

Bantningsläkemedel tycks inte göra någon nytta

Vårdcentraler skriver ut preparaten på lösa boliner, visar journalstudie



TOMAS FORSLUND, ST-läkare, Gröndals vårdcentral, Stockholm tomas.forslund@sll.se
BJÖRN WETTERMARK, apotekare, med dr, Läkemedelscentrum, Stockholms läns landsting
PAULINE RAASCHOU, biträdande överläkare
PAUL HJEMDAHL, professor, överläkare; de båda sistnämnda

klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
INGVAR KRAKAU, universitetslektor, allmänläkare, Centrum för allmänmedicin (CeFAM), Karolinska institutet/Stockholms läns landsting; samtliga verkamma i Stockholms läns landstings specialläkemedelsprojekt

I Sverige återstår två registrerade bantningsläkemedel sedan rimonabant (Acomplia) drogs in från den europeiska marknaden i oktober 2008, efter knappt 2 år på marknaden [1]. Stor marknadsföring har satsats på bantningsmedel, och fler är under utveckling [2, 3].

Marknadsföringen av bantningsläkemedel föranledde oro för både felaktig användning och skenande läkemedelskostnader. I Stockholms läns landsting valde man därför att fokusera på införandet av rimonabant inom ramen för specialläkemedelsprojektet. Under perioden november 2006 till juni 2007 förskrevs bantningsläkemedel för cirka 5 miljoner kronor per månad i Stockholms läns landsting. Vårdcentralerna stod för ungefär hälften av förskrivningen [4]. Den totala kostnaden för alla bantningsmedlen uppgick under 2006 till 154 miljoner kronor i riket. Efter introduktionen av rimonabant låg totalkostnaden för detta läkemedel kring 4,5 miljoner kronor per månad [5].

En retrospektiv journalstudie genomfördes med det elektroniska sökverktyget Rave3 för att klargöra samsjuklighet, användning och effekter av de tre bantningsläkemedlen rimonabant, sibutramin och orlistat (Fakta 1). Eftersom rimonabant drogs tillbaka från marknaden under projekttiden, blev möjligheten att göra 1-årsuppföljning något mer begränsad än vad som initialt avsetts för detta läkemedel.

METOD

Rave3 är ett informationssystem från Medrave Software AB i Stockholm för att extrahera journaldata. Det används i dag på många vårdcentraler runt om i Sverige. Rave presenterades i Läkartidningen för första gången 2001 [10], och den aktuella versionen, Rave3, har använts för att ta fram underlaget till en tidigare publicerad studie [11]. Ytterligare studier med underlag från Rave3 är på väg att färdigställas. En kvalitetssäkring

»Sannolikt kommer trenden med informerade patienter som aktivt efterfrågar läkemedelsbehandling för livsstilsrelaterade tillstånd att öka.«

genomfördes genom att jämföra Rave-data med journaldata för att verifiera att dataextraktionen var korrekt.

Rave3 visade sig vara ett bra verktyg för att utvinna data som dokumenterats under specifika sökord, men en manuell komplettering gjordes för att också kunna inkludera data som dokumenterats i löpande text.

Av de 36 vårdcentraler som ingår i sydvästra läkemedelskommittéområdet i Stockholms läns landsting kunde 15 inkluderas.

Eftersom det finns en risk att de vårdcentraler som valt att delta i vår studie på ett systematiskt sätt skulle kunna avvika från övriga i sitt förhållningssätt till obesitasläkemedel, har vi jämfört vårdcentralerna. De inkluderade vårdcentralerna var i större utsträckning offentligt drivna och hade fler listade patienter än de som inte inkluderats. Andelen äldre över 65 år, antalet besök per listad patient, läkemedelskostnaden per listad patient liksom andelen recept på bantningsläkemedel jämfört med det totala antalet recept var dock likvärdiga. Befolkningsunderlaget kring vårdcentralerna inkluderande åldersfördelning, andel arbetssökande, sysselsatta, socialbidragstagare, inom- och utomeuropeiska invandrare, utbildningsnivå, låg- och höginkomsttagare var också likvärdigt.

Det kan givetvis finnas mer subtila skillnader som inte så enkelt låter sig karakteriseras mellan de vårdcentraler som valt att delta i studien och de som tackat nej. Ett rimligt antagande är dock att de vårdcentraler som valt att delta i vår studie inte har sämre förskrivningsrutiner kring obesitasläkemedel än bortfallen, kanske snarare tvärtom.

Förskrivning av bantningsläkemedel var vanligare i Stockholms läns landsting än i övriga landet [4, 5], trots att övervikt och fetma är vanligare utanför städerna [12]. Våra resultat är inte självklart generaliserbara på riksnivå, men antyder övergripande problem som troligen förekommer i varierande grad på olika vårdcentraler. Handläggningen av överviktiga patienter kan naturligtvis också variera stort mellan olika förskrivare.

Jämfört med våra tidigare analyser av utköpsdata för bantningsläkemedel i landet [5] och i Stockholms läns landsting

■ sammanfattat

Förskrivningsrutiner för bantningsläkemedlen rimonabant, orlistat och sibutramin undersöktes i 300 datajournaler vid 15 vårdcentraler.

Patienter som förskrevs bantningsläkemedel i primärvården var generellt sjuka, många hade prövat andra bantningsläkemedel, och en betydande andel hade kontraindikationer mot det förskrivna bantningsläkemedlet.

Förskrivningen skedde till stor del på patientens initiativ.

Två tredjedelar hade fått läkemedlet förskrivet för kortare tid än 1 år.

En stor del av patienterna vägdes inte före insättning av läkemedlet, och de följdes därefter inte upp inom ramen för en strukturerad kost-/livsstilsintervention.

Vår genomgång tyder på att bantningsläkemedel har en osäker klinisk nytta på det sätt som de används i stora delar av primärvården.

[4] visar denna studie god överensstämmelse avseende både resultat och konklusioner, vilket stärker dess representativitet.

De 15 inkluderade vårdcentralerna hade 205 440 listade patienter 2008. Rave3 identifierade totalt 876 patienter som nyinsatts på bantningsläkemedel på dessa vårdcentraler under perioden 1 november 2006 till 30 november 2007, dvs under totalt 13 månader. Totalt 370 (42 procent) patienter hade fått rimonabant, 230 (26 procent) orlistat och 276 (32 procent) sibutramin.

Analysen begränsades till 100 slumpmässigt utvalda patienter för vardera läkemedlet, således totalt 300 patienter. Endast information från vårdcentralernas journalsystem hanterades. Både specifika parametrar och obearbetade journaldata från perioden 1 november 2005 till 28 februari 2009 extraherades centralt med Rave3, avidentifierades och gjordes tillgängliga i en databas för vidare analys. Vi kunde således följa patienterna under minst 15 månader efter insättningen. Data rörande tidigare depressionsdiagnos och tidigare behandling med antidepressiva eller viktreducerande läkemedel extraherades även om de gällde före 1 november 2005.

RESULTAT

Ålder, könsfördelning och BMI. Bantningsläkemedel används framför allt av kvinnor. Vårt material bestod av 231 (77 procent) kvinnor och 69 (23 procent) män i åldrarna 17–96 år. Medianåldern var 47 år. Vår tidigare analys av förskrivningsdata i Stockholms läns landsting visade en likartad bild [4]. Av patienterna hade 32 procent ett första BMI mellan 28 och 35, och 34 procent hade ett första BMI över 35, medan 29 procent saknade ett BMI dokumenterat under rätt sökord eller möjlighet att räkna ut från vikt och längd. Totalt 5 procent hade ett BMI på 28 eller mindre.

»Shopping« av bantningsläkemedel? I 48 procent av fallen stod tydligt i journalen att patienten sökte för läkemedelsbehandling mot övervikt, ofta med ett namngivet läkemedel. Vid 50 procent av nyinsättningarna var det oklart om patienten eller den förskrivande läkaren tagit initiativ till läkemedelsbehandling. I endast 2 procent av fallen framgick tydligt från journalen att läkaren tagit initiativ till läkemedelsbehandling.

Det var också vanligt att patienterna prövat flera olika bantningsläkemedel. Totalt 44 procent av de patienter som fått rimonabant, 34 procent av dem som fått sibutramin och 23 procent av dem som fått orlistat hade fått ett eller båda av de andra medlen förskrivit på vårdcentralen. Flera behandlingsförsök var något vanligare än i den tidigare analysen, som dock omfattade ett kortare tidsintervall [4].

Svårigheter med begränsad subvention i praktiken. Av de patienter som fått bantningsläkemedel hade 59 procent diagnosen diabetes och/eller dyslipidemi, behandling för sådan diagnos eller laboratorievärden som tydde på sådan diagnos. Förekomsten var jämnt fördelad mellan de tre olika bantningsmedlen. Förekomsten av lipidsänkande läkemedel var något lägre än i den tidigare analysen [4].

»Man kan i detta perspektiv ifrågasätta om de ca 150 miljoner kronor som i riket årligen spenderas på dessa preparat är väl använda pengar.«

■ fakta 1. De studerade bantningsläkemedlen

Rimonabant (Acomplia) är en kannabinoideceptor typ 1 (CB₁)-blockerare, som godkändes i Europa för behandling av övervikt med riskfaktorer eller obesitas i kombination med livsstilsintervention. Läkemedlet introducerades i Sverige i november 2006 och var subventionerat för patienter med BMI över 28 och diabetes eller dyslipidemi, eller BMI över 35 [6]. Metaanalys har visat viktminskning på 4,6 kg jämfört med placebo efter 1 års behandling [7]. Kontraindikationer inkluderade pågående depression eller behandling med antidepressivt läkemedel [6]. Rimonabant drogs tillbaka från marknaden i oktober 2008 på grund av risken för framför allt psykiatriska biverkningar.

Orlistat (Xenical) är en hämmare av gastrointestinalt lipas och godkändes i Europa och USA för behandling av övervikt med riskfaktorer eller obesitas i kombination med kostintervention. Läkemedlet finns i Sverige sedan 1999. Det är subventionerat

för patienter med BMI över 28 och diabetes, eller BMI över 35 [8]. Substansen finns även att köpa receptfritt på apoteket i en lägre styrka. Metaanalyser har visat viktminskning på 2,7 kg jämfört med placebo efter 1 års behandling [7]. Malabsorption är en kontraindikation.

Sibutramin (Reductil) är en monoaminåterupptagshämmare, som godkändes i Europa och USA för behandling av övervikt med riskfaktorer eller obesitas i kombination med livsstilsintervention [9]. Läkemedlet finns på den svenska marknaden sedan april 2001. Det är subventionerat endast för patienter med BMI över 28 och diabetes eller dyslipidemi, eller BMI över 35 [9].

Metaanalyser har visat en viktminskning på 4,3 kg jämfört med placebo efter 1 års behandling [7]. Kontraindikationer inkluderar kardiovaskulär sjukdom, psykiatrisk sjukdom, pågående behandling med antidepressivt eller antipsykotiskt läkemedel och okontrollerad hypertoni [9].

För 16 procent av patienterna fanns data som tydde på att läkemedlet inte skulle ha subventionerats. Trots detta hade alla de 300 patienterna i materialet fått bantningsläkemedel förskrivit med subvention vid minst ett tillfälle. I vår tidigare analys belastades läkemedelsförmånen med 80 procent av kostnaden, medan patienterna stod för 20 procent [4].

Kardiovaskulär sjukdom vid förskrivning av sibutramin. Av de patienter som fick sibutramin hade 30 procent diagnos eller behandling överensstämmande med hypertoni och/eller kardiovaskulär sjukdom. Det första eller sista blodtrycket under perioden låg över 140/90 mm Hg hos ytterligare 9 procent. Kardiovaskulär sjukdom eller okontrollerad hypertoni är kontraindikationer för behandling med sibutramin.

Psykiatrisk samsjuklighet. Under studieperioden förekom depressionsdiagnos och/eller antidepressiv medicinering hos 24 procent av patienterna som behandlats med rimonabant och 20 procent av dem som behandlats med sibutramin. Depressionsdiagnos och/eller antidepressiv medicinering är kontraindikationer för båda preparaten. Detta överensstämmer med vår tidigare analys av förskrivningsdata [4]. Totalt 53 procent av dem som behandlats med rimonabant och 45 procent av dem som fått sibutramin hade i sin anamnes hållpunkter för någon form av psykiatrisk problematik. Psykisk sjukdom är en kontraindikation för sibutramin. Orlistatpatienterna hade motsvarande frekvens av psykiatrisk samsjuklighet som de som fick de andra medlen,

TABELL I. Viktförändring efter minst 9 månader hos patienter som förskrivits bantningsläkemedel.

	Andel, procent
Läkemedel kortare tid än 1 år	67
Viktförändring kan inte utläsas	21
Stabil vikt eller viktuppgång	3
Viktnedgång 0–5 procent	3
Viktnedgång >5 procent	6

men orlistat är rimligen det enda medlet som kan förskrivas utan risk.

Ledbesvär eller annan smärta. Ledbesvär, artros och ryggvärk är vanligt vid övervikt. Totalt 66 procent av patienterna som fått bantningsläkemedel förskrivet hade sökt för sådana besvär under studieperioden.

Behandlingsduration och viktning. I ungefär hälften av fallen hittade Rave3 ingen första och sista vikt under rätt sökord. För att bättre kunna analysera effekter på kroppsvikt i klinisk praxis gjorde vi även en manuell genomgång. Eftersom en långsiktig viktpåverkan av medlen förutsätter en längre tids behandling, begränsade vi viktanalysen till de patienter som fått det aktuella läkemedlet förskrivet minst 1 år tidigare. Det är också hos dessa patienter vi borde ha den största möjligheten till adekvat uppföljning och långsiktig viktpåverkan. Vi vill ändå betona att sibutramin enligt Fass har en maximal behandlingstid på 1 år, även om metaanalyserna refererar till studier med behandlingstid 1–4 år [7].

Vår tidigare analys av förskrivningsdata visade att endast en tredjedel av patienterna kvarstod på behandling med rimonabant efter 6 månader [4]. En kanadensisk uppföljning av förskrivningar av sibutramin och orlistat visar att mindre än 10 procent av patienterna fortfarande hämtade ut läkemedlet efter 1 år och endast 2 procent efter 2 år [13]. Även i randomiserade kliniska studier har följsamhet till behandling varit ett stort problem [7]. Exempelvis var bortfallet 35–50 procent i det kliniska prövningsprogrammet för rimonabant [14]. Samtidigt är det givetvis adekvat att avsluta behandlingen vid otillräcklig effekt och/eller biverkningar.

Alla 300 patienter analyserades avseende behandlingstid. Totalt 100 patienter hade fått läkemedlet förskrivet för 1 års tid eller längre: 48 hade förskrivits rimonabant, 31 sibutramin och 21 orlistat. Dessa patienter analyserades vidare avseende den sista dokumenterade vikten efter minst 9 månaders behandling. Data för att dra några säkra slutsatser om eventuell viktning saknades i journalen hos 62 av de 100 patienterna. Sammanlagt 28 patienter hade minskat sin vikt, medan 10 patienter hade oförändrad eller ökad vikt.

Endast 18 av de totalt 300 patienterna (6 procent), hade läkemedel förskrivet för minst 1 år och en dokumenterad kliniskt relevant viktning (mer än 5 procent av ursprungsvikten) minst 9 månader efter insättning av bantningsläkemedlet (Tabell I). Om den ibland uppnådda viktminskningen berodde på det aktuella läkemedlet eller andra faktorer kan inte besvaras i denna studie. Den långsiktiga viktning hos övriga patienter kan vi inte heller uttala oss om.

Bristande rutiner vid insättning och uppföljning. Av de 100 patienter som fått ett av de aktuella bantningsläkemedlen förskrivet för minst 1 år saknade 26 procent ingångsvikt mätt inom 3 månader före insättning av läkemedel, och 36 procent

saknade en dokumenterad uppföljning av vikten vid något tillfälle efter insättning av läkemedel. Hos 45 procent kan man på grund av detta över huvud taget inte utläsa vad som hänt med vikten, vilket tyder på att uppföljningen av patienter som insatts på bantningsläkemedel är bristande.

Oklart varför patienterna avbryter behandlingen. Utställningsorsaker analyserades också. Det vanligaste fyndet var att ingen orsak fanns dokumenterad, vilket var fallet hos 65 procent av patienterna. De vanligaste kända orsakerna till utsättning av rimonabant var dokumenterade biverkningar hos 15 procent och dålig effekt hos 11 procent. De vanligaste dokumenterade orsakerna till utsättning av sibutramin var dålig effekt hos 11 procent och biverkningar hos 11 procent. För orlistatpatienterna var motsvarande siffror 7 procent respektive 4 procent.

SLUTSATSER

Resultaten ovan tyder på att förskrivningen till en betydande del har skett till patienter med ökad risk för komplikationer och att viktuppgifter till stor del saknats. Alla tre bantningsläkemedlen är indicerade endast för viktminskande behandling i kombination med ett strukturerat program för kost-/livsstilsintervention. Tät uppföljning med vägning både före och under ett sådant program bör vara en central del i behandlingen. Den måttliga viktning som setts i studier av dessa läkemedel [7] är inte generaliserbar till korta behandlingar utan uppföljning av patienter som i värsta fall har kontraindikationer eller varningar för användning av läkemedlen.

Man kan i detta perspektiv ifrågasätta om de ca 150 miljoner kronor som i riket årligen spenderas på dessa preparat är väl använda pengar. Riskerna för patienterna är en annan aspekt. Rimonabant har dragits in från marknaden på grund av risken för suicid, och för sibutramin har ett antal kontraindikationer tillkommit efter tidigare biverkningsrapporter. Av intresse är att den amerikanska läkemedelsmyndigheten Food and Drug Administration (FDA) nyligen upprepat sin varning för en ökad risk för kardiovaskulära händelser under sibutraminbehandling på basis av ännu inte publicerade data från den omfattande SCOUT-studien (Sibutramine cardiovascular outcome trial) [15].

Trots att direktreklam för receptbelagda läkemedel till patienter inte är tillåten, i Sverige, framgick tydligt att orsaken till konsultationen ofta var önskemål om läkemedelsbehandling, ofta med ett namngivet läkemedel. Att neka behandling till en patient som genom medier, bekanta, Internet eller andra kanaler fått uppfattningen att det finns effektiva läkemedel för att gå ned i vikt är känsligt och kräver att förskrivaren är väl insatt och kan motivera sina beslut. Utökade möjligheter till patientriktad läkemedelsreklam skulle riskera att ytterligare accentuera de problem som beskrivits ovan.

Sannolikt kommer trenden med informerade patienter som aktivt efterfrågar läkemedelsbehandling för livsstilsrelaterade tillstånd att öka. Det kan vara problematiskt att uppnå en högkvalitativ förskrivning av läkemedel som varje enskild allmänläkare sällan förskriver, speciellt om läkemedlen är helt nya på marknaden. Elektroniska mallar för prospektiv datainsamling för både patienter och förskrivare torde kunna för-

»... förskrivningen till en betydande del har skett till patienter med ökad risk för komplikationer och att viktuppgifter till stor del saknats.«

bättra kvaliteten avseende både insättning och uppföljning av särskilt känsliga och dyra läkemedel. Denna studie visar vikten av att prioritera utveckling av ett sådant förskrivarstöd.

Vår genomgång tyder på att behandling med bantningsläkemedel har osäker klinisk nytta på det sätt som de används i stora delar av primärvården. Om man överväger att förskriva sådana läkemedel bör kontraindikationerna beaktas, relevant information dokumenteras vid förskrivningen, adekvat kost-/livsstilsintervention erbjudas och behandlingen följas upp noggrannare än vad som sker i dag.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Under pressläggningen av denna artikel har även försäljningstillståndet för Reductil (sibutramin) dragits in på grund av nytillkommen dokumentation av ökad hjärt-kärlrisk i en stor randomiserad studie. Åtgärden förefaller adekvat med tanke på att ett av vår studies fynd var att patienter med hög hjärt-kärlrisk ofta fick detta läkemedel i sedvanlig vård.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Questions and answers on the recommendation to suspend the marketing authorisation of Acomplia (rimonabant). EMEA, Oct 23 2008. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/53715308en.pdf>
2. Lorcaserin hydrochloride (APD-356) for obesity or overweight people with at least one comorbidity. National Horizon Scanning Centre, University of Birmingham, Aug 2008. http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2008/may-august/Lorcaserin_hydrochloride__APD-356_.pdf
3. Astrup A, Madsbad S, Breum L, Jensen TJ, Kroustrup JP, Meinert Larsen T. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1906-13.
4. Wettermark B, Raaschou P, Forslund T, Hjemdahl P. Förskrivningen av Acomplia minskade redan ett halvår efter introduktionen. *Janusinfo*. 19 okt 2007. <http://www.janusinfo.se/imcms/10040>
5. Wettermark B, Raaschou P, Forslund T, Hjemdahl P. Fortsatta frågetecken kring bantningsmedlet rimonabant. Inte godkänt i USA på grund av risken för psykiska biverkningar. *Läkartidningen*. 2007;104:3879-81.
6. Fass. Läkemedelsfakta. Acomplia. <http://www.fass.se>
7. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:1194-9.
8. Fass. Läkemedelsfakta. Xenical. <http://www.fass.se>
9. Fass. Läkemedelsfakta. Reductil. <http://www.fass.se>
10. Engfeldt P, Popa C, Bergensand P, Bernsten C, Lindgren O, Navay I, et al. Kvalitetsarbete kring läkemedelsförskrivning i primärvården. Nytt databasprogram underlättar uppföljning av läkemedelsbehandling. *Läkartidningen*. 2001;98:5767-71.
11. Norman C, Zarrinkoub R, Hasselström J, Godman B, Granath F, Wettermark B. Potential savings without compromising the quality of care. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1320-6
12. Socialstyrelsen. Folkhälsorapport 2009. <http://www.socialstyrelsen.se>
13. Padwal R, Kezouh A, Levine M, Etminan M. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(10):1567-70.
14. Raaschou P, Hjemdahl P. Acomplia – ingen mirakelmedicin mot fetma och metabola riskfaktorer. *Janusinfo*. Dec 2006. <http://www.janusinfo.se/imcms/10040>
15. Food and Drug Administration (FDA). Early communication about an ongoing safety review of Meridia (sibutramine hydrochloride). Nov 20 2009. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm191650.htm>