

De Transparantiefiches: een update

Rookstop
Migraine
Osteoporose
CVA: secundaire preventie
Zona en neuropathie
Jicht
Maagklachten
Obesitas

Rookstop

- Bij patiënten gemotiveerd voor rookstop heeft het geen nut om al voorafgaandelijk aan de geplande stopdatum, het sigarettengebruik af te bouwen.

- Het signaal van ernstige neuropsychiatrische problemen ten gevolge van gebruik van varenicline of bupropion bij rookstop, wordt niet bevestigd in een recente grootschalige studie.

- Een RCT bij 697 patiënten kwam tot de bevinding dat bij patiënten gemotiveerd voor rookstop, het geen nut heeft om al voorafgaandelijk aan de geplande datum voor de rookstop, het sigarettengebruik af te bouwen. Patiënten in beide groepen kregen reeds 2 weken vóór de geplande stopdatum een nicotinevervangende therapie (NVT) en psychologische ondersteuning. Patiënten die al vóór de geplande stopdatum het sigarettengebruik afbouwden, hadden na 6 maanden een slechter slaagpercentage van rookstop dan patiënten die verder rookten tot de stopdatum (16% versus 22%).¹⁻⁴

RCT in de eerste lijn bij 697 rokende (> 15 sigaretten/dag) patiënten die gemotiveerd waren om te stoppen met roken. Beide groepen kregen 2 weken voorafgaandelijk aan de geplande stopdatum nicotinepleisters, samen met psychologische ondersteuning. De ene groep kreeg het advies om gedurende deze 2 weken te proberen het aantal sigaretten met 75% af te bouwen, met zo nodig ook nog kortwerkende nicotinevervangende therapie (NVT) (kauwgom, spray). De andere groep kreeg geen advies om het sigarettengebruik te verminderen vóór de stopdatum. Een maand na de stopdatum was 39% van de 'afbouwgroep' nog volledig gestopt, versus 49% in de groep die abrupt stopte; na 6 maanden was dit respectievelijk 16% en 22%. Ook patiënten met een alcoholprobleem of die een psychiatrische behandeling volgden, waren geïnccludeerd.

In verband met deze studie dient opgemerkt te worden dat nicotinepleisters 'ter voorbereiding' van rookstop geen standaardaanpak vormen.

De auteurs en commentatoren benadrukken dat goed evalueren van de motivatiegraad sterk bepalend is voor de te kiezen strategie.

- Het signaal van ernstige neuropsychiatrische problemen zoals depressie en zelfmoordgedachten ten gevolge van gebruik van varenicline of bupropion bij rookstop wordt niet bevestigd in de recente grootschalige EAGLES-studie, een RCT die speciaal daarvoor werd opgezet. Dit geldt zowel voor personen mét voorgeschiedenis of bestaan van een psychiatrische stoornis (> 4.000 patiënten) als voor personen zonder voorgeschiedenis ervan (> 4.000 patiënten). Rookstop op zich veroorzaakte wel duidelijk

meer psychiatrische morbiditeit (angst, slaapstoornissen, zelfmoordgedachten) bij de patiënten met voorgeschiedenis of bestaan van een psychiatrische stoornis. Het feit dat patiënten met een voorgeschiedenis van verslavingsproblematiek waren uitgesloten is een beperking van deze studie.⁵⁻⁸

De EAGLES-studie is een dubbelblinde RCT waarin 8.144 gemotiveerde rokers zonder of met een psychiatrische aandoening, gerandomiseerd werden naar nicotinepleister 21 mg per dag, varenicline 1 mg 2 x per dag, bupropion 150 mg 2 x per dag of placebo. Deze studie kwam er op vraag van het Amerikaans geneesmiddelenbureau (FDA) en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) om duidelijkheid te scheppen over de veiligheid van deze rookstopmiddelen. 4.028 patiënten hadden geen psychiatrische aandoening. 4.116 patiënten werden ingesloten in het psychiatrisch cohort als ze voldeden aan de diagnostische DSM IV-TR-criteria voor stemmingsstoornissen, angststoornissen, psychotische stoornissen of borderline persoonlijkheidsstoornissen. De psychiatrische patiënten moesten klinisch stabiel zijn vóór inclusie. Patiënten met hoog risico van suicide of zelfverwonding of met alcohol- of drugsproblematiek werden uitgesloten, wat zeker een minpunt is van deze studie. De studie bestond uit een behandelingsfase van 12 weken gevolgd door 12 weken follow-up zonder behandeling. Een primair eindpunt was het optreden van neuropsychiatrische ongewenste effecten die systematisch werden bevestigd. De globale incidentie van neuropsychiatrische ongewenste effecten (psychiatrisch en niet-psychiatrisch cohort) was vergelijkbaar in de vier behandelingsgroepen: varenicline 4,0%, bupropion 4,5%, nicotinepleister 3,9% en placebo 3,7% (geen statistisch significante verschillen). Bij analyse van de resultaten bij de psychiatrische patiënten alleen, was er geen verschil in neuropsychiatrische ongewenste effecten tussen de behandelingen onderling of ten opzichte van placebo. Neuropsychiatrische ongewenste effecten waren wel frequenter in het psychiatrisch cohort (5,8%) dan in het niet-psychiatrisch cohort (2,1%).

Migraine

Noch amitriptyline noch topiramaat bleken werkzaamere dan placebo bij kinderen en adolescenten met migraine, maar ze gaven meer ongewenste effecten.

- Migraine bij kinderen en adolescenten is frequent, en in de Transparantiefiche werd het gebrek aan studies reeds aangehaald, zeker wat profylactische behandeling betreft. Een RCT vergeleek amitriptyline en topiramaat met placebo bij meer dan 300 kinderen en adolescenten. De studie werd na 24 weken voortijdig gestopt omdat noch met topiramaat noch met amitriptyline superioriteit kon aangetoond worden ten opzichte van placebo, en omdat er significant meer ongewenste effecten waren met de medicatie dan met placebo. Het feit dat in de placebogroep meer dan 60% van de personen het gewenste antwoord vertoonde, benadrukt nogmaals het grote belang van geblindeerd placebogecontroleerd onderzoek, zeker bij pijnsyndromen.⁹⁻¹⁰

RCT waarbij 328 kinderen en adolescenten aan een 2:2:1 ratio ofwel amitriptyline (1 mg/kg) ofwel topiramaat (2 mg/kg) ofwel placebo kregen. Recrutering gebeurde in

gespecialiseerde centra; de leeftijd bedroeg gemiddeld 14 jaar (8-17 jaar) met een gemiddelde PedMIDAS-score van 41; dit is (matig) ernstige migraine, gemeten via een standaard migraineschaal voor kinderen en adolescenten.

Het primaire eindpunt was een daling met 50% van het aantal hoofdpijndagen tijdens de eerste behandelingsmaand t.o.v. de maand vóór de start van de behandeling. Secundaire eindpunten waren impact van de hoofdpijn, aantal hoofdpijndagen, uitvalpercentage en ernstige ongewenste effecten.

Bij de interimanalyse na 24 weken werden 328 patiënten geanalyseerd. Bij 61% van de patiënten in de placebogroep was er een daling met 50% van het aantal hoofdpijndagen ten opzichte van 52% in de amitriptylinegroep en 55% in de topiramaatgroep (geen enkele vergelijking geeft een statistisch significant verschil). Ook voor de secundaire eindpunten waren er geen verschillen. Wel werden met de geneesmiddelen statistisch significant meer ongewenste effecten gerapporteerd. In de amitriptylinegroep waren er meer moeheid (30% versus 14% met placebo) en monddroogte (25% versus 12%) gerapporteerd. In de topiramaatgroep waren er meer paresthesiën (31% versus 8%) en gewichtsverlies (8% versus 0%) gerapporteerd. Ook waren er gemoedsstoornissen bij 3 patiënten in de amitriptylinegroep en was er een suïcidepoging in de topiramaatgroep. De studie werd dus na 24 weken voortijdig stopgezet omdat er geen superioriteit kon aangetoond worden ten opzichte van placebo, terwijl er meer ongewenste effecten waren.

Osteoporose

- Calciumsupplementen bleken in een recent, degelijk uitgevoerd systematisch overzicht geen verhoogd cardiovasculair risico te geven.

- Bisfosfonaten bleken bij patiënten met corticosteroid-geïnduceerde osteoporose te beschermen tegen wervelfracturen, maar niet of nauwelijks tegen niet-wervelfracturen.

- In een methodologisch sterk systematisch overzicht van 4 RCT's en 27 cohortstudies werd geen toename van het cardiovasculaire risico gezien na inname van calciumsupplementen (al dan niet gecombineerd met vitamine D). Een dergelijk risico was gesuggereerd in een aantal meta-analyses.¹¹⁻¹³

Dit systematisch overzicht en meta-analyse kwamen er op vraag van de Amerikaanse *National Osteoporosis Society* en de *American Society of Preventive Cardiology*, als update van een vroeger AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*)-rapport, met als bedoeling de tegenstrijdige resultaten te evalueren en hierover een richtlijn uit te geven. Vier RCT's en 27 cohortstudies en case-control studies werden geïncludeerd. Er waren zowel studies over calciumsupplementen als studies over calcium in de voeding. Er waren studies waarbij calcium samen met vitamine D gegeven werd en studies met enkel calcium. Er werd in de RCT's geen significant verband gevonden tussen calciuminname (met of zonder vitamine D) en cardiovasculaire mortaliteit of morbiditeit. In de cohortstudies werd soms wel een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit gezien met calcium, maar er was geen correlatie met de calciumdosis; voor CVA en sterfte door CVA was de relatie met de dosis calcium nog onduidelijker: soms gaven hogere doses calcium een trend naar minder CVA's.

De auteurs concluderen dat er bij de klassiek gebruikte doses calcium (max. 2 – 2,5 g per dag uit voeding + supplementen) geen argumenten zijn voor een relatie tussen calciuminname en cardiovasculaire problemen.

De Amerikaanse *National Osteoporosis Society* en de *American Society of Preventive Cardiology* publiceerden een herziene richtlijn met deze geruststellende boodschap.

- De plaats van bisfosfonaten bij corticosteroid-geïnduceerde osteoporose werd bestudeerd in een *Cochrane Review*. Er wordt een beschermend effect vastgesteld op wervelfracturen maar nauwelijks of geen effect op niet-wervelfracturen. Er werden weinig ongewenste effecten vastgesteld.¹⁴⁻¹⁵

27 RCT's includeerden 3.075 volwassenen die minstens 5 mg prednisolon per dag innamen; de behandelde groepen kregen bisfosfonaten (al dan niet met calcium en/of vitamine D); de controlegroepen kregen alleen calcium en/of vitamine D.

- Het aantal wervelfracturen bij patiënten die bisfosfonaten kregen, daalde met 43% (*Risk Ratio* 0,57; 95%-BI 0,35 tot 0,91). Dit komt erop neer dat 1 wervelfractuur kon vermeden worden als 31 patiënten gedurende 12 tot 24 maanden werden behandeld met een bisfosfonaat. De onderbouwing hiervan is sterk.

- Voor niet-wervelfracturen werd er geen significante winst gevonden (4,2% versus 5,5% bij de controles): de onderbouwing hiervan is minder sterk door risico op bias in deze studies.

- Voor ongewenste effecten werden evenmin verschillen gevonden (ernstige ongewenste effecten 1,47% versus 1,62% bij de controles). Er was geen uitval wegens ongewenste effecten. Ook hier was de onderbouwing zwak.

CVA: secundaire preventie

- Ticagrelor blijkt na een TIA of een licht CVA, na 3 maanden niet beter te beschermen tegen een nieuw CVA, infarct of sterfte dan acetylsalicylzuur (ASA).

- Het beschermend effect van ASA tegen optreden van (recidief) ischemisch CVA is in de eerste weken groter dan gedacht; daarentegen is het effect van ASA na 12 weken geringer dan gedacht, en heeft de combinatie ASA + dipyridamol op deze langere termijn wel een plaats.

- In een RCT met meer dan 13.000 patiënten die een TIA of een licht CVA hadden doorgemaakt, beschermt ticagrelor (180 mg per dag) na 3 maanden niet beter dan acetylsalicylzuur (100 mg per dag) tegen een nieuw CVA, infarct of sterfte.¹⁶

In de RCT kregen 13.199 patiënten met een TIA of licht CVA binnen de 24 uur ticagrelor (180 mg per dag) of acetylsalicylzuur (100 mg per dag na een ladingsdosis van 300 mg). De gemiddelde leeftijd was 65,8 jaar, > 70% had hypertensie, > 1/3 hyperlipidemie en 1/4 diabetes. Het primaire eindpunt (CVA, MI of sterfte) werd bereikt bij 6,7% versus 7,5% van de patiënten (HR 0,89; 95%-BI 0,78 tot 1,01); ook als deze eindpunten apart werden geanalyseerd, werden er geen significante verschillen gevonden.

- In een studie werden de individuele gegevens gegroepeerd van patiënten uit alle RCT's waarin acetylsalicylzuur (ASA) vergeleken werd met een controlegroep na het doormaken van een TIA of een licht CVA (157.778 patiënten uit 12 RCT's). De auteurs

bestudeerden vooral verschillende tijdsvensters: de eerste 6 weken, tussen weken 6 en 12, en later dan 12 weken.

- In de *eerste 6 weken* beschermt ASA duidelijk tegen een (recidief) ischemisch CVA, met tot 60% daling. Ook ten opzichte van invaliderend CVA, fataal CVA en myocardinfarct binnen de eerste 6 weken was er duidelijke winst. De grootste winst is te zien bij patiënten die werden behandeld na TIA of weinig ernstig CVA.
- *Tussen 6 en 12 weken* was er een beperktere winst (40% minder ischemisch CVA).
- *Na 12 weken* was er helemaal geen winst meer.

De combinatie van ASA + dipyridamol gaf ten opzichte van ASA alleen geen winst in de eerste 12 weken, maar gaf wél tot 25% extra bescherming in de periode erna, vooral tegen ernstig CVA en sterfte.

Deze studie heeft implicaties in het beleid van secundaire preventie na TIA of licht CVA: ASA (75-100 mg per dag na een eenmalige ladingsdosis van 160-300 mg) moet zo snel mogelijk toegediend worden aan alle patiënten met TIA of licht CVA, situaties waarbij bloeding weinig waarschijnlijk is. Terwijl het effect van ASA in de eerste weken tot nu toe onderschat werd, werd het effect van ASA na 12 weken overschat en krijgt ASA + dipyridamol op deze langere termijn wel een plaats.¹⁷⁻²⁰

De studie groepeerde alle individuele patiëntengegevens ('pooled analyse') van 157.778 patiënten uit alle 12 RCT's die ASA versus controle (geen ASA of andere antitrombotische behandeling) bestudeerden na een TIA of licht CVA.

De auteurs bestudeerden vooral verschillende tijdsvensters: de eerste 6 weken, week 6 tot 12, en later dan 12 weken.

- In de eerste zes weken beschermt ASA zeer sterk tegen een (recidief) ischemisch CVA, met tot 60% daling (Hazard Ratio 0,42; 95%-BI 0,32 tot 0,55; $p < 0.0001$); ten opzichte van invaliderend CVA of fataal CVA was er rond de 70% winst (HR 0,29; 95%-BI 0,20 tot 0,42; $p < 0.0001$). Dezelfde bescherming geldt voor acuut myocardinfarct (HR 0,30; 95%-BI 0,17 tot 0,52). De grootste winst is te zien bij patiënten die werden behandeld na TIA of weinig ernstig CVA.

- Tussen 6 en 12 weken was er een beperktere winst (40% minder ischemisch CVA).

- Na 12 weken was er helemaal geen winst meer (OR voor CVA 0,97; 95%-BI 0,84 tot 1,12; $p = 0.67$).

Dit wijst op het belang van zeer snel ASA toe te dienen na een TIA of een licht CVA, situaties waarbij het risico van bloeding heel beperkt is. Het is wel mogelijk dat het gevonden effect van ASA overschat wordt door inclusie van data uit studies die meer dan 20 jaar oud zijn waarbij de patiënten minder antihypertensiva en statines kregen.

De combinatie ASA + dipyridamol gaf ten opzichte van ASA alleen geen winst in de eerste 12 weken (OR 0,90; 95%-BI 0,65 tot 1,25), maar gaf wel tot 25% extra bescherming in de periode erna (OR 0,76; 95%-BI 0,63 tot 0,92; $p = 0.005$), vooral tegen ernstig CVA en sterfte (OR 0,64; 95%-BI 0,49 tot 0,84; $p = 0,001$).

Zona en neuropathie

- Een nieuw geconjugerd vaccin tegen zona beschermd op korte termijn tegen zona en postherpetische neuralgie, maar er blijven vragen over de beschermingsduur en het beschermend effect bij

risicopatiënten, zoals dit ook het geval is voor het in België beschikbare, niet-geconjugerde vaccin Zostavax®.

- Noch voor paracetamol noch voor opioïden bestaat overtuigend bewijs van werkzaamheid bij neuropathische pijn.

- Aciclovir bleek even doeltreffend als valaciclovir bij zona ophthalmica.

- Een nieuw, geconjugerd vaccin tegen zona (herpes zoster) werd getest bij meer dan 13.000 immunocompetente 70-plussers. Het vaccin gaf bijna 90% bescherming tegen zona en tegen postherpetische neuralgie in de 3,7 jaren volgend op de vaccinatie. In absolute cijfers betekent dit dat 1 zona-episode per jaar vermeden werd door ongeveer 875 patiënten te vaccineren. Zoals voor de andere vaccins tegen zona (onder andere het in België beschikbare niet-geconjugerd vaccin Zostavax®, zie 'Recente informatie' in [Folia november 2014](#)) blijven grote vragen bestaan met betrekking tot het beschermend effect bij de (ook in deze studie uitgesloten) risicopatiënten en de beschermingsduur van het vaccin.²¹⁻²²

In de ZOE-70 RCT werden 13.900 immunocompetente patiënten ouder dan 70 jaar geïncludeerd (gemiddeld 75,6 jaar oud). Er werden 2 injecties van het vaccin toegediend met een tussentijd van 2 maanden. Na een gemiddelde follow-up van 3,7 jaar bedroeg de incidentie van zona 0,9/1.000 personen/jaar in de gevaccineerde groep versus 9,2/1.000 personen/jaar in de placebogroep (bescherming van 89,8%; 95%-BI 4,2 tot 93,7). In absolute cijfers betekent dit dat 1 zona-episode per jaar vermeden werd door ongeveer 875 patiënten te vaccineren. In de subgroep van 80-plussers was er een gelijkaardige bescherming.

Bescherming tegen postherpetische neuralgie werd geëvalueerd na groeperen van de gegevens uit ZOE-70 met deze van de 70-plussers uit een andere studie (ZOE-50), dit om aan een voldoende aantal gevallen van neuropathie te komen. Het vaccin toonde een bescherming tegen postherpetische neuralgie van 88,8%.

Ongewenste effecten (lokale en systemische reacties) traden enkel in de eerste week duidelijk frequenter op in de gevaccineerde groep (79% versus 29,5%): 12% van de gevaccineerden konden geen normale activiteiten uitvoeren gedurende een paar dagen; dit wordt mogelijk verklaard door de aanwezigheid van een adjuvans in het vaccin. Deze ongewenste effecten zouden, zeker bij kwetsbare ouderen, een effect kunnen hebben op de bereidheid een tweede injectie te aanvaarden.

Met reeds beschikbare vaccins (waaronder het in België beschikbare Zostavax®) was er een sterke daling van de antistoffen na enkele jaren, en voor de auteur van het editoriaal blijven grote vragen bestaan over de beschermingsduur en de bescherming in immuungedeprimeerde risicogroepen.

- In *Cochrane Reviews* werd de werkzaamheid van fentanyl, oxycodon, hydromorfon en paracetamol (dit laatste al dan niet samen met codeïne) bij neuropathische pijn onderzocht. Er werden zeer weinig tot geen kwaliteitsvolle studies gevonden. Voor geen enkel van deze producten bestond overtuigend bewijs dat het beter werkt dan placebo; wel werden meer ongewenste effecten vastgesteld met de opioïden.²³⁻²⁶

Vier *Cochrane Reviews* analyseerden RCT's met opioïden bij neuropathische pijn. Er werden zeer weinig tot geen kwaliteitsvolle studies gevonden.

- Fentanyl: 1 studie (163 patiënten) met een *enrichment* protocol (eerst een inlooperperiode met een 'responders' worden dan gerandomiseerd tot opioïd of placebo); een dergelijk studiedesign geeft onbetrouwbare resultaten, met hoge kans op bias doordat het effect sterk overschat kan worden.
- Hydromorfon: 1 studie (94 patiënten) met een *enrichment* protocol.
- Oxycodon: 5 studies (687 patiënten) van zeer slechte kwaliteit.
- Paracetamol (al dan niet met codeïne): er werd geen enkele studie gevonden die beantwoordde aan de kwaliteitseisen. In de geanalyseerde studies vond men een groot placebo-effect en de studies waren van te slechte kwaliteit om conclusies mogelijk te maken.

- Een *Cochrane Review* onderzocht of valaciclovir doeltreffender is dan aciclovir bij immuuncompetente patiënten met zona ophthalmica. In de enige studie die voldeed aan de inclusiecriteria werd geen verschil gevonden.²⁷

Multicenter RCT bij 110 immuuncompetente patiënten met zona ophthalmica, die behandeld werden binnen de 72 uur na optreden van de eerste symptomen. Blijvende oogletsels na 6 maanden werden gezien bij 2 op 56 patiënten die valaciclovir kregen en bij 1 op 54 patiënten die aciclovir kregen; dergelijke lage incidenties laten geen statistische analyse toe. Ook voor dendritische ulceraties, uveïtis, postzonale pijn en ongewenste effecten werd geen verschil gevonden.

Jicht

- Bij een acute jichtaanval bleek prednisolon even sterke pijnstilling te geven als indomethacine, maar met minder ongewenste effecten.
- De gegevens over werkzaamheid en veiligheid van het Europees vergunde uricosuricum lesinurad (niet beschikbaar in België, situatie op 01/05/17) zijn nog beperkt.

- Een nieuwe RCT (bij 416 Chinese patiënten op spoedgevallendiensten) bevestigt dat bij een acute jichtaanval prednisolon (30 mg per dag gedurende 5 dagen) een even sterke pijnstilling geeft als indomethacine (150 mg per dag gedurende 2 dagen, daarna 75 mg gedurende 3 dagen), maar met minder ongewenste effecten.²⁸⁻²⁹

Dubbelblinde *non-inferiority* RCT in 4 spoedgevallendiensten in Hongkong. De 416 geïncludeerde patiënten waren gemiddeld 65 jaar oud, 74% waren mannen. De diagnose werd gesteld op basis van de klinische criteria van de *European League Against Rheumatism* (EULAR). Meer dan 70% van de geïncludeerden hadden recurrenente jicht. Andere gezondheidsproblemen waren: hypertensie bij ongeveer de helft van de patiënten, nierinsufficiëntie bij ongeveer 13%, cardiovasculaire antecedenten bij ongeveer 25%. De interventies waren ofwel prednisolon 30 mg 1 x per dag gedurende 5 dagen ofwel indomethacine 50 mg 3 x per dag gedurende 2 dagen, gevolgd door 25 mg 3 x per dag gedurende 3 dagen. De patiënten mochten, wanneer nodig, 1 g paracetamol om de 6 uur nemen. Het primaire eindpunt was

pijnreductie van minstens 13 mm op een VAS-schaal. Indomethacine en prednisolon gaven een vergelijkbare pijnstilling, zowel in rust als bij bewegen. Negentien procent van de patiënten onder indomethacine meldden een ongewenst effect, ten opzichte van 8% in de prednisolongroep.

Dit is een pragmatische studie met haar voor- en nadelen: de leeftijd en comorbiditeit van de patiënten zijn zeer relevant; de diagnose gebeurde op basis van klinische criteria, maar misdiagnose kan hierbij niet uitgesloten worden. Andere beperkingen zijn dat het gaat om Chinese patiënten in een gezondheidszorgsysteem waar langer gewacht wordt vooraleer hulp wordt gezocht en waar minder profylactische behandeling wordt gegeven.

- Sinds meerdere jaren is probenecid (als magistrale bereiding) het enig uricosuricum dat beschikbaar is in België. Recent werd een ander uricosuricum, lesinurad, Europees vergund. Het is nog niet in België beschikbaar (situatie op 01/05/17). In de (ongepubliceerde) klinische studies werd vooral de combinatie van lesinurad met allopurinol of met febuxostat bestudeerd, met als primair eindpunt daling van het urinezuur. Het aantal acute jichtaanvallen was slechts een secundair eindpunt en hiervoor werd alleen een verschil gevonden bij combinatie van febuxostat + 400 mg lesinurad, waar de incidentie van de jichtaanvallen met de helft daalde. In de studie-arm allopurinol + 400 mg lesinurad werd een (tijdelijke) creatininestijging vastgesteld, alsook studie-uitval wegens nierproblemen. Naast de beperkte gegevens over de werkzaamheid bij jichtaanvallen is de veiligheid op lange termijn niet bekend.

Het is niet duidelijk in welke mate lesinurad in monotherapie bruikbaar is bij intolerantie voor allopurinol, een frequent probleem.³⁰⁻³¹

Er zijn 3 ongepubliceerde (situatie op 01/05/17) dubbelblinde RCT's: 2 RCT's met allopurinol + lesinurad versus allopurinol + placebo (CLEAR 1 & 2), en 1 RCT met febuxostat + lesinurad versus febuxostat + placebo.

In CLEAR 1 & 2 werden respectievelijk 603 en 601 patiënten gerandomiseerd in 3 armen: allopurinol + lesinurad 200 mg, allopurinol + lesinurad 400 mg, allopurinol + placebo. Ten opzichte van de placebogroep was de uricemie na 12 maanden gedaald zowel in de 200 mg als in de 400 mg lesinuradgroep. Er was geen significant verschil in het aantal jichtaanvallen (secundair eindpunt). In de 400 mg lesinuradgroep was er een stijging van het serumcreatinine. In CRYSTAL werden 324 patiënten gerandomiseerd in 3 armen: febuxostat + lesinurad 200 mg, febuxostat + lesinurad 400 mg en febuxostat + placebo gedurende 12 maanden. Ten opzichte van de placebogroep was de uricemie na 12 maanden gedaald zowel in de 200 mg als in de 400 mg lesinuradgroep. Er was geen significant verschil in het aantal jichtaanvallen (secundair eindpunt) in de 200 mg lesinuradgroep; wél was er een significante daling van 50% in de 400 mg lesinuradgroep. Het is niet duidelijk in hoeverre het gaat om sterk geselecteerde patiënten.

De renale veiligheid op lange termijn moet opgevolgd worden, onder meer omdat in (niet-gepubliceerde) studies in monotherapie de kans op acuut nierfalen steeg.

Maagklachten

- Een Brits onderzoek vindt geen verband tussen PPI-gebruik en optreden van pneumonie.

- Wat de beste eradicatorbehandeling van *Helicobacter pylori* (HP) is, blijft controverses uitlokken. Een constante is dat het succespercentage van de verschillende behandelingsschema's groter is bij minstens 10 dagen behandeling, en afhankelijk is van de lokale resistentiegegevens tegen clarithromycine.

- In sommige studies werd bij gebruik van een protonpompinhibitor (PPI) een verhoogd risico van pneumonie vastgesteld. Het oorzakelijk verband tussen gebruik van een PPI en pneumonie wordt echter in vraag gesteld in een recente grootschalige Britse studie. In een databank met patiëntengegevens uit de eerste lijn werden 160.000 patiënten met een nieuw voorschrift voor een PPI bestudeerd. Er wordt wel een correlatie tussen PPI-gebruik en pneumonie gevonden, maar als men de periode met PPI vergelijkt met de periode zonder PPI bij dezelfde patiënt, vindt men geen verhoogde frequentie van pneumonie. De auteurs en een bijhorend editoriaal concluderen dat de gevonden relatie tussen PPI-gebruik en pneumonie louter op basis van *confounding factors* kan uitgelegd worden, en dat er dus geen causaal verband bestaat.³²⁻³³

Uit een Britse databank met patiëntengegevens uit de eerste lijn (*Clinical Practice Research Datalink*) werden over een periode van 15 jaar 160.000 personen geëxtraheerd waarbij een PPI gestart werd. Het ging om een doorsnee Britse populatie, gemiddeld 56 jaar oud, 55% vrouwen. Het mediane PPI-gebruik was 28 dagen. De diagnose *community acquired pneumonia* (CAP) werd op 3 verschillende manieren gedefinieerd: een brede eerstelijnsdefinitie (verschillende dossiercodes mogelijk, vaak zonder Rx), een nauwe eerstelijnsdefinitie (alleen expliciete code 'pneumonie') en een ziekenhuisdiagnose van CAP na opname.

- Via de eerste statistische benadering, een adjusted Cox-regressie, werd voor het hele cohort gezocht naar een relatie tussen PPI-gebruik en CAP. Er werd gecorrigeerd voor rookstatus, alcoholgebruik, immunosuppressie, multimorbiditeit en socio-economische status. Een verhoogde incidentie van CAP werd vastgesteld (*Adjusted Hazard Ratio* 1,67; 95%-BI 1,55 tot 1,79).

- Een tweede benadering vergeleek in de groep patiënten met een diagnose van CAP (> 48.000 patiënten), de incidentie van pneumonie bij inname van PPI en zonder inname van PPI bij dezelfde patiënt (*self-controlled case series*). Men vond een lichte toename van de incidentie van pneumonie in de 30 dagen na starten van een PPI (*Incidence Rate Ratio*, IRR 1,19; 95%-BI 1,14 tot 1,25) maar deze toename bleek groter in de 30 dagen vóór de start van de PPI (IRR 1,92; 95%-BI 1,84 tot 2,00). Hetzelfde werd gezien bij de 5.582 patiënten die moesten gehospitaliseerd worden wegens CAP (IRR 2,6 na PPI; IRR 4,16 vóór PPI).

- In een derde benadering werd de incidentie van CAP in de 12 maanden vóór de start van de PPI vergeleken met de 12 maanden erna (*prior event rate ratio*-analyse). Globaal kregen 62,1/1.000 personen een 'brede' CAP-diagnose in het jaar vóór het starten van een PPI en 61,4/1.000 personen in het jaar na het starten van een PPI. Dit geeft een *prior event rate ratio* van 0,91 (95%-BI 0,83 tot 0,99).

De auteurs van de studie en een bijbehorend editoriaal concluderen dat de gevonden relatie tussen PPI-gebruik en CAP louter op basis van *confounding factors* kan uitgelegd worden, en dat er dus geen causaal verband bestaat.

De belangrijkste beperking van de studie is de korte duur van de behandeling bij de meeste patiënten, wat dus geen

uitspraak toelaat over jarenlang gebruik..

- De beste eradicatorbehandeling van *Helicobacter pylori* (HP) blijft controverses uitlokken zoals blijkt uit nieuwe studies en meta-analyses.

- In een RCT in Taiwan bleek 14 dagen klassieke tritherapie + bismut superieur aan 14 dagen klassieke tritherapie zonder bismut en aan 10 dagen klassieke tritherapie + metronidazol. Het eradicatorsucces was respectievelijk 90%, 84% en 86%. Het associëren van bismut ging wel gepaard met meer ongewenste effecten. In Taiwan is de resistentie van HP tegen clarithromycine hoog.³⁴

Een niet-geblindeerde RCT in Taiwan met 1.320 patiënten vergeleek 14 dagen lansoprazol + tetracycline + clarithromycine + bismut met 14 dagen klassieke tritherapie (lansoprazol + amoxicilline + clarithromycine) en 10 dagen 'concomitante therapie' (lansoprazol + amoxicilline + clarithromycine + metronidazol). Het eradicatorsucces was respectievelijk 90%, 84% en 86% en dus het hoogst bij behandeling met bismut. De verhoging van het eradicatorpercentage door toevoegen van bismut ging wel ten koste van meer ongewenste effecten (67%, vergeleken met 47% met klassieke tritherapie en 58% bij toevoegen van metronidazol).

- Volgens een grote meta-analyse (117 RCT's, meer dan 30.000 patiënten) geeft in landen met lage clarithromycineresistentie (< 15%) sequentiële therapie de hoogste eradicator van HP. In landen met een hoge resistentie (15% of meer) geeft hybride therapie (PPI + amoxicilline gedurende 10 tot 14 dagen, met toevoeging van clarithromycine + metronidazol gedurende de laatste 7 dagen) de hoogste eradicator. De meeste studies gebeurden in Azië en Zuid-Europa.³⁵⁻³⁶

Resultaten van een netwerkmeta-analyse van 117 RCT's gepubliceerd na 2005 waarin 32.852 patiënten worden geïncludeerd die voor de eerste keer behandeld worden. Er worden 17 verschillende behandelingsstrategieën geëvalueerd. Volgens de auteurs geeft sequentiële therapie de hoogste eradicator in landen met lage clarithromycineresistentie (< 15%). Sequentiële therapie betekent 5 dagen PPI + amoxicilline, gevolgd door 5 dagen PPI + clarithromycine + metronidazol.

In landen met een hoge resistentie (15% of meer) geeft hybride therapie voor minstens 10 dagen de hoogste eradicator. Hybride therapie betekent een PPI + amoxicilline gedurende 10 tot 14 dagen, met toevoeging van clarithromycine + metronidazol gedurende de laatste 7 dagen.

Er was een grote heterogeniteit in de studies. Bij netwerkmeta-analyse worden behandelingen onrechtstreeks vergeleken, wat grote onnauwkeurigheid kan geven, wat ook de auteurs toegeven. In minder dan de helft van de studies was blinding goed beschreven. De conclusie van de auteurs is dat de lokale resistentie het beleid bepaalt voor een eerste behandeling van een HP-infectie.

- Uit een *Cochrane Review* (44 RCT's, 12.284 patiënten) kan daarentegen worden geconcludeerd dat in recente studies (na 2008) klassieke tritherapie gedurende minstens 10 dagen even werkzaam is als sequentiële therapie, maar beide schema's geven minder dan de gewenste 90% eradicator.³⁷

De *Cochrane Review* includeerde 44 RCT's (waarvan 5 daterend van vóór 2005), en vergeleek sequentiële therapie (5 dagen PPI + amoxicilline, gevolgd door 5 dagen PPI + clarithromycine + metronidazol) met klassieke tritherapie (PPI + amoxicilline +

clarithromycine gedurende minstens 7 dagen). Globaal bleek de eradicatiegraad bij sequentiële therapie iets hoger dan bij klassieke tritherapie (82% versus 75%). Dit was vooral zo in Europese studies; anderzijds verdween dat voordeel in recentere studies (na 2008) waarin klassieke tritherapie 10 dagen of meer gegeven werd (zeker indien gedurende 14 dagen gegeven). In beide groepen worden ongewenste effecten gerapporteerd bij ongeveer 20% van de patiënten. Met de strikte Cochrane-methodologie werd een hoog risico van bias vastgesteld. De auteurs besluiten dat aangezien minstens 90% eradicatie wenselijk is, geen van beide opties optimaal is.

Een constante in deze verschillende analyses is dat het succespercentage van de verschillende behandelingschema's groter is bij minstens 10 dagen behandeling, en afhankelijk is van de lokale resistentiegegevens tegen clarithromycine. In België wordt deze resistentie alleen gevolgd aan de hand van sterk geselecteerde stalen waarbij in de laatste jaren een resistentie tussen 25-30% zou blijken (Dr. Y. Glupczynski, Nationaal Referentiecentrum *Helicobacter pylori*). In een minder geselecteerde populatie (d.w.z. de algemene bevolking) zijn de resistentiecijfers waarschijnlijk duidelijk lager. Belgische cijfers op basis van minder geselecteerde stalen zijn noodzakelijk.

Obesitas

Recente publicaties bevestigen dat het effect van geneesmiddelen bij obesitas zeer beperkt is, zowel bij volwassenen als bij kinderen en adolescenten.

- Een systematisch overzicht (28 RCT's, 29.018 patiënten) en netwerkmeta-analyse bestudeerde het effect van alle geneesmiddelen die door de FDA vergund zijn voor obesitas. Ten opzichte van placebo geeft medicatie na 1 jaar volgend gemiddeld extra gewichtsverlies: fentermine + topiramaat: -8,8 kg; liraglutide: -5,3 kg; naltrexon + bupropion: -5,0 kg; lorcaserin: -3,2 kg; orlistat: -2,6 kg. De RCT's includeerden patiënten met een mediane BMI van 36, dus ernstige obesitas. Er is slechts 1 direct vergelijkende studie. Liraglutide en naltrexon + bupropion gaven aanleiding tot de grootste uitval wegens ongewenste effecten. Over de evolutie van het gewicht na stoppen van het geneesmiddel wordt niet gerapporteerd. Dit systematisch overzicht bevestigt dat het effect van geneesmiddelen bij obesitas zeer beperkt is.³⁸

28 RCT's bij in totaal 29.018 patiënten (76% vrouwen, gemiddelde leeftijd 46 jaar, mediaan gewicht 100,5 kg en mediane BMI 36,1; dit is dus ernstige obesitas). Alle patiënten kregen ook een hypocalorisch dieet en de meesten ook instructies om meer fysieke inspanning te leveren. Na 1 jaar is in de RCT's het gemiddeld extra gewichtsverlies door medicatie t.o.v. placebo het volgende.

- Fentermine (niet beschikbaar in België) + topiramaat (voor deze indicatie niet vergund in België) (2 studies): -8,8 kg (95%-Credible Interval (CrI) -10,2 tot -7,42). Het *Credible Interval* is een maat gebruikt bij meta-analyses die de spreiding geeft van de a posteriori-waarschijnlijkheid; de 95%-CrI geeft dus aan dat er 95% kans is dat de a posteriori-waarschijnlijkheid binnen die grenzen ligt.
- Liraglutide (1 studie): -5,3 kg (95%-CrI -6,06 tot -4,52).
- Naltrexon + bupropion (geen van beide middelen voor deze indicatie vergund in België) (4 studies): -5,0 kg (95%-CrI -5,94 tot -3,96).

- Lorcaserin (niet beschikbaar in België) (3 studies): -3,2 kg (95%-CrI -3,97 tot -2,46).
 - Orlistat (16 studies): -2,6 kg (95%-CrI -3,04 tot -2,16).
- Er is slechts 1 direct vergelijkende studie, met name liraglutide versus orlistat (n=188), waarbij liraglutide meer gewichtsdaling gaf dan orlistat; de ongewenste effecten waren even frequent. Liraglutide en naltrexon + bupropion gaven aanleiding tot het grootste uitvalpercentage wegens ongewenste effecten. Bij netwerkmeta-analyse worden behandelingen onrechtstreeks vergeleken, wat grote onnauwkeurigheid kan geven, wat ook de auteurs toegeven. Globaal was uitval van patiënten een groot probleem (*attrition rates* 30-45%) waarbij vermoed wordt dat vooral patiënten die onvoldoende respons ervaarden, uitvielen, wat een grote kans op bias geeft.

- In een *Cochrane Review* werd de plaats van geneesmiddelen bij obesitas bij kinderen en adolescenten geëvalueerd. Ook hier zijn de resultaten beperkt, en zijn vooral de effecten op lange termijn en het risico van ongewenste effecten onduidelijk.³⁹

- 21 RCT's met metformine (11 studies; voor deze indicatie niet vergund in België), sibutramine (6 studies; niet beschikbaar in België), orlistat (4 studies; in België niet vergund voor gebruik bij kinderen) en metformine + fluoxetine (1 studie; voor deze indicatie niet vergund in België) includeerden in totaal 2.484 kinderen en adolescenten met obesitas (er waren geen studies bij kinderen met 'overgewicht'). De gemiddelde leeftijd in de studies wisselde van 10,1 jaar tot 16,3 jaar. De duur van de behandeling varieerde tussen 12 en 48 weken, en de verdere follow-up tussen 25 en 100 weken. De kwaliteit van de studies was laag. De ongewenste effecten werden zelden systematisch gerapporteerd. Er was veel studie-uitval (globaal rond de 25%). Globaal was er een extra daling in BMI van -1,3 (95%-BI -1,9 tot -0,8) en een extra gewichtsverlies van -3,9 kg (95%-BI -5,9 tot -1,9). Alle onderzochte geneesmiddelen gaven een gewichtsdaling. De auteurs concluderen dat geneesmiddelen een beperkt effect kunnen hebben, maar dat betere studies gewenst zijn met langetermijnopvolging.

Specifieke bronnen

Rookstop

- 1 Lindson-Hawley N, Banting M, West R, et al. Gradual Versus Abrupt Smoking Cessation: A Randomized, Controlled Noninferiority Trial. *Ann Intern Med* 2016;164:585-92, May 3. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26975007>.
- 2 Klemperer EM, Hughes JR. After precessation nicotine replacement therapy, abrupt cessation increases abstinence more than gradual cessation in smokers ready to quit. *Evid Based Med* 2016;21:174, Oct. Comment on: Lindson-Hawley N, Banting M, West R, et al. Gradual versus abrupt smoking cessation a randomized, controlled noninferiority trial gradual versus abrupt smoking cessation. *Ann Intern Med* 2016;164:585-92, url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27516374>.
- 3 Boudrez H. Gradueel of abrupt stoppen met roken? *Minerva online* 2016, 17/10/2016.
- 4 Wilson H, Md SS. In adults, quitting smoking abruptly improved abstinence more than quitting gradually. *Ann Intern Med* 2016;165:JC3, Jul 19. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429315>.
- 5 Anonymous. Neuropsychiatric safety of varenicline and bupropion. *Drug Ther Bull* 2016;54:76.
- 6 Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet* 2016;387:2507-20.
- 7 Zawertailo L. Safety of smoking cessation drugs for mentally ill patients. *The Lancet* 2016;387:2481-2.
- 8 Rédaction Prescrire. Varénicline et troubles neuropsychiques : prudence,

même après l'essai dit Eagles. La Revue Prescrire 2017.

Migraine

9 Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med* 2017;376:115-24, Jan 12. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27788026>.

10 Jackson JL. Pediatric Migraine Headache - Still Searching for Effective Treatments. *N Engl J Med* 2017;376:169-70, Jan 12. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076719>.

Osteoporose

11 Chung M, Tang AM, Fu Z, et al. Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:856-66, Dec 20. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776363>.

12 Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, et al. Lack of Evidence Linking Calcium With or Without Vitamin D Supplementation to Cardiovascular Disease in Generally Healthy Adults: A Clinical Guideline From the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med* 2016;165:867-8, Dec 20. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776362>.

13 Margolis KL, Manson JE. Calcium Supplements and Cardiovascular Disease Risk: What Do Clinicians and Patients Need to Know? *Ann Intern Med* 2016;165:884-5, Dec 20. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776361>.

14 Anonymous. Bisphosphonates and steroid-induced osteoporosis. *Drug Ther Bull* 2016;54:135.

15 Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD001347, Oct 5. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27706804>.

CVA: secundaire preventie

16 Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016, May 10. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160892>.

17 Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016;388:365-75, Jul 23. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209146>.

18 Hankey GJ. The benefits of aspirin in early secondary stroke prevention. *The Lancet* 2016;388:312-4.

19 Chevalier P. Snel aspirine toedienen na een mineur TIA of CVA? *Minerva Online* 2017, 15/02/2017. Comment on: Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016;388:365-75. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)30468-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30468-8).

20 Albers MJ. Pooled RCTs: After ischemic stroke or TIA, aspirin for secondary prevention reduced early recurrence and severity. *Ann Intern Med* 2016;165:JC27, Sep 20. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27653724>.

Zona en neuropathie

21 Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32, Sep 15. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626517>.

22 Neuzil KM, Griffin MR. Preventing Shingles and Its Complications in Older Persons. *N Engl J Med* 2016;375:1079-80, Sep 15. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626522>.

23 Derry S, Stannard C, Cole P, et al. Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011605, Oct 11. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27727431>.

24 Stannard C, Gaskell H, Derry S, et al. Hydromorphone for neuropathic

pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD011604. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27216018>.

25 Gaskell H, Derry S, Stannard C, et al. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD010692. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465317>.

26 Wiffen PJ, Knaggs R, Derry S, et al. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD012227, Dec 27. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28027389>.

27 Schuster AK, Harder BC, Schlichtenbrede FC, et al. Valacyclovir versus acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD011503, Nov 14. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27841441>.

Jicht

28 Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al. Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout: A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016;164:464-71, Apr 5. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903390>.

29 Denman M. Prednisolone was equivalent to indomethacin for pain reduction in acute gout. *Ann Intern Med* 2016;164:JC51, May 17. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27182917>.

30 Janse AH, Bruggeman RW. Lesinurad: een nieuw gezicht bij jicht. *Pharma Selecta* 2016;32:50-2.

31 Smetana GW. Update on Novel Drugs for Primary Care Practice: Drugs Approved by the U.S. Food and Drug Administration in 2015. *Ann Intern Med* 2016;164:W48-54, May 3. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27136232>.

Maagklachten

32 Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ* 2016;i5813, 18 October. url: <http://www.bmj.com/content/355/bmj.i5813>.

33 Filion KB. Proton pump inhibitors and community acquired pneumonia. *BMJ* 2016;355:i6041, Nov 17. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856465>.

34 Liou JM, Fang YJ, Chen CC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016;388:2355-65, Nov 12. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27769562>.

35 Yeo YH, Shiu SI, Ho HJ, et al. First-line *Helicobacter pylori* eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: a systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2016, Sep 26. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27670375>.

36 Bjorkman DJ. Optimal *H. pylori* therapy in areas of high and low clarithromycin resistance. *NEJM J Watch* 2016, Oct 14. Comment on: Yeo YH, Shiu SI, Ho HJ, et al. First-line *Helicobacter pylori* eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: a systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2016, Sep 26.

37 Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;6:CD009034. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351542>.

Obesitas

38 Khara R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2424-34, Jun 14. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27299618>.

39 Mead E, Atkinson G, Richter B, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD012436, Nov 29. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27899001>