

Sibutramin – antidepressivt läkemedel prövat mot fetma

II Läkemedelsterapi vid fetma har en bekymmersam utvecklingshistoria. Sedan snart ett århundrade har tyroideaextrakt, diverse adrenerga preparat, inkompleta aminosyreprodukter m m lett till död, drogberoende, pulmonell hypertension, kardiovaskulära katastrofer eller nedbrytning av annat än fettväv vid viktreduktion [1]. Mot denna bakgrund är läkarkårens skepsis mot farmakoterapi vid fetma välgrundad. År 1999 lanserades Xenical (Roche AB). Då preparatet i princip passerar inert genom mag-tarmkanalen, utan att resorberas, och genom sin fettmalabsorptionseffekt ger måttliga energiförluster av odigererat fett via feces med 5–10 procent viktne- gångar under upp till två års terapi har vissa förhoppningar väckts [2].

Nyligen har sibutramin, en centralnervöst verkande serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (tertiär amin) registrerats i ett flertal länder och förväntas efter europeiskt godkännande att även bli tillgänglig i Sverige under år 2001. Preparatet har en dokumenterad dos-responseffekt [3], och har visats konservera den viktreducerande effekten initialt erhållen med »very low calorie diet«-preparat [4]. Mot denna bakgrund är det motiverat att här återge en Lancet-artikel, där tvåårsresultaten av sådan behandling vid fetma redovisas i den omfattande multicenterstudien STORM [5].

II Metod

Från åtta europeiska centrum (inklusive vår överviktsenhet) rekryterades 605 patienter (med BMI 30–45), som under 6 månader erhöll sibutramin 10 mg/dag öppet tillsammans med en kost som gav ett beräknat individuellt energiunderskott på cirka 600 kcal/dag. 467 patienter, som gått ner mer än 5 procent av ursprungsvikten, randomiserades därefter 3:1 till 18 månaders fortsatt terapi med sibutramin/placebo. Vid viktuppgång ökades dosen (blint) upp till 20 mg/dag.

II Resultat

Efter den öppna behandlingsperioden var medelviktne- gång- en 11,3±5,5 kg. 18 månader senare låg placebo- gruppen 4,7±7,2 kg under startvikten, medan sibutramin- gruppen endast obetydligt ökat och låg 10,2±9,3 kg under startnivån (Figur 1). Medelskillnaden mellan grupperna uppgick därmed till 5,5 kg (95 procents konfidensintervall 2,9–8,1, P<0,001). Den nedgång i triglycerider, fasteinsulin och C-peptid, på cirka 15 procent, som noterades under den öppna perioden, kvarstod under den fortsatta behandlingen. HDL-kolesterol steg markant under 18-månadersperioden, med 21 procent i

SAMMANFATTAT

Farmakoterapi vid fetma har generellt haft dåligt rykte, biverkningar har varit oacceptabla och terapiresultaten blygsamma. Nya preparat med varierande former av verkningsmekanismer kommer troligen att på sikt förändra denna tidigare berättigat negativa attityd.

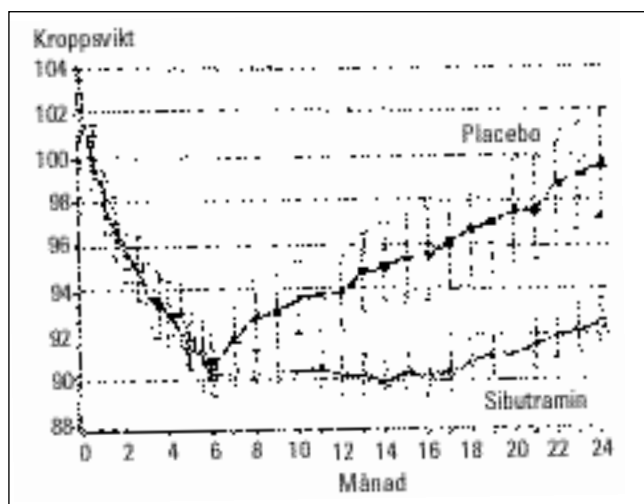
Sibutramin är en serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare, tidigare prövad som ett antidepressivum.

Denna multicenterstudie omfattade 605 patienter från åtta europeiska centrum, som behandlades upp till 24 månader. Studien var under de första sex månaderna öppen, under återstående 18 månader bibehöll 43 procent av patienterna 80 procent av den ursprungliga medelviktne- gång- en (cirka 12 procent) (oddskvot 4,64, p<0,001).

Blodfett (triglycerider och HDL-kolesterol) översteg de av viktredaktionen förväntade förändringarna, dock inte LDL-kolesterol. HDL-kolesterol steg till exempel med 21 procent. Kolhydratomsättningen normaliserades i relation till viktne- gång- en, medelblodtrycket steg med 1 mm Hg. Biverkningarna i övrigt var de förväntade med hänsyn till den adrenerga effekten (övergående muntorrhet, sömnbesvär, obstipation).

Sibutramin ger en betydande viktne- gång- med additativa lipidmetaboliskt gynnsamma effekter. Blodtryckseffekten bör beaktas. I undersökningen avbröts dock medverkan bara för en hypertoni- patient. Adrenerga övriga biverkningar ledde sällan till avbrott. Inga allvarliga biverkningar liknande dem som ledde till in- dragning av tidigare tillgängliga adrenerga farmaka (klaffskador, pulmonell hypertension m m) noterades.

sibutramin- gruppen och 12 procent i placebo- gruppen (P<0,001). På grund av den adrenerga effekten av sibutramin är bieffekter på blodtryck och pulsfrekvens av betydelse. Även om 20 patienter (3 procent) fick avbryta medverkan på grund av oacceptabel blodtrycksstegring var medelblodtrycksför-



Figur 1. Medelvikten för kroppsvikt under viktminskningsfasen samt fasen för bibehållande av vikt under två år.

ändringen över två år systoliskt $0,1 \pm 12,9$ mm Hg och diastoliskt $2,3 \pm 9,4$ mm Hg i sibutramingruppen ($P < 0,004$ jämfört med placebo). Pulsfrekvensen steg med $4,1 \pm 11,9$ slag/minut. Andra klassiska adrenerga biverkningar (som obstipation, sömnstörning och muntorrhet) föreföll övergående och ledde sällan till bortfall.

II Diskussion

Med denna behandlingsform uppnåddes en kliniskt meningsfull viktne­d­gång i 77 procent av de sibutraminbehandlade patienterna, som stod sig för flertalet patienter under tvåårsuppföljningen. En viss viktuppgång sågs i slutet av behandlingstiden, trots att man i 76 procent av fallen höjde dosen blint till 15 mg/dag, och ytterligare 52 procent av patienterna fick dosen höjd till 20 mg/dag. Detta titreringsförfarande dikterades entydigt av protokollet. Av de 56 patienter som bibehöll hela sin viktne­d­gång under studiens totala förlopp sedan de sex månadernas öppna start stod 40 på 10 mg/dag, 8 på 15 mg/dag och 8 på maxdosen 20 mg/dag.

Utöver den allmänna riskfaktorreduktion som viktne­d­gången innebär är det av intresse att konstatera att effekten på triglycerider och HDL-kolesterol överstiger vad som kan förväntas enbart på grund av viktne­d­gången. I själva verket visade sig vid jämförelse med gemfibrozil (som är registrerat för terapi av lågt HDL vid kardiovaskulär sjukdom) att HDL-stegringen vid sibutramin är mer än tre gånger högre än den 6-procentiga stegring som uppnåtts vid gemfibrozilterapi [6].

Blodtryckssvaret vid sibutramin utgör en terapibegrän­ning. Med viktne­d­gång följer vanligen en blodtryckssänkning, men här låg det systoliska trycket väsentligt oförändrat, medan det diastoliska till och med steg något. För många patienter med fetma är ett samtidigt metabolt syndrom en klinisk realitet, och därmed fördras viss övervakning av blodtrycksutvecklingen, vilket dock för praktiskt kliniskt bruk inte behöver innebära några bekymmer och rimligen kan kuperas med låg dos antihypertensiva, om patientens gynnsamma viktsvar gör fortsatt sibutraminterapi angelägen. I Lancet-artikeln görs en jämförelse av sambandet mellan teoretisk risk och kliniskt utfall, baserat på det stora amerikanska så kallade Framingham-materialet. Vid samman­vägning av den totala risprofilen efter sibutraminterapi finner man då en minskad total kardiovaskulär risk.

Även om det inte dokumenterats systematiskt i denna undersökning upplevde många av våra patienter att sibutramin

gjorde det lättare att motstå kaloriska frestelser. Preparatet utvecklades ursprungligen som ett antidepressivum, varvid senare biverkningen viktne­d­gång renodlades till huvudindikation. Möjligheten kvarstår dock att för patienter med obesitas och depressiva drag (en vanlig kombination) [7] kan sibutramin visa sig bli ett värdefullt terapitillskott.

Referenser

1. Bray GA. Contemporary diagnosis and management of obesity. Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co, 1998.
2. Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders E, Nosedal G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res* 2000; 8: 49-61.
3. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7: 189-98.
4. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Lenten­egger E. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomised blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999; 106: 179-84.
5. James WPT, Astrup A, Finan N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM study group. Sibutramine trial of obesity reduction and maintenance. *Lancet* 2000; 356: 2119-25.
6. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
7. Rooth P, Hyll M, Rössner S. High prevalence of anxiety and depressive symptoms in obese patients. *International Journal of Obesity* 1999; 23 suppl 5: 159.

SUMMARY

A two year sibutramine trial of obesity reduction and maintenance (STORM)

Stephan Rössner

Läkartidningen 2001; 98: 1802-3

Eight European centers recruited 605 obese patients (BMI 30–45 kg/m²) for a six month period of weight loss with sibutramine (10 mg/d) combined with an individualized 600 kcal/d deficit. 467 (77%) patients with >5% weight loss were then randomized to sibutramine (10 mg/day) and placebo groups over a further 18 months. Initially weight loss progressed to a total of -11.3 ± 5.5 kg. After randomization the placebo group regained weight to -4.7 ± 7.2 kg from baseline at 2 years; the sibutramine group only showed slight weight regain to -10.2 kg \pm 9.3 kg (mean group difference 5.5 kg, 95% C.I. 2.9, 8.1, $p < 0.001$). VLDL fell and HDL increased more than expected by weight loss. Twenty (3%) patients were withdrawn because of increases in blood pressure. This individualized management program achieves metabolically significant and sustained weight loss in 77% of obese patients.

Correspondence: Stephan Rössner, Överviktsenheten M73, SE-141 86 Huddinge, Sweden