

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/23746>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

## Duidelijk effect van dexfenfluramine op de eetgewoonten van polikliniekpatiënten met een android type overgewicht en overmatige consumptie van tussendoortjes\*

M.L.DRENT, P.M.J.ZELISSEN, H.P.F.KOPPESCHAAR, A.C.NIEUWENHUYZEN KRUSEMAN, J.A.LUTTERMAN EN E.A.VAN DER VEEN

Een positieve energiebalans leidt na verloop van tijd tot overgewicht. Het is onduidelijk of dit veroorzaakt wordt door een overmatige inname van koolhydraten, vetten of eiwitten of door een combinatie daarvan. Het is ook onbekend welke mechanismen van invloed zijn op de keuze van een bepaald soort en op de hoeveelheid voedsel. Een van de mechanismen die een rol lijkt te spelen, is de regulatie van koolhydraat- en eiwitinname door het serotonerge systeem in de hypothalamus.<sup>1-6</sup> Koolhydraatrijke maaltijden leiden tot insulinesecretie, waardoor de plasma-aminozuurspiegels lager worden. De tryptofaanspiegel wordt echter nauwelijks beïnvloed door insuline. Tussen tryptofaan en andere aminozuren bestaat een competitie om de binding aan het transport-eiwit in de bloedhersenbarrière. Dit leidt tot toegenomen passage van het tryptofaan, de voorloper van serotonine, door de bloed-hersenbarrière, waardoor de serotonineconcentratie intracerebraal stijgt, hetgeen de eetlust remt. Omgekeerd leiden de toegenomen plasma-aminozuurspiegels na een eiwitrijke maaltijd tot verminderde serotoninehoeveelheid in de hersenen. Dexfenfluramine heeft een agonistische werking op de serotonine-receptor doordat het de uitstoot van serotonine in de synaps stimuleert en de heropname ervan remt. Door dit werkingsmechanisme kan dit medicament de voedselinname beïnvloeden en gebruikt worden bij de behandeling van overgewicht.

Eerder zijn in een groot multicentrisch onderzoek de langetermijneffectiviteit en de veiligheid van dexfenfluramine aangetoond.<sup>7</sup> Onder laboratoriumcondities werd

Zie ook het artikel op bl. 1632.

### SAMENVATTING

*Doel.* Het effect bepalen van dexfenfluramine op eetgewoonten en gewichtsverlies van een poliklinische populatie met een android type overgewicht en een overmatig gebruik van tussendoortjes.

*Opzet.* Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd.

*Plaats.* Poliklinieken van de academische ziekenhuizen te Amsterdam (Vrije Universiteit), Nijmegen, Maastricht en Utrecht.

*Methoden.* Het effect van dexfenfluramine (30 mg/dag) en placebo werd zonder dieetadviezen vergeleken tijdens 9 weken, bij 112 gezonde personen met overgewicht (Quetelet-index: 28-35 kg/m<sup>2</sup>) en een middelheupratio  $\geq 1,0$  voor mannen en  $\geq 0,8$  voor vrouwen. Zij moesten per dag meer dan 5 tussendoortjes consumeren, die gezamenlijk meer dan 2092 kJ/dag en (of) meer dan 25% van de totale energie-inname moesten bevatten. Veranderingen in de totale voedselconsumptie, de consumptie tijdens de hoofdmaaltijden en die tussen de maaltijden, de macronutriëntverdeling en het lichaamsgewicht werden gemeten.

*Resultaten.* De resultaten van 104 personen waren geschikt voor evaluatie. In de dexfenfluraminegroep (n = 51) daalde de totale energie-inname significant meer (3402 kJ/dag) dan in de placebogroep (n = 53) (1632 kJ/dag). De totale energie-inname en de inname van de verschillende macronutriënten tijdens de hoofdmaaltijden daalden significant meer in de dexfenfluraminegroep, met uitzondering van de korte-ketenkoolhydraten. Tussen de maaltijden daalden de energie-inname en de inname van onverzadigd vet significant meer in de dexfenfluraminegroep. De verminderde energie-inname in de dexfenfluraminegroep werd veroorzaakt door vergelijkbare daling in de inname van koolhydraten en vetten. De gewichtsafname in de dexfenfluraminegroep bedroeg na 9 weken 3,1 kg (SEM: 0,2), terwijl het lichaamsgewicht in de placebogroep gelijk bleef.

*Conclusie.* Dexfenfluramine reduceerde zonder dieetinstructies de inname van alle macronutriënten bij personen met een android type overgewicht zowel tijdens als tussen de hoofdmaaltijden door.

aangetoond dat de serotoninereceptoragonisten fenfluramine en dexfenfluramine bij obese personen met overmatig koolhydraatgebruik voornamelijk de koolhydraat-inname tussen de hoofdmaaltijden verminderen door reductie van het aantal tussendoortjes.<sup>8-10</sup> Het effect van dexfenfluramine op de eetgewoonten van ambulante patiënten met overgewicht is echter nooit onderzocht. Wij onderzochten het effect van dexfenfluramine op de inna-

\*Dit onderzoek werd eerder in uitgebreidere vorm gepubliceerd in *International Journal of Obesity* (1995;19:299-304) met als titel 'The effect of dexfenfluramine on eating habits in a Dutch ambulatory android overweight population with an overconsumption of snacks'.

Academisch Ziekenhuis, Utrecht.

Afd. Interne Geneeskunde: dr.M.L.Drent, assistent-geneeskundige.

Afd. Endocrinologie: dr.P.M.J.Zelissen en dr.H.P.F.Koppeschaar, internisten.

Academisch Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, divisie Endocrinologie, Maastricht.

Prof.dr.A.C.Nieuwenhuyzen Kruseman, internist.

Academisch Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Nijmegen.

Dr.J.A.Lutterman, internist.

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Endocrinologie, Amsterdam.

Prof.dr.E.A.van der Veen, internist.

Correspondentie-adres: dr.M.L.Drent, Acad. Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Endocrinologie, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.



me van macronutriënten bij poliklinische patiënten met het vooral voor hart- en vaatziekten ongunstige androïde type overgewicht en een overmatige voedselinname tussen de maaltijden.

#### PATIËNTEN EN METHODEN

**Patiënten.** Op de poliklinieken van de academische ziekenhuizen te Amsterdam (Vrije Universiteit), Nijmegen, Maastricht en Utrecht werden 112 personen met overgewicht gerecruteerd door middel van een advertentie in de krant of vanuit het poliklinisch patiëntenbestand. Inclusiecriteria voor het onderzoek waren: leeftijd 18-65 jaar, Quetelet-index 28-35 kg/m<sup>2</sup>, een stabiel lichaamsgewicht in de 3 maanden voor het onderzoek, middelheupratio  $\geq 1,0$  voor mannen en  $\geq 0,8$  voor vrouwen. Verder moest sprake zijn van een overconsumptie van tussendoortjes, gedefinieerd als meer dan 5 eetmomenten per dag tussen de hoofdmaaltijden met in totaal 2092 kJ (500 kcal) of meer en (of) meer dan 25% van de totale energie-inname per dag. Exclusiecriteria waren endocriene aandoeningen, lever- en nierziekten, boulimia nervosa, psychiatrische ziekten, overmatig alcohol- en medicijngebruik, glaucoom, zwangerschap en medicijnovergevoeligheid.

**Interventie.** De patiënten kregen gerandomiseerd gedurende 9 weken dubbelblind dexfenfluramine (15 mg 1 dd gedurende 1 week, daarna 15 mg 2 dd) of placebo. Er werd geen dieetadvies verstrekt en de patiënten werd verzocht hun dieet niet opzettelijk te veranderen. De patiënten moesten zowel in de week voor het onderzoek als in de laatste onderzoekswEEK gedurende 4 dagen (3 werkdagen en 1 weekenddag) een dieetdagboekje bijhouden. Hieruit werden de totale energie-inname, de inname tijdens de hoofdmaaltijden, de inname tussen de maaltijden door en de macronutriëntsamenstelling van het dieet berekend.

Aan het begin van het onderzoek en na 5 en 9 weken behandeling werden lichaamsgewicht, Quetelet-index, middelheupratio, bloeddruk en hartfrequentie bepaald en bijwerkingen genoteerd.

**Uitvallers.** De resultaten van 2 patiënten werden buiten beschouwing gelaten bij de effectiviteitsanalyse wegens onvoldoende therapietrouw, blijkend uit inname van minder dan 80% van de onderzoeksmedicatie. Uiteindelijk rondden 104 patiënten het onderzoek geheel af, terwijl bij 6 patiënten het onderzoek voortijdig werd gestaakt: bij 1 door het optreden van bijwerkingen (dexfenfluraminegroep), bij 1 wegens onvoldoende resultaat (placebogroep); 1 patiënt onttrok zich aan de follow-up (dexfenfluraminegroep) en 3 staakten het onderzoek voortijdig wegens redenen die geen verband hielden met het onderzoeksprotocol (1 uit de dexfenfluramine-, 2 uit de placebogroep). In tabel 1 worden de belangrijkste demografische gegevens van de onderzoekspopulatie weergegeven.

**Ethische toetsing.** Het onderzoeksprotocol werd goedgekeurd door de lokale ethische commissies en werd uitgevoerd in overeenstemming met de Declaratie van Helsinki. Alle patiënten gaven hun schriftelijke toestemming voor deelname aan het onderzoek.

**Statistiek.** De resultaten worden weergegeven als ge-

TABEL 1. Demografische gegevens van 112 patiënten met overgewicht die deelnamen aan een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek met dexfenfluramine

	gemiddelde (SEM)		p*
	dexfenfluramine (n = 54)	placebo (n = 58)	
leeftijd (in jaren)	42,1 (1,4)	42,7 (1,5)	0,78
geslacht (mannen/vrouwen)	14/40	19/39	0,43
gewicht (in kg)	93,0 (1,7)	93,8 (1,5)	0,71
Quetelet-index (in kg/m <sup>2</sup> )	32,1 (0,3)	32,2 (0,3)	0,92
middelheupratio	0,94 (0,01)	0,93 (0,01)	0,86
rokers (n)	18	18	0,96
alcoholgebruikers (n)	30	18	0,01

\*Waarde van p bij vergelijking van de dexfenfluraminegroep met de placebogroep: t-toets voor ongepaarde waarnemingen,  $\chi^2$ -toets of exacte toets van Fisher.

middelde met de standaardfout van het gemiddelde (SEM). Voor de statistische analyse werd gebruikgemaakt van het statistisch softwarepakket SAS, versie 6.07 (SAS Institute Inc., Cary, N.C., USA). Voor de analyse van kwalitatieve gegevens werden de  $\chi^2$ -toets of de exacte toets van Fisher gebruikt, afhankelijk van de steekproefomvang. Voor de analyse van onafhankelijke kwantitatieve data werd de t-toets voor ongepaarde waarnemingen gebruikt of variantieanalyse met 2 factoren (groep en tijd) voor herhaalde metingen. Voor de analyse van tijdseffecten binnen de groepen werden de t-toets voor gepaarde waarnemingen of enkelvoudige variantieanalyse (alleen de factor tijd) voor herhaalde metingen gebruikt. In het geval van een significant tijdseffect werd een aanvullende Newman-Keuls-toets verricht om te corrigeren voor toevallige significantie. P-waarden < 0,05 werden als aanduiding van een statistisch significant verschil beschouwd.

#### RESULTATEN

Beide groepen waren vergelijkbaar, met uitzondering van het groter aantal patiënten in de dexfenfluraminegroep dat alcohol gebruikte (zie tabel 1). Beide groepen hadden een vergelijkbare energie-inname aan het begin van het onderzoek (tabel 2-4).

De totale voedselinname en de inname tijdens de hoofdmaaltijden namen in beide groepen af. Dit gold zowel voor de totale energie-inname als voor de inname van de meeste macronutriënten afzonderlijk. De afname was echter significant groter in de dexfenfluraminegroep (zie tabel 2 en 3). De daling in de dexfenfluraminegroep bedroeg 80 g/dag voor de koolhydraten, 41 g/dag voor de vetten en 24 g/dag voor de eiwitten, versus respectievelijk 55, 16 en 15 g/dag in de placebogroep.

De totale energie-inname tussen de maaltijden door nam ook in beide groepen af (zie tabel 4), maar hierbij waren alleen de daling in de totale inname en de inname van onverzadigde vetten significant groter in de dexfenfluraminegroep. Het aantal tussendoortjes dat per dag werd geconsumeerd, daalde significant, maar vergelijkbaar: -1,4 (SEM: 0,5) in de dexfenfluraminegroep versus -1,0 (0,3) in de placebogroep. Het tijdstip waarop de tus-



TABEL 2. Totale voedselinname (in kJ/dag) door 104 patiënten met overgewicht en het verschil na 9 weken gebruik van dexfenfluramine of placebo

voedsel	gemiddelde energie-inname in kJ/dag (SEM)		p*
	dexfenfluramine (n = 51)	placebo (n = 53)	
totaal	11134 (494)	10589 (460)	0,43
verschil	-3402 (523)	-1632 (330)	0,005
korte-ketenkoolhydraten	2205 (125)	2456 (159)	0,22
verschil	-602 (117)	-602 (125)	0,997
complexe koolhydraten	2435 (109)	2255 (113)	0,26
verschil	-736 (117)	-314 (92)	0,006
eiwitten	1540 (71)	1489 (653)	0,60
verschil	-406 (63)	-243 (50)	0,046
verzadigde vetten	1966 (113)	1816 (96)	0,31
verschil	-644 (113)	-263 (71)	0,005
onverzadigde vetten	2619 (155)	2405 (138)	0,30
verschil	-891 (155)	-347 (96)	0,004
alcohol	326 (50)	176 (38)	0,02
verschil	-92 (38)	138 (46)	< 0,001

\*Waarde van p bij vergelijking van de dexfenfluraminegroep met de placebogroep: t-toets voor ongepaarde waarnemingen.

sendoortjes werden gebruikt, veranderde niet significant. De alcoholinname daalde in de dexfenfluraminegroep en nam toe in de placebogroep. Dit was statistisch significant voor de totale alcoholinname en voor de inname tussen de maaltijden door (zie tabel 2 en 4).

Het gewichtsverlies was significant groter in de dexfenfluramine- vergeleken met de placebogroep (tabel 5). In de placebogroep bleef het gemiddelde lichaamsge- wicht gelijk, terwijl dit in de dexfenfluraminegroep zo- wel na 5 als na 9 weken behandeling significant lager was ( $p < 0,001$ , Newman-Keuls-toets). De middelheupratio veranderde niet significant (zie tabel 5). De bloeddruk

TABEL 3. Voedselinname tijdens de hoofdmaaltijden (in kJ/dag) door 104 patiënten met overgewicht en het verschil na 9 weken gebruik van dexfenfluramine of placebo

voedsel	gemiddelde energie-inname in kJ/dag (SEM)		p*
	dexfenfluramine (n = 51)	placebo (n = 53)	
totaal hoofdmaaltijden	6401 (263)	6142 (284)	0,50
verschil	1243 (263)	-305 (222)	0,007
korte-ketenkoolhydraten	799 (46)	929 (75)	0,14
verschil	-134 (46)	-176 (67)	0,61
complexe koolhydraten	1665 (71)	1544 (88)	0,29
verschil	-356 (71)	-54 (75)	0,004
eiwitten	1104 (42)	1075 (46)	0,65
verschil	-192 (42)	-71 (42)	0,034
verzadigde vetten	1144 (67)	1059 (63)	0,33
verschil	-238 (63)	4 (50)	0,003
onverzadigde vetten	1636 (100)	1481 (92)	0,26
verschil	-322 (96)	-25 (71)	0,012
alcohol	54 (12)	54 (17)	0,99
verschil	-4 (17)	12 (21)	0,61

\*Waarde van p bij vergelijking van de dexfenfluraminegroep met de placebogroep: t-toets voor ongepaarde waarnemingen.

daalde meer in de dexfenfluraminegroep dan in de pla- cebogroep, de hartfrequentie veranderde niet (resulta- ten hier niet weergegeven).

*Bijwerkingen.* Na 5 weken behandeling was het aantal patiënten met bijwerkingen in de dexfenfluraminegroep significant groter dan in de placebogroep: 26 (51,0%) versus 9 (16,4%) ( $p < 0,001$ ; t-toets voor ongepaarde waarnemingen). Na 9 weken behandeling was er geen significant verschil meer, 20 (38,5%) versus 17 (29,8%) ( $p = 0,342$ ). De meest voorkomende bijwerkingen be- troffen lichte tot matige maagdarmsbezwaren, die niet tot staken van de behandeling leidden. Slechts 1 patiënt in de dexfenfluraminegroep stakte 2 weken na aanvang het onderzoek wegens hevige misselijkheid en braken. Hij had toen echter tevens bronchitis, die behandeld werd met antibiotica. De klachten verdwenen na staken van de onderzoeksmedicatie.

#### BESCHOUWING

Het gebruik van dexfenfluramine leidde in de onder- zochte groepen tot veranderingen in eetgewoonten. De verschillen ten opzichte van placebobehandeling waren het opvallendst bij de totale dagelijkse voedselinname en de inname tijdens de hoofdmaaltijden. Tussen de hoofdmaaltijden door verminderde alleen de totale energie-inname en de inname van onverzadigde vetten significant meer bij de dexfenfluraminegroep; het aantal eetmomenten per dag veranderde niet. Hoewel de pa- tiënten geen dieet instructies ontvingen, nam ook de voedselinname in de placebogroep af. De gemiddeld op- gegeven totale energie-inname daalde met 1632 kJ in de placebogroep en met ongeveer 3402 kJ in de behandelde groep. Het verschil van 1770 kJ tussen beide groepen kwam voor een even groot deel voort uit de daling van de voedselinname tijdens de hoofdmaaltijden als van die tussen de maaltijden door. De absolute daling van de

TABEL 4. Voedselinname tussen de hoofdmaaltijden (in kJ/dag) door 104 patiënten met overgewicht en het verschil na 9 weken gebruik van dexfenfluramine of placebo

voedsel	gemiddelde energie-inname in kJ/dag (SEM)		p*
	dexfenfluramine (n = 51)	placebo (n = 53)	
totaal tussendoortjes	4690 (305)	4456 (177)	0,57
verschil	-2130 (322)	-1326 (222)	0,044
korte-ketenkoolhydraten	1406 (96)	1527 (109)	0,41
verschil	-473 (88)	-431 (79)	0,72
complexe koolhydraten	770 (58)	711 (54)	0,46
verschil	-385 (71)	-259 (54)	0,17
eiwitten	439 (38)	418 (33)	0,69
verschil	-213 (42)	-171 (29)	0,45
verzadigde vetten	820 (63)	757 (54)	0,46
verschil	-410 (67)	-268 (46)	0,09
onverzadigde vetten	987 (84)	925 (88)	0,62
verschil	-569 (96)	-322 (79)	0,048
alcohol	268 (46)	121 (25)	0,007
verschil	-92 (38)	126 (42)	< 0,001

\*Waarde van p bij vergelijking van de dexfenfluraminegroep met de placebogroep: t-toets voor ongepaarde waarnemingen.

TABEL 5. Veranderingen in lichaamsgewicht, Quetelet-index en middelheupratio (gemiddelde waarde (SEM)) bij 103 patiënten met overgewicht die deelnamen aan een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek met dexfenfluramine

	dexfenfluramine (n = 51)			placebo (n = 52)†			p*
	week 0	week 5	week 9	week 0	week 5	week 9	
lichaamsgewicht (in kg)	93,6 (1,8)	91,8 (1,8)	90,5 (1,8)	93,7 (1,6)	94,1 (1,6)	93,9 (1,6)	< 0,001
Quetelet-index (in kg/m <sup>2</sup> )	32,1 (0,3)	31,5 (0,3)	31,1 (0,3)	32,1 (0,3)	32,2 (0,3)	32,2 (0,3)	< 0,001
middelheupratio	0,93 (0,01)	0,92 (0,01)	0,93 (0,01)	0,94 (0,01)	0,94 (0,01)	0,94 (0,01)	0,084

\*Waarde van p bij vergelijking van de dexfenfluramine- met de placebogroep: variantieanalyse met 2 factoren (groep en tijd) voor herhaalde metingen.  
†Van 1 patiënt uit de placebogroep waren de gegevens niet compleet.

energie-inname was gelijk verdeeld over hoofdmaaltijden en tussendoortjes.

Dit onderzoek toont duidelijk aan dat dexfenfluramine de inname van alle macronutriënten (koolhydraten, vetten en eiwitten) doet afnemen bij poliklinische patiënten met overgewicht en een overconsumptie van tussendoortjes. Er lijkt daarmee een veel algemener effect van dexfenfluramine op de voedselinname te bestaan dan het eerder beschreven specifieke effect op de koolhydraatinname en in het bijzonder die tussen de maaltijden door bij patiënten met overgewicht en een overconsumptie van koolhydraten.<sup>8-10</sup> De gevonden resultaten sluiten goed aan bij eerdere bevindingen bij zowel gezonde proefpersonen als patiënten met overgewicht die met 5-hydroxytryptofaan of dexfenfluramine behandeld werden.<sup>11-13</sup> Bij deze personen werd een daling van zowel de totale energie-inname als de afzonderlijke macronutriënteninname waargenomen.

Het gewichtsverlies, een secundaire effectgraadmeter in dit onderzoek, was significant groter in de dexfenfluraminegroep (-3,1 kg) dan in de placebogroep (+0,2 kg). Deze resultaten zijn vergelijkbaar met de gegevens uit andere onderzoeken.<sup>7, 14-17</sup> In de placebogroep bleef het lichaamsgewicht gelijk ondanks de door de patiënten gerapporteerde gemiddelde daling in de voedselinname van ongeveer 1770 kJ/dag. Het te verwachten berekende gewichtsverlies hiermee bedraagt ongeveer 3 kg na 9 weken. Het te verwachten gewichtsverlies in de dexfenfluraminegroep is ongeveer 6,5 kg. In beide patiëntengroepen kwam de gemeten gewichtsvermindering ongeveer 3 kg lager uit dan verwacht. Het verschil tussen de te verwachten en de gevonden gewichtsvermindering was echter vergelijkbaar in beide groepen, namelijk 3 kg. Hieruit kan geconcludeerd worden dat er in beide groepen op vergelijkbare wijze onderrapportage was van de energie-inname. Onderrapportage van de inname is een veel voorkomend probleem bij het verkrijgen van dieetgegevens.<sup>18-21</sup> Helaas is er geen betere methode beschikbaar bij poliklinische patiënten.

#### CONCLUSIE

De serotoninereceptoragonist dexfenfluramine beïnvloedt de eetgewoonten bij poliklinisch behandelde patiënten met overgewicht en een overconsumptie van tussendoortjes. Zonder dieetadviezen daalde zowel de totale energie-inname als de inname van de macronutriënten afzonderlijk. Deze daling leek gelijkelijk ver-

deeld te zijn over de voedselinname tijdens de hoofdmaaltijden en die tussen de maaltijden door.

Wij danken mw.L.D.V.Weaver, mw.E.Mommersteeg, mw.E. Nieboer en mw.M.Baggen, diëtisten, voor de dieetberekeningen. Dit onderzoek werd mogelijk gemaakt door het Institut de Recherches Internationales Servier.

#### ABSTRACT

*Distinct effect of dexfenfluramine on eating habits of an outpatient population with android type obesity and excessive consumption of snacks.*

*Objective.* To investigate the effect of dexfenfluramine on eating habits and weight loss in ambulatory, android type, moderately obese patients with an overconsumption of snacks.

*Design.* Randomized, double-blind placebo controlled.

*Setting.* Outpatient clinics of four university hospitals in the Netherlands (Amsterdam (Vrije Universiteit), Nijmegen, Maastricht and Utrecht).

*Methods.* The effect of dexfenfluramine (30 mg/day) or placebo, without dietary intervention, was studied in 112 healthy obese subjects, body mass index 28-35 kg/m<sup>2</sup>, waist-to-hip ratio  $\geq$  1.0 for men and  $\geq$  0.8 for women, consuming more than 5 snacks containing in total more than 2092 kJ/day and/or more than 25% of total caloric intake in the form of snacks. Changes in macronutrient composition of the diet, food intake (total, at principal meals and between meals in the form of snacks) and weight loss were measured.

*Results.* 104 subjects were included for efficacy analysis. In both the dexfenfluramine group (n = 51) and the placebo group (n = 53) the total energy intake decreased, by 3402 kJ/day and 1632 kJ/day respectively. The decrease during main meals was significantly greater in the dexfenfluramine group for all parameters tested except for simple carbohydrates. In between meals the decrease in intake was significantly greater in the dexfenfluramine group for total energy intake and intake of unsaturated fat. The reported reduction in total food intake in the dexfenfluramine group was about equally due to reductions in carbohydrate and fat intake. No weight loss was seen in the placebo group. The treated group lost 3.1 kg (SEM: 0.2).

*Conclusion.* Dexfenfluramine effectively reduced the intake of all macronutrients in ambulatory, non diet restricted android obese subjects by reducing food intake during and in between main meals.

#### LITERATUUR

- Leibowitz SF, Shor-Posner G. Brain serotonin and eating behavior. *Appetite* 1986;7 Suppl:1-14.
- Silverstone T, Goodall E. Serotonergic mechanisms in human feeding: the pharmacological evidence. *Appetite* 1986;7 Suppl:85-97.



- <sup>3</sup> Garattini S, Bizzi A, Caccia S, Mennini T, Samanin R. Progress in assessing the role of serotonin in the control of food intake. *Clin Neuropharmacol* 1988;11 Suppl 1:S8-32.
- <sup>4</sup> Blundell JE. Serotonin manipulations and the structure of feeding behaviour. *Appetite* 1986;7 Suppl:39-56.
- <sup>5</sup> Wurtman RJ, Wurtman JJ. Carbohydrate craving, obesity and brain serotonin. *Appetite* 1986;7 Suppl:99-103.
- <sup>6</sup> Wurtman JJ. The involvement of brain serotonin in excessive carbohydrate snacking by obese carbohydrate cravers. *J Am Diet Assoc* 1984;84:1004-7.
- <sup>7</sup> Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, Gries A, Lefebvre P, Turner P. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet* 1989;ii:1142-5.
- <sup>8</sup> Wurtman JJ, Wurtman RJ, Mark S, Tsay R, Gilbert W, Growdon J. d-Fenfluramine selectively suppresses carbohydrate snacking by obese subjects. *Int J Eating Dis* 1985;4:89-99.
- <sup>9</sup> Wurtman JJ, Wurtman RJ. d-Fenfluramine selectively decreases carbohydrate but not protein intake in obese subjects. *Int J Obes* 1984;8 Suppl 1:79-84.
- <sup>10</sup> Wurtman JJ, Wurtman RJ, Reynolds S, Tsay R, Chew B. Fenfluramine suppresses snack intake among carbohydrate cravers but not among noncarbohydrate cravers. *Int J Eating Dis* 1987;6:687-99.
- <sup>11</sup> Lafreniere F, Lambert J, Rasio E, Serri O. Effects of dexfenfluramine treatment on body weight and postprandial thermogenesis in obese subjects. A double-blind placebo-controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:25-30.
- <sup>12</sup> Hill AJ, Blundell JE. Model system for investigating the actions of anorectic drugs: effect of d-fenfluramine on food intake, nutrient selection, food preferences, meal patterns, hunger and satiety in healthy human subjects. *Adv BioSci* 1986;60:377-89.
- <sup>13</sup> Cangiano C, Ceci F, Cascino A, Del Ben M, Laviano A, Muscaritoli M, et al. Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *Am J Clin Nutr* 1992;56:863-7.
- <sup>14</sup> Finer N, Craddock D, Lavielle R, Keen H. Prolonged weight loss with dexfenfluramine treatment in obese patients. *Diabetes Metab* 1987;13:598-602.
- <sup>15</sup> Finer N, Craddock D, Lavielle R, Keen H. Dextrofenfluramine in the treatment of refractory obesity. *Curr Ther Res* 1985;38:847-54.
- <sup>16</sup> Enzi G, Crepaldi G, Inelmen EM, Bruni R, Baggio B. Efficacy and safety of dexfenfluramine in obese patients: a multicenter study. *Clin Neuropharmacol* 1988;11 Suppl 1:S173-8.
- <sup>17</sup> Finer N, Craddock D, Lavielle R, Keen H. Effect of 6 months therapy with dexfenfluramine in obese patients: studies in the United Kingdom. *Clin Neuropharmacol* 1988;11 Suppl 1:S179-86.
- <sup>18</sup> Livingstone MBE, Prentice AM, Strain JJ, Coward WA, Black AE, Barker ME, et al. Accuracy of weighed dietary records in studies of diet and health. *BMJ* 1990;300:708-12.
- <sup>19</sup> Mertz W, Tsui JC, Judd JT, Reiser S, Hallfrisch J, Morris ER, et al. What are people really eating? The relation between energy intake derived from estimated diet records and intake determined to maintain body weight. *Am J Clin Nutr* 1991;54:291-5.
- <sup>20</sup> Drougas HJ, Reed G, Hill JO. Comparison of dietary self-reports with energy expenditure measured using a whole-room indirect calorimeter. *J Am Diet Assoc* 1992;92:1073-7.
- <sup>21</sup> Lichtman SW, Pisarska K, Berman ER, Pestone M, Dowling H, Offenbacher E, et al. Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med* 1992;327:1893-8.

Aanvaard op 18 maart 1996

## Transanale resectie van grote sessiele poliepen van het rectum

K.M.W.JANSSEN, H.A.MAZEE, T.J.M.RUERS EN C.G.M.I.BAETEN

Gesteelde poliepen van colon en rectum kunnen endoscopisch verwijderd worden. Zelfs als er maligniteit in een deel van een dergelijke poliep wordt aangetroffen,<sup>1-3</sup> is deze ingreep afdoende, mits er nog geen ingroei in de steel van de poliep is. Regelmatige endoscopische controle wordt efficiënt geacht ter voorkoming van colorectaal carcinoom.<sup>4,5</sup> Grote sessiele poliepen zijn moeilijker endoscopisch te behandelen. Men kan door submucosale injectie van fysiologisch zout de poliep verheffen alvorens polipectomie te verrichten of gebruikmaken van de zogenaamde 'strip biopsy resection'-techniek.<sup>6-8</sup> Indien het niet lukt om via endoscopie het poliepweefsel in toto te verwijderen kan men het restant met lasertherapie behandelen.<sup>9-11</sup> In dit verband kan ook de fotodynamische therapie genoemd worden.<sup>12</sup> Bij de behandeling van grote sessiele poliepen in het rectum dient men zich echter te realiseren dat er een gereede kans bestaat op maligniteit, welke voor de grote villose adenomen oploopt tot 40%.<sup>1-3</sup>

Lokale resectie kan transsacraal, transsfincterisch of intersfincterisch worden uitgevoerd.<sup>13-16</sup> Ook kan de po-

### SAMENVATTING

*Doel.* Onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van transanale resectie van grote sessiele poliepen in het rectum.

*Opzet.* Retrospectief.

*Plaats.* Academisch Ziekenhuis Maastricht.

*Methode.* Bij 35 patiënten werd na preoperatieve diagnostiek een transanale resectie uitgevoerd van een grote sessiele poliep van het rectum. Er werd nadere analyse verricht van de preoperatieve diagnostiek, de postoperatieve complicaties, het recidiefpercentage en de waarde van endoscopische follow-up.

*Resultaten.* De beoordeling van preoperatieve bipten stemde in 49% van de gevallen volledig overeen met de postoperatieve histopathologische uitslag. Bij 5 patiënten werd in het totale specimen een invasief carcinoom gevonden. Deze patiënten werden daarop curatief geopereerd met een rectum-extirpatie of een lage anterieure resectie. Bij 6 patiënten traden postoperatief complicaties op, wat bij 1 leidde tot de aanleg van een colostoma. Na een gemiddelde follow-upperiode van 45 maanden werd bij 18 patiënten (60% van de patiënten met een verwijderde benigne poliep of poliep met carcinoma in situ) een recidief van het villose adenoom gevonden. Alle recidieven werden behandeld met snaarpolipectomie. De recidieven werden sneller ontdekt dan met normale follow-up van colonpoliepen.

*Conclusie.* Transanale resectie van grote sessiele poliepen in het rectum is een relatief veilige behandelingsmethode. De recidiefkans voor poliepen is echter groot, zodat frequente endoscopische nacontrole nodig is.

Academisch Ziekenhuis, afd. Chirurgie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

Mw.K.M.W.Janssen en H.A.Mazee, medisch studenten; dr.T.J.M.Ruers en dr.C.G.M.I.Baeten, chirurgien.

Correspondentie-adres: dr.C.G.M.I.Baeten.