

## Cannabinoidreceptorblockerare – ny behandlingsprincip vid fetma

II RIO-Europe är en klassisk, dubbelblind, randomiserad, prospektiv, placebokontrollerad ettårsstudie, där man vid ett 60-tal överviktsenheter i Europa behandlat patienter med okomplicerad fetma med 5 mg eller 20 mg rimonabant.

Rimonabant är en cannabinoidreceptorblockerare (CB<sub>1</sub>) med helt ny verkningsmekanism som tycks påverka energiomsättningen och födointaget genom socker- och kolhydratomsättningen via både centrala och perifera effekter. CB<sub>1</sub> finns i en rad strukturer i centrala nervsystemet och i perifera vävnader. Rimonabant har även prövats för andra beteendeförändringar, t ex hetsätning, rökning och alkoholmissbruk.

I denna studie följdes 1 507 patienter med BMI över 30 under ett års tid enligt konventionella kriterier. Kostråden var en balanserad kost med 600 kcal mindre än de behövt vid tidigare energijämvikt samt allmänna motionsråd. Efter ett år hade de som erhållit 5 mg rimonabant per dag gått ned 3,4 kg, och de som erhållit 20 mg rimonabant per dag hade gått ned 6,6 kg, vilket var högsignifikant mer än i placebogruppen (viktnedgång 1,8 kg). 20 mg rimonabant ledde till signifikant fler förbättringar än placebo av-

seende midjeomfång, HDL-kolesterol, triglycerider, insulinresistens och förekomst av metabola syndromet. Rimonabant tolererades väl, och bieffekterna var få. Mer än 67 procent av de patienter som fullföljde behandlingen med 20 mg rimonabant gick ned minst 5 procent (ett konventionellt EU- och FDA-krav på effekt). Intressant nog fortsatte viktnedgången under studiens hela tid – ofta ses en platå efter cirka 6 månader.

Anmärkningsvärt var att HDL-kolesterolstegringen inte bara kunde kopplas till viktnedgången per se, utan rimonabant har möjligtvis en viss egen effekt. Det är tänkbart att en av rimonabants effekter hänför sig till det faktum att preparatet höjer halten av adiponektin – en substans som tycks ha en central roll i regleringen av faktorer kopplade till metabola syndromet på fettcellsnivå.

Rimonabant tolererades påfallande väl – allvarliga biverkningar inträffade lika ofta i placebo- som i terapigruppen. Med hänsyn till preparatets centralnervösa verkningsmekanism var man initialt orolig för eventuella effekter på depression, men lika många personer i rimonabant- som i placebogruppen avbröt behandlingen på grund av denna uppgiv-

na biverkan. Sammanfattningsvis talar mycket för att rimonabant kan bli ett nytt hjälpmedel i den farmakologiska arsenalen i kampen mot fetmaepidemin.

Speciellt intressant är det faktum att preparatet inte bara ger upphov till signifikant viktminskning utöver placebo utan också att flera komponenter i metabola syndromet samtidigt påverkas gynnsamt av skäl som ännu inte är fullt kända. Till artikeln har Lancet lagt en ledarkommentar med den optimistiska titeln »RIO-BRAVO!«

Vägen till eventuell registrering är lång, en parallell studie med likartad uppläggning i USA stöder resultaten från Europa. Preliminära data talar för en registrering under år 2006, men som alltid är det svårt att förutsäga hur de administrativa turena i Europa och USA kan fortlöpa intill slutgiltigt godkännande.

**Stephan Rössner**

*stephan.rossner@medhs.ki.se*

Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S. 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.

## Hjärtfrekvens som prediktor för plötslig död – det enkla väl så bra som det sofistikerade

II Aktiviteten och balansen mellan vagus och sympatikus reglerar hjärtfrekvensen (HR) under mental stress, fysisk aktivitet och återhämtningen därefter. Det är också känt att förändringar i denna balans kan bidra till risken för plötslig död.

Med den bakgrunden testades hypotesen att plötslig död inträffar oftare hos individer med avvikande mönster för HR i vila, under arbete eller i återhämtningsfasen efteråt. 6 565 asymtomatiska män från Paris i åldern 42–53 år genomgick under åren 1967–1972 en hälsoundersökning inkluderande blodprov och arbets-EKG. Sedan de med patologiska fynd, t ex myokardischemi eller kronotrop insufficiens i arbets-EKG, exkluderats återstod 6 068 individer.

Under en medeluppföljningstid på 23 år inträffade 1 516 dödsfall. 400 avled av kardiell orsak, varav hjärtinfarkt med plötslig död (definierad som död inom en timme från symtomdebut) hos 81, och 129 avled i hjärtinfarkt efter mer än en timme efter symtomdebut. 4,6 procent av patienterna tappades bort under uppföljningstiden – en måhända något

hög siffra med skandinaviska mått. De vanliga riskfaktorerna för hjärtinfarkt, rökning, högre blodtryck, förhöjt lipidstatus, ökade signifikant den relativa risken för letal hjärtinfarkt i den univariata analysen, däremot inte – intressant nog – diabetes och skattning av fysisk aktivitet i denna förhållandevis stora studiepopulation.

Notabelt var att hereditet för plötslig död fördubblade den relativa risken för plötslig död vid hjärtinfarkt, men man kunde inte finna någon riskökning för icke-plötslig död vid hjärtinfarkt. Hereditet för hjärtinfarkt innebar å andra sidan ingen ökad risk för plötslig död, däremot för icke-plötslig död i hjärtinfarkt. I multivariata analyser föll de kliniskt enkla variablerna HR i vila, stegring av HR under arbete och minskad HR under återhämtningen ut starkt avseende plötslig död.

Risken för plötslig död ökade successivt med ökad HR i vila till 3,5 gånger i jämförelse mellan högsta och lägsta kvintilen. Liten ökning av HR under arbete ökade risken för plötslig död med upp till 4 gånger, och personer i lägsta

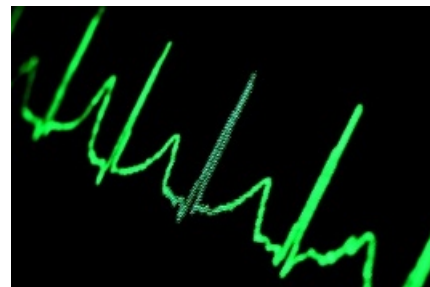


FOTO: SCIENCE PHOTO LIBRARY

kvintilen för återgång i HR en minut efter arbete hade 2,1 gånger ökad risk för plötslig död jämfört med dem i högsta kvintilen.

Huvudfynden i studien, att enkla analyser av hjärtfrekvensen kan predicera risk för plötslig död, är tankeväckande. Även om studien har begränsningar (bl a urval i kön och ålder, påbörjad för 30 år sedan) kan den ses som en påminnelse om att det okomplicerade, valida och reproducerbara är värt att pröva först innan komplexa, konstruerade eller kombinerade prediktiva algoritmer skapas – »bättre än att gå över än efter vatten«.

**Ulf Näslund**

*ulf.naslund@medicin.umu.se*

Jouven X, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005;352:1951-8.