

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Korrespondance: *Bjorn Richelsen*, Endokrinologisk Afdeling C, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.
E-mail: bjoern.richelsen@as.aaa.dk

Antaget: 19. september 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- MacLean PS, Higgins JA, Johnson GC et al. Enhanced metabolic efficiency contributes to weight regain after weight loss in obesity-prone rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R1306-R1315.
- Rosenbaum M, Vandenborne K, Goldsmith R et al. Effects of experimental weight perturbation on skeletal muscle work efficiency in human subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R183-R192.
- FDA. Guidance for clinical evaluation of weight control drugs. Rockville MD: FDA 1996.
- Avenell A, Brown TJ, McGee MA et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? *J Hum Nutr Diet* 2004;17:317-35.
- Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1437-46.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
- Frederich RC, Hamann A, Anderson S et al. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995;1:1311-4.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-61.
- Mrosovsky N. Rheostasis: The physiology of change. Oxford: Oxford University Press, 1990.
- Levin BE, Keeseey RE. Defense of differing body weight set points in diet-induced obese and resistant rats. *Am J Physiol* 1998;274:R412-R419.
- Weigle DS, Sande KJ, Iverius PH et al. Weight loss leads to a marked decrease in nonresting energy expenditure in ambulatory human subjects. *Metabolism* 1988;37:930-6.
- Elliot DL, Goldberg L, Kuehl KS et al. Sustained depression of the resting metabolic rate after massive weight loss. *Am J Clin Nutr* 1989;49:93-6.
- Astrup A, Gotzsche PC, van de Werken K et al. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1117-22.
- Das SK, Roberts SB, McCrory MA et al. Long-term changes in energy expenditure and body composition after massive weight loss induced by gastric bypass surgery. *Am J Clin Nutr* 2003;78:22-30.
- Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E et al. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1421-32.
- Kulkarni RN, Shetty PS. Net mechanical efficiency during stepping in chronically energy-deficient human subjects. *Ann Hum Biol* 1992;19:421-5.
- Van Harmelen V, Skurk T, Rohrig K et al. Effect of BMI and age on adipose tissue cellularity and differentiation capacity in women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:889-95.
- Bjorntorp P, Carlgren G, Isaksson B et al. Effect of an energy-reduced dietary regimen in relation to adipose tissue cellularity in obese women. *Am J Clin Nutr* 1975;28:445-52.

Medikamentel behandling af fedme

Overlæge Ole Lander Svendsen, overlæge Søren Toubro, overlæge Leif Breum, læge Jens Meldgaard Bruun & professor Arne V. Astrup

H:S Bispebjerg Hospital, Endokrinologisk Sektion, Intern Medicinsk Klinik I,
H:S Hvidovre Hospital, Ernæringskonsulenterne, Afdeling 225, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, Frederiksberg, Institut for Human Ernæring, Roskilde Amts Sygehus Køge, Medicinsk Afdeling M, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

Resume

Dokumentation fra længerevarende randomiserede kliniske undersøgelser (RCT) for klinisk betydende vægttab på 3-5 kg og acceptabile bivirkninger findes for sibutramin (Reductil) og orlistat (Xenical), hvorfor disse kan anvendes til behandling af fedme i op til hhv. et år og fire år. Dette synes også at gælde for rimonabant (Acomplia), som forventes godkendt i 2005/2006. Indtil der foreligger RCT med morbiditets- og mortalitetsdata, eksisterer der ingen absolutte indikationer for anvendelse af lægemidler til behandling af fedme.

I denne oversigtsartikel gennemgås medikamentel behandling af fedme, dels registrerede lægemidler, dels lægemidler, der skønnes at have potentiale til at blive registreret inden for

nogle år. Der vil desuden være en kort omtale af andre udvalgte lægemidler.

Metode

Forfatterens tidligere artikler [1-5], nyere internationale meta-analyser og oversigtsartikler [6-11], et Cochrane-review [12] samt en PubMed-søgning pr. maj 2005 efter randomiserede kliniske placebokontrollerede undersøgelser (RCT) af farmakologisk behandling af overvægt og fedme ligger til grund for denne oversigtsartikel.

Registrerede lægemidler

Aktuelt er orlistat, sibutramin og amfepramon godkendt af Lægemiddelstyrelsen i Danmark til behandling af fedme (*body mass index* (BMI) >30 kg/m²) eller overvægt med komplikationer (BMI >27 kg/m²) [13].

Orlistat

Orlistat (Xenical) virker lokalt i gastro-intestinal-kanalen, hvor det medfører en specifik hæmning af gastro- og pancreaslipaserne og dermed hæmmer spaltning af triglycerid. Derved fremkaldes en grad af fedtmalabsorption. 120 mg orlistat indtages i en kapsel til de tre hovedmåltider [13]. For at nedsætte bivirkningerne anbefales samtidig en hypokalorisk, fedtbe-grænset diæt (<30% af energiindtagelse svarende til ca. 70 g fedt ved en diæt på 8,4 MJ/dag).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

I et nyere Cochrane-review [12] og en metaanalyse [6] over RCT-vægttabstudier af mindst et års varighed fandt man, at orlistat i forhold til placebo medførte et ekstra vægttab på 2,7 kg eller 2,9% af legemsvægten. 12% flere af de patienter, der blev behandlet med orlistat, end dem, der fik placebo, opnåede vægttab på mindst 10%. Frafaldet var højt, i gennemsnit 33%, det var højere i USA end i Europa.

Behandling med orlistat i forhold til placebo medførte også en yderligere reduktion af taljeomfanget på 1-3 cm, et fald i totalcholesterol på 0,33 mmol/l, et fald i lavdensitetslipoprotein (LDL)-cholesterol på 0,27 mmol/l samt en reduktion i systolisk og diastolisk blodtryk på 1,8 mmHg og 1,6 mmHg. I enkelte RCT fandt man ligeledes sammenholdt med placebo, en større reduktion i fastebloodglukoseværdierne på 0,1-1,3 mmol/l og i glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) på 0,2%. Tilsvarende resultater blev fundet i vægtvedligeholdelsesstudierne [12].

Bivirkningerne er hovedsageligt gastrointestinale i form af partiel fækal inkontinens med olieagtige udslip, flatulens, imperios afføringstrang, steatoré og øget afføringshyppighed (10-27% vs. 1-7% hos placebobehandlede patienter). Bivirkningerne aftog ved længere tids behandling. Orlistat nedsætter optagelsen af fedtopløselige vitaminer, og afhængigt af kostens lødighed kan der være behov for et vitamin-mineraltilskud.

I et nyligt publiceret svensk dobbeltblindet placebokontrolleret fireårigt interventionsstudie (XENDOS) kunne det endvidere vises, at behandling med orlistat i tillæg til livsstilsændringer reducerede risikoen for udvikling af type 2-diabetes med 37% i forhold til livsstilsændringer alene. For patienter med nedsat glukosetolerance var reduktionen på 52% [14]. Vægttabet i den behandlede gruppe var større og blev opnået hos flere patienter end i placebogruppen (hhv. 6,9 kg mod 4,1 kg efter fire år).

Sibutramin

Sibutramin (Reductil) virker i centralnervesystemet, hvor det hæmmer genoptagelsen af serotonin og noradrenalin og dermed nedsætter appetitten og øger termogenesen. I Danmark anbefales en startdosis af sibutramin på 10 mg en gang daglig, dosis kan evt. øges til 15 mg en gang daglig ved manglende effekt [13].

I det nylige Cochrane-review [12] og en metaanalyse [6] over RCT-vægttabstudier af mindst et års varighed fandt man, at personer behandlet med sibutramin (15 mg daglig) opnåede et 4,3 kg større vægttab end personer behandlet med placebo. Vægttab på mindst 5% og 10% blev opnået af henholdsvis 43% og 15% flere i den sibutraminbehandlede gruppe end i placebogruppen. Sibutraminbehandling medførte i forhold til placebo en reduktion i taljeomfang på 5 cm, en stigning i højdensitetslipoprotein (HDL)-cholesterol på 0,09 mmol/l og fald i triglycerid på 0,21 mmol/l. Der fandtes ingen ændring i totalcholesterol, LDL-cholesterol eller blodglukose

sammenlignet med hos personer, der fik placebo. I vægttabsvægtvedligeholdelsesstudier [6, 12] opnåede personer behandlet med sibutramin op til 20 mg daglig et 4,0-6,2 kg større vægttab og en 3,7 cm større reduktion i taljeomfang end personer, der fik placebo. De sibutraminbehandlede opnåede ligeledes en stigning i HDL-cholesterol på 0,13 mmol/l sammenlignet med dem, der fik placebo. Der var i øvrigt ingen forskel i lipidparametre eller metaboliske parametre i de to grupper.

Bivirkninger: Sammenlignet med placebo øger sibutramin efter et halvt års behandling det systoliske blodtryk (BT) med 1,9 mmHg, det diastoliske BT med 1,4 mmHg og pulsen med fem slag pr. min. Effekten afhænger af vægttabet. BT-kontrol hver 14. dag i de første måneder af behandlingen er nødvendig. Sibutramin skal seponeres, hvis blodtrykket stiger mere end 10 mmHg, eller pulsen stiger mere end ti slag pr. min, hvilket ses hos 1-3% af patienterne. Desuden er sympatikus-inducerede bivirkninger i form af søvnbesvær, kvalme, tør mund og obstipation hyppigere (7-20%) hos sibutraminbehandlede end hos dem, der fik placebo.

Den langsigtede effekt af sibutramin undersøges i SCOUT, hvor 9.000 overvægtige personer med type 2-diabetes og/eller hjerte-kar-sygdom ud over kost og motionsejledning randomiseres til placebo eller 10 mg sibutramin daglig i op til fem år.

Amfepramon

Amfepramon (Regenon) er et centralvirkende adrenergt anoreksikum, som er registreret til behandling af adipositas med væsentlige medicinske gener [13]. Der foreligger ikke randomiserede placebokontrollerede interventionsundersøgelser af længere varighed, og lægemidlet kan ikke anbefales til behandling af svær overvægt [2].

Enkelttilskud til medikamentel behandling af fedme

I Danmark ydes der enkelttilskud til behandling af fedme med orlistat og sibutramin efter ansøgning til Lægemiddelstyrelsen [15] (Tabel 1). Ansøgning kan først ske, efter at behandling er forsøgt, idet vægttabets størrelse efter mindst fire ugers behandling skal fremgå af ansøgningen. Kriterierne for enkelttilskud for orlistat og sibutramin er forskellige, betinget af den tilgrundliggende dokumentation. Kriterierne for enkelttilskud til orlistat blev lempet i september 2004, idet kravet om, at en energireduceret kostomlægning alene skulle have medført et vægttab på mindst 2,5 kg i løbet af en periode på fire sammenhængende uger inden behandling med orlistat blev påbegyndt, udgik.

Potentielle nye lægemidler

Rimonabant

Rimonabant (Acomplia) er en selektiv endocannabinoid-receptor (CB1)-antagonist. Stoffet, som er testet i flere fase III-studier, virker ved at blokere den endogene cannabinoidbinding til neuronale CB1-receptorer. Man er længere fremme

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

med klinisk afprøvning af rimonabant end af andre CBI-antagonister. Stoffet har også et potentiale som hjælp til rygeafvænning, da det endocannabinoide system indgår i kroppens repons på tobaksafhængighed, og rimonabant ser ud til at modvirke vægtøgning i forbindelse med rygeophør, men de pågældende RCT er ikke publiceret endnu.

Rimonabant er testet i hhv. et amerikansk og et europæiske *rimonabant in obesity* (RIO)-RCT [16]. Inklusionskriterierne var BMI >30 kg/m² eller BMI >27 kg/m² i kombination med dyslipidæmi, hypertension eller begge. Deltagerne blev i begge studier randomiseret til et års behandling med en hypokalorisk diæt med en reduktion på 600 kcal/daglig, i kombination med placebo, 5 mg eller 20 mg rimonabant en gang daglig. Det primære effektresultat i det europæiske studie var vægttab på hhv. 3,4 kg og 6,6 kg ved rimonabant 5 mg og 20 mg mod 1,8 kg i placebogruppen. 20 mg rimonabant medførte et vægttab på mindst 5% og mindst 10% hos hhv. 32% og 20% flere patienter end i placebogruppen. 20 mg rimonabant medførte en signifikant øgning i HDL-kolesterol og en større reduktion i taljeomkreds, triglycerider, insulinresistens og antal patienter med metabolisk syndrom. Kun omkring halvdelen af den gunstige effekt på triglycerider og HDL-kolesterol kunne angiveligt forklares ved vægttabet, hvorimod den forventede gavnlige effekt af vægttab på LDL-kolesterol udeblev, hvilket tyder på, at rimonabant har vægtuafhængige virkninger på disse risikofaktorer. Bivirkningerne i form af svimmelhed, kvalme og diare var initiale, reversible og hyppigst i 20 mg-gruppen. Godkendelse og efterfølgende markedsføring af rimonabant forventes i 2005/2006.

Cetilistat

Cetilistat er en lipasehæmmer, som i fase I-studier har øget den fækale fedtekskretion i samme grad som orlistat. Bivirkningerne i form af flatulens med fæcesafgang og fækal inkontinens har været mindre med cetilistat end med orlistat. Effekten af hhv. placebo, 60 mg, 120 mg og 240 mg cetilistat tre gange daglig i kombination med en hypokalorisk diæt er undersøgt i et endnu ikke offentliggjort randomiseret, placebokontrolleret, 12 ugers europæisk multicenterstudie med ca. 370 adipøse nondiabetiske patienter. For tiden afvikles et fase II-multicenterstudie med type 2-diabetes-patienter i metforminbehandling. Lancering af cetilistat forventes ikke at ske før 2008.

Glukagonlignende peptid 1

Glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) er et peptidhormon, som frigives fra den distale ileum og er et posttranslatorisk spaltningprodukt af præproglukagon. GLP-1 nedsætter ventrikeltømmningshastigheden og stimulerer den postabsorptive deponering af næringsstofferne. GLP-1 er et inkretinhormon, der stimulerer den fødeinducerende insulinsekretion og ved en direkte effekt på centralnervesystemet fremkalder mæthed [4, 10, 11]. I infusionsstudier med mennesker har man fundet, at mæthedsfølelsen under et måltid øges af GLP-1, og at den spontane fødeindtagelse reduceres. Den hyppigste bivirkning i forbindelse med GLP-1 er kvalme. GLP-1 skal gives parenteralt og bliver hurtigt metaboliseret af enzymet dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV), hvilket har vanskeliggjort klinisk brug af GLP-1. GLP-1-derivaterne Liraglutid og CJC-1131 er

Tabel 1. Kriterier for enkelttilskud til medikamentel behandling af fedme, kopieret fra Lægemiddelstyrelsens hjemmeside august 2005 [15].

Enkelttilskud til hhv. Xenical eller Reductil vil normalt kunne imødekommes, når følgende betingelser er opfyldt og fremgår af ansøgningen

Xenical	Reductil
at der er tale om overvægtige patienter med BMI >28 kg/m ² og livstruende, relaterede følgesygdomme (eks. hjerte-kar-sygdomme eller diabetes) og	at der er tale om overvægtige patienter med BMI >27 kg/m ² samt diabetes, og
at patienten ikke har responderet tilstrækkeligt på et passende tilrettelagt vægtreducerende program uden medikamentel behandling (dvs. har svært ved at opnå eller opretholde et vægttab på >5% i løbet af tre måneder) og	at patienten ikke har responderet tilstrækkeligt på et passende tilrettelagt vægtreducerende program uden medikamentel behandling (dvs. har svært ved at opnå eller opretholde et vægttab på >5% i løbet af tre måneder), og
at vægttabets størrelse efter mindst fire ugers Xenicalbehandling fremgår.	at vægttabets størrelse efter mindst fire ugers Reductilbehandling fremgår.
Der ydes kun enkelttilskud i helt specielle tilfælde, nemlig hvor effekten kan forventes at række ud over selve vægttabet og medføre f.eks. en forbedret diabeteskontrol eller en sekundærprofylaktisk effekt på hjerte-kar-sygdom.	I øvrigt bør behandling med Reductil seponeres efter 12 uger, hvis patienterne ikke har været i stand til at tabe mindst 5% af deres legemsvægt beregnet fra starten af behandlingen med lægemidlet.
Patienter med velbehandlet hypertension falder ikke ind under kriterierne for enkelttilskud. Derimod vil der være mulighed for at få enkelttilskud i tilfælde, hvor blodtryksrespons på relevant flerstofferterapi ikke har haft en tilfredsstillende effekt, såfremt patienten opfylder de øvrige opstillede kriterier.	Behandling med Reductil bør ikke overstige 12 måneder, da der kun foreligger begrænsede oplysninger om anvendelse ud over et år.
I øvrigt bør behandling med Xenical seponeres efter 12 uger, hvis patienterne ikke har været i stand til at tabe mindst 5% af deres legemsvægt beregnet fra starten af behandlingen med lægemidlet.	

Lægemiddelstyrelsen den 28. september 2004.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

bundet til albumin og er resistente over for den hurtige metabolismisering. Dette gælder også for GLP-1-receptoragonisten exendin-4 (Exanatide), som er isoleret fra spytkirtler fra et firben. Med disse tre stoffer er det muligt at sikre en høj *steady state*-koncentration af GLP-1-aktivitet ved en eller flere daglige subkutane injektioner [11, 12]. Der er desuden udviklet inhibitorer af DPP-IV (hhv. Vildagliptin, Sitagliptin og Saxagliptin), som kan indtages peroralt, og som også sikrer en høj *steady state*-koncentration af GLP-1-aktivitet [11].

Der er udført kliniske fase III-forsøg med injektion af exendin-4, 5 µg eller 10 µg, to gange daglig, og lægemiddelstyrelsen i USA har netop godkendt exendin-4 (Byetta) til behandling af type 2-diabetes [11]. I flere kliniske kontrollerede studier med overvægtige type 2-diabetikere er det fundet, at GLP-1-derivatet Liraglutide i lave doser, som ikke giver vægttab, effektivt sænker fastebloodglukose og hgbA_{1c} [4, 17]. Højere doser ser ud til at bevirke nogle kilos vægttab, men det er endnu uklart, hvor stort potentialet er for ikkediabetiske, overvægtige patienter.

Andre lægemidler

I USA har den amerikanske lægemiddelsstyrelse (Food and Drug Administration, FDA), ud over orlistat og sibutramin godkendt sympatomimetikaerne phentermin og diethylpropion som lægemidler mod overvægt. De suppresserer begge appetitten og medfører et vægttab i forhold til placebo på hhv. 3,6 kg efter seks måneder (phentermin) og 3,0 kg efter 12 måneder (diethylpropion) [6]. På grund af kardiovaskulære bivirkninger og et misbrugspotentiale kan disse præparater ikke anbefales til længerevarende behandling af overvægt [8].

Bupropion (Zyban) er i Danmark registeret som hjælpemiddel til rygeophør. I en metaanalyse med tre undersøgelser af effekten af bupropion på vægttab, var det gennemsnitlige vægttab efter 6-12 måneder 2,8 kg højere i bupropiongruppen end i placebogruppen [6].

Topimarat (Topimax) er registeret til brug ved epilepsi, og i undersøgelser er der registreret vægttab ved behandling af overvægtige med topimarat. På grund af centrale bivirkninger er undersøgelser af langtidsvirkningen af topimarat på vægttab blevet afbrudt, og firmaet har stoppet udvikling af topimarat som lægemiddel mod overvægt [5]. Zonisamid er et andet epilepsimiddel, som nedsætter appetitten, og i en enkelt korttidsundersøgelse er der fundet vægttab hos overvægtige [6].

Fluoxetin, en selektiv serotoninoptagelsesinhibitor, er i Danmark registreret til behandling af depression, obsessiv-kompulsiv sygdom og bulimia nervosa [13]. Ved depression gives 20 mg daglig. En metaanalyse med overvægtige behandlet med 60 mg fluoxetin daglig viste et gennemsnitlig vægttab efter 12 måneder på 3,2 kg i forhold til placebo, om end der er stor forskel på resultaterne i forskellige studier [6, 7].

Leptin er et hormon, der produceres af fedtceller. Behandling med leptin medfører vægttab hos mennesker med den

meget sjældne tilstand leptinmangel. Behandling med leptin ved almindelig fedme har derimod været skuffende, og leptin er ikke længere i klinisk udvikling som lægemiddel mod overvægt [9]. Ciliær neurotrofisk faktor (Axokine), som har leptinlignende effekter, synes i tidlige kliniske undersøgelser med mennesker at medføre vægttab [7, 9].

Derudover undersøges for tiden bl.a. centralt virkende stoffer, der virker på serotoninreceptorerne 5HT_{1b} og 5HT_{2c}, melanocortin 4-receptoren, neuropeptid Y-receptorerne (Y1 og Y5), perifert virkende β₃-adrenoreceptor-agonister samt gastrointestinalhormoner somolecystokinin, peptid YY 3-36, ghrelin og det neuroendokrine hormon amylin (Pramlintid) [7, 9].

Diskussion

Det ideelle lægemiddel til behandling af overvægt medfører tab af alt overskydende fedt uden at skade muskler eller indre organer. Lægemidlet nedsætter risikofaktorer for sygdom, morbiditet og mortalitet som følge af vægttab – uden af have bivirkninger, som øger morbiditet og mortalitet eller forringer livskvaliteten. Optimalt er lægemidlet uafhængigt af samtidig livsstilsintervention. Da fedme er en kronisk tilstand, skal lægemidlet kunne gives kronisk, uden risiko.

De lægemidler, der aktuelt er til rådighed til behandling af fedme, medfører kun moderate vægttab på 3-5 kg, de er forbundet med bivirkninger, og langtidseffekterne kendes ikke. Mange potentielle lægemidler har vist lovende vægttab, men den kliniske udvikling har måttet stoppes pga. ufavorabel virkning-bivirknings-ratio. Selv lægemidler, som er blevet godkendt, er efterfølgende blevet trukket tilbage pga. mistanke om bivirkninger (f.eks. Isomerid og Letigen). Lægemiddelsstyrelserne i EU og USA ønsker derfor langtids-RCT af lægemidler til behandling af overvægt med morbiditets- og mortalitetsdata [18, 19]. Er det moderate vægttab på 3-5 kg, som der i gennemsnit fremkaldes ved behandling med orlistat og sibutramin, klinisk relevant? Ja, i høj grad! I flere undersøgelser er det fundet, at mindre vægttab på netop 3-5 kg har en betragtelig gunstig effekt på kardiovaskulære risikofaktorer og en helbredsfræmmende effekt, især vedrørende type 2-diabetes [2]. Intensiv livsstilsintervention med diæt og motion til overvægtige med nedsat glukosetolerans medførte et vægttab på 7% og en reduktion på 60% i incidens af type 2-diabetes over tre år [20]. Behandling med orlistat over fire år gav et ekstra vægttab på ca. 3 kg mere end ved placebo, samt en reduktion i incidens af diabetes på 37% i forhold til placebo [14].

Nogle taber sig betydelig mere end 3-5 kg, men det er først muligt at sige hvem efter et behandlingsforsøg.

Der mangler undersøgelser, der kan afgøre, om et lægemiddel skal foretrækkes i forhold til et andet i behandlingen af fedme, ligesom der mangler undersøgelser af kombinationer af lægemidler og behandlingstiltag. Der mangler ligeledes langtids-RCT med morbiditet og mortalitet som effektmål.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Korrespondance: *Ole Lander Svendsen*, Endokrinologisk Sektion, Intern Medicinsk Klinik I, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV.
E-mail: ols01@bbh.hosp.dk

Antaget: 22. august 2005

Interessekonflikter: *Ole Lander Svendsen*: Er medlem af advisory board, Rimobant, national koordinator for IDEA-undersøgelsen, har modtaget honorar for foredrag og fået finansieret kongresdeltagelse af Sanofi-Aventis. Han er principal investigator i SCOUT-undersøgelsen og har modtaget honorar for foredrag samt fået finansieret kongresdeltagelse af Abbott.

Søren Toubro: Er medlem af advisory board, Sanofi-Aventis, national koordinator for SCOUT-undersøgelsen, Abbott, og national koordinator for ALT962 i Type 2 Diabetes, Alizyme.

Leif Bream: Har fået finansieret kongresdeltagelse af Sanofi-Aventis.

Jens Meldgaard Bruun: Har fået finansieret kongresdeltagelse af Abbott og Roche.

Arne Astrup: Lønnet skribent for Helse, Netdoktor, Ekstra Bladet og The Lancet. Medlem af advisory boards for en række fødevarer- og medicinalvirksomheder: Arla, European Almond Advisory Board, Proctor & Gamble, Johnson & Johnson Research Institute, ISIS, Nordic Biotech A/S, 7TM Pharma, Novo og modtager foredragshonorarer fra en bred vifte af danske og udenlandske fødevarerproducenter.

Litteratur

- Astrup A. Treatment of obesity. I: Ferrannini E, Zimmet PZ, DeFronzo RA et al, red. International Textbook of Diabetes Mellitus, 3rd Edition. Chichester: John Wiley and Sons, 2004. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/itdm/articles/d0508/frame.html> /okt 2003.
- Svendsen OL, Heitmann BL, Mikkelsen KL et al. Fedme i Danmark. Ugeskr Læger 2001;163(suppl 8).
- Svendsen OL. Farmakologisk behandling af fedme. Ugeskr Læger 2004;166:3814-7.
- Verdich C, Flint A, Gutzwiller J-P et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. J Clin Endocrin Metab 2001;86:4382-9.
- Astrup A, Toubro S. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity. Obes Res 2004;12 suppl:167S-173S.
- Li Z, Maglione M, Tu W et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. Ann Intern Med 2005;142:532-46.
- Snow V, Barry P, Fitterman N et al. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2005;142:525-31.
- Wilding J. Clinical evaluation of anti-obesity drugs. Curr Drug Targets 2004;5:325-32.
- Bays HE. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. Obes Res 2004;12:1197-211.
- Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. Regulatory Peptides 2005;128:135-48.
- Holst JJ. Treatment of type 2 diabetes mellitus with agonists of the GLP-1 receptor or DPP-IV inhibitors. Expert Opin Emerg Drugs 2004;9:155-66.
- Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight (Cochrane Review) I: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Lægemedelkataloget. www.lk-online.dk /maj 2005.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS). Diabet Care 2004;27:155-61.
- Lægemedelstyrelsens hjemmeside. <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk> > læger > tilskudsystemet > kriterier for enkelttilskud > hhv Xenical el Reductil mod fedme /aug. 2005.
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet. 2005;365:1389-97.
- Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12 week, double-blind, randomized, controlled trial. Diabet Care 2004;27:1335-42.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, committee for proprietary medicinal products (CPMP), note for the guidance on clinical investigation of drugs used in weight control, 1997. www.emea.eu.int /maj 2005.
- Division of metabolic and endocrine drug products, Food and Drug Administration: Guidance for the clinical evaluation of weight control drugs, 1996. www.fda.gov/cder/guidance/obesity.pdf /maj 2005.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes prevention program research group. N Engl J Med 2002;393:403.

Livsstilsintervention i behandlingen af svær fedme

Cand.scient.san.publ. Jane Østergaard Pedersen,
cand.scient.san.publ. Esther Zimmermann,
lektor Bente Merete Stallknecht, læge Jens Meldgaard Bruun,
overlæge Jens Peter Kroustrup, overlæge Jens Fromholt Larsen &
lektor Jørn Wulff Helge

Københavns Universitet, Medicinsk Fysiologisk Institut,
Center for Muskelforskning,
Århus Universitetshospital, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C,
og
Aalborg Sygehus, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling og
Medicinsk Endokrinologisk Afdeling

Resume

Introduktion: Prævalensen af overvægt og fedme eskalerer globalt, og i Danmark lider over 10% af befolkningen nu af fedme.

Formål: Formålet med dette studie var at undersøge de kort-

sigtede effekter af en 15-ugers intensiv livsstilsintervention bestående af fysisk aktivitet, kostændringer og personlig udvikling hos personer af begge køn med svær fedme.

Materialer og metoder: De 27 forsøgsdeltagere blev vejet ugentlig. Fedtprocent, abdominalomkreds, kondital, hvilepuls, oral glukosetolerans og lipidprofil blev målt ved indgang i studiet og i uge 15. Den intensive livsstilsintervention blev gennemført under supervision på et ophold på Ebeltoft Kurcenter, og målet var et vægttab på ~1% pr. uge.

Resultater: Ved indgangen i studiet var kursisternes *body mass index* (BMI) (kg/m^2) 44 ± 1 , og efter opholdet var BMI reduceret ($p < 0,001$) med 11%. Kropsvægten blev reduceret ($p < 0,001$) med 14 ± 4 kg, og dette svarede til 76% af det målsatte vægttab. Forsøgsdeltageres fedtmasse blev reduceret ($p < 0,001$) med 4%, og konditallet blev forbedret ($p < 0,001$) med 25%. For blodlipidprofilen var total kolesterol reduceret ($p = 0,03$) med 8% og højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol reduceret ($p < 0,05$) med