

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

32. Mahlck CG, Grankvist K. Plasma prealbumin in women with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1994;37:135-40.
33. Diamandis EP, Yousef GM. Human tissue kallikreins: a family of new cancer biomarkers. *Clin Chem* 2002;48:1198-205.
34. Fung ET, Yip TT, Lomas L. Classification of cancer types by measuring variants of host response proteins using SELDI serum assays. *Int J Cancer* 2005;115:783-89.
35. Gadowska H, Grzechociska B, Janecki J et al. Serum lipids concentration in women with benign and malignant ovarian tumours. *Eur J Obst Gyn Reprod Biol* 2005;120:87-90.
36. Kopczyński Z, Kuzniak J, Thielemann A et al. The biochemical modification of the erythrocyte membranes from women with ovarian cancer. *Br J Cancer* 1988;78:466-71.
37. Rai A, Zhang Z, Rosenzweig J et al. Proteomic Approaches to tumor marker discovery. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1518-26.
38. Pati S, Lee Y, Samaniego F. Urinary proteins with pro-apoptotic and anti-tumor activity. *Apoptosis* 2000;5:21-8.
39. Mor G, Visintin I, Lai Y et al. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:7677-82.
40. Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Nature* 2003;425:905.

Farmakologisk væggtabsbehandling af type 2-diabetes-patienter

Overlæge Søren Toubro

Københavns Universitet, Det Biovidenskabelige Fakultet for Fødevarer, Veterinærmedicin og Naturressourcer, Institut for Human Ernæring, og Hvidovre Hospital, Ernæringskonsulenterne Afdeling 225

Sammenhængen mellem adipositas og risikoen for udvikling af type 2-diabetes (T2D) og komplikationer i forbindelse hermed er veldokumenteret. Blandt T2D-patienter er overvægt udtrykt fænotypisk ved forhøjet *body mass index* (BMI) eller taljemål til stede hos > 90% af patienterne. Prævalensen af adipositas vokser med panepidemisk karakter, således også i Danmark, hvor mere end 50% af befolkningen har et BMI > 25 kg/m². Den store stigning i prævalensen af fedme vil derfor senere slå igennem som T2D. De markante omkostninger til behandlingen betyder, at T2D bliver en politisk udfordring for vores solidariske sundhedssystem.

Vægttab udgør hovedhjørnestenen i behandlingen af T2D, fordi det udskyder sygdomsdebuten og de primært kardiovaskulære komplikationer. Den præventive effekt af vægttab har været dokumenteret i kirurgiske studier, hvor et bevaret vægttab på 20-25 kg efter ti års opfølgning medførte en 75% reduktion i antallet af nye T2D-tilfælde [1]. Effekten af kirurgisk væggtabsbehandling er nu også påvist at kunne reducere mortaliteten med 31% baseret på 16 års opfølgingsdata, denne effekt skyldes primært reduktion i akut koronarsyndrom [2]. Ligeledes har farmakologisk behandling i kombination med intensiv kost- og motionsvejledning over en fireårig periode hos en gruppe prædiabetiske risikopatienter vist en markant 40% reduktion i antallet af nye diabetestilfælde [3]. Vægttabet hos T2D-patienter angives ofte at være mindre end hos adipøse non-T2D-patienter. Dette kan delvist forklares af en aldersforskel mellem de sammenlignede grupper og studier.

En kombination af manglende efterlevelse af kost- og motionstiltag og stigende diabetesvarighed medfører en manglende opnåelse af behandlingsmålene, herunder glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) < 6,5%. Behandlingen suppleres derfor i første omgang farmakologisk med tabletter. Dette medførte ifølge UKPDS-studiet en vægtøgning på ca. 2 kg for patienter, der blev behandlet med sulfonylurinstoffer, i forhold til patienter, der blev behandlet med diæt, mens behandling med biguanider var vægtneutral, hvorfor sidstnævnte anbefales som førstegangsvægtvalg til adipøse T2D-patienter. Yderligere tilføjelse af behandling med *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)-agonister fremkaldte et fald i HbA_{1c} på 1% og en vægtøgning på 2-4 kg. Faldet i HbA_{1c} var mindre ved samtidig behandling med insulin. Væskeretention under behandling med PPAR-agonister har givet anledning til en debat om den kardiovaskulære risiko efter publicering af PROactive-studiet [4].

Langtidseffekten af peroral farmakologisk behandling er oftest tidsbegrænset. Dette forklares primært ved den fortsatte destruktion af de insulinproducerende β -celler, hvilket efter en årrække leder til insulinbehandling for at opfylde de terapeutiske mål. Ved et optimalt insulinregimen angives det, at 50-70% af patienterne opnår disse mål.

Insulinbehandlingen med *neutral protamine Hagedorn* (NPH)-analoger bevirker trods et fald i HbA_{1c} på 1-1,5% desværre endnu en forværring af den allerede eksisterende adipositas i form af en vægtøgning på 2-4 kg. Dog skal det bemærkes, at vægtøgningen efter et års behandling med den nye insulinanalog detemir kun er ca. 50% (½-1 kg) af den vægtøgning, der sker ved behandling med NPH-analogerne. Over en årrække kan den nuværende medicinske behandling således have fremkaldt en samlet vægtøgning på 4-10 kg.

Vægtøgning udgør hermed en uheldig bivirkning ved peroral farmakologisk insulinbehandling af T2D-patienten. Det er derfor yderst relevant at gennemgå data fra en Cochrane-analyse af væggtabseffekten (slutvægt - startvægt)

Abstract

Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus

Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J

*The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 Issue 2 Copyright © 2005 The Cochrane Collaboration.**Published by John Wiley & Sons, Ltd.**DOI: 10.1002/14651858.CD004096.pub2. This version first published online: 24 January 2005 in Issue 1, 2005.**Date of Most Recent Substantive Amendment: 17 November 2004.**This record should be cited as: Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005. Art. No.: CD004096. Pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004096.pub2.***Background**

Obesity is closely related to type 2 diabetes and long-term weight reduction is an important part of the care delivered to obese persons with diabetes.

Objectives

To assess the efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes.

Search strategy

Computerized searches were performed of MEDLINE (January 1966 to May 2004), EMBASE (January 1974 to May 2004), Web of Science (January 1981 to May 2004), and other electronic bibliographic databases, supplemented with hand searches of reference lists and selected journals.

Selection criteria

Randomized, controlled trials were included where pharmacotherapy was used as the primary strategy for weight loss among

adults with type 2 diabetes. Published and unpublished literature in any language and with any study design was included.

Data collection and analysis

Two reviewers abstracted data and the quality of included studies was evaluated by assessing potential attrition, as well as selection and measurement bias, and a Jadad score was obtained. Effects were combined using a random effects model.

Main results

A sufficient number of studies were available for a quantitative synthesis for fluoxetine, orlistat, and sibutramine. Twenty two randomized controlled trials were included in the review, with a total of 296 participants for fluoxetine, 2036 for orlistat, and 1047 for sibutramine. Pharmacotherapy produced modest reductions in weight for fluoxetine (5.1 kg (95% confidence interval [CI], 3.3-6.9)) at 24 to 26 weeks follow-up; orlistat 2.0 kg (CI, 1.3-2.8) at 12 to 57 weeks follow-up, and sibutramine 5.1 kg (CI, 3.2-7.0) at 12 to 52 weeks follow-up. Glycated hemoglobin also modestly and significantly reduced for fluoxetine and orlistat. Gastrointestinal side effects were common with orlistat; tremor, somnolence and sweating with fluoxetine; and palpitations with sibutramine. Some studies, using a variety of study designs, were available on other drugs and a significant decrease in weight was noted in three studies of mazindol, one of phentermine, two of phentermine. No studies were identified that fit inclusion criteria for pseudophedrine, ephedra, sertraline, yohimbine, amphetamine or its derivatives, bupropion, topiramate, benzocaine, threacherchloric acid, sertraline, and bromocriptine.

Authors' conclusions

Fluoxetine, orlistat, and sibutramine can achieve statistically significant weight loss over 12 to 57 weeks. The magnitude of weight loss is modest, however, and the long-term health benefits remain unclear. The safety of sibutramine is uncertain. There is a paucity of data on other drugs for weight loss or control in persons with type 2 diabetes.

fremkaldt af farmakologisk vægttabsbehandling hos T2D-patienter [5]. Sammenlignende data er ekstraheret fra ti randomiserede, placebokontrollerede, kliniske, producentsponsorerede *peer review*-publikationer, heraf to med insulinbehandling. I studierne indgik der to centralt virkende anoreksika, fluoxetin, der er en selektiv serotonin genoptagelseshæmmer (SSRI), og sibutramin, der er en serotonin-noradrenalin genoptagelseshæmmer (SNRI), samt den udelukkende gastrointestinale virkende pancreaslipasehæmmer orlistat. Sibutramin og orlistat er begge registreret som anoreksika. Der er ikke publiceret nogen direkte sammenlignelige studier af de enkelte farmaka.

Dosering, antallet af patienter, behandlingsvarighed, drop-out, vægttabseffekt og ændring i HgA_{1c} fremgår af **Table 1**. Der var en nogenlunde ligelig kønsfordeling, gennemsnitspatienten var 50-65 år, havde en startvægt på ca. 95 kg og et BMI på 31-35 kg/m² samt en HbA_{1c} på 8-10%. Der var i gennemsnitlig 1,1 månedlige kontakter til forsøgspersonerne. Det gennemsnitlige frafald i såvel aktiv- som placebo-grupperne var på ca. 30%, hvilket er på linje med i andre nondiabetes-vægttabsstudier. Dropoutantallet var størst blandt de farmakologisk behandlede i fluoxetin- og sibutraminstudierne, mens det omvendte var størst blandt placebo-patienterne i orlistatstudierne. Vægttabene var i al væsentlighed uafhængig

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Tabel 1. Oversigt over væggtabs- og glykeret hæmoglobin (HbA_{1c})-effekten hos type 2-diabetes-patienter efter behandling med tre forskellige farmakologiske adipositasmedikamenter i kombination med en hypokalorisk diæt.

Lægemiddel	Dosering	Antal studier	Behandling, uger	n	Drop-out, %	Vægttab, kg (konfidensinterval 95%)	HbA _{1c} , % (konfidensinterval 95%)
Fluoxetin	60 mg × 1	4	24-30	117	15	5,1 (3,3-6,9)	1,0 (0,6-1,4)
Orlistat	120 mg × 3	3	52-57	1.376	40	2,6 (2,1-3,2)	0,4 (0,3-0,5)
Sibutramin	5-15 mg × 1	4	12-26	460	20	4,5 (1,8-7,2)	0,7 (-0,5-1,9)

af, om de blev opgjort som *last observation carried forward* (LOCF) eller ved antagelse af at vægtændringen blandt drop-outene i den aktive gruppe var som vægtændringen blandt *completers* i placebogruppen.

Vægttabet i placebogrupperne var mindst blandt de insulinbehandlede, svarende til hvad et næsten identisk forfatterpanel bag denne Cochrane-analyse fandt i en anden Cochrane-analyse, hvor det gennemsnitlige konventionelle vægttab hos T2D-patienter blev opgjort til 1,7 kg [6]. En undersøgelse af den farmakologiske effekt ved optimeret kost og motionsvejledning vil sandsynligvis som i nondiabetiske væggtabsstudier primært øge det nonfarmakologiske vægttab. Det skal understreges, at selv beskedne vægttab, blandt dysregulerede abdominalt adipøse patienter med HbA_{1c} på 8-10% ofte har en markant gunstig effekt på glukose-, lipid- og hjerte-kar-metabolismen.

Faldet i HbA_{1c} var signifikant for patienter, der blev behandlet med orlistat (0,4%) og fluoxitin (1%), mens sibutraminbehandling medførte et ikkesignifikant fald på 0,7%. Der var en positiv sammenhæng mellem initial HbA_{1c} og reduktion i denne. Effekten kan være maskeret af en eventuel reduktion i den sideløbende farmakologiske behandling, herunder specielt insulinbehandling under forsøgsperioden. Gastrointestinale bivirkninger var mest udtalt ved orlistatbehandling, mens tremor, indsovningsbesvær og øget svedtendens blev rapporteret ved fluoxitinbehandling og snurren og pikken i fingrene ved sibutraminbehandling. Orlistat- og sibutramin-studierne er publiceret i samme periode i 1998-2002, mens fluoxitinstudierne alle er ældre og publiceret i 1992-1994. Det er bemærkelsesværdigt, at anvendelsen af fluoxetin hos T2D-patienter i modsætning til hos adipøse non-T2D-patienter inducerede et vægttab, som er sammenligneligt med vægttabet og med det registrerede anoreksika sibutramin og med en HbA_{1c}-effekt som ved behandling med, orlistat. Det skal dog bemærkes, at effekten af fluoxetin er mere usikker, da antallet af patienter var væsentlig mindre end i orlistat- og sibutramin-studierne.

Den signifikante vægtøgning ved den eksisterende medicinsk T2D-behandling har øget interessen for flere nye potentielle terapeutika med en bedre vægtprofil. I første omgang det nyligt registrerede anoreksika rimonabant, som er en CB-1-antagonist med primært centralt effekt i kombination med perifere gunstige effekter på lipid- og glukosestofskiftet. I det nyligt publiceret etårige RIO-diabetes-studie fandtes hos

T2D-patienter behandlet med 20 mg rimonabant i kombination med metformin eller sulfonylurinstoffer et vægttab på ca. 4 kg mere end hos placebogruppen [7]. Der er også rapporteret om positive vægttabseffekter af pancreas β -celle-hormonet amylin, men specielt også af inkretinhormonanaloger med glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-effekter. Mest lovende er GLP-1-analogerne exenatid og liraglutid [7], hvor man i tre studier med exenatid har påvist et halvt års vægttab på ca. 2½ kg. Mens virkningen af dipeptidyl peptidase-IV (DPP4)-hormon-antagonister, som hæmmer nedbrydningen af GLP-1, foreløbig har vist sig at være vægtneutral.

Konklusion

Der kan forventes et vægttab på 2,5-5 kg efter ½-1 års farmakologisk væggtabsbehandling af T2D-patienter. Fratrækkes effekten af kost og motionsvejledning reterer et gennemsnitligt vægttab på 1-3,5 kg. Vægttabseffekter af farmakologisk behandling på kardiovaskulære endepunkter må afvente resultaterne fra det igangværende 3-5-årige SCOUT-studie med deltagelse af ca. 10.000 kardiovaskulære risikopatienter - heraf 80% med T2D - randomiseret til kost og motionsvejledning med eller uden sibutramin.

Foreløbig er der således blandt overvægtige T2D-patienter bedst dokumentation for behandling med sibutramin og orlistat og mindre med rimonabant. Størst effekt ses blandt dysregulerende patienter. Praktisk bør tre måneders ikkefarmakologisk behandling altid iværksættes, før den farmakologiske behandling adderes. Fluoxitin kan overvejes som førstegangsvalg hos T2D-patienter med affektiv sindslidelse i form af depression.

Korrespondance: Søren Toubro, Ernæringsafdeling 225, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: ST@kvl.dk

Antaget: 29. oktober 2006

Interessekonflikter: Søren Toubro er national koordinator for flere afsluttede og igangværende industrisponserede væggtabsstudier.

Litteratur

1. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
2. Sjostrom L. Soft and hard endpoints over 5-18 years in the intervention trial Swedish obese subjects. *Obesity Rev* 2006;7(suppl 2):27 ISO112.
3. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study

- (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89
- Norris SL, Zhang X, Avenell A et al. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD004096.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004096.pub2.
 - Norris SL, Zhang X, Avenell A et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD004095.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD004095.pub2.
 - Scheen AJ, Finer N, Hollander P. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-72.
 - Heine RJ, van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin Glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 143:559-69.

Forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning

Overlæge Peter Ahlburg & overlæge Jens Ole Dich Nielsen

Århus Sygehus, Dagkirurgisk Center, Anæstesiaafdelingen, og
Regionshospitalet Viborg, Anæstesiaafdelingen

MDer har i de senere år været meget fokus på postoperativ kvalme og opkastning (PONV). PONV er en meget generende bivirkning efter anæstesi, og den hindrer mobilisering og peroral fødeindtagelse. PONV er et komplekst problem. Der er nogle patientrelaterede risikofaktorer, ligesom valget af anæstesi og smertebehandling har stor betydning. Et stort antal stoffer har været anvendt som profylakse. Mængden af litteratur er enorm, og det kan være svært at få et overblik. Der er tidligere skrevet systematiske *reviews*, men ofte har der været fokus på enkelte stoffer. Formålet med denne Cochrane-analyse er at give en fuldstændig gennemgang af litteraturen vedrørende alle studerede stoffer. Der ses udelukkende på forebyggelse af PONV, ikke på behandling af eksisterende PONV.

Cochrane-analysen

Der er i analysen søgt alle relevante steder efter undersøgelser, hvori man sammenligner behandling versus placebo, behandling versus ingen behandling eller sammenligner forskellige stoffer. Som udkommeparameter er brugt kvalme, opkastning eller kvalme, opkastning og behandling af gennembrudssymptomer [1]. Der skelnes ikke mellem tidlig og sen PONV, ligesom der ikke tages højde for dosis. Alle data *pooles*. Ved undersøgelser med flere grupper indgår resultaterne flere gange, men vægtes således, at et resultat med 12 ud af 42 med PONV reduceres til seks ud af 20, hvis resultaterne indgår to gange.

Man inkluderede i alt 737 studier med i alt 103.237 personer. Data fra børn og voksne *pooles*. Der er kun foretaget beregning af gruppernes størrelse i 276 ud af 737 studier. I 535 studier blev der ikke redegjort for allokeringen. Behandlingen var ikke blindet for den undersøgende læge i 102 studier. I 512 studier ud af 737 blev der analyseret ud fra *intention to treat*. I 502 undersøgelser blev der redegjort for resultaterne fra alle

deltagere, mens der i 231 undersøgelser manglede opfølgning for nogle deltagere. I 159 studier manglede der en kontrolgruppe.

Der er således tale om meget inhomogene undersøgelser af vekslende kvalitet. Hvorledes dette påvirker resultaterne er svært at sige.

I alt 60 lægemidler indgik i analysen. Der blev analyseret for betydningen af køn, alder og doseringstidspunkt. Dette gav en lang række delanalyser. Alle resultater kan ikke medtages her.

De vigtigste resultater er, at i alt otte stoffer har forebyggende effekt på PONV: cyclizin, dexamethason, dolasetron, granisetron, droperidol, ondansetron, tropisetron og metoclopramid. Den relative risiko (RR) mod placebo lå på 0,6-0,8. Man finder ingen sikre forskelle mellem effekten af de enkelte stoffer formentlig på grund af publikationsbias eller dårlig kvalitet af de sammenlignende studier.

Køn, alder og type af kirurgi havde ingen indflydelse på resultaterne. Der opnås tilsyneladende en additiv effekt ved kombinationsbehandling.

Neostigmin øger risikoen for PONV. Man finder kun få bivirkninger. Således øger neostigmin risikoen for svimmelhed, droperidol risikoen for døsighed og ondansetron risikoen for hovedpine.

Styrker og svagheder

Analysen er meget omfattende og er den største af sin art. Der er søgt relevante steder, og et stort materiale er samlet. Der forsøges at *poole* data. Mange af undersøgelserne er heterogene i deres design. PONV er meget kompleks med mange betydende faktorer. Normalt skelnes der mellem tidlig og sen PONV. I denne undersøgelse samles data. Dette kan påvirke resultaterne. Der skelnes ikke mellem de forskellige doseringer af de enkelte stoffer. Således kan der være medtaget studier, hvori et stof gives i for lille dosis. I andre metaanalyser har man f.eks. påvist effekt af 4 mg og 8 mg ondansetron, men ikke af 1 mg. Der er ikke redegjort for andre betydende faktorer som brugen af inhalationsmiddel eller mængden af postoperativ opioid i grupperne.