulinniveauerne i den orlistatbehandlede gruppe end i placebo-gruppen [26]. I et studie med ca. 3.000 deltagere med et gennemsnitligt BMI på 37 kg/m², hvor 21% havde nedsat glukosetolerans (fastebloodglukoseniveau < 6,7 mmol/l eller en to-timersværdi efter en peroral glukosebelastning på 6,7-10,0 mmol/l), gav fire års behandling med orlistat (120 mg \times 3 dagl.) et ca. 3 kg større vægttab end placebo [16]. På trods af det relativt beskedne vægttab var der i den orlistatbehandlede gruppe ca. 37% større risikoreduktion end i placebo-gruppen for at få type 2-diabetes i løbet af de fire år [16]. Effekten af behandling med orlistat (a 60 mg), som kan købes i håndkøb, er mindre og svarer til et vægttab på ca. 2 kg efter et års behandling, og der er i denne dosering ikke samme dokumentation for eventuelle helbredsmæssige effekter. Bivirkningerne af behandlingen med orlistat er overvejende gastrointestinale og skyldes orlistats virkningsmekanisme med øget udskillelse af fedtstoffer i afføringen, hvilket kan medføre øget flatulens, mavesmerter, oppustethed og fedtede afføringer. Der er rapporteret om øget forekomst af nyrefunktionspåvirkning under behandling med orlistat (120 mg \times 3 dagl.), men den mulige årsagsammenhæng er endnu ikke klarlagt [27]. Det er desuden påvist, at optagelsen af de fedtopløselige vitaminer (A, D, E og K) kan være nedsat under behandling med orlistat [16], og det anbefales derfor, at behandlingen suppleres med et almindeligt vitamintilskud.

ANBEFALINGER OG NYE PRÆPARATER TIL BEHANDLING AF SVÆR OVERVÆGT

På grund af det store antal personer med svær over-

vægt og overvægt med relaterede sygdomme (f.eks. type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom) investeres der store summer i forskningen i lægemidler, som retter sig mod disse grupper. Ud over liraglutid og orlistat har Food and Drug Administration i USA godkendt følgende tre præparater til behandling af personer med svær overvægt eller overvægt med relaterede følgesygdomme: Kombinationen phentermin og topiramid og kombinationen naltrexon og bupropion [24]. Det sidste præparat, naltrexon og bupropion, er i marts 2015 også blevet godkendt af European Medicines Agency [28]. Studierne bag disse nyere præparater er velgennemførte og placebokontrollerede, med 1.000-5.000 deltagere samt af 1-4 års varighed, og de gennemsnitlige vægttab var 4-8 kg [28].

I forhold til valg af præparat foreligger der solid dokumentation for langtidseffekterne af den medikamentelle behandling med både liraglutid og orlistat. Liraglutid er påvist at give større vægttab end orlistat, men det skal tages som en daglig subkutan injektion, hvor orlistat doseres som tabletter. Det endelige valg må foretages i samråd med patienten, hvor såvel kliniske forhold, bivirkninger, kontraindikationer og økonomi må tages med i overvejelserne. Amfepramon kan generelt ikke anbefales, da der mangler både langtidsstudier og dokumentation for effekter på de overvægtsrelaterede følgesygdomme.

SUMMARY

Jens Meldgaard Bruun:

Pharmacotherapy for obesity

Ugeskr Læger 2016;178:V06160406

Obesity is a chronic condition, which is why pharmacotherapy can be considered, if lifestyle modification (hypocaloric diet/exercise) does not result in a weight loss of at least 5%. Pharmacotherapy is indicated, if an individual has a BMI $>$ 30 kg/m² or a BMI $>$ 27 kg/m² and concomitant disease (e.g. Type 2 diabetes), and can be liraglutide (3 mg) or orlistat (120 mg/60 mg). Choice of treatment must be based on patient preferences and clinical situation, side effects, contraindications and financial considerations. Weight loss of $<$ 5% (about 4-5 kg) after 12 weeks should lead to cessation of the treatment.

KORRESPONDANCE: Jens Meldgaard Bruun. E-mail: jensbruu@rm.dk

ANTAGET: 20. september 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
2. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed-og-livsstil/overvaegt> (15. sept 2016).
3. Berthoud HR, Lenard NR, Shin AC. Food reward, hyperphagia, and obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300:R1266-R1277.
4. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF et al. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007;298:2028-37.
5. Flegal KM, Kit BK, Orpana H et al. Association of all-cause mortality

- with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71-82.
6. Finkelstein EA, Brown DS, Wraga LA et al. Individual and aggregate years-of-life-lost associated with overweight and obesity. *Obesity* (Silver Spring) 2010;18:333-9.
 7. Seidell JC. Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all-cause mortality, cancer and sleep apnea. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:35-41.
 8. Cameron AJ, Magliano DJ, Söderberg S. A systematic review of the impact of including both waist and hip circumference in risk models for cardiovascular diseases, diabetes and mortality. *Obes Rev* 2013;14:86-94.
 9. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005;353:2111-20.
 10. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med* 2011;365:1969-79.
 11. Rueda-Clausen CF, Ogunleye AA, Sharma AM. Health benefits of long-term weight-loss maintenance. *Annu Rev Nutr* 2015;35:475-516.
 12. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
 13. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA* 2015;313:62-70.
 14. Kritchevsky SB, Beavers KM, Miller ME et al. Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2015;10:e0121993.
 15. Wing RR, Bolin P, Brancati FL et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
 16. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
 17. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
 18. Flint A, Raben A, Astrup A et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998;101:515-20.
 19. van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol* 2014;221:T1-T16.
 20. Astrup A, Carraro R, Finer N et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:843-54.
 21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(suppl 1):S64-S71.
 22. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:687-99.
 23. Chalmer T, Almdal TP, Vilsbøll T et al. Adverse drug reactions associated with the use of liraglutide in patients with type 2 diabetes – focus on pancreatitis and pancreas cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:171-80.
 24. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:857-65.
 25. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/overvaegt/overvaegt/> (15. sept 2016).
 26. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-42.
 27. Weir MA, Beyea MM, Gomes T et al. Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients. *Arch Intern Med* 2011;171:703-4.
 28. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1021-32.