

Lång väg mot framgångsrik läkemedelsbehandling av fetma

Att behandla fetma med läkemedel är inte enkelt – aptitreglering är en basal funktion som kroppen gör allt för att konservera. Efter en lång rad misslyckanden finns ingen självklar ny kandidat – trots att en sådan är mer angelägen än någonsin.

STEPHAN RÖSSNER, professor emeritus, överviktsenheten, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
stephan@rossner.se

Farmakoterapi av fetma har hittills inte rönt någon bestående framgång. Historien är fylld av katastrofer med preparat som visat sig medföra allvarliga biverkningar. Ända in i modern tid har läkemedelsbehandling av fetma skapat bekymmer. Tabell I sammanfattar de dystra resultaten.

Till läkemedelskatastroferna ska även läggas skandalen med den sk liquid protein diet, som bestod av aminosyror extraherade ur slakteriavfall. Dekokten visade sig sakna essentiella fettsyror, ett 70-tal feta individer avled i hjärtrytmrubbningar, och upphovsmannen dr Linn hamnade i fängelse. Dieten hade han träffande nog döpt till »the last chance diet«, vilket onekligen var sant för dem som avled. Att inkompleta proteindekokter var oanvändbara hade redan en fransk »gelatinkommission« visat vid 1800-talets slut [1].

En hel rad misslyckanden

Den stora amerikanska sk fen-fenskandalen (fentermin och dexfenfluramin i ej godkänd kombination) i slutet av förra seklet visade vad som händer när icke-utvärderade läkemedelskombinationer med adrenerga effekter ordineras, med allvarliga kardiologiska biverkningar (klaffskador) som följd [2].

Rimonabant. Läkemedlet rimonabant (Acomplia) blev aldrig registrerat i USA, men väl i Europa. Preparatet var en sk kannabinoidreceptorblockerare med en helt ny verkningsmekanism jämfört med tidigare läkemedelstyper. Läkemedlet gav en betydande initial framgång och visade därutöver bättre viktning än andra tillgängliga medel.

Undan för undan ackumulerades information, som talade för psykiska biverkningar, depression och slutligen en mer-

TABELL I. Läkemedel för behandling av fetma. Några av de indragna preparaten kan finnas kvar i vissa länder i t ex Mellanöstern eller Sydostasien.

År (godkänt/indraget)	Substans	Allvarlig biverkan
1893/1949	Tyroxin	Tyreotoxikos
1933/1935	Dinitrofenol	Katarakter, neuropati
1937/1971	Amfetamin (+ derivat)	Tillvänjning, psykos
1965/1972	Aminorex	Pulmonell hypertension
1973/1997	Fenfluramin + fentermin	Hjärtklaffsvikt
1960/2000 (USA)	Fenylpropanolamin	Hemorragiska slaganfall
2006/2009	Rimonabant	Depression, suicidbenägenhet
1997/2010	Sibutramin	Kardiovaskulär sjukdom
1998	Orlistat ¹	

¹Orlistat är det enda läkemedlet som är kvar 2011

risk för suicid. Antalet dödsfall var obetydligt, men signifikant fler i kontrollgruppen, och efter påtryckningar drog Sanoﬁ in preparatet [3]. Säkerheten för fetmaläkemedel måste vara exceptionellt hög. Rimonabant försvann på grund av sex självmord.

Sibutramin. Sibutramin (Reductil) var en serotonin-noradrenalinaterupptagshämmare med aptitdämpande verkan. Preparatets viktreducerande effekter är väl dokumenterade. Den adrenerga effekten innebär en pulsökning på något eller några slag per minut och en viss blodtrycksökning. För obesa patienter med högt blodtryck innebär sibutraminbehandling dock ofta att trycket faller med viktning. För vissa normotensiva individer ökar emellertid trycket. Regler för hur trycket ska övervakas och när behandlingen ska avbrytas fanns emellertid uppställda [4].

När sibutramin registrerades 1997 för behandling av fetma var myndigheterna synnerligen kritiska – som oftast när det gäller fetmaläkemedel. Preparatet registrerades därför under förutsättning att man undersökte gynnsamma effekter på grupper av patienter med inte bara fetma utan även kardiometabola riskfaktorer. Sibutramin registrerades således med förbehåll med hänsyn till läkemedlets adrenerga effekter, bl a blodtryckshöjning hos vissa individer samt pulsfrekvensökning.

Tretton år senare och efter uppföljning av mer än 10 000 patienter med fetmarelaterad komorbiditet visade det sig i den sk SCOUT-studien att incidensen av icke-letala infarkter och

■ sammanfattat

Läkemedelsbehandling av fetma är ett medicinhistoriskt sorgligt kapitel.

Hunger och törst är basala kroppsfunktioner, och att manipulera dessa livsuppehållande drifter har visat sig svårt.

Ända in i modern tid har läkemedelsindustrin och -myndigheter flera gånger tvingats dra in läkemedel på grund av oacceptabla biverkningar – även om många enstaka individer kan ha haft betydande hjälp av preparaten.

Tänkbara nya effektiva läkemedelskandidater är under utveckling, men något nytt stjärnskott är ännu inte i sikte.

■ fakta 1.

Principer för läkemedelsbehandling av fetma

1. Aptitnedsättning (amfetamin, fenfluramin, sibutramin, rimonabant)
2. Ökad ämnesomsättning (tyroxin, adrenerga läkemedel)
3. Ökade energiförluster via tarmen (orlistat)

■ fakta 2.

Kandidater för läkemedel mot fetma i aktuella fas 3-prövningar

Contrave (Orexigen)
Cetilistat (Alizyme/Takeda)
Liraglutid (Novo Nordisk)
Qnexa (Vivus)

stroke var högre i sibutramingruppen än i placebogruppen (11,4 procent mot 10,0 procent; $P=0,02$) [5].

Ingen skillnad i dödlighet sågs i det totala patientmaterialet. Bland patienterna med högrisk fanns en subgrupp med diabetiker, och inte heller i denna grupp sågs någon skillnad i hjärt-kärlhändelser jämfört med placebo. Incidensen var betydligt lägre än förväntat, vilket ledde till att man tidigt i studien tvingades vidga inklusionskriterierna och förlänga studiedurationen.

SCOUT visade alltså att det var rätt när företaget redan från början föreskrev vissa begränsningar vid forskrivningen. De som drabbades av hjärt-kärlhändelser i SCOUT var patienter som enligt normverket aldrig skulle ha erhållit läkemedlet.

Snart efter SCOUT-studien försvann läkemedlet ur terapiarsenalen på båda sidor om Atlanten.

Fjärran från den viktnedgång patienterna drömmer om

Viktnedgången har varierat med de aktuella preparaten, men nedgången har sällan varit högre än i bästa fall 10 procent. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA och den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har tydligt specificerat kraven på effektivitet [6]. Vad som i dag kan uppnås är visserligen nog för att gynnsamt påverka såväl metabola som mekaniska och till och med psykologiska riskfaktorer, men fjärran från den viktnormalisering som patienter och terapeuter drömmer om.

Samtidigt sneglar man nu mot fetmakirurgi, som utförs i accelererande omfattning överallt i världen och ofta ger en viktnedgång som är dubbelt så stor som den som redovisats för läkemedel. Fetmakirurgi har under senare år tveklöst seglat upp som det effektivaste hjälpmedlet mot svår fetma, men resurserna är begränsade och inom ramen för offentlig vård i Sverige är det ett lotteri vem som kommer upp på operationsbordet.

För den som försöker hjälpa patienter med grava viktproblem är läkemedelsrepertoaren nu alltså ytterst begränsad. Vi är tillbaka på ruta 1 och har bara kvar orlistat (Xenical), som kom ut på marknaden 1998 och nu är registrerat för långtidsterapi. Orlistat ger viss viktnedgång genom att blockera upptaget av ca 30 procent av fettinnehållet i födan och ger därmed en viss fettmalabsorption. Effekten är hygglig men måttlig, och tillverkaren, som alltså utan egna insatser blivit herre på täppan, har under senare tid inte bedrivit några marknadsföringsaktiviteter för preparatet.

De företag som utvecklat nya aptithämmare som liknar sibutramin har avbrutit detta arbete. Arbetet med det danska

»Ett BMI >35 förkortar livet ungefär lika mycket som rökning ...«

»Sannolikt är fetmakirurgi en övergående behandlingsform, som kommer att avslutas när effektiva farmakologiska preparat utvecklas.«

tesofensin, som i princip bestod av sibutramin + en dopaminblockerare, avvecklades när kusinen sibutramin försvann. Tesofensin gav ca 15 procent viktnedgång och var sannolikt det mest lovande preparatet.

När rimonabant drogs in lade alla företag med kannabinoidreceptorblockare i projektportföljen ner sina utvecklingsarbeten.

Principerna för läkemedelsbehandling av fetma sammanfattas i Fakta 1.

Tänkbara kandidater – gammalt vin i nya läglar

Det finns ingen brist på hypotetiskt intressanta substanser för framtida läkemedelsbehandling, men ingen ser i dag någon självklar ny kandidat med effekter som kommer i närheten av fetmakirurgins.

Några ljuspunkter kan skönjas. Liraglutid, som registrats som Victoza för diabetes, är ett tänkbart framtida alternativ, med en möjligen acceptabel biverkningsprofil [7]. Preparatet är dock ännu inte godkänt för behandling av fetma. I Fakta 2 ses läkemedelskandidater som är aktuella för fas 3-prövning.

Sannolikt är fetmakirurgi en övergående behandlingsform, som kommer att avslutas när effektiva farmakologiska preparat utvecklas. Fakta 3 är en sammanställning av en rad gastrointestinala peptidhormoner, som påverkas av fetmakirurgi och som på sikt skulle kunna utvecklas till nya läkemedel, även om vägen dit är lång. Kolecystokinin t ex har prövats i flera årtionden utan klinisk framgång.

Under tiden hålls marknaden nödtorftigt i gång med gammalt vin i nya läglar. Qnexa, som kombinerar lägdos topiramaten (ursprungligen registrerat som antiepileptikum) med mycket låg dos fentermin (välkänd adrenerg substans för korttidsterapi i USA sedan decennier, men aldrig registrerad i Sverige), kan bli ett sådant. Contrave (naltrexon+bupropion) är ett annat alternativ. Eftersom kombinationerna bygger på läkemedel kända sedan länge för andra indikationer, kan företagen förkorta registreringsprocessen.

FDA kommer dock sannolikt att kräva studier av utfall, dvs

■ fakta 3.

Exempel på gastrointestinala hormoner som påverkas vid fetmakirurgi, vilka skulle kunna vara potentiella kandidater att utvecklas till läkemedel mot fetma genom agonist-/antagonistmodifikation. Data finns tills vidare endast från akut-, korttids- och djurförsök

Ghrelin. Aptitstimulerande hormon, motverkar leptin
Kolecystokinin (CCK). Anorektisk effekt, stimulerar tömning av gallblåsan, frisätter matsmältande enzymer via effekt på nervus vagus

Peptid YY (PYY). Konverteras till aktiva PYY3-36, sänker födointaget

Oxyntomodulin. Minskar födointag och ökar ämnesomsättningen, verkar eventuellt via GLP-1-receptorn (glukagonlik peptid 1), eventuellt additiv effekt med PYY3-36.

Gastrisk insulinotrop peptid (GIP). Ökar nedbrytningen av socker och fett (stimulerar lipoproteinlipas)

Glukagon peptid 1 (GLP-1). Ökar mättnadskänslor och fördröjer ventrikeltömningen

»Trots allt kan vi inte ge upp kampen. Det har aldrig funnits så många feta individer i Sverige som just nu.«

inte bara viktnedgång, utan även åtföljande effekter på framför allt kardiovaskulär komorbiditet – studier som självfallet tar tid och är dyrbara.

Något helt nytt, högeffektivt läkemedel förefaller således inte vara i sikte. I fetmakirurgins förlängning finns det anledning att tro att några av de gastrointestinala peptidhormoner som kirurgen påverkar skulle kunna utvecklas till läkemedel mot fetma (Fakta 3).

Receptfria läkemedel innebär ett nytt tänkesätt

Vilken blir då den strategiska planeringen i dessa tider? Hjälp till självhjälp har blivit ett vanligare behandlingsalternativ. Enskilda företag har gått i bräschen när det gäller att förvandla tidigare receptbelagda läkemedel, t ex preparat mot migrän och rökbegär, till egenvård. I USA lanserades Alli, som innehåller hälften så mycket orlistat som det registrerade receptbelagda preparatet Xenical, men som ändå ger 60–80 procent av viktnedgången med detta preparat. Alli finns nu tillgängligt i de flesta länder, men har aldrig blivit någon kommersiell succé. I Australien har Xenical i standarddosen 120 mg × 3 redan från början varit ett receptfritt preparat.

Av nytillkommet intresse är substansen cetilistat [8]. Det ger lika god viktnedgång som orlistat, men nästan inga biefekter från mag-tarmkanalen. Eftersom man tidigare har uppfattat att avföringsproblem är en oundviklig del av orlistatmolekylens verkningsmekanism, är det förvånande att man kan uppnå samma viktnedgång utan mag-tarmbiverkningar. Det antyder att orlistatmolekylen kanske innehåller någon komponent, som utöver den inducerade fettmalabsorptionen också har en tarmretande effekt, vilken cetilistat saknar. Preparatet genomgår nu fas 3-studier.

En övergång till receptfria produkter mot fetma innebär ett helt nytt tänkesätt, även om hälsokostbutikerna och apoteken faktiskt har försålt en hel del produkter för viktkontroll, dock i allmänhet på ett mycket bräckligt vetenskapligt underlag. I vissa länder ses apotekspersonalen som viktiga vidareinformatorer, i andra vill läkare inte släppa ifrån sig informationsprivilegiet och uppfattar apotekspersonalen som otillräckligt kunnig för att ta detta ansvar. Det i och för sig väldokumenterade preparatet Alli som säljs receptfritt via apotekspersonal innebär en ny metod med möjligheter, men oro och kritik saknas inte heller.

»Individer med viktproblem förtjänar respekt«

Behovet av viktreducerande preparat är uppenbarligen stort. Man hävdar ibland att dessa läkemedel är meningslösa, eftersom vikten återgår när preparatet sätts ut. Argumentet är lika ihåligt som att tro att man kan sätta ut insulin när blodsockret väl normaliserats. Av skäl, som vi märkligt nog ännu inte fullt förstår, förblir fetma en kronisk sjukdom, som därför fordrar kronisk terapi.

När beskedet om indragningen av sibutramin kom reagerade många enskilda svenska patienter och kände sig desperata och svikna när de förlorade ett läkemedel, som för dem varit till uppenbar hjälp. Några dispenser från Läkemedelsverket förefaller inte ge längre.

Myndighetsbesluten ska självfallet respekteras. Men för vissa patienter med fetma var sibutramin och rimonabant trots allt effektiva aptitdämpare med goda effekter på vikt,

riskfaktorer och välbefinnande. Det hade varit rimligt att tro att ansvarsfulla förskrivare kunde ha iakttagit observans på risken för allvarliga biverkningar. Samtidigt har man uppmärksammat att vissa kliniker inte följt myndigheternas anvisningar om indikationer och kontraindikationer.

Att leva med en betydande fetma är i och för sig en icke obetydlig medicinsk merrisk. Ett BMI >35 förkortar livet ungefär lika mycket som rökning [9].

Den restriktiva inställningen till läkemedel mot fetma hos myndigheter i både USA och Europa har kritiserats av fetmaauktoriteter, som menar att man inte givit dessa läkemedel en rimlig chans att komma till registrering [10].

Trots allt kan vi inte ge upp kampen. Det har aldrig funnits så många feta individer i Sverige som just nu. Den hjälp de får av politiker, samhälle och sjukvård är obetydlig, och lidandet är stort. Individer med viktproblem förtjänar respekt för sin situation och inte det förakt som ofta möter dem i samhället och sjukvården, där fetma beskrivs som självförvållad och resultatet av en slapp livsstil. Ingen vill vara fet i Sverige. Vi har en uppgift att göra det bästa av situationen och söka få fram de strategier med läkemedel, som fungerar någorlunda i avvaktan på bättre tider.

Aptitreglering är en basal funktion

Aptitreglering, liksom törst, kroppstemperatur, sexualdrift och andra basala funktioner, hör till de system som kroppen till det yttersta strävar efter att konservera. Det är därför förstäligt att det har varit så påfallande svårt att få fram fungerande läkemedel för behandling av övervikt och fetma. Nya preparat är dock under utveckling, men något givet alternativ är ännu inte i sikte.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Stephan Rössner var tidigare under ca 30 år konsult, klinisk prövare och föreläsare för flertalet läkemedelsföretag som utvecklat fetmaläkemedel. Under de senaste åren har han varit konsult endast för Vivus, USA.*

REFERENSER

1. Bray GA. The battle of the bulge. A history of obesity research. Pittsburgh, USA: Dorrance Publishing Co Inc; 2007. p. 27–86.
2. Rössner S. Redux-affären – en amerikansk tragedi? Läkartidningen. 2006;103:2250.
3. The European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of Acomplia. EMEA press release. October 2008. <http://www.emea.europa.eu>
4. Rössner S. Tillbaka på ruta 1. Fetmapatienterna förlorarna när sibutramin (Reductil) dras in. Läkartidningen. 2010;107:269.
5. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med. 2010;363:905–17.
6. EMEA. European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight control. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003264.pdf
7. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2009; 374(9701):1606–16.
8. Kopelman P, de H Groot G, Rissanen A, Rössner S, Toubro S, Palmer R, et al. Weight loss, HbA_{1c} reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). Obesity (Silver Spring). 2010;18(1):108–15.
9. Neovius M, Sundström J, Rasmussen F. Combined effects of overweight and smoking in late adolescence on subsequent mortality: nationwide cohort study. BMJ. 2009;338:b496. doi:10.1136/bmj.b496.
10. Dvorak RV, Sharma AM, Astrup A. Anti-obesity drugs: to be or not to be? Obes Rev. 2010;11:833–4.