

Effekt af tesofensine på kropsvægt og kropssammensætning hos svært overvægtige – sekundærpublikation

Cand.scient. Anne-Louise Hother Nielsen, adjunkt Thomas Meinert Larsen, professor Sten Madsbad, overlæge Leif Breum, læge Thomas Jon Jensen, overlæge Jens Peter Kroustrup & professor Arne Astrup

SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Københavns Universitet, Institut for Human Ernæring, Det Biovidenskabelige Fakultet, Hvidovre Hospital, Endokrinologisk Afdeling, Køge Sygehus, Medicinsk Afdeling, Cyncron A/S, Clinical Research Unit, og Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling

RESUME

Der præsenteres resultater fra et klinisk fase II-studie med tesofensine til behandling af fedme. I alt 203 svært overvægtige personer blev randomiseret til behandling med 0,25, 0,5 eller 1,0 mg tesofensine eller placebo dagligt i 24 uger. Behandlingen gav et gennemsnitligt placebokorrigeret væggtab på 4,5, 9,2 og 10,6% for hhv. 0,25, 0,5 og 1,0 mg. Tesofensine 0,5 mg har potentiale til at producere et dobbelt så stort væggtab, som kan opnås med allerede godkendte lægemidler til behandling af fedme. Sikkerhed og effekt af 0,5 mg tesofensine bør yderligere bekræftes i fase III-studier.

Tesofensine er et nyt muligt lægemiddel under udvikling til farmakologisk behandling af fedme. Tesofensine er en tripelmonoamin genoptagelseshæmmer, der virker centralt ved at forøge det præsynaptiske niveau af serotonin, noradrenalin og dopamin.

STUDIEDESIGN

Det aktuelle studie er et randomiseret og dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe-multicenterstudie til vurdering af effekten og sikkerheden af tesofensinetabletter på kropsvægten hos svært overvægtige forsøgspersoner ($30 \leq \text{body mass index (BMI)} \leq 40 \text{ kg/m}^2$) i alderen 18-65 år. Eksklusionskriterier var bl.a. diabetes, dyslipidæmi, hypertension samt mentale og psykiatriske lidelser. Studiet blev gennemført på fem danske fedmecentre på Frederiksberg, i København, Hvidovre, Køge og Aalborg i perioden fra 1. september 2006 til 8. august 2007. Studiet bestod af en 24 ugers indkøringsperiode efterfulgt af 24 ugers behandling og otte ugers opfølgning. Forsøgspersonerne blev fra studiets start instrueret i gennem hele behandlingsperioden at følge en diæt med et dagligt kalorieunderskud på 300 kcal samt i gradvist at øge omfanget af deres daglige fysiske aktivitet til en varighed af 30-60 minutter pr. dag. De modtog desuden vejledning i livsstilsændringer under hele behandlingen. Ved *baseline* blev forsøgspersonerne randomiseret til behandling med tabletter, som indeholdt enten 0,25 mg, 0,5 mg eller 1,0 mg tesofensine eller placebo (med indtagelse en gang dagligt). Resultaterne præsenteres som *intention to treat*-analyser.

fensine eller placebo (med indtagelse en gang dagligt). Resultaterne præsenteres som *intention to treat*-analyser.

RESULTATER

I alt 203 kvinder og mænd (henholdsvis 143 og 60) blev randomiseret til den dobbeltblindede behandling. Heraf gennemførte 79% de 24 ugers behandling med tesofensine eller placebo. Frafaldet var lavere blandt dem, som fik 0,5 mg tesofensine (12%) i forhold til 1,0 mg (29%), men for ingen af de tre tesofensinegrupper var frafaldet signifikant forskelligt fra placebogruppen (25%). Efter 24 ugers behandling oplevede de forsøgspersoner, som fik aktiv medicin, et signifikant større væggtab end dem, som fik placebo ($p < 0,0001$) (Tabel 1). Det gennemsnitlige, placebokorrigerede væggtab var på 4,5% for 0,25 mg (4,5 kg (*standard error* 0,87), $p < 0,0001$), 9,2% for 0,5 mg (9,1 kg (0,91), $p < 0,0001$) og 10,6% for 1,0 mg-gruppen (10,6 kg (0,84), $p < 0,0001$). Der var ingen signifikant forskel på væggtabet mellem dem, der blev behandlet med 0,5 mg, og dem, der blev behandlet med 1,0 mg tesofensine (Figur 1). Væggtabet, der blev induceret af tesofensine var hovedsageligt i form af tab af kropsfedt (målt ved *dual emission X-ray absorptiometry* (DEXA)-skanning) (Tabel 1). Taljeomkreds og sagittal højde var ligeledes signifikant reducerede efter behandling med tesofensine i forhold til placebo (Tabel 1). Odds-ratioen for et væggtab på fem kg og derover for 1,0 mg og 0,5 mg tesofensine sammenlignet med placebo var henholdsvis 31,5 (9,0-111,0; $p < 0,0001$) og 20,9 (6,8-64,3; $p < 0,0001$) og for et væggtab på ti kg eller derover 57,7 (13,7-242,0; $p < 0,0001$) og 23,0 (5,8-92,0; $p < 0,0001$). Efter behandlingens ophør (dvs. fra uge 24 til 32) var der en mindre, men signifikant vægtøgning for alle grupper (Figur 1), hvor vægtøgningen for de to højeste doser var signifikant større end i placebo-gruppen.

I god overensstemmelse med de producerede væggtab, resulterede tesofensinebehandlingen i lavere fasteværdier for triglycerid og total kolesterol-



TABEL 1

Ændringer i kropsvægt, kropssammensætning, fedtfordeling, blodtryk, puls og metaboliske variable fra *baseline* til uge 24. Data er gennemsnit (95%-konfidensinterval).

Justerede gennemsnit	Placebo	Tesofensine			p-værdi versus placebo		
		0,25 mg	0,5 mg	1,0 mg	0,25 mg	0,5 mg	1,0 mg
Kropsvægt, kg*	-2,2 (-3,5 til -0,9)	-6,7 (-8,0 til -5,4)	-11,3 (-12,7 til -9,9)	-12,8 (-14,1 til -11,6)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Fedtmasse, kg ^a	-2,3 (-3,8 til -0,9)	-5,5 (-6,9 til -4,1)	-9,2 (-10,6 til -7,8)	-9,8 (-11,2 til -8,4)	0,0014	< 0,0001	< 0,0001
Fedtfri masse, kg	0,1 (-0,4 til 0,6)	-0,9 (-1,5 til -0,2)	-2,3 (-3,0 til -1,5)	-2,7 (-3,4 til -2,0)	0,016	< 0,0001	< 0,0001
Taljeomkreds, cm	-2,4 (-4,2 til -0,7)	-5,9 (-7,8 til -4,0)	-9,4 (-11,1 til -7,7)	-9,3 (-11,0 til -7,6)	0,007	< 0,0001	< 0,0001
Sagittal højde, cm	-0,5 (-1,1 til 0,1)	-2,1 (-2,7 til -1,6)	-3,4 (-3,9 til -2,8)	-3,6 (-4,1 til -3,0)	0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Triglycerider, mmol/l	0,07 (-0,14 til 0,27)	-0,12 (-0,28 til 0,03)	-0,31 (-0,43 til -0,19)	-0,32 (-0,43 til -0,21)	0,13	0,0016	0,001
Totalkolesterol, mmol/l	0,27 (0,05 til 0,49)	-0,08 (-0,27 til 0,12)	-0,08 (-0,27 til 0,12)	0,01 (-0,17 til 0,19)	0,016	0,016	0,062
Lavdensitetslipoproteinkolesterol, mmol/l	0,15 (-0,04 til 0,33)	-0,10 (-0,26 til 0,06)	-0,01 (-0,17 til 0,14)	0,04 (-0,11 til 0,19)	0,041	0,17	0,36
Højdensitetslipoproteinkolesterol, mmol/l	0,09 (0,04 til 0,14)	0,08 (0,03 til 0,13)	0,11 (0,06 til 0,16)	0,13 (0,08 til 0,19)	0,83	0,51	0,23
Plasmaglukose, mmol/l	-0,05 (-0,20 til 0,10)	-0,05 (-0,16 til 0,07)	-0,16 (-0,28 til -0,04)	0,03 (-0,14 til 0,20)	0,92	0,26	0,45
Insulin, pmol/l	-3,1 (-13,1 til 6,8)	-5,0 (-14,4 til 4,5)	-20,9 (-29,2 til -12,6)	-8,9 (-22,4 til 4,6)	0,78	0,005	0,48
Glykeret hæmoglobin (HbA _{1c}), %	-0,02 (-0,07 til 0,04)	-0,06 (-0,11 til -0,01)	-0,08 (-0,14 til -0,03)	-0,14 (-0,19 til -0,10)	0,19	0,06	0,0002
Adiponectin, mikrogram/ml	-0,39 (-1,23 til 0,44)	0,57 (-0,30 til 1,44)	1,29 (0,42 til 2,15)	1,71 (0,83 til 2,59)	0,10	0,005	0,0005
Systolisk blodtryk, mmHg*	1,3 (-2,1 til 4,7)	1,4 (-1,4 til 4,1)	0,9 (-2,2 til 4,0)	6,8 (3,7 til 9,8)	0,98	0,85	0,018
Diastolisk blodtryk, mmHg*	1,5 (-0,5 til 3,4)	2,9 (1,2 til 4,6)	3,0 (1,0 til 5,0)	5,8 (3,5 til 8,0)	0,27	0,27	0,004
Puls, slag/min*	0,4 (-1,6 til 2,4)	4,7 (2,8 til 6,6)	7,8 (4,6 til 10,9)	8,5 (5,1 til 11,8)	0,0018	0,0001	< 0,0001

De parvise sammenligninger af behandlingsgrupperne ved behandlingens afslutning er foretaget ved justerede gennemsnit med variansanalyse af gentagne målinger (ANOVA), hvor alle målingerne fra uge 1 til uge 24 er medtaget (markeret med *), eller ANOVA af ændringen fra *baseline* til uge 24. I modellen er besøg (kun for gentagne målinger), center og behandlingsgruppe medtaget som faste faktorer og *baseline*-værdien som kovariat. Modellen er endvidere justeret for interindividuel variation og manglende residual heterogenitet mellem behandlingsgrupperne

a) Kropsfedtmasse og fedtfri masse var målt ved *dual emission X-ray absorptiometry*-skanning, og summen af disse kan således afvige fra kropsvægten målt på vægten samme dag.

koncentrationer, mens lavdensitetslipoprotein-kolesterol kun var signifikant reduceret for 0,25 mg tesofensine. Højdensitetslipoprotein-kolesterol var ikke forskellig mellem grupperne (Tabel 1).

Vi fandt reduktioner i fasteværdier for plasmainsulin og glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}), hvilket kan tolkes som en gavnlig effekt på glukosestofskiftet, på trods af at forsøgspersonerne ikke havde diabetes. Fasteværdier for plasmaglukose var uændrede efter behandlingen.

Den højeste dosis medførte en signifikant øgning af blodtrykket, mens der ikke blev fundet nogen ef-

fekt på blodtrykket for laveste og mellemste dosis.

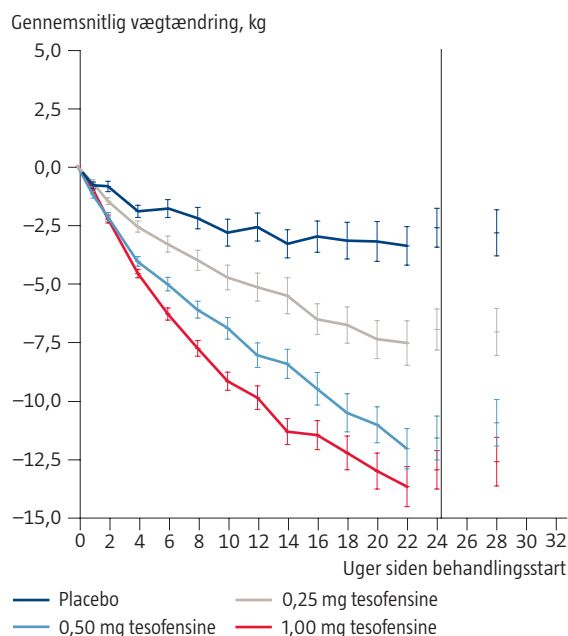
For 1,0 mg var det systoliske og diastoliske blodtryk øget med hhv. 5,4 (95% konfidensinterval (KI) 1,0-9,9) og 4,3 (1,4-7,2) mmHg i forhold til placebo (Tabel 1). Endvidere fandtes en dosisafhængig effekt på pulsen på 4-8 slag/min (Tabel 1), hvilket svarer til en øgning på 8,1 slag/min (4,2-11,9) for 1,0 mg tesofensine i forhold til placebo. Alle de ovenfor nævnte resultater var uafhængige af køn og alder.

GENERELLE OG ALVORLIGE BIVIRKNINGER

Bivirkningerne var generelt milde og forbigående. De

FIGUR 1

Gennemsnitlig ændring fra baseline i kropsvægt. Data er middelværdi \pm standard error of the mean for forsøgspersoner, som har fuldført de planlagte besøg, og sidste observation er ført videre (intention to treat-populationen med last observations carried forward). Den lodrette linje markerer afslutning på behandling.



mest almindelige bivirkninger ved tesofensine var relateret til mave-tarm-systemet (mundtørhed, kvalme, abdominale smerter, forstoppelse, hård afføring og diare). Andelen af forsøgspersoner, som oplevede uønskede hændelser af denne karakter, var større for dem, som fik aktiv medicin (75,5%, de tre grupper samlet), end for dem, som fik placebo (42,3%). Søvnløshed, søvnforstyrrelser og svimmelhed var også mere udtalt for tesofensine end for placebo, specielt blandt dem som fik 1,0 mg tesofensine (data er præsenteret i originalartiklen).

Ændringer i sindsstemning synes at være hyppigere hos dem, som fik tesofensine, i forhold til dem, som fik placebo, men forandringerne inkluderer både forandret, opløftet og sænket stemningsleje og forekom hovedsageligt for de højeste doser af tesofensine. Den højeste frekvens af humørændringer blev set for dem, som fik 1,0 mg tesofensine. Vi observerede ingen tendens til depressive lidelser eller angst for 0,25 mg eller 0,5 mg tesofensine (data er præsenteret i originalartiklen). Da antallet af hændelser er få, er det nødvendigt med større studier for at belyse dette aspekt yderligere.

Forekomsten af uønskede hændelser var stort set ens for tesofensinegrupperne samlet set (96,7%) og placebogruppen (94,2%). Men for de to højeste doser af tesofensine var en større andel af de uønskede hændelser relateret til behandlingen end for placebo (92%, $p = 0,0005$ for 1,0 mg, 90%, $p = 0,0002$ for 0,5 mg og 77%, $p = 0,09$ for 0,25 mg tesofensine og

60% for placebo). I 1,0 mg-gruppen var der endvidere flere end i nogen af de andre grupper, der som følge af de alvorlige hændelser afbrød behandlingen. Af dem, som fik 1,0 mg tesofensine, forlod 22,4% studiet på grund af uønskede hændelser, mens under 10% fra hver af de tre andre grupper udgik fra studiet af denne årsag. Antallet af behandlingskrævende uønskede hændelser, der sandsynligvis eller definitivt var relaterede til tesofensine (16%), var ligeledes højere i 1,0 mg-tesofensinegruppen end i nogen af de andre grupper.

DISKUSSION

Dette fase II-studie viser, at tesofensine producerer klinisk relevante vægttab hos overvægtige personer i løbet af seks måneder. På nuværende tidspunkt er der på det danske marked to godkendte lægemidler til behandling af fedme, med hver deres virkningsmekanisme: orlistat, en pancrease-lipase-hæmmer, og sibutramin, en centralt virkende monoamin genoptagelseshæmmer. Behandling med disse er vist at producere vægttab på omkring det halve sammenlignet med tesofensine: orlistat 2,9 kg og sibutramin 4,2 kg. Også sammenlignet med den netop tilbagetrukne endocannabinoid receptorantagonist, rimonabant, var der betydeligt større vægttab med tesofensine [2, 3]. Sibutramin, som mht. virkningsmekanisme minder mest om tesofensine, producerer således vægttab af samme størrelsesorden, som det vi så for den laveste dosis af tesofensine.

Resultaterne fra aktuelle studie er således interessante, men resultater fra meget større fase III-studier er påkrævet, specielt for mere robuste data om bivirkningsprofilen.

Det placebokorrigerede vægttab, der blev opnået med 0,5 og 1,0 mg tesofensine var for begge doser i en størrelsesorden af ti kg over seks måneder. Mens vægttabet i placebogruppen aftog efter 16 uger, tabte grupperne, der blev behandlet med tesofensine, fortsat i vægt efter 20 uger. Behandling ud over seks måneder vil derfor sandsynligvis medføre yderligere vægttab. Behandlingen medførte signifikante reduktioner i kropsfedt, sagittal højde og taljeomkreds og dermed i abdominalt fedt. Tesofensine havde en gavnlig effekt på glukosemetabolismen muligvis i form af en øget insulinfølsomhed, hvilken er i overensstemmelse med det opnåede vægttab.

Bivirkningerne, der blev skabt af tesofensine, var i overensstemmelse med stoffets virkningsmekanisme (dvs. genoptagelseshæmning af noradrenalin, serotonin og dopamin) og var generelt milde og forbigående. Patienter i behandling med sibutramin, der ligner tesofensine mht. virkningsmekanisme, oplever en del af de samme bivirkninger, som vi observerede i

dette studie. Vi observerede imidlertid ingen effekt på blodtrykket for de to laveste doser af tesofensine, mens sibutramin er vist at forhøje blodtrykket hos normotensive [2, 4].

KONKLUSION

Tesofensine 0,5 og 1,0 mg kan medføre betydelige vægttab i sammenligning med det vægttab, som kan opnås med allerede godkendte lægemidler til behandling af fedme. Det yderligere vægttab, der opnås ved at øge dosis fra 0,5 til 1,0 mg tesofensine, synes i aktuelle studie ikke at være klinisk relevant. Endvidere medførte behandling med den højeste dosis på 1,0 mg tesofensine en signifikant forøgelse af blodtrykket, og var forbundet med flere bivirkninger og et større frafald end 0,5 mg tesofensine.

Bivirkningsprofilen for 0,5 mg tesofensine er lovende, og den observerede effekt på blodtryk og puls er mindre end eller tilsvarende sibutramins effekt. Vi konkluderer, at behandling med tesofensine 0,5 mg tabletter over et halvt år har potentiale til at producere vægttab på omkring det dobbelte af det, som kan

opnås med allerede godkendte lægemidler til behandling af fedme. De aktuelle resultater mangler dog at blive bekræftet i fase III-studier.

KORRESPONDANCE: Anne-Louise Hother Nielsen, Institut for Human Ernæring, Det Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, DK-1958 Frederiksberg C. E-mail: alhn@life.ku.dk

ANTAGET: 27. oktober 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Arne Astrup er principal investigator og formand for NeuroSearchs Scientific Advisory Board vedrørende udviklingsprogrammet for tesofensine og modtager honorar for disse ydelser fra NeuroSearch. Thomas Jon Jensen ejer aktier i NeuroSearch A/S. Thomas Meinert Larsen har modtaget rejsestøtte fra NeuroSearch A/S. Jens Peter Kroustrup, Leif Breum, Sten Madsbad og Anne-Louise Hother Nielsen erklærer, at de ingen interessekonflikter har.

FINANSIEL STØTTE: Den biofarmaceutiske virksomhed NeuroSearch A/S, Danmark var hovedsponsor. Yderligere forskningsmidler blev bevilliget af EU-bevilling EC-FP6 (Kontraktnummer: LHM-CT-2003-503041) og Center for Pharmacogenomics, Københavns Universitet, Danmark.

This article is based on a study first reported in *Lancet* 2008;372:1906-13.

LITTERATUR

1. Astrup A, Meier DH, Mikkelsen BO et al. Weight loss produced by Tesofensine in patients with Parkinson's or Alzheimer's disease. *Obesity* 2008;16:1363-9.
2. Rucker D, Padwal R, Li SK et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9.
3. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370:1706-13.
4. James WPT, Astrup A, Finer N et al. Effect of Sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet* 2000;256:2119-25.

Laparoskopisk operation for kolorektal cancer i Danmark

Overlæge Tommie Mynster & ledende overlæge Henrik Harling på vegne af Danish Colorectal Cancer Group (DCCG)

RESUME

INTRODUKTION: Laparoskopisk resektion er muligvis onkologisk ligeværdig med åben kirurgi. Afdelinger, der opererer for kolorektal cancer i Danmark, har siden 2001 rapporteret til DCCG's database med variabler for patienters diagnose, behandling og forløb.

MATERIALE OG METODER: Opgørelsen er baseret på data for patienter registreret med metoden laparoskopisk adgang indtil 31.12.2007.

RESULTATER: Fra et årligt antal på ca. 50 steg antallet til 761 gennemførte laparoskopiske operationer i 2007. Det mediane antal undersøgte lymfeknuder ved radikal kolonoperation steg fra 11 i 2001-2005 til 15 i 2007. Det mediane blodtab var 50 ml. Den postoperative komplikationsfrekvens var 27% efter rektumoperation og 20% efter kolonoperation, mens hyppigheden af anastomoselækage var 7% i begge grupper. 30-dages mortaliteten var 5,5% i rektumgruppen mod 3% i kolongruppen, og den mediane indlæggelsestid var henholdsvis otte og fire dage. Afdelinger med erfaring fra over 100 laparoskopiske indgreb fjernede signifikant flere lymfeknuder under kolonoperation og havde færre anastomoselækage end afdelinger med mindre erfaring.

KONKLUSION: Den onkologiske kvalitet af laparoskopisk operation var tilfredsstillende. Den postoperative komplikationsrate var af den samme størrelsesorden som internationale resultater. Dog må en hyppighed på 7% af anastomoselækage efter kolonoperation påkalde sig opmærksomhed.

Laparoskopisk operation for koloncancer blev første gang rapporteret i 1991, og de første danske erfaringer blev publiceret i 1994 [1]. Metoden var længe omdiskuteret pga. frygt for suboptimal cancerkirurgi sammenlignet med den konventionelle metode, og fordi der specielt i begyndelsen var et øget forbrug af både personale, operationstid og apparatur. Det viste sig imidlertid, at den laparoskopiske metode havde fordele i form af mindre blodtab, tidligere tarmfunktion, færre postoperative smerter, færre og mindre alvorlige sårkomplikationer, hurtigere udskrivelse og hurtigere rekonvalescens i sammenlignende randomiserede og ikke-randomiserede undersøgelser [2-4]. Resultaterne fra en metaanalyse, der var baseret på

ORIGINALARTIKEL

Bispebjerg Hospital,
Kirurgisk Afdeling K