

# Faldende salg af slankemidler i 2010

---

## Indhold

[Resumé](#)

[Baggrund og formål](#)

[Slankelægemidler på det danske marked](#)

[Antal brugere af slankelægemidler 2001 - 2010](#)

[Mængdemæssigt salg af slankelægemidler 2006 - 2010](#)

[Omsætning af slankelægemidler 2006 - 2010](#)

[Tidligere Acomplia®-brugeres køb af andre slankelægemidler i 2009](#)

[Køns- og aldersfordeling af brugere i 2010](#)

[Behandlingsvarighed med slankelægemidler](#)

[Købt mængde pr. bruger af Regenon® i 2010](#)

[Anvendelse af Regenon® i 2010](#)

[Mulige behandlingskrævende bivirkninger af Regenon® og afbrydelse af behandling, når de optræder](#)

[Datagrundlag og metode](#)

---

## Resumé

Ca. 14.100 personer købte slankelægemidler på recept i 2010. Dette var et fald på 36 procent i forhold til 2009.

Antallet omfatter ikke brugere af Alli® (orlistat), som er et håndkøbslægemiddel. Der blev solgt ca. 0,9 mio. DDD af Alli® i 2010, som således var det slankelægemiddel, der omsatte mest mængdemæssigt. Interessen for Alli® var størst i maj 2009, lige da det kom på markedet, og har herefter været faldende.

I 2010 var den samlede omsætning af slankelægemidler ca. 36 mio. DKK, hvilket var et fald på 48 procent i forhold til 2009. Omsætningen blev overvejende betalt af brugerne. Tidligere blev en større andel betalt af det regionale tilskud, idet ca. halvdelen af omsætningen af slankelægemidlet Acomplia® (rimonabant) blev betalt via enkelttilskud. Acomplia® blev dog trukket af markedet i 2008, og ca. 80 procent af tidligere Acomplia®-brugere anvendte i 2009 ikke andre slankelægemidler på recept.

Ca. 80 procent af brugerne af receptpligtige slankelægemidler i 2010 var kvinder, og de var typisk mellem 36 og 55 år. De mandlige brugere var typisk lidt ældre end kvinderne, men var gennemsnitlig yngre i 2010 end i 2007.

Behandlingsvarigheden for brugere i 2009 var generelt lang, og for nogle også længere end anbefalet. Eksempelvis var ca. 75 procent af brugere af Regenon® i behandling i længere tid end de anbefalede 3 måneder.

Der er risiko for udvikling af tolerance (virkningen aftager) og afhængighed ved anvendelse af Regenon®. I 2010 stod ca. 5 procent af brugerne for 22 procent af forbruget i DDD, og ca. 2,2 procent købte mere end 360 DDD. Dette tyder på, at der er nogle storforbrugere af lægemidlet. Af de brugere, som købte Regenon® i 2010, købte 57 procent også lægemidler til behandling af andre risikofaktorer for hjertekarsygdomme, mens 42 procent af brugerne enten indløste recept på antidepressiva eller antipsykotika, eller havde et misbrug med alkohol, opioider eller benzodiazepiner, hvor ordination af Regenon® kan være u hensigtsmæssig.

Bivirkningerne ved Regenon® omfatter depression og psykose. Ved at sammenligne opstart af antidepressiva og antipsykotika hos brugere af Regenon® med brugere af Xenical® (orlistat) i perioden 1998 til 2008 kan man se en lille overhyppighed hos Regenon®-brugere. Den absolutte hyppighed er dog lille, og den relative risiko er ikke robust, hvilket vil sige, at den er afhængig hvordan analysen udføres.

---

## Baggrund og formål

Lægemiddelstyrelsen har tidligere undersøgt [anvendelsen af receptpligtige slankelægemidler i 2003-2007](#). Siden denne undersøgelse er to slankelægemidler, Acomplia® (rimonabant) og Reductil® (sibutramin), blevet trukket af markedet på grund af potentielle bivirkninger, og et af slankelægemidlerne, Alli® (orlistat), forhandles nu i håndkøb. Lægemiddelstyrelsen ønsker at undersøge området på ny efter disse ændringer.

Denne rapport ser på udviklingen i antal brugere, mængde og omsætning af receptpligtige slankelægemidler fra 2006 til 2010, og aldersfordeling af brugere af receptpligtige slankelægemidler i 2010 samt behandlingsvarighed for brugere af receptpligtige slankelægemidler i 2009.

Vi undersøger også om tidligere brugere af Acomplia® (rimonabant) evt. er skiftet til andre slankelægemidler.

Derudover belyser rapporten brugen af slankelægemidlet Regenon®<sup>a</sup> (amfepramon) i 2010, hvor vi undersøger:

- Hvordan forbruget fordeler sig blandt brugere
- Andel af storforbrugere
- Regenon®-brugeres køb af andre lægemidler

Eventuelle behandlingskrævende bivirkninger ved Regenon® i perioden 1998 til 2008 og efterfølgende seponering af Regenon®, når eventuelle bivirkninger optræder.

<sup>a</sup>Regenon® og Regenon Retard® betegnes samlet Regenon® i denne rapport.

---

## Slankelægemidler på det danske marked

Der var tre lægemidler til vægtreduktion på det danske marked pr. 1. januar 2010. ét af lægemidlerne, Reductil® (sibutramin), blev herefter trukket af markedet på grund af potentielle bivirkninger<sup>1</sup>. Det skete på baggrund af det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) vurdering af foreløbige resultater af det kliniske studie 'SCOUT' (The Sibutramine Cardiovascular OUTcomes trial)<sup>1</sup>, hvor der sås øget forekomst af blodprop i hjertet, slagtilfælde og hjertestop blandt brugere af sibutramin i forhold til personer, der havde fået placebo.

I 2008 fik et andet slankelægemiddel, Acomplia® (rimonabant), inddraget markedsføringstilladelsen på grund af risiko for alvorlige psykiske bivirkninger<sup>2</sup>.

De hyppigste og de alvorligste bivirkninger ved de øvrige slankelægemidlerne (jf. produktresuméer) fremgår af tabel 1. Det gennemsnitlige vægttab ved brug af slankelægemidler er i alle studier undersøgt som supplerende behandling til diæt og kostvejledning (jf. tabel 1), og effekten af slankelægemidlerne kan betegnes som relativt beskedent<sup>3</sup>.

**Tabel 1.** Slankelægemidler på det danske marked 2006-2010

Handelsnavn	Lægemiddel og ATC-kode	Daglig behandlings-dosis (PDD)	Defineret døgndosis (DDD)	Gns. Vægttab	Bivirkninger <sup>a</sup>	Behandlings-varighed	Tilskuds-status
Regenon® 18. maj 1960  Regenon Retard® 26. oktober 1982	Amfepramion A08AA03	25 mg ifm. de 3 hovedmåltider  75 mg ca. 2 timer før hovedmåltid midt på dagen	75 mg	ca. 3 kg	Afhængighed, depression, psykose.  <i>Tilfælde af for højt blodtryk i lungekredsløbet</i>	Normalt 4-6 uger. Bør ikke være længere end tre måneder	Enkelttilskud
Xenical® 19. oktober 1998  Alli® 4. maj 2009	Orlistat A08AB01	120 mg før de 3 hovedmåltider  60 mg før de 3 hovedmåltider	360 mg	1,7-4,5 kg	Olieudflåd, ubehag og smerter i maven, prutten, afførings-trang, oliet og slimet afføring, øget afføringshyppighed, hovedpine, infektion i øvre luftveje, lavt blodsukker <sup>d</sup>	Hvis der ikke er opnået vægttab efter 12 uger seponeres behandlingen  Behandlings-varighed bør ikke	Enkelttilskud

						overskride 6 måneder (Alli®)	
Reductil® Markedsført 14. april 2003, suspended t pr. 22. jan 2010	Sibutramin A08AA10	10 mg om morgen	10 mg	2,7 <sup>b</sup> - 4,45 <sup>c</sup> kg	Søvnløshed, mundtørhed, forstoppelse.  <i>Blodprop i hjertet, slagtilfælde, hjertestop (SCOUT- studiet<sup>4</sup>)</i>	Hvis der ikke er opnået vægttab efter 12 uger seponeres behandlingen. Behandlingen bør normalt ikke fortsætte mere end 12 måneder <sup>e</sup>	Enkelt- tilskud
Acomplia® Markedsført 14. august 2006, suspended t pr. 17. oktober 2008	Rimonabant A08AX01	20 mg før morgenmad	20 mg	4,9 kg <sup>b</sup> , 3,9 kg <sup>c</sup>	Kvalme, infektion i øvre luftveje.  <i>Depression og selvmordstanker.</i>	- (Er ikke undersøgt over 2 år i kliniske studier)	Enkelt- tilskud

<sup>a</sup> Kun henholdsvis meget almindelige (oplevet af 1 ud af 10 brugere ifølge produktresumé (SPC)) og alvorlige bivirkninger, der har ført til advarsler, er medtaget. <sup>b</sup> ikke-diabetikere, <sup>c</sup> diabetikere, <sup>d</sup> hos type 2 - diabetikere, <sup>e</sup> LMS 22. jan 2010

Receptpligtige slankelægemidler er godkendte som supplerende behandling til kost- og motionsvejledning til svært overvægtige patienter (*Body Mass Index (BMI)*<sup>b</sup>  $\geq 30$ ), eller overvægtige patienter ( $BMI \geq 27$ ) med associerede risikofaktorer som type 2 - diabetes og for højt kolesterolindhold i blodet. ændringer af kost og motionsvaner skal være afprøvet og have vist sig utilstrækkelige, før slankelægemidler ordineres. Håndkøbslægemidlet Alli® (orlistat) er godkendt til behandling af overvægtige med en BMI på mindst 28 og som supplement til en diæt med et lavt fedtindhold. Behandlingen med slankelægemidler bør afbrydes, hvis der ikke opnås effekt, eller der opleves alvorlige bivirkninger. Behandlingsvarigheden er afhængig af det enkelte slankelægemiddel og bør f.eks. ikke overskride hhv. 3 måneder for Regenon® (amfepramon) og 6 måneder for Alli® (orlistat) (jf. tabel 1).

Slankelægemidler har ikke generelt tilskud, så tilskud kan kun opnås, hvis den enkelte patients læge søger om individuelt tilskud (enkeltilskud) til patienten. Lægemiddelstyrelsen har opstillet vejledende kriterier for, hvornår der gives enkeltilskud til Xenical® (orlistat)<sup>5</sup>. Der skal være tale om en overvægtig patient (BMI>27) med livstruende, relaterede følgesygdomme, hvor en tilrettelagt ændring af kost og motionsvaner ikke har vist sig tilstrækkelig, og hvor patienten har vist sig at have vægttab med Xenical® (orlistat), og hvor vægttabet kan forventes at have effekt på relaterede følgesygdomme. Der bevilges normalt ikke enkeltilskud til Regenon® (amfepramon), da der er risiko for at udvikle tolerance og afhængighed, og Regenon® vurderes at have et misbrugspotentiale.

Defineret døgndosis (DDD) svarer for alle slankelægemidler til den daglige behandlingsdosis (PDD) med undtagelse af Alli® (orlistat), der sælges i håndkøb i en styrke og dosering, der svarer til en ½ DDD.

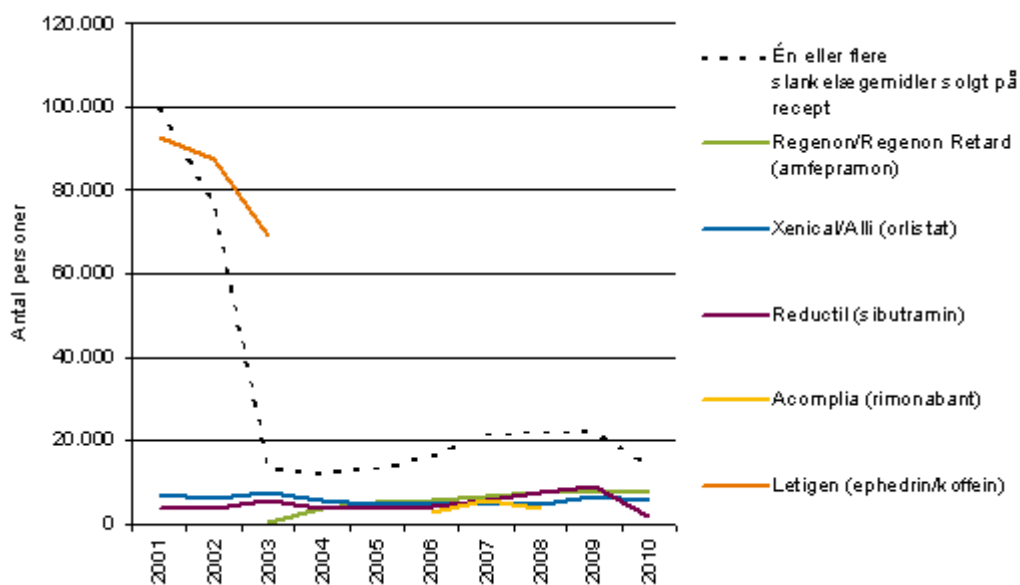
<sup>b</sup>Body Mass Index (BMI) = vægt i kg/(højde i m)<sup>2</sup>

---

## Antal brugere af slankelægemidler 2001 - 2010

Ca. 14.100 personer indløste mindst én recept på slankelægemidler i 2010 (se figur 1). Da Alli® (orlistat) fortrinsvis sælges i håndkøb og derfor ikke kan opgøres på personniveau, var det faktiske antal af brugere af slankelægemidler formentlig højere. Antal brugere af receptpligtige slankelægemidler har været svagt stigende med ca. 1-2 procent om året fra 2007 til 2009, men er faldet med 36 procent det sidste år. Antallet af brugere i 2010 var ca. én syvendedel af antallet af brugere i 2001, hvor Letigen (ephedrin/koffein) stadig var på markedet. I 2010 var der ca. 1.700 personer, der indløste mindst én recept på Reductil® (sibutramin), indtil det blev trukket af markedet. Ca. 7.600 personer købte Regenon® (amfepramon), og ca. 5.600 personer købte Xenical® (orlistat). Antal brugere af Regenon® steg en smule, mens antal brugere af Xenical® faldt. Der var brugere, der købte mere end én type slankelægemiddel.

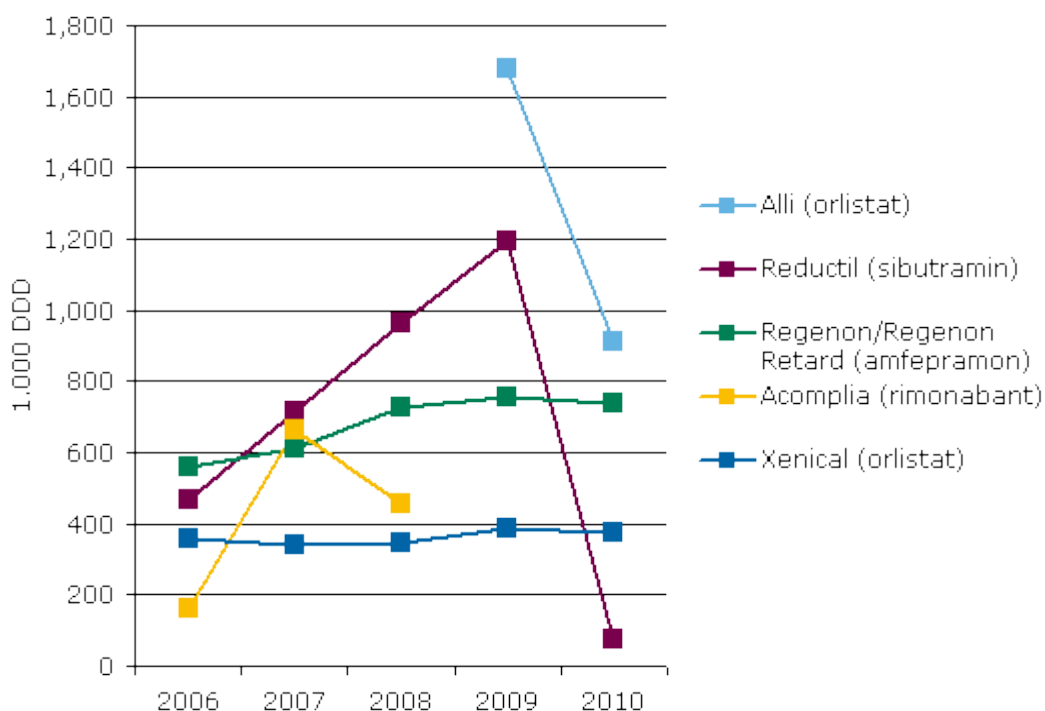
**Figur 1.** Antal personer der indløste recept på slankelægemidler 2001 - 2010. Personer, der i 2009 og 2010 købte håndkøbslægemidlet Alli® (orlistat) på recept er inkluderet.



## Mængdemæssigt salg af slankelægemidler 2006 - 2010

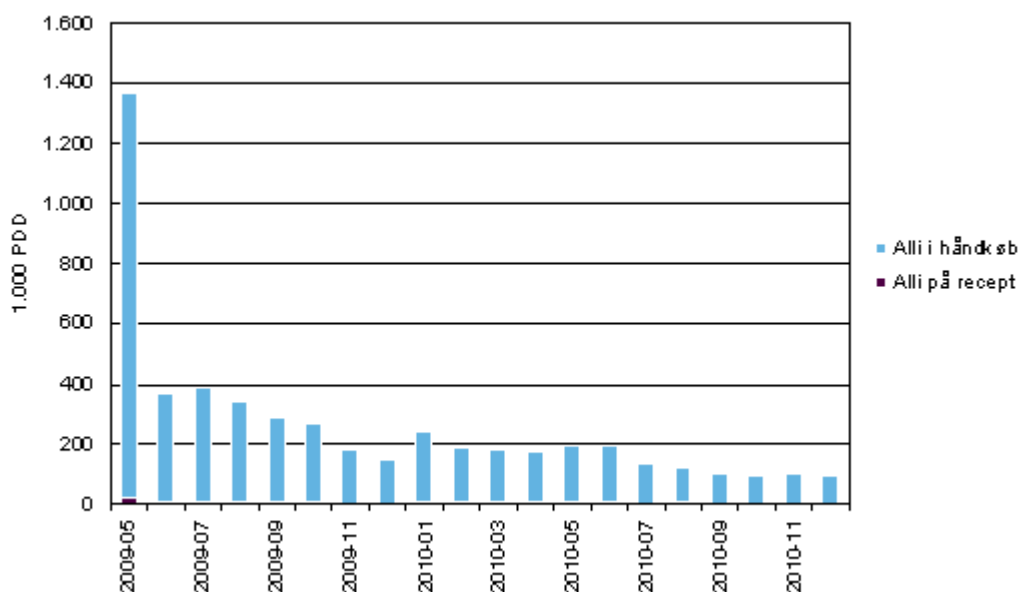
Det mængdemæssige salg opgjort i defineret daglig dosis (DDD) for Regenon® (amfepramon) og Xenical® (orlistat) var svagt stigende fra 2007 til 2009, men faldt lidt det sidste år (se figur 2). Reductil® (sibutramin) steg mængdemæssigt mere fra 2006 til 2009, hvilket skyldtes, at brugerne gennemsnitligt købte mere. I 2006 anvendte brugere af Reductil® gennemsnitlig 110 DDD pr. år, i 2009 steg dette til 131 DDD pr. år, hvilket svarer til en stigning på 18 procent. Som følge af, at Reductil® blev trukket af markedet, faldt mængdeforbruget i 2010. Det gennemsnitlige forbrug pr. bruger af Regenon® var stabilt (97 DDD pr. år i 2006, 97 DDD pr. år i 2010). Det gennemsnitlige forbrug af Xenical® pr. bruger faldt en smule (78 DDD pr. år i 2006, 70 DDD pr. år i 2010), hvilket kan skyldes, at nogle brugere skiftede til eller supplerede med håndkøbslægemidlet Alli®.

**Figur 2.** Forbrug af slankelægemidler (inkl. Alli® (orlistat)) i primærsektoren 2006-2010 i 1.000 DDD. Salget er inkl. leverance til fælles lægemiddellagre på plejehjem og lignende institutioner, læger til brug i egen praksis og salg til udlændinge mv. Bemærk at daglig behandlingsdosis (PDD) for Alli® er lig ½ defineret døgndosis (DDD).



Alli® (orlistat) blev markedsført 4. maj 2009 og var det slankelægemediel, der omsatte mest mængdemæssigt i 2009 og 2010. I 2009 blev der solgt ca. 120.000 pakker (84 stk.), hvilket svarer til ca. 1,7 mio. DDD eller ca. 3,4 mio. daglige behandlingsdoser (PDD). I 2010 faldt salget til ca. 0,9 mio. DDD, hvilket svarer til ca. 1,8 mio. PDD. Interessen for Alli® var størst, lige da det blev markedsført (se figur 3), og har herefter været faldende. Som øvrige slankelægemedier udviser salget af Alli® sæsonvariation (se tidligere rapport om [brug af receptpligtige slankelægemedier 2003 - 2007](#)).

**Figur 3.** Salg af Alli® i primærsektoren fordelt på måneder opgjort i daglig behandlingsdosis (PDD). 1 PDD er lig ½ DDD for Alli®.



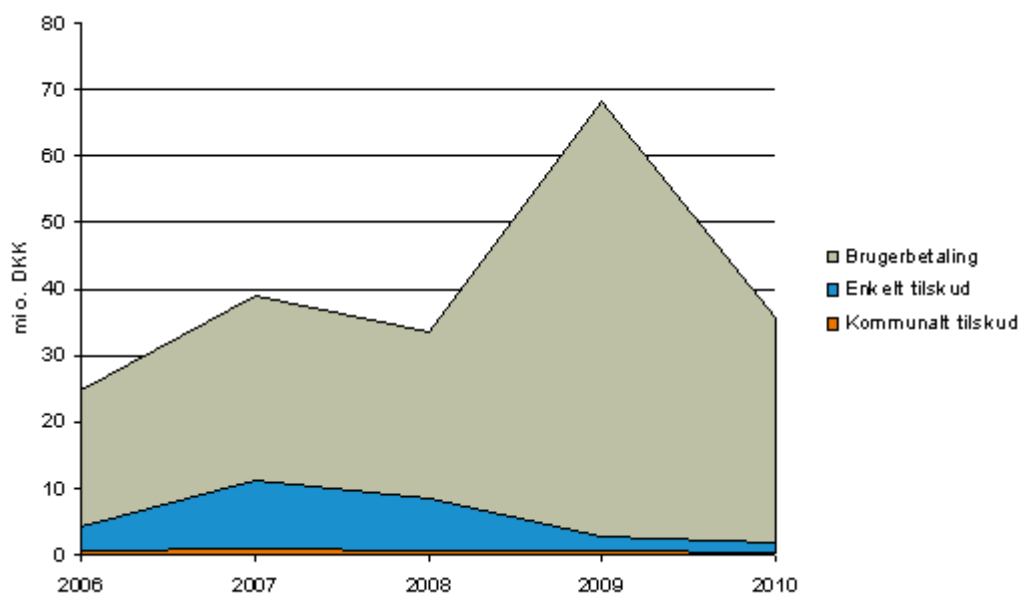
Selvom Alli® er registreret som et håndkøbslægemiddel, var der ca. 1.360 personer, der købte det på recept i 2009 og ca. 660 i 2010. Enkelttilskudsbevillinger gælder til alle lægemidler med samme ATC-kode og lægemiddelform, så personer, der har fået bevilget enkelttilskud til Xenical® (orlistat), kan også få tilskud til Alli® (orlistat), hvis det udskrives på recept. Der er dog givet under 1.000 DKK i regionalt tilskud i 2009 og ca. 16.000 DKK i 2010, så det var meget få, der købte Alli® med enkelttilskud. Der blev givet under 10.000 DDK i kommunalt tilskud (efter 'Lov om social service'). Sammenlagt blev der givet en eller anden form for tilskud svarende til ca. 1 promille af den samlede omsætning af Alli®, der var på ca. 24 mio. DDK i 2010. De fleste recepter på Alli® blev ekspederet, lige da Alli® kom markedet. Det formodes således, at den primære årsag til, at nogle personer fik Alli® på recept, er, at indikationen er blevet udvidet i forhold til Xenical® ( $BMI \geq 28$  mod  $BMI \geq 30$ ), og at lægerne har husket patienterne på at købe det på apoteket.

## Omsætning af slankemidler 2006 - 2010

Den samlede omsætning af slankelægemidler var ca. 36 mio. DKK i 2010. Omsætningen var overordnet stigende fra 2006 til 2009, og faldt derefter med 48 procent fra 2009 til 2010 (se figur 4). Den samlede omsætning havde også et mindre dyk i 2008, hvor Acomplia® blev trukket af markedet. Med introduktionen af Alli® i 2009 steg den samlede omsætning. Den faldende omsætning af Alli® samt tilbagetrækningen af Reductil® fra markedet forårsagede faldet i 2010. Udgifterne til regionalt tilskud har været faldende de sidste 3 år, således at 4,1 procent af den samlede omsætning af slankelægemidler i 2010 blev betalt via enkelttilskud. årsagen til faldet i regionalt tilskud var, at ca. halvdelen af omsætningen af Acomplia® blev betalt via enkelttilskud, mens omsætningen af Alli® var næsten 100 procent brugerbetalt.

**Figur 4.** Omsætning af slankelægemidler (inkl. håndkøbslægemidlet Alli® (orlistat)) i primærsektoren 2006-2010 i mio. DKK.





## Tidligere Acomplia®-brugeres køb af andre slankelægemidler i 2009

Lægemiddelstyrelsen har undersøgt, om tidligere brugere af Acomplia® (rimonabant) skiftede til andre slankelægemidler i 2009 efter, at Acomplia® blev trukket af markedet den 17. november 2008. Ca. 9.000 personer indløste recept på Acomplia®, mens det var på markedet. 170 personer af disse var pr. 31. december 2009 afgået ved døden. Ca. 7.170 personer, hvilket svarer til 80 procent, indløste ikke recept på øvrige slankelægemidler i 2009 (se tabel 2). Ca. 710 personer svarende til 8 procent indløste recept på Reductil® og ikke andre slankelægemidler. Ca. 170 personer svarende til 2 procent indløste recept på mere end ét slankelægemiddel.

**Tabel 2.** Tidligere Acomplia®-brugeres køb af andre slankelægemidler i 2009.

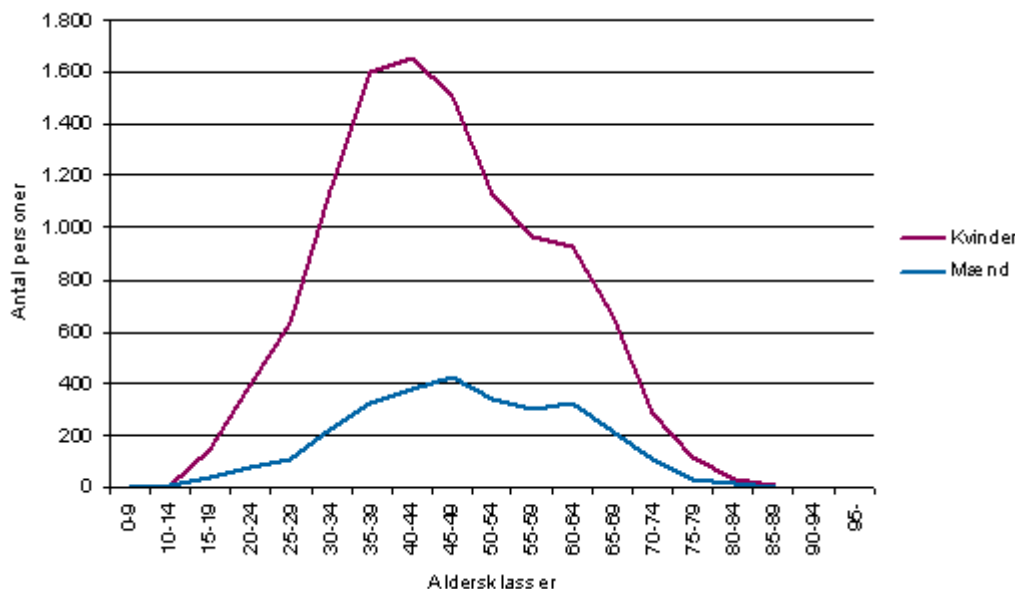
Ingen slankelægemidler	Reductil® (sibutramin)	Xenical® (orlistat)	Regenon®, Regenon Retard (amfepramon)	Mere end ét slankelægemiddel	Afgået ved døden
79,6 %	7,9 %	4,4 %	4,2 %	1,9 %	1,9 %

## Køns- og aldersfordeling af brugere i 2010

Det var fortsat flest kvinder, der anvendte slankelægemidler på recept i 2010. Af de ca. 14.100 brugere var 79,3 procent kvinder. Aldersfordelingen af kvinder (median 45 år, interkvartil spændvidde 36-55 år) var på linje med den tidligere rapporterede aldersfordeling for 2007. Som tidligere var de mandlige brugere ældre end kvinderne, men de var gennemsnitligt lidt yngre end for

to år siden (median 48 år, interkvartil spændvidde 39-59 år). I 2010 var der mindre end 20 børn under 15 år, der indløste recept på et slankelægemiddel.

**Figur 5.** Aldersfordeling af kvinder og mænd, der anvendte receptpligtige slankelægemidler i 2010. Kvinder (n=11.208): 45 (36-55) år, mænd (n=2.918): 48 (39-59).



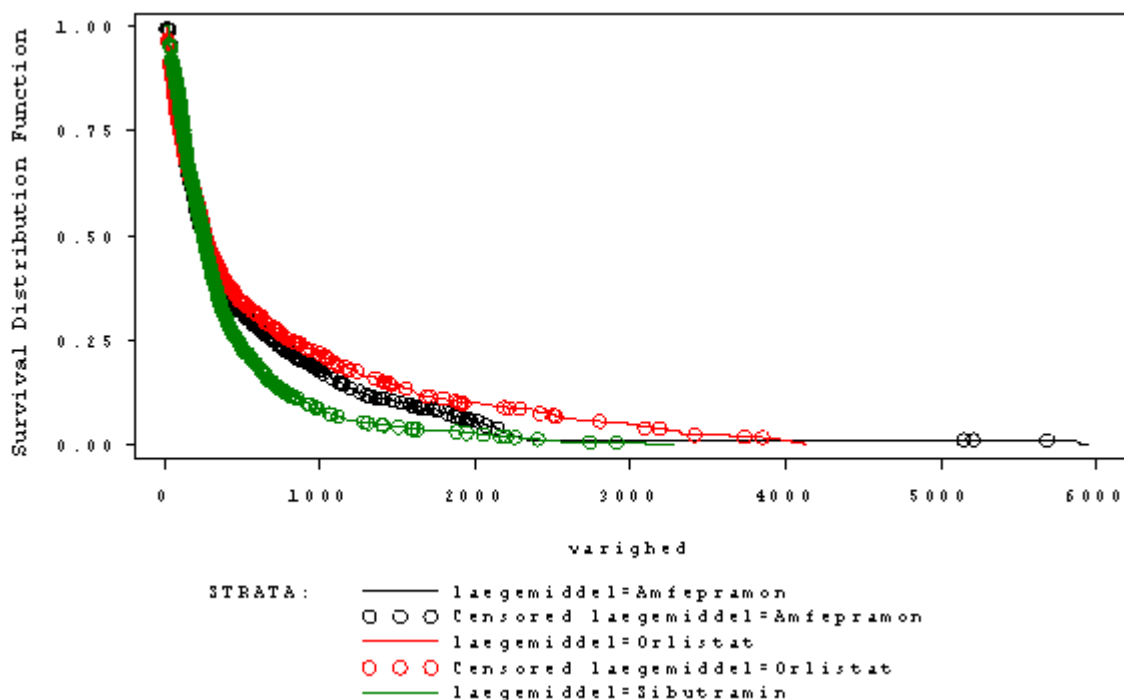
## Behandlingsvarighed med slankelægemidler

Behandling med slankelægemidler bør iværksættes som supplement til ændring af kost og motionsvaner. Effekten af behandlingen bør evalueres, og hvis der ikke opnås vægttab med slankelægemidlerne, skal behandlingen afbrydes (jf. tabel 1). Behandlingen med slankelægemidler bør kun være for en begrænset periode. Regenton® bør normalt kun anvendes i 4-6 uger, og maksimalt 3 måneder. Behandlingen med Reductil® bør ikke fortsætte længere end 12 måneder. For Acomplia® er der ikke angivet en maksimal behandlingsvarighed i produktresuméet, men for Alli®, med samme indholdsstof, er der angivet, at det ikke bør anvendes længere end 6 måneder. Dansk Selskab for Almen Medicin angiver i deres kliniske vejledning for opsporing og behandling af overvægt hos voksne, at amfepramon kun anbefales til 3-måneders behandling, hvorimod det er muligt at ordinere orlistat op til 4 år og sibutramin i op til 1 år<sup>6</sup>.

Lægemiddelstyrelsen har undersøgt behandlingsvarighed med slankelægemidler købt på recept i 2009 (se figur 6). Vi har set på, hvor stor en mængde den enkelte bruger har indløst og hvor ofte. I vores beregning af behandlingsvarighed er den daglige dosering sat til én DDD, og der er tilladt 50 procent non-compliance mellem to indløsningstidspunkter, hvilket betyder, at personen regnes som værende i et sammenhængende behandlingsforløb, hvis indløsningsfrekvensen svarer til en gennemsnitlig daglig dosering på 2/3 DDD eller mere. For slankelægemidler, der doseres 3 gange i døgnet, svarer det til, at personen skal huske at tage minimum 2 tabletter om dagen for at være i behandling, og for slankelægemidler, der doseres én gang dagligt, kan kravet oversættes til, at

personen skal huske at tage tabletterne 2 ud af 3 dage (jf. tabel 1). Den valgte gennemsnitlige daglige dosering er i overensstemmelse med kravet i en tidligere undersøgelse af Letigen<sup>7</sup>. Er hyppigheden mellem indløsningen mindre end skitseret ovenfor, regnes behandlingen at bestå af en eller flere særskilte behandlingsforløb. Kun personens længste behandlingsforløb er afbildet i figur 6.

**Figur 6.** Kaplan-Meier plot af behandlingsvarighed for de personer, der i 2009 indløste recept på slankelægemidler. Hvis personen var i flere behandlingsforløb, er kun den længste behandling medtaget. I analysen er den daglige dosis sat til 1 DDD og der er 50 procent tilladt non-compliance, dvs. at den gennemsnitlige dosering er sat til 2 tabletter om dagen, hvis 1 DDD svarer til 3 tabletter.



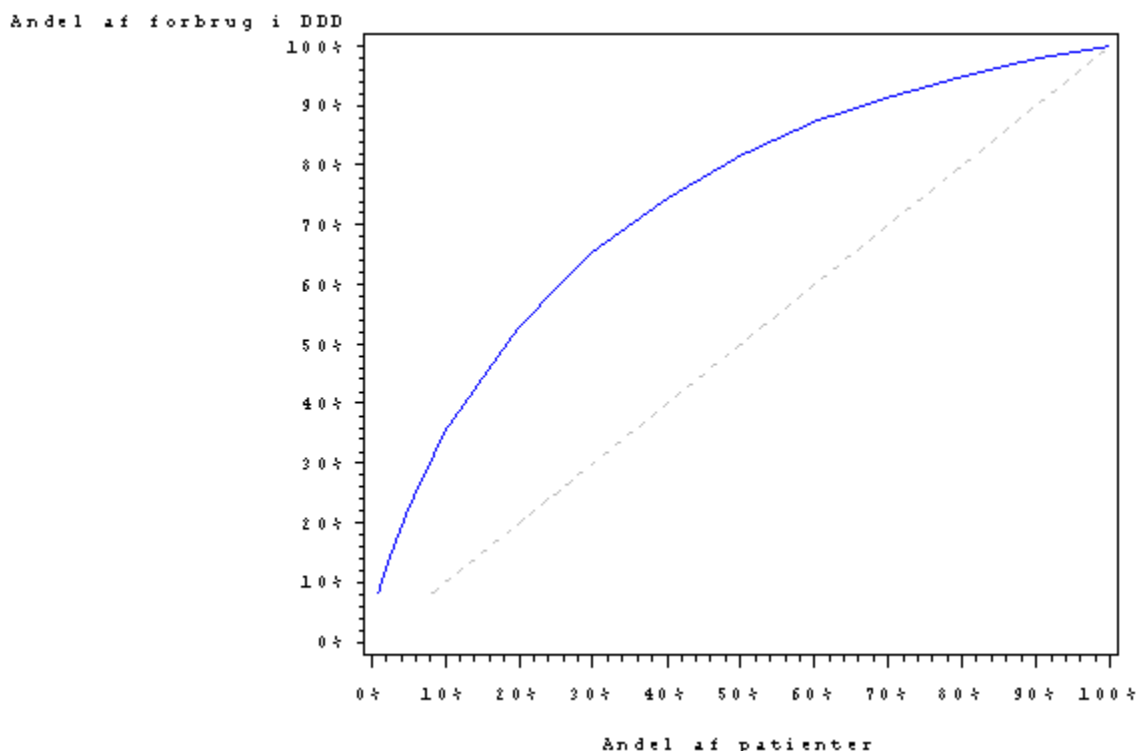
Undersøgelsen viser, at sibutramin-brugere i 2009 gennemsnitligt var i behandling i kortere tid (gns. 476 dage, median 275 dage (131-560)) end amfepramon-brugere (gns. 765 dage, median 338 dage (113-979)) og orlistat-brugere (gns. 746 dage, median 330 (115-1050)). Resultatet afhænger dog af, hvilke kriterier for gennemsnitlig daglig dosering, der er anvendt i modellen. Resultatet afspejler også, at slankelægemidlerne har været på markedet i forskellig tid (kortest for sibutramin, og længst for amfepramon, jf. tabel 1). Muligheden for at være i længerevarende behandling med amfepramon var således større end for orlistat, og den var større for orlistat end for sibutramin.

Brugerne anvendte generelt slankelægemidlerne i lang tid, og nogle også længere end anbefalet (jf. tabel 1). Især anbefales Regenon® ikke anvendt i længere end 3 måneder på grund af dets misbrugspotentiale. Længerevarende anvendelse af Regenon® er forbundet med risiko for udvikling af tolerance (virkningen aftager), afhængighed og abstinenssymptomer. Analysen viser, at over 75 procent af Regenon®-brugerne var i behandling i over 3 måneder, og der var enkelte, der indløste mængder og med en frekvens, der svarer til, at de har været i behandling i hele Lægemiddelstatistikregisterets levetid dvs. siden 1994.

## Købt mængde pr. bruger af Regenon® i 2010

Da Regenon® har et misbrugspotentiale, har vi undersøgt, hvordan mængdeforbruget var fordelt blandt brugerne i 2010. Resultat kan afbildes i en Lorenz-kurve (se figur 7). Hvis mængdeforbruget var ligeligt fordelt blandt brugerne, vil kurven følge den rette stiplede linie. Af figuren ses f.eks., at 5 procent af brugerne stod for 21,9 procent af forbruget i DDD, og at 20 procent af brugerne stod for 52,3 procent af indkøbet. Dette tyder på, at nogle var storforbrugere af lægemidlet.

**Figur 7.** Lorenz-kurve over salget af Regenon® (amfepramon) i 2010 til screening af eventuelt misbrug.



Analysen siger imidlertid ikke, hvor meget de enkelte brugere anvendte. Figur 8 viser, hvor stor en andel af brugerne, der købte over henholdsvis 90 DDD, 179 DDD og 359 DDD. Blandt de 2,2 procent, der i 2010 havde et forbrug på 360 DDD eller over (dvs. at de købte en mængde, der svarer til mere end den daglige dosering for et helt år), var der nogle personer, hvor indkøbet havde et omfang, der kunne tyde på misbrug eller videresalg. 31,7 procent af brugerne i 2010 havde et forbrug, der oversteg 90 DDD svarende til 3 måneders forbrug. Andelen af brugere med et forbrug på over 360 DDD er faldet det sidste år, efter at have været stabilt de foregående år.

**Figur 8.** Andele af storforbrugere af Regenon® (amfepramon).



## Anvendelse af Regeneron® i 2010

Receptpligtige slankelægemidler er, som tidligere nævnt, godkendt som supplerende behandling til svært overvægtige patienter ( $BMI \geq 30$ ), eller overvægtige patienter ( $BMI \geq 27$ ) med andre lidelser, der prædisponerer for hjertekarsygdomme, og hvor ændring af kost og motionsvaner alene ikke har vist sig tilstrækkelig. Lægemiddelstatistikregisteret kan ikke give oplysninger om BMI, andre risikofaktorer for hjertekarsygdomme og tidligere resultater af forsøgt vægttab ved kost- og motionsomlægning. Analyser på baggrund af Lægemiddelstatistikregisteret kan derfor ikke i sig selv oplyse, om de receptpligtige slankelægemidler er blevet ordineret hensigtsmæssigt. Det er dog muligt at undersøge, hvor mange af personerne, der har indløst recept på lægemidler mod risikofaktorer mod hjertekarsygdomme, som sukkersyge, højt blodtryk og højt kolesterolindhold i blodet, samt undersøge om Regeneron® er blevet købt på trods af en tilsyneladende kontraindikation (dvs. en omstændighed, der gør at lægemidlet er uegnet til personen).

Regeneron® er kontraindiceret til personer med tidligere eller nuværende psykiske lidelser (depression og anoreksi) og personer med kendt alkohol eller medicinmisbrug. Dertil er psykotiske reaktioner og psykose angivet som en hyppig bivirkning ved Regeneron® (jf. tabel 1), hvorfor det som udgangspunkt ikke er hensigtsmæssigt at ordinere lægemidlet til personer, der tidligere har haft psykotiske tilstande<sup>8</sup>. Tidligere psykoser er dog ikke angivet som en officiel kontraindikation for Regeneron®.

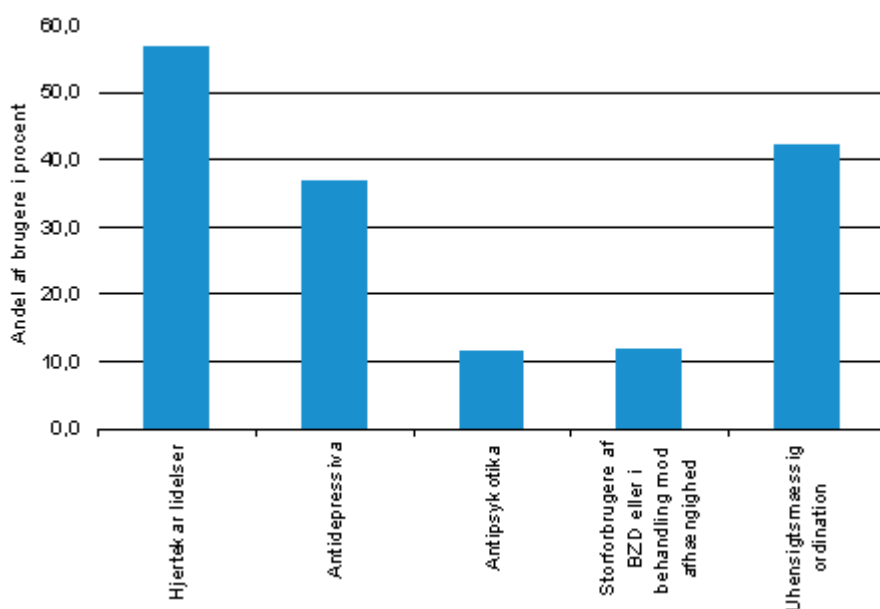
For at belyse, om Regeneron® blev ordineret hensigtsmæssigt i 2010, har vi set på Regeneron®-brugernes tidligere forbrug af antidepressiva og antipsykotika, og forbrug/tidligere forbrug af lægemidler til behandling af risikofaktorer for hjertekarsygdomme (tromboseprofylakse, statiner, blodtryksnænkende, diabetesmidler) er blevet undersøgt. Desuden har vi undersøgt om Regeneron®-brugerne er tidligere eller nuværende misbrugere (personer, der har indløst recepter på midler mod

alkoholafhængighed, opioidmisbrug eller har købt benzodiazepiner i mængder over 365 DDD pr. år).

Figur 9 viser, at 57 procent indløste recepter på lægemidler mod lidelser, der prædisponerer for hjertekarsygdomme (tromboseprofylakse, statiner, blodtrykssænkende lægemidler eller diabetesmidler) i 2010. Samtidig viser analysen dog også, at 42 procent af brugerne enten har været i behandling med antidepressiva eller antipsykotika eller har haft et misbrug med alkohol, opioider eller benzodiazepiner på over 365 DDD om året. Disse er samlet betegnet som 'uhensigtsmæssig ordination' i figur 9. Der er gengangere i de tre grupper.

Det skal dog pointeres, at antidepressiva og antipsykotika kan anvendes til andre indikationer end depression og psykotiske tilstande, som ikke er kontraindikationer i forhold til at ordinere Regenon®, f.eks. kan en type af antidepressiva (de såkaldte tricykliske og tetracykliske antidepressiva) anvendes til neuropatiske smerter, levomepromazin (antipsykotika) til korttidsbehandling af stærke smerter og prochlorperazin (antipsykotika) mod kvalme.

**Figur 9.** Brugere af Regenon® (amfepramon) i 2010 (n=7.624) med tidligere forbrug af antidepressiva, antipsykotika og forbrug/tidligere forbrug af lægemidler til behandling af risikofaktorer for hjertekarlidelser (tromboseprofylakse, statiner, blodtrykssænkende, diabetesmidler) og misbrugere (personer, der har indløst recept for midler mod alkoholafhængighed, opioidmisbrug eller har købt benzodiazepiner i mængder over 365 DDD pr. år). Hvis personen enten er tidligere bruger af antidepressiva, antipsykotika, midler mod afhængighed eller storforbruger af benzodiazepiner (BZD), er personen klassificeret som modtager af en 'uhensigtsmæssig ordination'.



---

**Mulige behandlingskrævende bivirkninger af Regenon® og afbrydelse af behandling, når de optræder**

Ifølge produktresuméet for Regenon® er risikoen for at opleve depression og psykose som bivirkning til behandlingen stor (jf. tabel 1). Oplysningerne i produktresuméet er dog på grund af produktets alder gamle, og bivirkningsfrekvensen er til Lægemiddelstyrelsens kendskab ikke blevet undersøgt i nyere tid. Der findes kun meget sparsomme oplysninger om ætiologien for udvikling af depression og psykose som bivirkninger. Bivirkninger fremgår ikke af Lægemiddelstatistikregisteret, og der er kun indberettet få bivirkninger til bivirkningsregisteret på Regenon®. Det er dog muligt at undersøge, hvor mange der har opstartet behandling med antidepressiva og antipsykotika, mens de har været i behandling med Regenon®, som en indikator for potentielle behandlingskrævende bivirkninger. I analyserne forudsættes der hermed, at bivirkningerne optræder akut hos Regenon®-brugere, og mens de er i behandling med Regenon®.

Der var ca. 21.800 personer, der i perioden 1999 til 2008 anvendte Regenon® (amfepramon), og ikke op til indløsning af recept på Regenon® havde indløst recept på antidepressiva eller antipsykotika. Af disse havde 0,74 procent, mens de var i behandling med Regenon®, opstartet behandling med enten antidepressiva eller antipsykotika. Personerne kan være opstartet med både antidepressiva og antipsykotika. I beregning af, om en person er i behandling med et slankelægemiddel, er den daglige dosis sat til 1 DDD og tilladt non-compliance til 50 procent. Til sammenligning var 0,63 procent af de, der var i behandling med Xenical® (orlistat), opstartet behandling med enten antidepressiva eller antipsykotika. Dette svarer til en relativ risiko (RR) på 1,18 (0,96 - 1,43). Den relative risiko øges til 1,26 (1,07 - 1,48 på baggrund af 1,20 procent versus 0,95 procent), hvis tilladt non-compliance øges og den gennemsnitlige daglige dosering sættes til 1/3 DDD for at være 'i behandling' med slankelægemidlerne. Den udregnede relative risiko er afhængig af behandlingsvarigheden. Hvis amfepramon-brugere var i behandling i længere tid end orlistat-brugere, havde de også større risiko for at opstarte antidepressiva eller antipsykotika i behandlingsperioden. I 2009 var behandlingsvarigheden med de to slankelægemidler forholdsvis ens (se ovenfor). Hvis man udregner hazard ratio (HR), der tager hensyn til behandlingsvarigheden, for at opstarte på antidepressiva eller antipsykotika, mens man er i behandling med amfepramon i forhold til orlistat, er denne 1,289 (1,002 - 1,659), hvis den gennemsnitlige daglige dosering sættes til 2/3 DDD og 1,042 (0,849 - 1,278), hvis brugerne blot skal tage gennemsnitlig 1/3 DDD om dagen for at være i behandling. Ved udregning af HR er brugere, der indløste recept på både amfepramon og orlistat i perioden, sorteret fra. Hvis personen har haft flere behandlingsperioder, har vi kun medtaget den behandlingsperiode, hvor behandlingen med antidepressiva eller antipsykotika er opstartet. Hvis personen ikke startede med at bruge antidepressiva eller antipsykotika, mens de var i behandling med et af slankelægemidlerne, er deres længste behandlingsperiode, inden de evt. startede med antidepressiva eller antipsykotika uden for behandlingsperioderne, medtaget. Brugere af amfepramon og orlistat er sammenlignelige mht. til køn og alder, og er formodentlig sammenlignelige mht. overvægt og heraf prædisponering for depression. Brugere kan dog adskille sig på andre punkter, f.eks. kan amfepramon tænkes at tiltrække brugere med misbrugstilbøjeligheder.

**Tabel 4.** Andel nye brugere af antidepressiva og antipsykotika af personer i behandling med Regenon® (amfepramon) i perioden 1999 til 2008 sammenlignet med personer i behandling med orlistat på recept. Nye brugere er brugere, der ikke har indløst recept på antidepressiva hhv. antipsykotika i perioden fra 1994, indtil de kom i behandling med slankelægemidlerne. Ved beregning af behandlingsperiode med slankelægemiddel er daglig dosering sat til 1 DDD, og der er tilladt 50 procent non-compliance.

Lægemiddel	N	Psykkiske lidelser, i alt	Antidepressiva	Antipsykotika
Amfepramon	21.808	0,74 %	0,55 %	0,21 %
Orlistat	37.492	0,63 %	0,49 %	0,16 %

De fundne absolutte hyppigheder og relative risici er således lave. Analysen kan dog betragtes som en konservativ screening, der ikke overestimerer antallet af potentielle behandlingskrævende bivirkninger. Brug af en tilladt non-compliance på 50 procent svarer til, at en person, der indløste recept på 90 stk. Regenon® (30 DDD), skal nå at være begyndt på behandlingen med amfepramon, have oplevet den potentielle bivirkning, have opsøgt en læge og være blevet diagnosticeret for f.eks. depression og have nået at indløse recept på antidepressiva i primærsektoren inden 45 dage efter indløsning af recepten på slankelægemidlet. Eventuel behandling i sygehusregi, f.eks. for akut psykose, kan ikke ses af lægemiddelstatistikregisteret. Dertil kommer, at ikke alle depressioner er behandlingskrævende. Personer, der selv er stoppet med deres amfepramon-behandling på grund af psykiske reaktioner og ikke har opsøgt behandling, er heller ikke med i analysen. For at ensarte sammenligningsgrundlaget mellem Regenon® og Xenical®, har vi kun kigget på nye brugere af Regenon® efter 1998 (hvor Xenical® kom på markedet), således at der er taget højde for evt. skift i behandlingsrekommendationer med antidepressiva og antipsykotika over tid, og så de to grupper var lige 'naive' i forhold til opstart af antidepressiva og antipsykotika.

Af de ca. 160 personer, der startede med at bruge antidepressiva eller antipsykotika, mens de var i behandling med amfepramon, havde 84 procent ikke fået afbrudt deres behandling med amfepramon 90 dage efter opstart, og 78 procent stadig heller ikke efter 1 år (se tabel 5). Dette tyder på, at lægerne ikke har været opmærksomme på, at depression og psykoser kan være en bivirkning til amfepramon. Antidepressiva anvendes dog ikke kun mod depressioner og antipsykotika ikke kun mod psykoser (se ovenfor). Personer kan være startet med behandling med både antidepressiva og antipsykotika, og have fortsat deres behandling med amfepramon.

**Tabel 5.** Andel af brugere af Regenon® (amfepramon), der potentielt kunne have oplevet en bivirkning og ikke havde fået afbrudt behandlingen med Regenon® 90 dage hhv. 365 dage efter opstart af behandling med antidepressiva eller antipsykotika.

Dage efter opstart	Personer fortsat i behandling med amfepramon (N=162)	Personer, der havde startet med antidepressiva (N=120)	Personer, der havde startet med antipsykotika (N=45)
90 dage	84 %	87 %	76 %
365 dage	78 %	81 %	69 %



## Datagrundlag og metode

Analyserne er foretaget på grundlag af Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister, som får indberetninger fra apoteker, dagligvarebutikker, caféer med salg af liberaliserede håndkøbslægemidler, Statens Serum Institut og sygehussektoren.

Antal personer i behandling er opgjort for brugere af receptordineret medicin. En person i behandling med et lægemiddel defineres som en person, der mindst én gang det pågældende år indløste recept på den pågældende type lægemiddel. Data fra sygehussektoren indeholder ikke oplysninger om personer, derfor kan sygehussalget ikke opgøres på personniveau. Personer, der udelukkende blev behandlet i sygehussektoren, indgår derfor ikke i analyserne. Da slankelægemidler skal anvendes over længere tid, for at man opnår en effekt, antages det at være få personer, der udelukkende har været i slankelægemiddelbehandling i sygehussektoren.

Brugere af receptpligtige slankemidler omfatter personer, der indløste mindst én recept på enten Regenon® (amfepramon, ATC-gruppe A08AA03), Reductil® (sibutramin, ATC-gruppe A08AA10), Xenical® (orlistat, ATC-gruppe A08AB01), Acomplia® (rimonabant, ATC-gruppe A08AX01) eller Letigen (koffein/ephedrin, ATC-gruppe A08AA56).

Brugere af lægemidler til behandling af risikofaktorer for hjertekarsygdomme omfatter:

- Brugere af diabetesmidler defineret som personer, der har indløst mindst én recept på orale antidiabetika (ATC-gruppe A10B) eller mindst én recept på insulin (ATC-gruppe A10A).
- Brugere af blodtrykssænkende lægemidler omfatter personer, der har indløst mindst én recept på blodtrykssænkende lægemidler (ATC-grupper C03, C07, C08 eller C09).
- Brugere af kolesterolsænkende lægemidler omfatter personer, der har indløst mindst én recept på statiner (ATC-gruppe C10AA)
- Brugere af tromboseprofylakse omfatter personer, der har indløst mindst én recept på acetylsalicylsyre (ATC-gruppe B01AC06)

Personer i behandling mod depression omfatter personer, der har indløst mindst én recept på antidepressiva (ATC-gruppe N06A). Brugere af Yentreve (duloxetin, ATC-gruppe N06AX21) indgår ikke, da Yentreve er indiceret til stressinkontinens og ikke depression. Yentreve er blevet sorteret fra via varenumre.

Personer i behandling med antipsykotika omfatter personer, der har indløst mindst én recept på antipsykotika (ATC-gruppe N05A minus acepromazin (N05AA04), prochlorperazin (N05AB04), periciazin (N05AC01) og lithium (N05AN01)). Disse præparater anvendes mest til andre indikationer som fx angst, spænding, uro og irritabilitet hos affektlabile karakterafvigere, angstneurotikere og senile. Hikke, kvalme og opkastning . Evt. psykomotorisk uro og ekscitation.

Personer i behandling mod misbrug omfatter personer, der har indløst mindst én recept på lægemidler mod alkoholafhængighed (ATC-gruppe N07BB), lægemidler mod opioidafhængighed (ATC-gruppe N07BC), samt personer, der har indløst 365 DDD eller mere af benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer (ATC-grupper N05CD, N05CF N05BA og N03AE ) pr. år.

Databehandling og statistiske analyser er udført vha. SAS version 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Medianalder og interkvartil spændvidde af medianalder er anvendt til at beskrive den typiske bruger. Behandlingsperioder og behandlingsvarighed er blevet beregnet og afbildet vha. Kaplan-Meier-statistik. Et beregnet behandlingsstop er blevet sat til endpoint, mens censureringer udgøres af patientens evt. dødsdato og undersøgelsesperioden ophør. Undersøgelsesperioden ophør er sat til den 31. december 2009. Den daglige dosering er blevet sat til 1 DDD af de forskellige slankelægemidler, og tilladt non-compliance er blevet sat 50 procent, da gennemsnitlig daglig dosering således svarer 2 tabletter for de slankelægemidler, der doseres 3 gange dagligt (og generelt svarer til, at man husker at tage 2 ud 3 tabletter, også for de der doseres én gang dagligt). Denne gennemsnitlige daglige dosering er i overensstemmelse med en tidligere undersøgelse af Letigen 6. Relativ risiko beregnet ud fra de kumulative incidens proportioner (KIP) og hazard ratio beregnet vha. Cox-regressionsanalyse er blevet anvendt til at sammenligne hhv. orlistat og amfepramon brugeres indløsninger af antidepressiva inden for behandlingsperioden. Personer der har anvendt både orlistat og amfepramon er ikke medtaget i analysen. Endpoint er første indløsning af antidepressiva eller antipsykotika. Kun personer der er 'naive' i forhold til antidepressiva eller antipsykotika er medtaget. I denne analyse er dette krav defineret ved, at personerne ikke har indløst recept på antidepressiva eller antipsykotika i perioden 1994-1997 (inkl.). Evt. nye behandlingsperioder efter et endpoint er ikke medtaget. Analyseperioden er 1998 til 2009, således at analyseperioden er ens for de to slankelægemidler.

---

## Noter

1. EMA anbefaler, at markedsføringstilladelseerne til lægemidler, der indeholder sibutramin, suspenderes på grund af øget risiko for hjertekarsygdomme, Lægemiddelstyrelsen d. 22. januar 2010, se <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=16061>
2. EMEA anbefaler at suspendere godkendelsen af slankemidlet Acomplia® i EU, Lægemiddelstyrelsen d. 23. oktober 2008, se <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=14330>
3. ATC-gruppe A08 - Anoreksika/Malabsorbttiva. IRF d. 8. januar 2008 [http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse\\_og\\_stofskifte/atc\\_gruppe\\_a08\\_anoreksikamalabsorbttiva.htm](http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse_og_stofskifte/atc_gruppe_a08_anoreksikamalabsorbttiva.htm)
4. James WPT et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. NEJM 2010;363;10;905917
5. Vejledende kriterier for enkelttilskud til Xenical®, se <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=3779>
6. Opsporing og behandling af overvægt hos voksne. Klinisk vejledning for almen praksis. Dansk Selskab for Almen Medicin i samarbejde med Sundhedsstyrelsen 2009.
7. Hallas J et al. Use of a Prescribed Ephedrine/Caffeine Combination and the Risk of Serious Cardiovascular Events: A Registry-based Case-Crossover Study, Am J Epidemiol 2008;168;8:966-73

8. Steffen Thirstrup, Institut for Rationel Farmakoterapi, personlig kommunikation

---