

Ingebjørg Synnøve Klinge Iversen
Ida Vinje Sandvik

Medikamentell behandling for vektoppgang etter gastrisk bypass operasjon

Hovedoppgave i Medisin
Veileder: Jorunn Sandvik
Medveileder: Åsne Ask Hyldmo
Juni 2023



NTNU

Kunnskap for en bedre verden

Ingebjørg Synnøve Klinge Iversen
Ida Vinje Sandvik

Medikamentell behandling for vektoppgang etter gastrisk bypass operasjon

Hovedoppgave i Medisin
Veileder: Jorunn Sandvik
Medveileder: Åsne Ask Hyldmo
Juni 2023

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



Kunnskap for en bedre verden

Sammendrag

Bakgrunn: Fedme er et økende problem på verdensbasis. Fedmebehandling inkluderer livsstilsendringer, medikamenter og fedmekirurgi. Selv om fedmekirurgi er den mest effektive behandlingen og gir et varig vekttap hos mange, er noe vektoppgang en del år etter operasjon vanlig. Medikamenter slik som Bupropion-naltrekson og GLP-1-analoger har vist seg å være effektive i behandlingen av fedme, også etter fedmekirurgi.

Mål: Formålet med denne studien var å undersøke om pasienter med $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$, 10-15 år etter gastrisk bypass operasjon, fikk medikamentell behandling med Bupropion-naltrekson og/eller GLP-1-analog, og hvilken effekt denne behandlingen hadde.

Materiale og metode: Bariatric surgery observation study (BAROBS) er en oppfølgingsstudie av pasienter operert med Roux-en-Y gastrisk bypass (RYGB) for alvorlig fedme i Helse Midt-Norge i perioden 2003-2009. Vi undersøkte et utvalg pasienter som ved deltagelse i BAROBS hadde $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ 10-15 år etter RYGB. Av 530 pasienter som deltok i BAROBS, ble 231 (43,6%) pasienter inkludert i studiepopulasjonen. Det ble hentet supplerende data fra den elektroniske sykehusjournalen og Reseptformidleren høsten 2022.

Resultater: Av 231 pasienter med $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$, fikk 102 (44,2%) pasienter vektreduserende medikamentell behandling med ett eller flere medikament. Vektendring forelå for 63 (43,8%) pasienter. Median (IKB) prosent av totalt vekttap (%TWL) ved bruk av Bupropion-naltrekson var 7,0 % (12,4) etter 7,0 (15,5) måneder. Gjennomsnittlig (SD) %TWL for Liraglutid var 8,9% (7,6) etter 11,3 (11,0) måneder, og for Semaglutid 7,7% (6,1) etter 13,9 (7,8) måneder. Det var ingen signifikant forskjell mellom bruk av Bupropion-naltrekson, Liraglutid og Semaglutid. For GLP-1-analogene samlet var det en %TWL på 8,8% (7,5).

Konklusjon: Nesten halvparten av pasientene med $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ 10-15 år etter gastrisk bypass operasjon fikk medikamentell behandling. Bupropion-naltrekson og GLP-1-analoger kan være nyttig for pasienter som opplever vektoppgang etter fedmekirurgi. På grunn av lite datamateriale trengs det flere og større studier på bruk av medikamentell behandling mot fedme etter fedmekirurgi.

Abstract

Background: Obesity is an increasing problem worldwide, and treatment includes lifestyle changes, medications, and bariatric surgery. Although bariatric surgery is the most effective treatment and provides lasting weight loss, some weight gain years after surgery is common. Medications such as Bupropion-naltrexone and GLP-1-analogs have been shown to be effective in the treatment of obesity, even after bariatric surgery.

Objective: The aim of this study was to investigate whether patients with BMI ≥ 35 kg/m², 10-15 years after gastric bypass surgery, received medical treatment with Bupropion-naltrexone and/or GLP-1-analog, and which effect this treatment had.

Materials and Methods: The Bariatric Surgery Observation Study (BAROBS) is a follow-up study of patients operated with Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) for severe obesity in Central Norway from 2003 to 2009. We investigated a sample of patients who in the time of BAROBS participation had BMI ≥ 35 kg/m², 10-15 years after RYGB. Of 530 patients who participated in BAROBS, 231 (43.6%) patients were included in the study population. Supplementary data were obtained from the electronic hospital journal and Reseptformidleren in autumn of 2022.

Results: Of 231 patients with BMI ≥ 35 kg/m², 102 (44.2%) patients received anti-obesity medical treatment with one or more medications. The median (IQR) present of total weight loss (%TWL) with the use of Bupropion-naltrexone was 7.0% (12.4) after 7.0 (15.5) months. The mean (SD) %TWL for Liraglutide was 8.9% (7.6) after 11.3 (11.0) months, and 7.7% (6.1) for Semaglutide after 13.9 (7.8) months. There was no significant difference between the use of Bupropion-naltrexone, Liraglutide and Semaglutide. For the GLP-1-analogs as a group, there was a %TWL of 8.8% (7.5).

Conclusion: Almost half of the patients with BMI ≥ 35 kg/m² 10-15 years years after gastric bypass surgery received medical treatment. Bupropion-naltrexone and GLP-1-analogs can be useful for patients that experience weight gain after bariatric surgery. Due to limited data, further and larger studies are needed on the use of medical treatment for obesity after bariatric surgery.

Innholdsfortegnelse

Introduksjon	4
Fedme	4
Livsstilsendringer	5
Fedmekirurgi i et historisk perspektiv	5
Medikamentell fedmebehandling	7
Formål med studien	10
Materiale og metode	11
Statistiske analyser	12
Etikk	12
Resultater	13
Studiepopulasjonen	13
Oppstart medikamentell behandling	13
Alder- og kjønnsfordeling	14
Fordeling av medikamentell behandling mellom sykehusene	15
Fordeling av medikamentell behandling mellom fastlege og sykehus	16
Bivirkninger	16
Blå resept	17
Indikasjon	17
Medikamentell behandling og KMI	18
Dosering	18
Vektendring	18
Diskusjon	21
Oppstart medikamentell behandling	21
Vektnedgang	21
Kjønn	23
Fordeling av medikamentell behandling	23
Bivirkninger	23
Det større bildet	24
Styrker og svakheter	25
Konklusjon	25
Referanser	26
Vedlegg	31

Introduksjon

Fedme

Fedme er en tilstand med overskudd av fettvev, og defineres som kroppsmasseindeks (KMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Dette er et økende problem på verdensbasis, både i industri- og utviklingsland. Verdens Helseorganisasjon (WHO) estimerer at 650 millioner voksne har fedme på verdensbasis. Prevalensen av fedme er nesten tredoblet siden 1975 og varierer mellom ulike regioner, land og folkeslag. Det er også en økt prevalens av overvekt og fedme hos barn og unge (1). WHO har klassifisert fedme hos voksne i følgende kategorier; fedme grad 1 = KMI 30-34,9 kg/m^2 , fedme grad 2 = KMI 35-39,9 kg/m^2 og fedme grad 3 = KMI $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$. De ulike gradene av fedme representerer en ulik sykdomsrisiko hvor høyere KMI gir høyere risiko for sykdom og død (2-5). Fedme grad 2 med alvorlig vektrelatert tilleggssykdom og fedme grad 3 defineres som alvorlig fedme (6). Fedme er assosiert med flere komplikasjoner og økt risiko for å utvikle sykdommer som type 2 diabetes, hjerte- og karsykdom og noen typer kreft (7). Det kan også føre til redusert livskvalitet (8). Personer innenfor samme KMI kan ha stor variasjon når det gjelder metabolske egenskaper slik som lipidprofil, glukosetoleranse, blodtrykk og midjemål (9).

Økt energiinntak og redusert energiforbruk i befolkningen er en av årsakene til den økte prevalensen av fedme (10). På verdensbasis har det vært en økning i inntaket av energitette matvarer som har et høyt innhold av fett og sukker, samt en reduksjon i fysisk aktivitet grunnet endringer i samfunnet relatert til jobb, transport og økt urbanisering (11). Medisiner, lite søvn, sosialt nettverk, stress og endringer i normalfloraen i GI-traktus kan også bidra til utvikling av fedme (12).

I Norge har en av fem nordmenn fedme, som er en dobling de siste 20 årene (13). Tall fra Folkehelseinstituttet (FHI) viser at forekomsten av fedme grad 2 og 3 er på 6,7% blant kvinner og 5,4% blant menn (14). Data fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) viser at forekomsten av fedme har økt i fylket siden 80-tallet, hvor 8% menn og 13% kvinner hadde fedme i HUNT1 og 23% blant menn og kvinner hadde fedme i HUNT4 (15).

Livsstilsendringer

Det viktigste tiltaket i behandlingen av fedme er livsstilsendringer, hvor de sentrale faktorene for endring er kosthold, fysisk aktivitet og atferd (10, 16). En vektreduksjon på 5-10% reduserer de kardiometabolske risikofaktorene og bedrer livskvalitet hos personer med overvekt og fedme (17). Kostholdsendringer med negativ energibalanse gir vektnedgang på kort sikt, men vektoppgang er felles for de fleste kostholdstilnæringer over tid, og har så langt ikke vist seg å snu den økte prevalensen av fedme (16, 18, 19).

Når det gjelder fysisk aktivitet anbefaler Helsedirektoratet at man deltar minst 150 minutter med moderat intensitet eller 75 minutter med høy intensitet aerob trening ukentlig, samt styrketrening som involverer alle store muskelgrupper to ganger i uken (20). Dette vil forbedre kardiovaskulær helse uavhengig av vekt, samt bidra til vektnedgang ved å øke kroppens totale energiforbruk. Denne anbefalingen er likevel utilstrekkelig for en signifikant vektnedgang eller vedlikehold av vekt uten kalorigrestriksjon (21).

Å gjennomføre varige livsstilsendringer er utfordrende for mange (10). Det er viktig å forstå det komplekse samspillet mellom individuelle faktorer som gener og mikrobiom, og miljøfaktorer som mat og fysisk aktivitet. I tillegg bør man ta hensyn til økonomiske og sosiale faktorer (22, 23). Utfordringer i livet kan gjøre det vanskelig å holde på gode vaner. For å opprettholde vekttap anbefales en multimodal behandling med veiledning, sosial støtte og fokus på kostholdsendringer (10, 16). Tilleggsbehandling slik som fedmemedikamenter og fedmekirurgi har blitt stadig viktigere komponenter, og kan være aktuelt hos pasienter hvor livsstilsendringer ikke har ført til adekvat vektreduksjon (17).

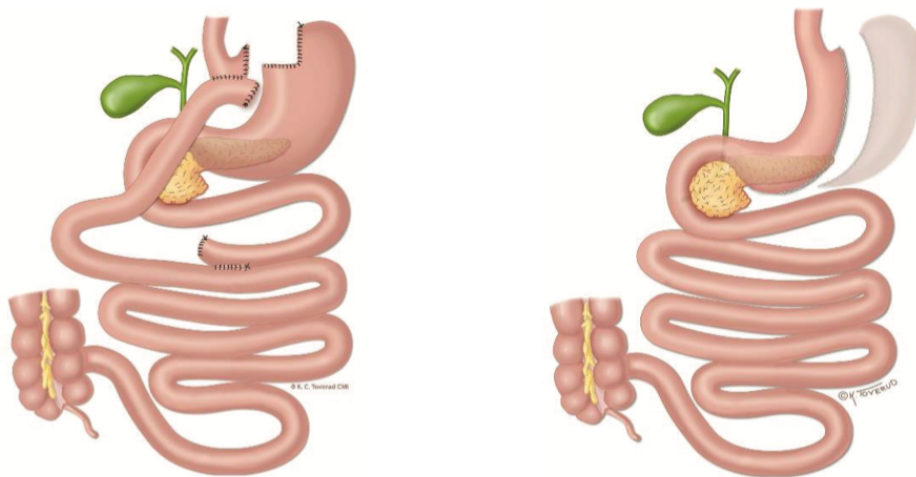
Fedmekirurgi i et historisk perspektiv

Behandling av fedme er utfordrende, men kirurgi kan gi varig vekttap hos mange pasienter, og flere kirurgiske metoder har blitt utviklet de siste 50 årene. Historiske rapporter viser at man prøvde å behandle fedme kirurgisk allerede i det 10. århundret i Spania, hvor en konge fikk sydd igjen leppene sine. I Minnesota i 1954 fant den første fedmeoperasjonen sted, og var en jejunio-ileal bypass for å behandle alvorlige typer av dyslipidemi. Inngrepet hadde store metabolske konsekvenser, der flere pasienter fikk plager som alvorlig diare og dehydrering (24).

I 1966 introduserte Dr. Mason fra Iowa den første gastriske bypass operasjonen, på bakgrunn av at pasienter med subtotal gastrektomi etter cancer gikk betydelig ned i vekt. Denne teknikken ble senere rekonstruert grunnet gallerefluks til en "Roux-en-Y" løkke, som avleder gallen fra magen og spiserøret. I 1994 ble den første laparoskopiske gastriske bypass operasjonen gjennomført av Alan Wittgrove, som videre førte til en stor økning i fedmekirurgiske inngrep (24). Overgangen fra åpen operasjon til laparoskopi var betydningsfull fordi man da kunne gjennomføre inngrepene på en mer skånsom måte. I Norge ble det utført fedmekirurgi på 80- og 90-tallet, men behandlingen ble stoppet fordi det var for mange komplikasjoner (25). Fedmekirurgi ble igjen et behandlingstilbud i Norge i 2004 (26). I 2021 ble det registrert 1502 operasjoner i Norsk kvalitetsregister for fedmekirurgi hvor 1396 var primæroperasjoner (27).

Den eneste effektive langsiktige intervensjonen mot fedme har til nå vært kirurgisk behandling (5). Gjeldende anbefalinger for bruk av fedmekirurgi er KMI > 35 kg/m² med fedmerelatert følgesykdom, eller KMI > 40 kg/m² (28). Gjennomsnittlig vekttap etter fedmekirurgi er omtrent 30%. Imidlertid opplever 87% av pasientene enhver vektøkning ved 5-års oppfølging, og vektoppgangen er gjennomsnittlig 10% fra nadir vekt (29).

De vanligste fedmeoperasjonene i Norge og internasjonalt er vertikal ventrikelreseksjon (VSG) og Roux-en-Y gastrisk bypass (RYGB) (figur 1). I tillegg til vektreduksjon påvirker disse operasjonene endringer i kommunikasjonen mellom tarm og hjerne som fører til en reduksjon i sult, økt metthet under et måltid og endring i matpreferanser og energiforbruk. Sykdommer som type 2 diabetes, søvnapne og hypertensjon bedres til dels uavhengig av vekt. Mekanismene som ligger til grunn for denne effekten er ikke fullt ut forstått. Et av de vanlige funnene etter VSG og RYGB er en kraftig postprandial økning i flere tarmpeptider, inkludert glukagonlignende peptid-1 (GLP-1), som har blitt ansett som en av de primære årsakene til postkirurgisk vekttap og forbedring av glukosemetabolismen. GLP-1 produseres av enteroendokrine L-celler. En av hypotesene til denne betydelige postprandiale frigjøringen er rask næringstilførsel lengre nede i GI-kanalen, hvor flertallet av L-cellene er lokalisert (30, 31).



Figur 1: Illustrasjon av de kirurgiske metodene RYGB og VSG. Illustrert av Kari C. Toverud.

Hos pasienter med mindre vektnedgang etter RYGB, er den postprandiale GLP-1-responsen svekket sammenliknet med pasienter med tilstrekkelig postoperativt vekttap. Dette viser at GLP-1 har en viktig rolle etter RYGB (32).

Medikamentell fedmebehandling

De første fedmemedikamentene ble godkjent i USA i 1947 og var amfetaminer (33). Amfetaminer virker ved å øke nivået av katekolaminer (adrenalin, noradrenalin og dopamin) i synapser, noe som gir en sentralnervøs stimulering med blant annet nedsatt appetitt (34). Fra 70-tallet ble fedmemedikamentene godkjent kun for korttidsbruk grunnet avhengighetspotensial. Ingen av disse amfetaminene ble godkjent i Norge (35). På 90-tallet anerkjente US Food and Drug Administration (FDA) at fedme var en kronisk sykdom, og at man dermed trengte behandling som førte til vektendringer på lang sikt. I 1996 ble det første medikamentet for langtidsbehandling av fedme godkjent av FDA, Dexfenfluramin, men ble fjernet grunnet hjerteklaffsykdom. Mellom 1997 og 1999 ble Sibutramin og Orlistat godkjent for langtidsbehandling mot fedme (33). Orlistat ble det første fedmemedikamentet godkjent til bruk i Norge (35). Sibutramin var senere i bruk i Norge som Reductil® (36). Mellom 2012 og 2014 ble også Fentermin-topiramamat, Lorcaserin, Bupropion-naltrekson og Liraglutid godkjent av FDA til behandling av fedme (33).

Medikamentell behandling kan vurderes som tilleggshandling til livsstilsendringer hos pasienter med en KMI ≥ 30 kg/m², eller KMI ≥ 27 og < 30 kg/m² med minst en vektrelatert

tilleggssykdom. I USA har FDA godkjent fem medikamenter til behandlingen av fedme; Orlistat, Fentermin-topiramet, Bupropion-naltrekson, Liraglutid og Semaglutid (37). I Europa hadde European Medicines Agency (EMA) inntil nylig godkjent tre medikamenter mot fedme; Orlistat, Bupropion-naltrekson og Liraglutid (38). Semaglutid ble godkjent som fedmebehandling i Europa i 2022 (39). Disse fire medikamentene er også godkjent i Norge (40).

Orlistat

Orlistat (Xenical®) er en potent, spesifikk pankreaslipasehemmer som fører til en reduksjon av hydrolysen av triglyserider i tarmen. Preparatet reduserer absorpsjonen av triglyserider med 30% som skilles ut med avføringen, som kan gi bivirkninger i form av steatore, diare, magesmerter og mangeltilstander av fettløselige vitaminer. Terapeutisk kan disse bivirkningene brukes til å motivere pasienten til å spise mindre fett. Orlistat er godkjent for pasienter med KMI ≥ 30 kg/m², eller KMI ≥ 28 kg/m² med andre risikofaktorer (41). Medikamentet har vist seg å ha en vektreduserende effekt på 5% eller mer fra utgangsvekt (37). Tall fra reseptregisteret viser at bruken av Orlistat har blitt redusert med 71% i perioden 2010 til 2020 (vedlegg 1).

Bupropion-naltrekson

Mysimba® er et kombinasjonspreparat bestående av Bupropion og Naltrekson. Medikamentet gir en vektreduksjon på 5% hos personer med overvekt eller fedme (8). Kombinasjonen påvirker sentrale mekanismer som kontrollerer matinntak, belønning av mat og appetitt (42). Bupropion-naltrekson er indisert hos personer med en KMI ≥ 30 kg/m² eller ≥ 27 -30 kg/m² med én eller flere vektrelaterte risikofaktorer, og er en kombinasjon av en opioid-reseptor antagonist og en antidepressiva (43, 44). Bupropion er en selektiv hemmer av reopptak av katekolaminer (noradrenalin og dopamin) som påvirker turnover av noradrenalin i kroppen. Dette stimulerer nevroner i hypothalamus, som videre fører til en kaskade av reaksjoner som resulterer i en senkning av energiinntak og økning av energiforbruk. Naltrekson er en opioid-reseptor antagonist og hemmer en negativ feedback til disse nevronene i hypothalamus. Dermed øker den anorektiske effekten av Bupropion. Kombinasjonen av Bupropion og Naltrekson har vist en vektreduserende effekt, assosiert med redusert matinntak (8). Bupropion-naltrekson har en rekke kontraindikasjoner; ukontrollert hypertensjon, kjent tumor i sentralnervesystemet, krampe tilstander, avhengighet av opioider eller opioidagonister og tidligere bipolar lidelse for å nevne noen (42).

GLP-1-analoger

GLP-1-analoger har vist effekt hos pasienter med fedme og type 2 diabetes gjennom forbedring av midjemål, lipidprofil og glukosemetabolisme (45-47). GLP-1-analoger etterligner kroppens naturlige GLP-1 ved at de fører til økt utskillelse av insulin til blodbanen etter et måltid. I hjernen stimulerer det til redusert appetittfølelse, økt metthetsfølelse og redusert matinntak. Tømming av magesekken forsinkes, og syresekresjonen reduseres (48). Det er flere typer GLP-1-analoger; Eksenatid (Bydureon®, Byetta®), Liraglutid (Saxenda®, Victoza®), Lixisenatid (Lyxumia®), Dulaglutid (Trulicity®) og Semaglutid (Ozempic®, Rybelsus®, Wegovy®) (49). Disse medikamentene ble utviklet og først godkjent som behandling av type 2 diabetes i mindre doser. Man så at Liraglutid og Semaglutid også ga en vektreduserende effekt, og det ble derfor utviklet høydose medikamenter som nå er godkjent for behandling av fedme og vedlikehold av vekt (50). Behandlingen er et supplement til et sunt kosthold og økt fysisk aktivitet (51, 52). Kvalme, diare, oppkast, obstipasjon og magesmerter er de vanligste bivirkningene av GLP-1-analoger (50).

Liraglutid er en korttidsvirkende GLP-1-analog (8). Saxenda®, en høydose liraglutid, har siden 2015 vært godkjent i behandlingen av fedme i Europa hos pasienter med $KMI \geq 30$ kg/m^2 eller $KMI \geq 27 < 30$ kg/m^2 med en vektrelatert komorbiditet slik som dysglykemi, dyslipidemi, hypertensjon eller obstruktiv søvnapne (8, 52). Behandling med Saxenda® 3,0 mg daglig skal seponeres etter 12 uker, dersom pasienten ikke oppnår et vekttap på minst 5% av opprinnelig kroppsvekt (52). Saxenda® ble i 2021 godkjent for behandling av ungdom med fedme, som eneste medikamentelle behandlingstilbud i Norge (53).

Semaglutid er en langtidsvirkende GLP-1-analog (8). Ozempic® er en lavdose Semaglutid og er godkjent til behandling av diabetes type 2 i Norge (54). Wegovy®, en høydose Semaglutid, kom på markedet i Norge i januar 2023. Denne har nå blitt godkjent i behandlingen av fedme hos pasienter med $KMI \geq 30$ kg/m^2 eller $KMI \geq 27 < 30$ kg/m^2 med en vektrelatert komorbiditet slik som dysglykemi, dyslipidemi, hypertensjon eller obstruktiv søvnapne (8).

Norge er et av få land hvor det har vært mulig å få fedmemedikamenter dekket av det offentlige. Grensen for å få Saxenda® på blåresept var frem til januar 2020 en $KMI > 50$ kg/m^2 eller $KMI > 40$ kg/m^2 med tilleggssykdom. Mellom 2020 og frem til januar 2023 kunne pasienter som hadde $KMI \geq 35$ og < 40 kg/m^2 med en vektrelatert tilleggssykdom eller

en tilleggslidelse/-sykdom som økte risikoen for alvorlig fedmerelatert sykdom, eller med $KMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$, få Saxenda® på blå resept etter individuell søknad til HELFO. Fra og med 1. februar 2023 er dette blitt begrenset. I dag kan det søkes om å få Saxenda® på blåresept ved fedme med $KMI > 50 \text{ kg/m}^2$ og alvorlige vektrelaterte sykdommer, de samme reglene gjelder for Wegovy®. Dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner, er det et krav om behandling med Mysimba® før man kan få Saxenda® og Wegovy® på blå resept (55, 56). Ozempic® er kun mulig å få på blåresept ved diabetes. Tall fra reseptregisteret viser at bruken av Bupropion-naltrekson, Liraglutid og Semaglutid har vært økende fram til 2020 (vedlegg 2-4).

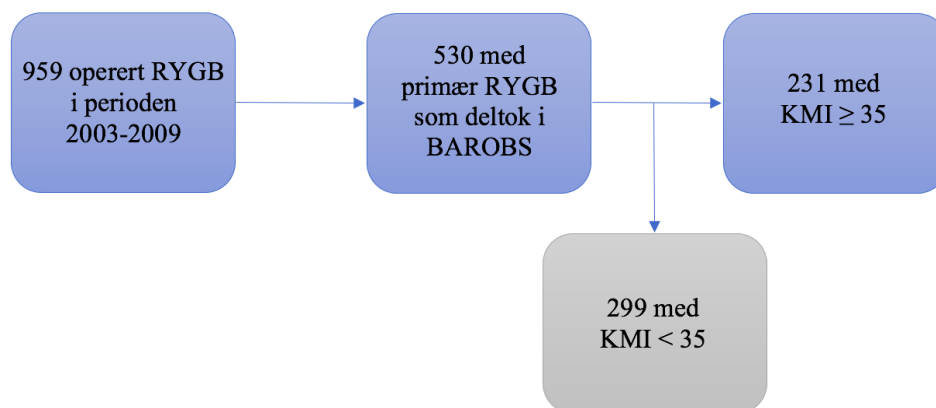
Selv om fedmekirurgi er den mest effektive behandlingen og gir et varig vekttap hos mange, er noe vektoppgang en del år etter operasjon vanlig. Reoperasjon for å oppnå nytt vekttap har begrenset effekt og høy komplikasjonsrate, og utføres sjelden ved offentlige sykehus i Norge (57). Ettersom GLP-1-analoger har hatt god effekt hos pasienter med fedme som ikke har gjennomgått fedmekirurgi, kan GLP-1-analoger være et interessant alternativ til reoperasjon (58). En randomisert kontrollert studie viste at GLP-1-analoger har gunstige effekter på ytterligere vekttap og type 2 diabetes-remisjon postoperativt, og kan brukes hos pasienter med utilfredsstillende resultater etter fedmekirurgi (59). Det er likevel få studier rundt bruk av GLP-1-analoger hos tidligere fedmeopererte med vektoppgang eller utilstrekkelig vekttap (44, 60, 61). Det er også få studier som evaluerer effekten av Bupropion-naltrekson hos tidligere fedmeopererte (62).

Formål med studien

Formålet med denne studien er å undersøke om pasienter som deltok i Bariatric surgery observation study (BAROBS) med $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ 10-15 år etter gastrisk bypass operasjon fikk medikamentell behandling med Bupropion-naltrekson eller GLP-1-analog, og om denne behandlingen har hatt en vektendrende effekt.

Materiale og metode

Vår studie bruker data fra BAROBS, som er en oppfølgingsstudie av pasienter operert med RYGB for alvorlig fedme ved sykehus i Helse Midt-Norge i perioden 2003-2009. Alle pasientene som ble operert i dette tidsrommet ble innkalt til en poliklinisk helsekontroll 10-15 år etter operasjonen, fra august 2018 til juni 2020. Av totalt 959 pasienter som ble operert med RYGB for alvorlig fedme ved Namsos sykehus, St. Olavs hospital og Ålesund sykehus i perioden 2003-2009, deltok 546 (56,9%) pasienter i BAROBS. Det var 16 pasienter som hadde gjennomgått annen fedmekirurgi tidligere. Blant 530 pasienter med primær RYGB som deltok i BAROBS, ble pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² ved oppfølgingsbesøket 10-15 år etter operasjonen inkludert i studiepopulasjonen, som utgjorde 231 (43,6%) pasienter (figur 2).



Figur 2: Fremgangsmåte med oversikt over hvilke pasienter som ble inkludert i studien.

I tillegg til data fra BAROBS, ble det hentet inn supplerende opplysninger fra den elektroniske sykehusjournalen (Doculive/Helseplattformen) og Reseptformidleren høsten 2022. Det ble samlet inn informasjon om pasienten hadde fått behandling med Bupropion-naltrekson og/eller GLP-1 analog, hvilket sykehus behandlingen ble startet opp ved, dato ved oppstart og seponering, indikasjon, dose, vekt, blåresept og bivirkninger. Det ble registrert om pasienten hadde fått behandling hos fastlege eller på sykehus.

Vekt ble kartlagt ved å registrere vekt ved oppstart av medikament, etter 4 måneder, 1 år samt siste vektkontroll. Det ble registrert prosent av totalt vekttap (percent of total weight loss, %TWL) fra oppstart medikament og fram til siste vektkontroll. %TWL er en metode for å

rapportere vekttap ved fedmebehandling, og defineres her som vekt ved oppstart medikament minus siste vektkontroll, delt på vekt ved oppstart medikament, multiplisert med 100.

Statistiske analyser

Alle kontinuerlige variabler ble undersøkt for normalfordeling ved å vurdere skjevheten (skewness), histogram, Q-Q plot, boksploTT og Shapiro-Wilk test. Normalfordelte variabler presenteres som gjennomsnitt med tilhørende standardavvik (SD). Ikke-normalfordelte variabler presenteres som median med tilhørende interkvartil bredde (IKB).

For normalfordelte kontinuerlige variabler ble det brukt pareT t-test og uavhengig t-test. For ikke-normalfordelte variabler ble det brukt ikke-parametriske metoder; Mann-Whitney U test og Wilcoxon signed rank test. Kategoriske variabler ble undersøkt ved å bruke Pearsons kji-kvadrat-test. Ved manglende data ble ikke pasienten inkludert i de aktuelle analysene.

All analyse og bearbeiding av data ble utført i programmet IMB SPSS Statistics versjon 29. Forskjeller ble vurdert som statistisk signifikante ved $p < 0,05$.

Etikk

BAROBS-prosjektet er godkjent av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK 2017/1828/REK sør-øst B). All datainnsamling er basert på pasientens samtykke. Ved analyse ble det brukt anonymiserte data. Når det gjelder datahåndtering ble data lagret på sikkert område på NTNU-server.

Resultater

Studiepopulasjonen

Av de totalt 231 BAROBS-deltagerne med $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$, var 170 (73,6%) kvinner. Median (IKB) oppfølgingstid fra RYGB til BAROBS-oppmøte var 12,2 (2,7) år. Alder ved BAROBS-oppmøte var 50,6 (11,0) år og ved journalgjennomgang 54,5 (11,0) år. KMI ved operasjon var 47,0 (8,0) kg/m^2 . Laveste KMI etter operasjon (1-2 år) var 32,0 (5,0) kg/m^2 , som tilsvarer %TWL på 30,5% (11,6). Ved BAROBS-oppmøte var KMI 40,1 (7,1) kg/m^2 , som tilsvarer %TWL på 13,1% siden operasjon (12,1) (tabell 1).

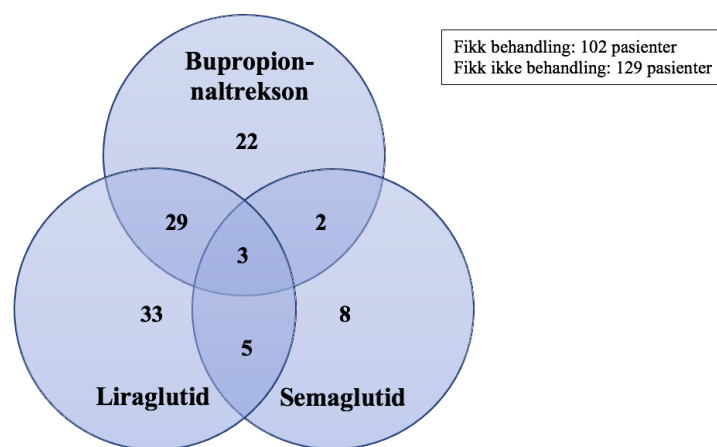
	Mann	Kvinne	Hele studiepopulasjon
Kjønnsfordeling	61 (26,4)	170 (73,6)	-
År fra operasjon til BAROBS-oppmøte	12,3 (3,0)	12,1 (2,6)	12,2 (2,7)
Alder ved operasjon	40,0 (14,0)	38,0 (10,0)	38,0 (11,0)
Alder ved BAROBS-oppmøte	50,9 (14,0)	50,5 (11,0)	50,6 (11,0)
Alder ved journalgjennomgang	54,9 (14,0)	54,4 (11,0)	54,5 (11,0)
KMI (kg/m^2) ved operasjon	46,0 (8,0)	47,0 (7,0)	47,0 (8,0)
Laveste KMI (kg/m^2) etter operasjon (1-2 år)	33,0 (6,5)	32,0 (5,3)	32,0 (5,0)
KMI (kg/m^2) ved BAROBS-oppmøte	41,0 (6,8)	39,9 (7,3)	40,1 (7,1)
%TWL fra operasjon til nadir (1-2 år)	31,4 (11,0)	30,3 (11,9)	30,5 (11,6)
%TWL fra operasjon til BAROBS-oppmøte	13,0 (9,2)	13,2 (12,3)	13,1 (12,1)

Tabell 1: Karakteristika for studiepopulasjonen. Kjønn er angitt i antall med prosentandel i parantes. År fra operasjon til BAROBS-oppmøte, alder, KMI og %TWL er angitt med median med interkvartil bredde i parantes. Ingen forskjeller var signifikante.

Oppstart medikamentell behandling

Av totalt 231 pasienter var det 102 (44,2%) som fikk behandling med ett eller flere av medikamentene Bupropion-naltrekson, Liraglutid og Semaglutid. Til sammen var det 56 som fikk behandling med Bupropion-naltrekson, 70 med Liraglutid og 18 med Semaglutid (figur 3). Det var 63 pasienter som fikk et medikament, 36 to medikamenter og tre pasienter fikk alle medikamentene, ingen fikk medikamentene samtidig. Median (IKB) tid fra operasjon til oppstart medikamentell behandling med Bupropion-naltrekson var 13,0 (3,0) år. Gjennomsnittlig (SD) tid fra operasjon til behandling med Liraglutid og Semaglutid var

henholdsvis 13,6 (2,0) og 13,6 (2,1) år. Åtte pasienter fikk ikke behandling med Bupropion-naltrekson grunnet kontraindikasjoner.



Figur 3: Fordelingen av de ulike legemidlene.

Alder- og kjønnsfordeling

Median (IKB) alder for de som fikk medikamentell behandling sammenlignet med de som ikke fikk var henholdsvis 54,4 (11,0) og 54,7 (12,0) år.

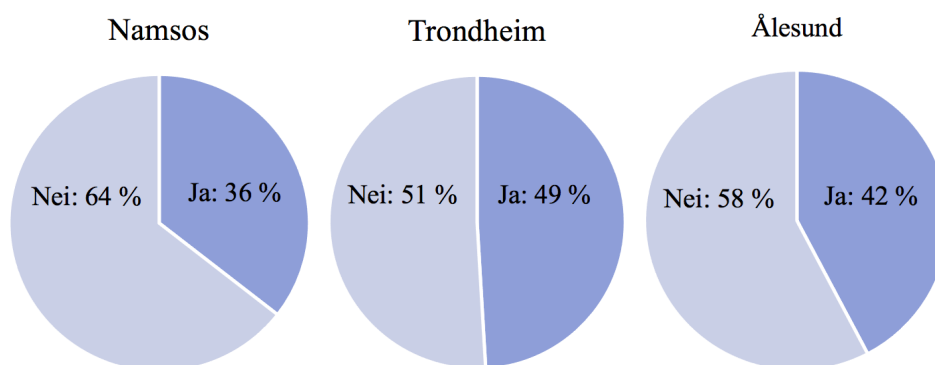
Av de 170 kvinnene med $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$, fikk 81 (47,6%) behandling med ett eller flere medikament. Blant mennene var det 21 av 61 (34,4%). Det var en trend at flere kvinner enn menn fikk medikamentell behandling når man ser på alle medikamentene samlet ($p = 0,074$) (tabell 2).

Kjønn	Mann		Kvinne		P*
	Ja	Nei	Ja	Nei	
Medikamentell behandling					
Alle medikament	21	40	81	89	0,074
Bupropion-naltrekson	11	50	45	125	0,187
Liraglutid	16	45	54	116	0,420
Semaglutid	6	55	12	158	0,488

Tabell 2: Kjønnsfordelingen ved de ulike legemidlene. *Pearsons kji-kvadrat-test.

Fordeling av medikamentell behandling mellom sykehusene

Pasientene ble i forbindelse med BAROBS fulgt opp ved sykehus i Midt-Norge. Av alle pasientene ble 45 (19,5%) fulgt opp i Namsos, 108 (46,8%) i Trondheim og 78 (33,8%) i Ålesund. I Namsos fikk 16 (35,6%) pasienter medikamentell behandling med ett eller flere medikament. I Trondheim fikk nesten halvparten, 53 (49,1%) pasienter, medikamentell behandling, og i Ålesund 33 (42,3%) pasienter (figur 4).



Figur 4: Fordelingen av oppstart medikamentell behandling mellom de tre sykehusene i prosent.

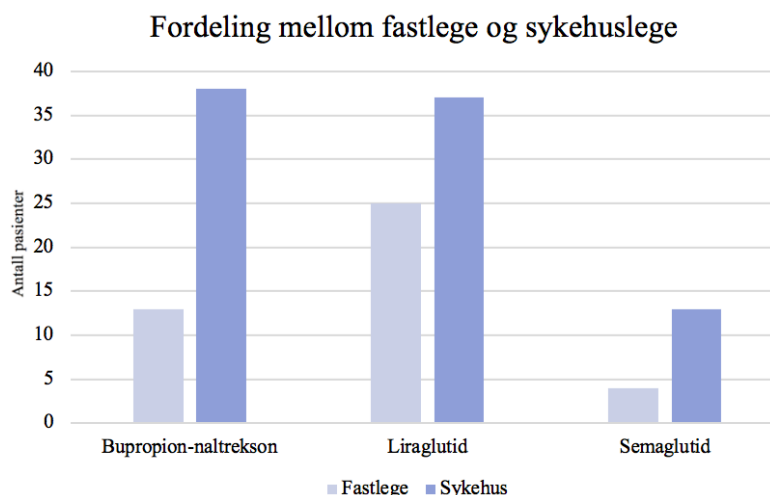
Av de 45 pasientene som ble fulgt opp i Namsos fikk ni (20%) pasienter behandling med Bupropion-naltrekson, åtte (17,8%) med Liraglutid og en (2,2%) med Semaglutid. I Trondheim var det 32 (29,6%) pasienter som fikk Bupropion-naltrekson, 36 (33,3%) fikk Liraglutid og 12 (11,1%) fikk Semaglutid. I Ålesund fikk 15 (19,2%) pasienter behandling med Bupropion-naltrekson, 26 (33,3%) med Liraglutid og fem (6,4%) med Semaglutid (tabell 3).

Oppfølgingssykehus BAROBS Medikamentell behandling	Namsos		Trondheim		Ålesund		P*
	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja	Nei	
Bupropion-naltrekson	9	36	32	76	15	63	0,200
Liraglutid	8	37	36	72	26	52	0,125
Semaglutid	1	44	12	96	5	73	0,149

Tabell 3: Fordelingen av medikamentell behandling mellom de tre sykehusene. *Pearsons kji-kvadrat-test.

Fordeling av medikamentell behandling mellom fastlege og sykehus

Ved 130 (90,3%) forskrivninger var det opplyst om det var fastlege eller sykehuslege som startet behandlingen. Tretten (25,5%) pasienter fikk Bupropion-naltrekson hos fastlege. For Liraglutid fikk 25 (40,3%) dette hos fastlege, og for Semaglutid var det fire (23,5%) pasienter som fikk legemidlet fra fastlege. Resterende av pasientene startet med medikamentene ved sykehus (figur 5).



Figur 5: Fordeling av medikamentell behandling mellom fastlege og sykehus.

Av pasientene som fikk medikamentene av fastlege, var det hos seks (14,3%) pasienter dokumentert to eller flere vektkontroller i sykehusjournal slik at det var mulig å se en vektendring av medikamentet. For pasientene som fikk medikamentene forskrevet på sykehus, var det hos 57 (64,8%) pasienter dokumentert to eller flere vektkontroller.

Bivirkninger

Tjue (35,7%) pasienter som fikk Bupropion-naltrekson, 16 (22,9%) som fikk Liraglutid og to (11,1%) pasienter som fikk Semaglutid hadde bivirkninger av medikamentet.

De vanligste bivirkningene av Bupropion-naltrekson var magesmerter, obstipasjon, kvalme, skjelvinger, munntørrehet, økt blodtrykk, hjertebank, økt svette, svimmelhet, hodepine og økt irritabilitet. Bivirkninger av Liraglutid var magesmerter, obstipasjon, kvalme, diare, hodepine og forhøyede lever-galleprøver. Rapporterte bivirkninger av Semaglutid var magesmerter, sure oppstøt, oppkast og økt luftavgang.

Blå resept

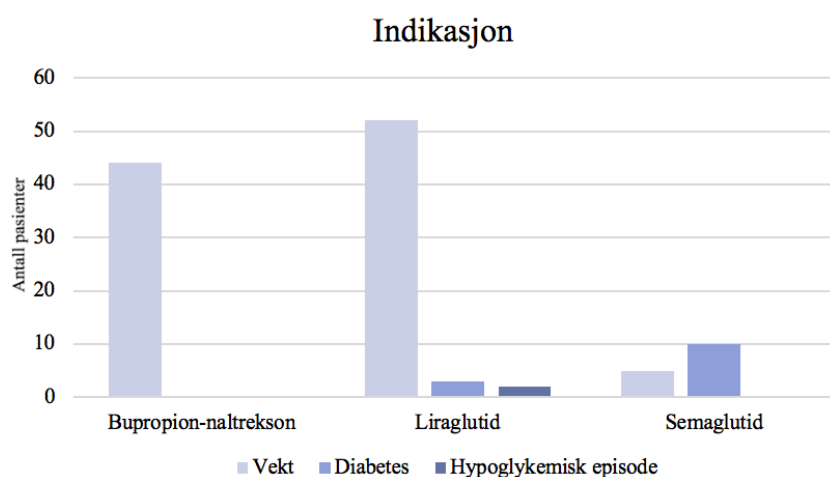
Hos flere pasienter var det dokumentert i journal eller e-resept om de fikk medikamentene på blå resept; 25 (44,6%) pasienter fikk Bupropion-naltrekson, 53 (75,7%) fikk Liraglutid og 11 (61,1%) fikk Semaglutid på blå resept. Det var færre pasienter i Ålesund som fikk Bupropion-naltrekson på blå resept sammenlignet med Namsos og Trondheim ($p < 0,05$) (tabell 4).

Oppfølgingssykehus BAROBS Blå resept	Namsos		Trondheim		Ålesund		P*
	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja	Nei	
Bupropion-naltrekson	7	2	16	16	2	13	0,006
Liraglutid	6	2	27	9	20	6	0,984
Semaglutid	1	0	7	5	3	2	0,713

Tabell 4: Viser fordelingen av blåresept mellom de tre sykehusene. *Pearsons kji-kvadrat-test.

Indikasjon

Opplysninger om indikasjon for oppstart av medikament var til stede ved 116 (80,6%) forskrivninger. Vekt var indikasjon hos 44 (100%) pasienter som fikk forskrevet Bupropion-naltrekson, 52 (91,2%) som fikk Liraglutid og 5 (33,3%) som fikk Semaglutid. Diabetes var indikasjon hos tre (5,3%) pasienter som fikk Liraglutid og ti (66,7%) som fikk Semaglutid. I tillegg var det to (3,5%) pasienter som fikk Liraglutid grunnet hypoglykemiske episoder (figur 6).



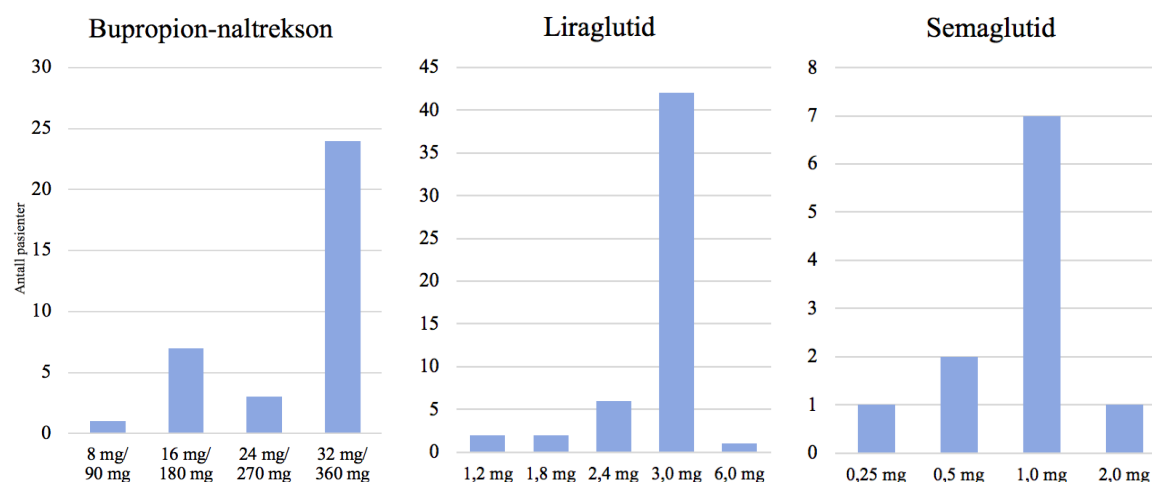
Figur 6: Indikasjon medikamentell behandling.

Medikamentell behandling og KMI

Fordelingen av median (IKB) KMI ved operasjon blant de som fikk medikamentell behandling og ikke, lå på henholdsvis 47,0 (7,0) og 46,0 (7,0) kg/m² (n.s.). Ved BAROBS-oppmøte hadde de som fikk medikamentell behandling KMI 42,0 (7,0) kg/m² mens de som ikke fikk hadde KMI 39,0 (6,7) kg/m² (p < 0,05).

Dosering

For både Bupropion-naltrekson og GLP-1-analogene er det anbefalt å øke dosen over en periode, og bruke den laveste effektive doseringen. Blant pasientene som fikk Bupropion-naltrekson, var det 24 (68,6%) pasienter som brukte høyeste anbefalte døgndose på 32 mg/360 mg. For pasientene som fikk Liraglutid, var det 43 (81,1%) pasienter som brukte høyeste anbefalte døgndose på 3,0 mg, eller mer. Syv (63,6%) pasienter som fikk Semaglutid brukte høyeste anbefalte ukesdose på 1,0 mg, eller mer (figur 7).



Figur 7: Fordeling av dosering ved de ulike medikamentene.

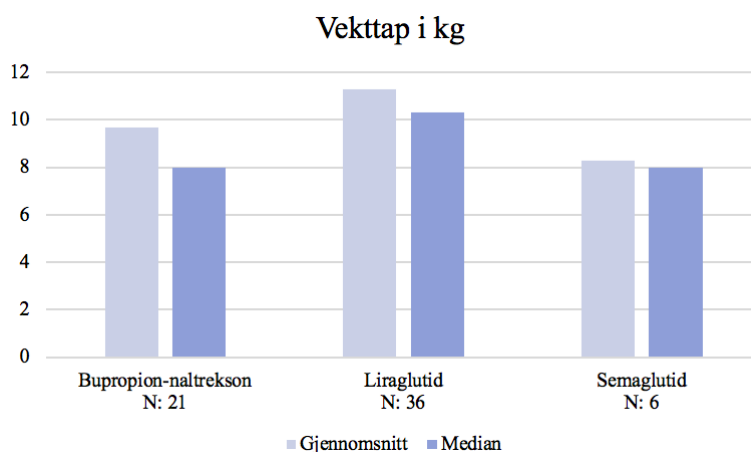
Vektendring

For å kunne undersøke vektendring, måtte det være registrert to eller flere vektmålinger i journal. Hos 21 (37,5%) av pasientene som fikk forskrevet Bupropion-naltrekson, 36 (51,4%) som fikk Liraglutid og seks (33,3%) som fikk Semaglutid var det registrert flere enn en vektmåling i journal. Vi velger å presentere vektendring selv om dette er tall for mindre enn halvparten av pasientene. Resultatene må tolkes med forsiktighet.

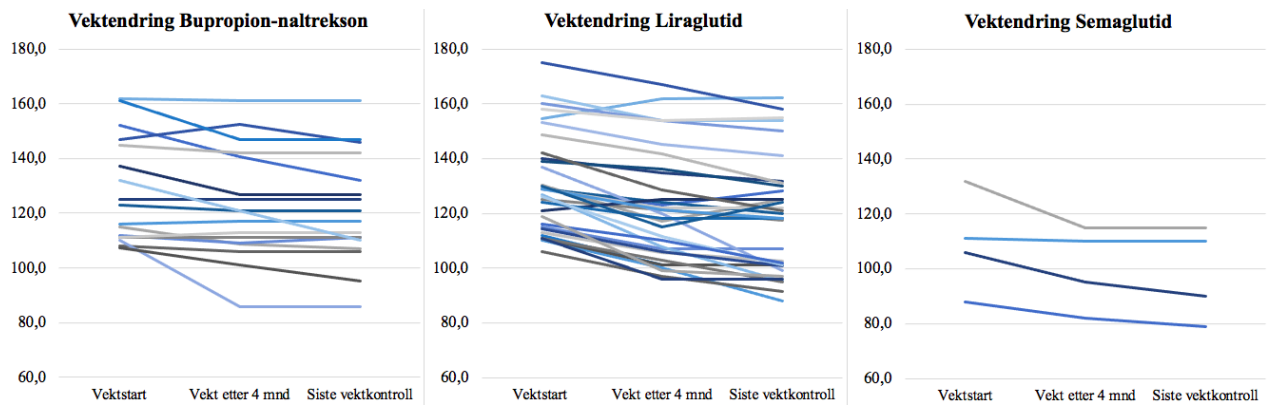
Median (IKB) vekttap ved bruk av Bupropion-naltrekson etter fire måneder var 3,0 (10,2) kg, som tilsvarer prosentvis vekttap på 2,1% (25,4). Tid fra oppstart av Bupropion-naltrekson til siste dokumenterte vekt var syv (15,5) måneder. Samlet vekttap fra start av medikamentet til siste dokumenterte vekt var 8,0 (18,0) kg ($p < 0,05$). %TWL var 7,0% (12,4).

Pasientene som fikk forskrevet Liraglutid hadde et gjennomsnittlig (SD) vekttap på 8,2 (5,7) kg etter fire måneder ($p < 0,05$), som tilsvarer prosentvis vekttap på 6,5% (4,6). De som fikk forskrevet Semaglutid hadde et vekttap på 8,7 (6,8) kg etter fire måneder (n.s.), som tilsvarer prosentvis vekttap på 7,7% (5,2). Tid fra oppstart av medikament til siste vektregistrering i journal var for Liraglutid 11,3 (11,0) måneder og for Semaglutid 13,9 (7,8) måneder. Samlet vekttap for Liraglutid var 11,3 (9,7) kg, og for Semaglutid 8,3 (7,1) kg ($p < 0,05$) (figur 8 og 9). Dette tilsvarer henholdsvis en %TWL på 8,9% (7,6) og 7,7% (6,1). Det var ingen signifikant forskjell i vekttap mellom bruk av Liraglutid og Semaglutid.

For GLP-1-analogene samlet var det et gjennomsnittlig (SD) vekttap på 11,1 (9,7) kg og en %TWL på 8,8% (7,5) ($p < 0,05$). Siden det var noen av pasientene som fikk både Liraglutid og Semaglutid, var vekttapet noe større hvis man så på GLP-1-analogene samlet. Det var ingen signifikant forskjell i samlet vekttap mellom Bupropion-naltrekson og GLP-1-analog.



Figur 8: Gjennomsnittlig og median vekttap i kg for de ulike medikamentene.



Figur 9: Vektendring i kg ved de ulike medikamentene etter fire måneder og siste vektkontroll.

Når det gjelder kjønn og vekttap, så var det hos en mann registrert mer enn en vekt ved bruk av Bupropion-naltrekson og Semaglutid. Hos Liraglutid var det hos syv menn registrert mer enn en vekt. Median (IKB) vekttap ved bruk av Liraglutid var 9,0 (16,0) kg for menn og 10,0 (8,5) kg for kvinner (n.s.).

Diskusjon

I vår studie fant vi at underkant av halvparten av pasientene startet medikamentell behandling fordi de hadde gått opp i vekt eller ikke hadde tilstrekkelig vekttap etter tidligere gastrisk bypass operasjon. Bupropion-naltrekson og GLP-1-analoger førte til vektnedgang hos disse pasientene. Det var en signifikant forskjell i KMI ved BAROBS-oppmøte mellom de som fikk medikamentell behandling og ikke. Bivirkninger knyttet til bruk av GLP-1-analoger var få, og de fleste var milde og forbigående.

Oppstart medikamentell behandling

Underkant av halvparten av alle pasientene fikk behandling med ett eller flere av medikamentene i vår studie. Det er ulike grunner til at få hadde startet behandling. Medikamentene er nye på markedet, som kan være årsak til mindre kunnskap om disse medikamentene blant leger. Videre er disse medikamentene dyre, Saxenda koster 2971 kr i måneden ved bruk av høyeste dose (52). Våre resultater viser at tre av fire pasienter fikk Saxenda på blåresept, og det var flere pasienter med høy KMI som fikk behandling. Uten støtte blir medikamentet dyrt for den enkelte pasient. Reglene for blåresept kan være medvirkende til at flere pasienter med høyere KMI fikk medikamentell behandling. Med de nye reglene for blåresept, som har blitt begrenset, kan bruken av GLP-1-analoger gå ned. Både Mysimba® og Xenical® er godkjent på blåresept ved lavere KMI (63, 64). Kan dette føre til at Mysimba® og Xenical® blir mer aktuelt?

Vi kan ha fanget opp et falskt for lavt antall pasienter som har fått medikamentene. Det ble kun gått gjennom sykehusjournaler, og ikke fastlegejournaler. Pasienter som eventuelt har startet behandling hos fastlege og som ikke har blitt fulgt opp ved sykehus, er ikke fanget opp.

Vektnedgang

I vår studie fant vi et signifikant vekttap på 11,3 kg ved bruk av Liraglutid 11,3 måneder etter oppstart av medikamentet hos pasienter operert med gastrisk bypass for 10-15 år siden. Studier viser at Liraglutid fører til vektnedgang hos pasienter med overvekt og fedme (8).

Man har også sett at medikamentet kan være effektivt for vektnedgang hos pasienter som tidligere er fedmeoperert og som har opplevd utilstrekkelig vekttap eller vektoppgang (8, 61).

Vi fant et signifikant vekttap på 8,3 kg ved bruk av Semaglutid 13,9 måneder etter oppstart av medikamentet hos pasienter som var gastrisk bypass operert for 10-15 år siden. Semaglutid er effektivt for vektnedgang hos pasienter med overvekt og fedme, og det er knyttet store forventninger til effekten av Semaglutid på vektnedgang etter fedmekirurgi. Når det gjelder dosering har studier vist at Semaglutid 2,4 mg ukentlig i over 68 uker førte til en reduksjon i kroppsvekt med > 20 % hos pasientene, og at en mindre dose Semaglutid på 1,0 mg ikke var like effektivt for vektnedgang (8). Våre pasienter fikk Semaglutid i en dose som hovedsakelig varierte fra 0,25 mg til 1,0 mg per uke, altså en mindre dose enn det som har vært mest effektivt for vektnedgang.

Semaglutid har vist seg å være knyttet til en større vektnedgang enn Liraglutid (8, 44, 65). En studie som sammenlignet Liraglutid 3,0 mg per dag med Semaglutid 2,4 mg per uke fant en signifikant høyere effektivitet ved bruk av Semaglutid. Gjennom 68 uker med behandling, gikk pasientene ned i gjennomsnitt 6,4% med Liraglutid og 15,8% med Semaglutid (8, 65, 66). Man skulle altså forventet å finne et større vekttap hos pasienter som ble behandlet med Semaglutid enn Liraglutid. Det var derimot ingen forskjell i samlet vekttap mellom bruk av Liraglutid og Semaglutid i vår studie. Dette er imidlertid et svakt funn da datamaterialet vårt er for lite til å konkludere med en forskjell mellom medikamentene. Resultatet hadde muligens vært annerledes om vi hadde en større gruppe pasienter.

Studiene vi har funnet som ser på bruken av GLP-1-analog etter gastrisk bypass operasjon, har sett på dette 3-9 år etter operasjon (60, 61, 65). Dette er i motsetning til vår studie som har sett på bruken 10-15 år etter gastrisk bypass operasjon. En studie av Muratori et al. fant at Liraglutid var effektivt for vektnedgang hos pasienter som hadde opplevd utilstrekkelig vektnedgang eller vektoppgang etter fedmekirurgi, men de hadde imidlertid gitt Liraglutid i gjennomsnitt 70,7 måneder etter fedmekirurgi (61). En annen studie så at GLP-1-analoger hadde en større tendens til økt vektnedgang hvis behandlingen ble igangsatt mer enn 72 måneder etter fedmekirurgi (65).

En av fire pasienter startet behandling med Bupropion-naltrekson, og det var en større variasjon i vektendring hos disse pasientene sammenlignet med de som fikk GLP-1-

analogene. Vi fant at bruken av dette medikamentet førte til en signifikant vektnedgang hos pasientene, men det var ingen forskjell i samlet vekttap mellom Bupropion-naltrekson og GLP-1-analog, noe som kan skyldes et lite datamateriale. Det er få studier som har sett på effekten av Bupropion-naltrekson etter fedmekirurgi. Det finnes data som har vist at kombinasjonen kan være effektiv for vektnedgang hos pasienter med overvekt og fedme (8, 62). Studier viser at uavhengig av hvilken fedmeoperasjon man har gjennomgått, så er GLP-1-analoger mer effektive for vekttap hos tidligere fedmeopererte som har gått opp i vekt, enn andre fedmemedikamenter (44).

Kjønn

Studier viser at kvinner har en større vektreduksjon ved bruk av GLP-1-analoger enn menn (60, 67). Man tror dette har å gjøre med sentrale GLP-1-effekter, steroider og østrogen. Her trengs det imidlertid flere studier (60). Vi fant ingen signifikant forskjell på vektnedgang ved bruk av Liraglutid mellom menn og kvinner i vår studie. Om vi hadde et større utvalg, kunne resultatene vært annerledes.

Fordeling av medikamentell behandling

Det så ut til at det var en større andel av pasientene, nesten halvparten, som fikk medikamentell behandling i Trondheim sammenlignet med Ålesund og Namsos. Dette kan skyldes at disse medikamentene var en etablert behandling i poliklinikken i Trondheim da studien pågikk, mens man i Ålesund og Namsos hadde tatt dette i mindre bruk. Trondheim er en større by med et større fagmiljø og dette kan være en medvirkende faktor.

Bivirkninger

Det er få bivirkninger knyttet til bruk av GLP-1-analoger hos tidligere fedmeopererte. De vanligste er gastrointestinale bivirkninger, som ofte er milde og forbigående (44, 65). Dette samsvarer med våre resultater. Gastrointestinale bivirkninger kommer ofte i begynnelsen av behandlingen, og hos de fleste pasienter kan man løse problemet ved å redusere dosen (61). Når det gjelder Bupropion-naltrekson, rapporterte en av tre pasienter om bivirkninger, som alle er kjente bivirkninger ved bruk av medikamentet (44). Eventuelle rapporterte bivirkninger til fastlege er ikke fanget opp, da det kun var registrert bivirkninger dokumentert

i sykehusjournal. Det kan derfor være en underrapportering av bivirkninger i vår studie samt noe usikkerhet rundt i hvor stor grad det har vært bivirkninger. Andre studier har hatt samme problemer, og ofte skyldes dette en mangel på standardiserte metoder å rapportere bivirkninger på i journal (65).

Det større bildet

Fedme er et økende problem i samfunnet vårt og er assosiert med flere negative konsekvenser. Det er ressurskrevende og dyrt. I USA alene er den økonomiske kostnaden av fedme estimert til 100 milliarder dollar årlig (68). En rapport fra Menon Economics beregnet den årlige kostnaden av fedme i Norge til å være 70 milliarder kroner (69). Per dags dato inkluderer fedmebehandling livsstilsendringer, fedmemedikamenter og kirurgi. Fedmekirurgi har frem til nå vært den mest effektive behandlingen, men pasienter har vansker med å holde vekten i ettertid (8). I tillegg er fedmekirurgi dyrt, i mange tilfeller irreversibelt og har en risiko for alvorlige komplikasjoner (33).

Den medikamentelle behandlingen av fedme er i rask utvikling, og det er knyttet store forventninger til disse medikamentene (8). I denne studien har vi sett at GLP-1-analoger kan være effektive for vektnedgang hos pasienter som har gått opp i vekt eller ikke hatt tilstrekkelig vekttap etter gastrisk bypass operasjon. Det er imidlertid bare i underkant av halvparten av pasientene som får tilbud om disse medikamentene, tross godkjente indikasjoner og lite bivirkninger. Vi har et lite datamateriale, men likevel ser vi at mange av resultatene våre representerer det studier så langt har vist, hvor GLP-1-analoger er effektive for vektnedgang etter fedmekirurgi (44).

Kan GLP-1-analoger i fremtiden erstatte fedmekirurgien? Semaglutid har så langt vært det medikamentet som har vist å være mest effektivt på vektnedgang hos pasienter med fedme. Med godkjenningen av Wegovy® kan man kanskje forvente å se en bedring i livskvalitet og vektnedgang hos disse pasientene i fremtiden (70).

Styrker og svakheter

Styrker med denne studien er at vi har samlet inn objektive data på vektendring ved bruk av Bupropion-naltrekson og GLP-1-analoger 10-15 år etter gjennomgått gastrisk bypass operasjon, noe få andre studier har sett på. Svakheter ved studien er at vi har et lite datamateriale, og kun hatt tilgang til pasientenes sykehusjournal. Pasienter som har blitt fulgt opp hos fastlege har vi ingen data på. Hvis vi hadde brukt reseptregisterdata hadde vi fått et mer komplett bilde på bruken av medikamentene. Vi har også kun sett på medikamentell behandling av fedme og ingen andre tiltak for vektnedgang slik som livsstilsendringer. Dette fører til variasjon i dataene som eventuelt kan følges opp med en ny studie hvor man innhenter supplerende data fra fastlege og livsstilsendringer. Videre kan det ikke utelukkes at studien er utsatt for seleksjonsbias.

En annen svakhet i studien er at flertallet av våre pasienter fikk Semaglutid på indikasjon diabetes mellitus type 2. Vi innhentet data før Semaglutid ble godkjent som behandling av fedme i Norge. De resultatene vi har på Semaglutid representerer muligens ikke det antatte potensialet medikamentet har for vektnedgang i dag. Siden vi har sett på GLP-1-analoger i sin helhet er dette også med på å påvirke resultatene for vektendring. GLP-1-analoger skal gis som supplement til diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet (52). Selv om innhenting av data har vært standardisert, har vi vært to personer som har lest gjennom journalene. Dette kan føre til variasjon i for eksempel rapportering av bivirkninger.

Konklusjon

Vår studie viser at Bupropion-naltrekson og GLP-1-analoger kan være effektive hos pasienter som har opplevd vektøppgang etter fedmekirurgi. Resultatene er imidlertid svake da datamaterialet er lite. Til tross for begrensningene, er det få studier som har sett på bruken av Bupropion-naltrekson og GLP-1-analoger 10-15 år etter gastrisk bypass. Det er et behov for større randomiserte kontrollerte studier som ser på medikamentell behandling etter fedmekirurgi.

Referanser

1. Sørensen TIA, Martinez AR, Jørgensen TSH. Epidemiology of Obesity. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;274:3-27.
2. FHI. Kroppsmasseindeks (KMI) og helse. 2004 [oppdatert 1. mars 2015; hentet 29. april 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/fp/overvekt/kroppsmasseindeks-kmi-og-helse/>.
3. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004;363(9403):157-63.
4. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96.
5. Webb DL, Abrahamsson N, Sundbom M, Hellström PM. Bariatric surgery - time to replace with GLP-1? *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(6-7):635-40.
6. Patel A, Krishna SG, Patel K, Gray DM, 2nd, Mumtaz K, Stanich PP, et al. Rising Rates of Severe Obesity in Adults Younger Than 50 Correspond to Rise in Hospitalizations for Non-malignant Gastrointestinal Disease. *Dig Dis Sci.* 2023;68(2):554-63.
7. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-98.
8. Kosmalski M, Deska K, Bąk B, Różycka-Kosmalska M, Pietras T. Pharmacological Support for the Treatment of Obesity-Present and Future. *Healthcare (Basel).* 2023;11(3).
9. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(11):758-69.
10. Wiechert M, Holzapfel C. Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. *Nutrients.* 2021;14(1).
11. World Health Organization. Obesity and overweight 2021 [hentet 28. mars 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
12. Rosen H. Is Obesity A Disease or A Behavior Abnormality? Did the AMA Get It Right? *Mo Med.* 2014;111(2):104-8.
13. Helsedirektoratet. Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne: Nasjonale retningslinjer for primærhelsetjenesten. Oslo [hentet 15. mars 2023]. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/overvekt-og-fedme-hos-voksne/Overvekt%20og%20fedme%20hos%20voksne%20-%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje%20for%20forebygging,%20utredning%20og%20behandling.pdf/_attachment/inline/24ec824b-646d-4248-951f-db6b867ce6cb:4e0740b933ffd5bc03c8f0fdcab00b4135fe4ae9/Overvekt%20og%20fedme%20hos%20voksne%20-

[%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje%20for%20forebygging.%20utredning%20og%20behandlin
g.pdf.](#)

14. Sandbu R, Svanevik M. Fedmekirurgi i Norge – fritt fram? Tidsskr Nor Laegeforen. 2019;139(10).
15. Sund ER, Rangul V, Krokstad S. Folkehelseutfordringer i Trøndelag: HUNT forskningscenter; 2019 [hentet 28. mars 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.ntnu.no/documents/10304/1269212242/Folkehelseutfordringer+i+Trøndelag+2019.pdf/153c78b4-ad78-4b5a-a65b-2c1b9ff1252b>.
16. Perdomo CM, Cohen RV, Sumithran P, Clément K, Frühbeck G. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. Lancet. 2023;401(10382):1116-30.
17. Sweeting AN, Caterson ID. Approaches to obesity management. Intern Med J. 2017;47(7):734-9.
18. Chao AM, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. J Clin Invest. 2021;131(1).
19. Torres-Carot V, Suárez-González A, Lobato-Foulques C. The energy balance hypothesis of obesity: do the laws of thermodynamics explain excessive adiposity? Eur J Clin Nutr. 2022;76(10):1374-9.
20. Helsedirektoratet. Voksne og eldre – generelle råd. 2022 [hentet 9. mai 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/fysisk-aktivitet-i-forebygging-og-behandling/voksne-og-eldre#voksne-og-eldre-bor-vaere-regelmessig-fysisk-aktive>.
21. Swift DL, McGee JE, Earnest CP, Carlisle E, Nygard M, Johannsen NM. The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61(2):206-13.
22. Bray GA, Ryan DH. Evidence-based weight loss interventions: Individualized treatment options to maximize patient outcomes. Diabetes Obes Metab. 2021;23 Suppl 1:50-62.
23. Ansari S, Haboubi H, Haboubi N. Adult obesity complications: challenges and clinical impact. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020;11:2042018820934955.
24. Faria GR. A brief history of bariatric surgery. Porto Biomed J. 2017;2(3):90-2.
25. Aasheim ET, Mala T, Søvik TT, Kristinsson J, Bøhmer T. Kirurgisk behandling av sykkelig fedme. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007;127(1):38-42.
26. Salte OB, Søvik TT, Ristad H, Skattum J, Blom-Høgestøl IK, Eribe IEL, et al. Fedmekirurgi ved Oslo universitetssykehus 2004–14. Tidsskr Nor Laegeforen. 2019;139(10).
27. Scandinavian Obesity Surgery Registry Norway (SOREG). Norsk kvalitetsregister for fedmekirurgi. 2022 [hentet 30. april 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2022-06/Årsrapport%202021%20SOREG-N.pdf>.
28. Mala T, Søvik TT, Kristinsson JA. Flere kan ha nytte av fedmekirurgi. Tidsskr Nor Laegeforen. 2015;135(6):521-2.

29. Voorwinde V, Steenhuis IHM, Janssen IMC, Montpellier VM, van Stralen MM. Definitions of Long-Term Weight Regain and Their Associations with Clinical Outcomes. *Obes Surg*. 2020;30(2):527-36.
30. Hutch CR, Sandoval D. The Role of GLP-1 in the Metabolic Success of Bariatric Surgery. *Endocrinology*. 2017;158(12):4139-51.
31. Miras AD, le Roux CW. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):575-84.
32. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*. 2007;246(5):780-5.
33. Gadde KM, Atkins KD. The limits and challenges of antiobesity pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(11):1319-28.
34. Bramness JG, Kjøl G. Amfetamin. Store norske leksikon; 2009 [oppdatert 8. juni 2022; hentet 29. april 2023]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/amfetamin>.
35. Tonstad S, Birkeland KI. Fedmeepidemien – har slankepiller en plass i behandlingen? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2000;120(17):1997-2001.
36. Tonstad S. Nye utviklingstrekk i behandling av fedme. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004;124(3):391-2.
37. Idrees Z, Cancarevic I, Huang L. FDA-Approved Pharmacotherapy for Weight Loss Over the Last Decade. *Cureus*. 2022;14(9):e29262.
38. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40-66.
39. European Medicines Agency. Wegovy. 2022 [hentet 28. mars 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy#authorisation-details-section>.
40. Helsenorger. Livsstilsendring og vektreduserende medisiner. [hentet 30. april 2023]. Tilgjengelig fra: <https://tjenester.helsenorge.no/samvalg/sykelig-overvekt/livsstilsendringer-og-vektreduserende-medisiner>.
41. Norsk legemiddelhandbok. L23.4.1 Orlistat. 2022 [hentet 16. april 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L23.4.1/Orlistat>.
42. Norsk legemiddelhandbok. L23.4.2 Bupropion-naltrekson. 2022 [hentet 1. februar 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L23.4.2/Bupropion-naltrekson>.
43. Felleskatalogen. Mysimba. 2023 [hentet 30. april 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/mysimba-orexigen-642598>.
44. Vosburg RW, El Chaar M, El Djouzi S, Docimo S, Jr., Choi D, LaMasters T, et al. Literature review on antiobesity medication use for metabolic and bariatric surgery patients from the American

- Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. Surg Obes Relat Dis. 2022;18(9):1109-19.
45. Srivastava G, Apovian C. Future Pharmacotherapy for Obesity: New Anti-obesity Drugs on the Horizon. Curr Obes Rep. 2018;7(2):147-61.
46. Yanovski SZ, Yanovski JA. Progress in Pharmacotherapy for Obesity. JAMA. 2021;326(2):129-30.
47. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(14):1414-25.
48. Norsk legemiddelhåndbok. L3.1.2 Inkretinmimetika (GLP-1-agonister). 2021 [hentet 29. april 2023]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/L3.1.2/Inkretinmimetika_\(GLP-1-agonister\)](https://www.legemiddelhandboka.no/L3.1.2/Inkretinmimetika_(GLP-1-agonister)).
49. Felleskatalogen. ATC-register. 2023 [hentet 1. februar 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/atc-register/A10B%20J02>.
50. Ahmad NN, Robinson S, Kennedy-Martin T, Poon JL, Kan H. Clinical outcomes associated with anti-obesity medications in real-world practice: A systematic literature review. Obes Rev. 2021;22(11):e13326.
51. Felleskatalogen. Wegovy FlexTouch. 2022 [hentet 12. mars 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/wegovy-flextouch-novo-nordisk-721953>.
52. Felleskatalogen. Saxenda. 2022 [hentet 15. mars 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/saxenda-novo-nordisk-658699>.
53. Ødegård RA, Júlíusson PB, Kokkvoll AS, Kristiansen H, Köpp UMS, Rolin J, et al. Ungdom med alvorlig fedme bør få legemiddel på blå resept. Tidsskr Nor Laegeforen. 2023;143(3).
54. Felleskatalogen. Ozempic. 2022 [hentet 19. mars 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/ozempic-novo-nordisk-653285>.
55. Helsedirektoratet. Liraglutid 2. 2019 [oppdatert 1. feb. 2023; hentet 1. februar 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/liraglutid-2>.
56. Helsedirektoratet. Semaglutid. 2023 [hentet 15. mars 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/semaglutid>.
57. Sarr MG. Reoperative bariatric surgery. Surg Endosc. 2007;21(11):1909-13.
58. Horber FF, Steffen R. Reversal of Long-Term Weight Regain After Roux-en-Y Gastric Bypass Using Liraglutide or Surgical Revision. A Prospective Study. Obes Surg. 2021;31(1):93-100.
59. Schneider R, Kraljević M, Peterli R, Rohm TV, Klasen JM, Cavelti-Weder C, et al. GLP-1 Analogues as a Complementary Therapy in Patients after Metabolic Surgery: a Systematic Review and Qualitative Synthesis. Obes Surg. 2020;30(9):3561-9.

60. Lautenbach A, Wernecke M, Huber TB, Stoll F, Wagner J, Meyhöfer SM, et al. The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery—a Retrospective Analysis. *Obes Surg.* 2022;32(10):3280-8.
61. Muratori F, Vignati F, Di Sacco G, Gavazzi L, Pellegrino D, Del Prete M. Efficacy of liraglutide 3.0 mg treatment on weight loss in patients with weight regain after bariatric surgery. *Eat Weight Disord.* 2022;27(7):2775-81.
62. Lucas E, Simmons O, Tchang B, Aronne L. Pharmacologic management of weight regain following bariatric surgery. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1043595.
63. Helsedirektoratet. Naltrekson og bupropion. 2019 [oppdatert 7. april 2021; hentet 30. april 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/naltrekson-og-bupropion>.
64. Helsedirektoratet. Orlistat. 2019 [oppdatert 7. april 2021; hentet 30. april 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/orlistat>.
65. Jensen AB, Renström F, Aczél S, Folie P, Biraima-Steinmann M, Beuschlein F, et al. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric surgery: a Retrospective Observational Study. *Obes Surg.* 2023:1-9.
66. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(2):138-50.
67. Cataldi M, Muscogiuri G, Savastano S, Barrea L, Guida B, Tagliatela M, et al. Gender-related issues in the pharmacology of new anti-obesity drugs. *Obes Rev.* 2019;20(3):375-84.
68. Panuganti KK, Nguyen M, Kshirsagar RK. Obesity. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
69. Aamo AW, Lind LH, Myklebust A, Stormo LK, Skogli E. Overvekt og fedme i Norge: omfang, utvikling og samfunnskostnader: Menon; 2019 [hentet 2023 16. april]. Tilgjengelig fra: <https://www.menon.no/wp-content/uploads/2019-09-Overvekt-og-fedme-i-Norge.pdf>.
70. Singh G, Krauthamer M, Bjälme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med.* 2022;70(1):5-13.

Vedlegg

Vedlegg 1: Reseptregisteret - Orlistat

Reseptregisteret

Rapport dato: 30.04.2023 17:17

<http://www.reseptregisteret.no>
Folkehelseinstituttet

				Antall
A08AB01	2010	Alle aldre	Hele landet	14 575
	2011	Alle aldre	Hele landet	10 373
	2012	Alle aldre	Hele landet	7 673
	2013	Alle aldre	Hele landet	7 242
	2014	Alle aldre	Hele landet	6 714
	2015	Alle aldre	Hele landet	6 357
	2016	Alle aldre	Hele landet	6 287
	2017	Alle aldre	Hele landet	6 014
	2018	Alle aldre	Hele landet	5 183
	2019	Alle aldre	Hele landet	4 616
	2020	Alle aldre	Hele landet	4 224

ATC/DDD-versjon: 2021

Merknader:

Blanke felt for måltall betyr at antall brukere er 1, 2, 3 eller 4. Da skjules alle måltall på samme rad unntatt befolkning.

Valgte måltall:

Antall brukere

Valgte søkekriterier:

Legemiddel: - A08AB01 orlistat

Periode: 2020, 2019, 2018, 2017, 2016, 2015, 2014, 2013, 2012, 2011, 2010

Ikke valgte søkekriterier:

Alder: tallene i rapporten er for alle aldre

Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn

Bosted: tallene i rapporten er for hele landet

Vedlegg 2: Reseptregisteret - Bupropion-naltrekson

Reseptregisteret

Rapport dato: 30.04.2023 17:19

<http://www.reseptregisteret.no>
Folkehelseinstituttet

				Antall
A08AA62	2010	Alle aldre	Hele landet	0
	2011	Alle aldre	Hele landet	0
	2012	Alle aldre	Hele landet	0
	2013	Alle aldre	Hele landet	0
	2014	Alle aldre	Hele landet	0
	2015	Alle aldre	Hele landet	0
	2016	Alle aldre	Hele landet	0
	2017	Alle aldre	Hele landet	263
	2018	Alle aldre	Hele landet	3 070
	2019	Alle aldre	Hele landet	6 081
	2020	Alle aldre	Hele landet	10 313

ATC/DDD-versjon: 2021

Merknader:

Blanke felt for måltall betyr at antall brukere er 1, 2, 3 eller 4. Da skjules alle måltall på samme rad unntatt befolkning.

Valgte måltall:

Antall brukere

Valgte søkekriterier:

Legemiddel: - A08AA62 bupropion og naltrekson

Periode: 2020, 2019, 2018, 2017, 2016, 2015, 2014, 2013, 2012, 2011, 2010

Ikke valgte søkekriterier:

Alder: tallene i rapporten er for alle aldre

Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn

Bosted: tallene i rapporten er for hele landet

Vedlegg 3: Reseptregisteret - Liraglutid

Reseptregisteret

Rapport dato: 30.04.2023 17:21

<http://www.reseptregisteret.no>
Folkehelseinstituttet

				Antall
A10BJ02	2010	Alle aldre	Hele landet	535
	2011	Alle aldre	Hele landet	2 605
	2012	Alle aldre	Hele landet	4 431
	2013	Alle aldre	Hele landet	5 662
	2014	Alle aldre	Hele landet	6 711
	2015	Alle aldre	Hele landet	7 482
	2016	Alle aldre	Hele landet	7 974
	2017	Alle aldre	Hele landet	9 079
	2018	Alle aldre	Hele landet	10 115
	2019	Alle aldre	Hele landet	11 183
	2020	Alle aldre	Hele landet	13 051

ATC/DDD-versjon: 2021

Merknader:

Blanke felt for måltall betyr at antall brukere er 1, 2, 3 eller 4. Da skjules alle måltall på samme rad unntatt befolkning.

Valgte måltall:

Antall brukere

Valgte søkekriterier:

Legemiddel: - A10BJ02 liraglutid

Periode: 2020, 2019, 2018, 2017, 2016, 2015, 2014, 2013, 2012, 2011, 2010

Ikke valgte søkekriterier:

Alder: tallene i rapporten er for alle aldre

Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn

Bosted: tallene i rapporten er for hele landet

Vedlegg 4: Reseptregisteret - Semaglutid

Reseptregisteret

Rapport dato: 30.04.2023 17:22

<http://www.reseptregisteret.no>
Folkehelseinstituttet

				Antall
A10BJ06	2010	Alle aldre	Hele landet	0
	2011	Alle aldre	Hele landet	0
	2012	Alle aldre	Hele landet	0
	2013	Alle aldre	Hele landet	0
	2014	Alle aldre	Hele landet	0
	2015	Alle aldre	Hele landet	0
	2016	Alle aldre	Hele landet	0
	2017	Alle aldre	Hele landet	0
	2018	Alle aldre	Hele landet	18
	2019	Alle aldre	Hele landet	5 262
	2020	Alle aldre	Hele landet	14 451

ATC/DDD-versjon: 2021

Merknader:

Blanke felt for måltall betyr at antall brukere er 1, 2, 3 eller 4. Da skjules alle måltall på samme rad unntatt befolkning.

Valgte måltall:

Antall brukere

Valgte søkekriterier:

Legemiddel: - A10BJ06 semaglutid

Periode: 2020, 2019, 2018, 2017, 2016, 2015, 2014, 2013, 2012, 2011, 2010

Ikke valgte søkekriterier:

Alder: tallene i rapporten er for alle aldre

Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn

Bosted: tallene i rapporten er for hele landet

