

Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de behandeling van obesitas, gevolgd door de Transparantiefiche van juni 2010.

Obesitas

Zoekdatum tot 15 maart 2015

Epidemiologie

Volgens een internationaal onderzoek bedroeg de prevalentie van obesitas in België in 2013 respectievelijk 4,6% bij jongens (<20 jaar), 4,2% bij meisjes (<20 jaar), 20,1% bij mannen vanaf 20 jaar, en 21,7% bij vrouwen vanaf 20 jaar¹.

Niet-medicamenteuze behandeling

De resultaten van niet-medicamenteuze interventies met het oog op het behoud van gewichtsverlies op langere termijn zijn teleurstellend.

Volgens een meta-analyse over de langetermijneffecten van niet-heelkundige interventies bij patiënten met obesitas levert een combinatie van dieet- en bewegingsmaatregelen na één jaar ongeveer 1,5 kg extra gewichtsverlies op^{2, a}. In sommige studies betekende dit extra gewichtsverlies, in andere studies minder gewichtstoename in vergelijking met de controlegroep. De meeste studies waren uitgevoerd in de VS en Scandinavië.

- a) De meta-analyse includeerde RCT's over een onderhoudsbehandeling van tenminste twaalf maanden bij volwassenen met obesitas en tenminste 5% gewichtsverlies in de twee jaar voorafgaand aan de studie. 25 RCT's (n=2.949) onderzochten gedragsmatige interventies die dieet- en bewegingsmaatregelen combineerden. De controlegroep kreeg geen interventie, gangbare of minimale zorg, of één component van een gecombineerde behandeling. Het primaire eindpunt was het gewicht 12 maanden na aanvang van de onderhoudsbehandeling; het verschil met de controlegroep bedroeg gemiddeld -1,56 kg (95%-BI -2,27 tot -0,86).

In een gerandomiseerde studie bij 148 personen met obesitas werd na één jaar statistisch significant meer gewichtsverlies en een gunstigere evolutie van een aantal cardiovasculaire risicofactoren bereikt met een **koolhydraatarm dieet** dan met een **vetarm dieet**^{a, 3}. Of dit verschil zich vertaalt in minder morbiditeit en mortaliteit op langere termijn is niet geweten.

- a) 148 deelnemers met een gemiddelde BMI van 35 (leeftijd gem. 46 jaar) en zonder cardiovasculaire aandoening of diabetes, werden at random verdeeld over een koolhydraatarm dieet (koolhydraten <40 g/d) of een vetarm dieet (< 30% vetten, <7% verzadigde vetten), beide in combinatie met counseling op meerdere tijdstippen. 82% in de vetarme groep en 79% van de koolhydraatarme groep voltooidde de studie. Na 12 maanden was er meer gewichtsverlies bij het koolhydraatarm dieet dan bij het vetarm dieet (verschil van -3,5 kg; 95%-BI -5,6 tot -1,4 kg). Enkele cardiovasculaire risicofactoren waren na 12 maanden beter geëvolueerd met het koolhydraatarm dieet dan met het vetarm dieet: verhouding totaal vs HDL cholesterol gemiddeld verschil -0,44 (95%-BI -0,71 tot -0,16), triglyceriden gemiddeld verschil -0,16 mg/dl (95%-BI -0,31 tot -0,01 mmol/L, HDL cholesterol gemiddeld verschil 0,18 mg/dl (95%-BI 0,08 tot

0,28 mmol/L). Totaal cholesterol, LDL cholesterol, systolische en diastolische bloeddruk waren bij geen van beide dieetinterventies significant verbeterd na 12 maanden.

Er werden geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd en er was geen verschil in ongewenste effecten tussen beide groepen.

Een netwerk meta-analyse van gerandomiseerde studies vond zowel met een **vetarm** als met een **koolhydraatarm dieet** significant gewichtsverlies na zes tot twaalf maanden en de verschillen tussen de diverse dieetregimes waren klein⁴.

In een systematische review van gerandomiseerde studies over het effect van **populaire diëten** kon na één jaar enkel voor het Weight Watcher's dieet consequent een statistisch significante winst aangetoond worden ten opzichte van gangbare zorg^{b, 5, 6}. Het gewichtsverlies was bescheiden en varieerde tussen 3,5 en 6 kg in de Weight Watcher's groep versus tussen 0,8 en 5,4 kg in de controlegroep ($p < 0.05$ in 3 van de 4 RCT's). De algemene trend in de studies was dat het gewicht dat de patiënten in de eerste zes maanden kwijtgeraakt waren, nadien grotendeels herwonnen werd.

Een **vezelrijk dieet** (minimum 30 g vezels per dag) kan volgens een gerandomiseerde studie bij 240 personen met obesitas en het "metabool syndroom" een alternatief zijn voor een meer complex dieetregime^{a,7}. Na twaalf maanden was er geen verschil in gewichtsverlies tussen beide regimes (2,7 kg versus 2,1 kg) en ook andere uitkomsten, zoals bloeddruk en cholesterol, waren niet verschillend.

- a) De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 52 jaar en de gemiddelde BMI 35 kg/m². Het complex dieetregime zoals aanbevolen door de *American Heart Association* had als doelstelling het eten van meer groenten, fruit, volkoren, vezelrijke producten; mager vlees en plantaardige eiwitten, met twee keer per week vis; minder gesuikerde dranken; beperken van suiker en zout; en matig tot geen alcoholgebruik. Personen die het vezelrijk dieet moesten volgen, kregen tips hoe ze hun vezelinname konden vermeerderen tot 30 g/d of meer. Bij geen van beide dieetregimes werden aanbevelingen gegeven m.b.t. fysieke activiteit of calorierestricties vooropgesteld. 89% van de deelnemers voltooide het programma. Na twaalf maanden was het gemiddeld verschil in gewichtsverlies tussen beide groepen niet significant (0,6 kg; 95%-BI -0,5 tot 1,7).

In een update van de NICE aanbeveling wordt geadviseerd om een **extreem calorie-arm dieet** (≤ 800 kcal/d) niet routinematig aan te bevelen en alleen te overwegen bij patiënten die snel gewicht moeten verliezen. Het bekomen gewichtsverlies verdwijnt vaak na het stopzetten van een extreem dieet en de klinische ervaring leert dat dit een gevoel van falen en een depressie kan uitlokken. Het dieet moet daarom onderdeel uitmaken van een multicomponent strategie voor gewichtsmanagement en mag niet langer dan 12 weken duren⁸.

Volgens een gerandomiseerde studie bij ruim 5.000 patiënten met diabetes en overgewicht of obesitas, levert een **intensieve leefstijlinterventie** na 8 jaar meer gewichtsverlies op dan diabetes 'support and education'^{a, 9}. In het eerste jaar na de randomisatie bedroeg het gewichtsverlies in de interventiegroep gemiddeld 8,5%, maar daarna nam het gewicht opnieuw toe, om na acht jaar te eindigen op gemiddeld 4,7% gewichtsverlies versus

2,1% in de controlegroep. In de interventiegroep was 27% van de deelnemers meer dan 10% afgevallen versus 17% in de controlegroep.

- a) 5.145 volwassenen tussen 45 en 76 jaar met type-2 diabetes en een BMI van gemiddeld 36 kg/m² namen deel aan de studie. De intensieve leefstijlinterventie bestond uit drie wekelijkse groepsessies en 1 individuele counseling sessie in de eerste zes maanden, gevolgd door 2 groeps- en 1 individuele sessie in de volgende zes maanden en vanaf het tweede jaar 2 keer per maand individueel contact en regelmatige opfrissingsessies in groep. Het streefdoel was een inname tussen 1.200 en 1.800 kcal/d met minder vetinname plus 175 tot 200 minuten per week matige fysieke activiteit. De counseling sessies bestonden uit cognitieve gedragstherapie, *problem solving*, *motivational interviewing* en *cultural tailoring* door dietisten, psychologen en oefenspecialisten. De controlegroep kreeg drie groepsessies met focus op dieet, fysieke activiteit en sociale ondersteuning in de eerste vier jaar, en 1 jaarlijkse sessie vanaf het vijfde jaar. De primaire uitkomst was gewichtsverlies. 89% van de patiënten konden opgevolgd worden; bij 3% werden de gegevens gecensureerd vanaf het moment dat ze een bariatrische ingreep ondergingen. Het percentage patiënten met tenminste 5%, tenminste 10% en tenminste 15% gewichtsverlies na 8 jaar bedroeg respectievelijk 50%, 27%, en 11% in de interventiegroep versus respectievelijk 36%, 17% en 7% in de controlegroep ($p < 0,001$ voor alle uitkomsten).

Medicamenteuze behandeling

De associatie **naltrexon ER** (een opioïd antagonist) + **bupropion ER** (een dopamine/norepinefrine heropnameremmer die ook gebruikt wordt bij depressie en bij rookstop) is door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd voor volwassenen met een BMI van tenminste 30 of een BMI van tenminste 27 in combinatie met obesitas-gerelateerde comorbiditeit^{a,10}. De beschikbare gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies konden na 1 jaar statistisch significant meer gewichtsverlies aantonen in vergelijking met placebo (gemiddeld 4,6% of 4,9 kg extra winst). Bijna de helft (47%) van de geïnccludeerde patiënten stopte echter de behandeling binnen het jaar, zodat de *last observation carried forward* analyse mogelijk tot een overschatting van het effect geleid heeft. Of het extra gewichtsverlies zich ook vertaalt in een lagere cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, is niet geweten. Dit wordt nog onderzocht in een RCT bij 8.900 patiënten. Gegevens over het behoud van het gewichtsverlies na het stopzetten van de behandeling ontbreken. De associatie naltrexon+bupropion gaat vaker gepaard met ongewenste effecten dan placebo. Bij één op vier patiënten leiden de ongewenste effecten (voornamelijk nausea) tot het stopzetten van de behandeling. Gegevens over het behoud van het gewichtsverlies na het stopzetten van de behandeling ontbreken. Er is bovendien een verhoogd risico van hypertensie-gerelateerde ongewenste effecten. De voorzorgen die gelden bij het voorschrijven van naltrexon en bupropion (bij epilepsie, eetstoornissen, opioïdgebruik, hypertensie, enz...), blijven uiteraard ook van kracht voor de associatietherapie.

- a) De associatie naltrexon ER +bupropion ER (startdosis 9+90mg/d, onderhoudsdosis 32+360mg per dag) is onderzocht in vier RCT's (CONTRAVE Obesity Research, COR) bij in totaal ca. 4.500 patiënten met overgewicht of obesitas. In drie studies betrof het

patiënten met dyslipidemie en/of gecontroleerde hypertensie zonder diabetes, in de vierde studie betrof het patiënten met type-2 diabetes. Slechts 2% van de deelnemers was ouder dan 65 jaar en patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, CVA of ernstige psychiatrische stoornis werden niet geïnccludeerd. In alle studies werd op regelmatige basis dieet- en leefstijladvies gegeven. De primaire eindpunten waren het percentage gewichtsverlies en het aantal patiënten die tenminste 5% gewichtsverlies vertoonden na 1 jaar. De data werden geanalyseerd volgens een *last observation carried forward intention-to-treat* analyse (bij uitval wordt de laatste meting bij die patiënt opgenomen als eindmeting). Er was veel uitval in de studies, met een percentage tussen 42 en 50%. Gemiddeld nam 53% van de gerandomiseerde personen na één jaar nog steeds de studiemedicatie. 24% van de naltrexon+bupropion groep zette de medicatie stop vanwege ongewenste effecten (versus 12% in de placebogroep). Nausea was de meest voorkomende reden om de medicatie te stoppen. Het verschil in gewichtsverlies met placebo bedroeg na één jaar gemiddeld 4,6% (95%-BI 4,4% tot 4,8%) of 4,9 kg (95%-BI 4,6 tot 5,1 kg) en varieerde van 3,2% bij patiënten met type-2 diabetes tot 5,2% bij patiënten zonder diabetes. Het aantal patiënten met tenminste 5% gewichtsverlies varieerde van 44,5% (versus 18,9% met placebo) bij patiënten die naast de medicatie nog een beperkte gedragsinterventie kregen, tot 66,4% (versus 42,5%) bij patiënten die daarnaast nog een intensieve gedragsinterventie kregen. De associatie naltrexon+bupropion resulteerde in een sterkere toename (of beperktere afname) van de bloeddruk en hartslag dan placebo en in een verhoogd risico van hypertensie-gerelateerde ongewenste effecten. Er was geen verschil met placebo voor de verandering in LDL cholesterol maar wel voor andere cardiovasculaire risicofactoren (HDL cholesterol, triglyceriden,...).

Voor **liraglutide**, een GLP-1 analoog die oorspronkelijk ontwikkeld werd voor type 2 diabetes (aan een dosis van 0,6 tot 1,8 mg per dag) en sinds juli 2010 in België gecommercialiseerd is voor gebruik in deze indicatie (specialiteitsnaam Victoza®), verleende het EMA begin 2015 ook een positief advies voor de aanpak van obesitas [specialiteitsnaam Saxenda®, zie Folia maart 2015] ¹¹. Een dagelijkse injectie met liraglutide (1,2 tot 3 mg), leidde in gerandomiseerd onderzoek (studies van tenminste 20 weken) tot 2,2 kg extra gewichtsverlies in vergelijking met placebo (steeds gecombineerd met dieet en lichaamsbeweging)¹². a. Vaak voorkomende ongewenste effecten van liraglutide waren nausea, braken en diarree. Gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van liraglutide op lange termijn of over het behoud van het gewichtsverlies na het stopzetten van de behandeling ontbreken.

- a) Liraglutide zou een effect hebben op de eetlust en het verzadigingsgevoel, met gewichtsverlies tot gevolg¹¹. Volgens een systematische review wordt na 20 tot 52 weken injecties met liraglutide in een dagelijkse dosis van 1,2 tot 1,8 mg (tot 3 mg bij patiënten zonder diabetes) een extra gewichtsvermindering bereikt van gemiddeld 2,2 kg (95%-BI 0,9 tot 3,5) in vergelijking met een controlegroep die geen medicatie, een placebo of een andere anti-diabetische behandeling krijgt. De enige studie bij patiënten met obesitas maar zonder diabetes werd reeds vermeld in de Transparantiefiche. Deze studie vond statistisch significant meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo na 20 weken. Het extra gewichtsverlies bedroeg gemiddeld 2,1 kg met een dagelijkse dosis van 1,2 mg. De winst was het grootst bij

een dagelijkse dosis van 3 mg, (gemiddeld 4,4 kg versus placebo), maar ten koste van meer ongewenste effecten.

De resultaten van **orlistat** met het oog op het behoud van gewichtsverlies op langere termijn zijn teleurstellend. Volgens een meta-analyse over de langetermijneffecten van niet-heelkundige interventies bij patiënten met obesitas levert een voortgezette behandeling met orlistat (in combinatie met een gedragsinterventie) na één jaar een extra gewichtsverlies van 1,8 kg op versus placebo^{2, a}. In sommige studies betekent dit extra gewichtsverlies, in andere studies minder gewichtstoename in vergelijking met de placebogroep. Gastro-intestinale ongewenste effecten zijn een gekend probleem, en na stoppen van de behandeling is er opnieuw een toename van het gewicht.

- a) De meta-analyse includeerde RCT's bij volwassenen met obesitas en tenminste 5% gewichtsverlies in de twee jaar voorafgaand aan de studie. Het primaire eindpunt was het gewicht 12 maanden na aanvang van de onderhoudsbehandeling. Vier studies (n=1.738) vergeleken orlistat met placebo; het verschil na twaalf maanden bedroeg -1,8 kg (95%-BI -2,54 tot -1,06). Er was sprake van een dosis-respons effect: bij een dosis van 60/30 mg was het verschil met placebo niet statistisch significant (gemiddeld -0,70 kg; 95%-BI -1,92 tot 0,52); een dosis van 120 mg leverde een verschil van -2,34 kg op (95%-BI -3,03 tot -1,65). Met orlistat traden vaker gastro-intestinale ongewenste effecten op, wat in sommige studies leidde tot meer uitval (geen statistische test).

Twee overzichtsartikels over geneesmiddelen voor obesitas bespreken dezelfde studies met **lorcaserine en de associatie fentermine+topiramaat** als de systematische review van Yanovski et al. (zie vorige update Transparantiefiche); zij rapporteren bovendien gegevens over de werkzaamheid na twee jaar behandeling^{13, 14}.

In de BLOOM-studie, een RCT bij patiënten die minstens 5% gewichtsverlies bereikt hadden met lorcaserine in het eerste jaar van behandeling, was op het einde van het tweede jaar het gewicht opnieuw met 25% toegenomen bij voortzetting van lorcaserine. Het verschil met patiënten die overschakelden op placebo bedroeg slechts 1,2 kg¹³. Frequent gerapporteerde ongewenste effecten van lorcaserine zijn hoofdpijn (NNH 14), duizeligheid (NNH 25), nausea (NNH 33), constipatie (NNH 33) en droge mond (NNH 33). Euforie is gerapporteerd met doses vanaf 40 mg¹³.

In de CONQUER-studie bij patiënten die na een jaar behandeling met de associatie fentermine+topiramaat of placebo bereid waren hun studiemedicatie gedurende een jaar verder te nemen, bleef het verschil in gewichtsverlies (circa 8 kg) met placebo behouden^{a, 13}. Bij 1,3% van de patiënten met prediabetes (met of zonder metabool syndroom) was met de associatie fentermine+topiramaat sprake van progressie naar diabetes, versus bij 6,1% met placebo (NNT 21, $p < 0,05$)¹⁴.

Frequent gerapporteerde ongewenste effecten met fentermine+topiramaat zijn droge mond (NNH 5), paresthesie (NNH 5), constipatie (NNH 11), dysgeusie (NNH 11), duizeligheid (NNH 14) en nausea (NNH 33)^{13, 14}. Neuropsychiatrische ongewenste effecten (depressie, angst, prikkelbaarheid, insomnia en

aandachtsstoornissen) treden ook vaker op¹⁴. Topiramaat kan net als andere anti-epileptica het risico van suïcidale ideaties en suïcidaal gedrag verhogen¹³.

Een belangrijke beperking van de studies met lorcaserine en de associatie fentermine+topiramaat was de grote uitval, die varieerde van een derde tot de helft van de patiënten^a. Harde eindpunten over de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn nodig vooraleer men een uitspraak kan doen over de klinische relevantie van het bereikte gewichtsverlies¹⁴.

- a) Met de associatie fentermine+topiramaat bedroeg het gewichtsverlies over de totale studieduur van twee jaar gemiddeld 9,6 kg met de lage dosis en 10,9 kg met de hoge dosis (in het eerste jaar respectievelijk 8,1 kg en 10,2 kg), versus 2,1 kg in de placebogroep (1,4 kg in het eerste jaar)

De uitval in de placebogecontroleerde studies (BLOOM, BLOSSOM, BLOOM DM) met lorcaserine varieerde tussen 36 en 50% na 1 jaar. De uitval in de placebogecontroleerde studies (EQUIP en CONQUER) met de associatie fentermine+topiramaat bedroeg na 1 jaar ca. 40%.

Bariatrische chirurgie

Volgens een update van een *Cochrane review* gaf bariatrische chirurgie in alle RCT's na 1 tot 2 jaar opvolging statistisch significant meer gewichtsverlies dan een niet-chirurgische interventie, ongeacht het type ingreep^{a, 15}. Er was ook een positief effect op verschillende dimensies van levenskwaliteit en diabetes. In studies die de mortaliteit rapporteerden waren er geen sterfgevallen. Ernstige ongewenste effecten traden op bij 0 tot 37% van de patiënten die chirurgie kregen versus 0 tot 25% voor de niet-heelkundige interventies. Tussen 2 en 13% van de patiënten die een bariatrische ingreep ondergingen, moesten opnieuw geopereerd worden.

- a) Vijf RCT's (n=582) rapporteerden de BMI aan het einde van de opvolgingsperiode (12 tot 24 maanden). Er werd geen meta-analyse uitgevoerd vanwege de grote heterogeniteit tussen de studies.

Bariatrische chirurgie (maagband, *sleeve gastrectomy* of *Roux-en-Y gastric bypass*) gaf in alle studies een beter resultaat dan een niet-chirurgische interventie (leefstijlinterventie en/of medicatie), met een verschil in BMI dat varieerde van -5,1 (95%-BI -6,26 tot -3,94) tot -13,76 (95%-BI -16,96 tot -10,56).

Vijf RCT's rapporteerden het eindpunt 'remissie van diabetes', allemaal vonden ze een statistisch significant beter resultaat met bariatrische chirurgie.

De levenskwaliteit werd gerapporteerd in twee RCT's, die een statistisch significante verbetering konden in enkele maar niet in alle SF-36 subschalen.

De gerandomiseerde studie van Schauer et al (STAMPEDE) die bariatrische chirurgie+intensieve medicatietherapie vergeleek met enkel intensieve medicatietherapie bij 150 patiënten met ernstige obesitas (BMI gemiddeld 36), werd reeds besproken in een vorige update van de Transparantiefiche. Een follow-up studie kon 91% van de deelnemers opvolgen tot drie jaar na randomisatie^{16, 17}. Bij 38% van de personen die een *gastric bypass* kregen en bij 24% die een *sleeve gastrectomy* kregen, werd een daling van de HbA1c tot $\leq 6\%$ bereikt (primair eindpunt), versus bij 5% van de personen die enkel medicatietherapie kregen (statistisch significant verschil). De gewichtsddaling in de drie groepen bedroeg respectievelijk 24,5%, 21,1% en 4,2% (statistisch significant verschil). Er traden geen late chirurgische complicaties op en de

levenskwaliteit was meer verbeterd in de groepen die bariatrische chirurgie kregen.

Volgens een overzichtsartikel over bariatrische chirurgie blijkt uit cohortonderzoek bij patiënten met ernstige obesitas een gunstig effect van bariatrische chirurgie op lange termijn (tot 20 jaar na de ingreep), en dit op de eindpunten gewichtsverlies, diabetes en mortaliteit^{a, 18}. Hoewel de mortaliteit tijdens en kort na de ingreep gemiddeld genomen laag is (<0,3%), is er grote variatie tussen studies. De incidentie van complicaties in de eerste maanden na de ingreep varieert in de studies tussen 4% en 25%. Patiënten moeten vaak een tweede ingreep ondergaan vanwege complicaties en/of onvoldoende gewichtsverlies. Recente observationele gegevens suggereren ook een verband tussen bariatrische chirurgie en middelenmisbruik, suïcide en nutriëntendeficiëntie¹⁸. In een update van de NICE aanbeveling wordt geadviseerd om bij personen die een bariatrische ingreep ondergaan hebben, tenminste jaarlijks een monitoring van de nutritionele status uit te voeren en levenslang voedingssupplementen toe te dienen bij tekorten^{8, 19}.

- a) De *Swedish Obese Subjects study* (SOS) is een prospectieve cohort studie die patiënten die een bariatrische ingreep ondergaan hadden (n=2.010, 68% vertical banded gastroplasty, 19% maagband, 13% Roux-en-Y gastric bypass) vergeleken heeft met een gematchte controlegroep (n=2.037). Na 2, 10, 15 en 20 jaar werd met bariatrische chirurgie een gemiddelde gewichtsverandering van respectievelijk -23%, -17%, -16%, and -18% bereikt versus respectievelijk 0%, 1%, -1%, and -1% in de controlegroep. Na 15 jaar was het gemiddeld gewichtsverlies 27% voor de Roux-en-Y gastric bypass, 18% voor vertical banded gastroplasty, en 13% voor de maagband. De odds' ratio voor het eindpunt 'remissie van type-2 diabetes' bedroeg na 2 jaar 8,4 (95%-BI 5,7 tot 12,5, 72% remissie) en na 10 jaar 3,5 (95%-BI 1,6 tot 7,3, 36% remissie) en de incidentie van type-2 diabetes verminderde na 2, 10 en 15 jaar respectievelijk met 96%, 84% en 78%). Na 16 jaar was de mortaliteit met 26% gedaald in vergelijking met gangbare zorg (HR 0,71, 95%-BI 0,54 tot 0,92). De incidentie van myocard infarct lag eveneens lager (HR 0,56, 95%-BI 0,34 tot 0,93). De incidentie van kanker was gedaald bij de vrouwen (HR 0,58, 95%-BI 0,44 tot 0,77), maar niet bij de mannen (HR 0,97, 95%-BI 0,62 tot 1,52). Uiteraard blijft de beperking bestaan van een cohortonderzoek: zitten hetzelfde type patiënten wel in de beide groepen?

De *Utah Mortality study* is een retrospectieve cohortstudie die de mortaliteit van patiënten die een Roux-en-Y gastric bypass ondergaan hadden (n=7.925) vergeleken heeft met een gematchte controlegroep (n=7.925). Gemiddeld 7,1 jaar na de ingreep was het mortaliteitsrisico met 40% gedaald in de groep die bariatrische chirurgie kreeg (HR 0,60, 95%-BI 0,45 tot 0,67), met 49% (HR 0,51, 95%-BI 0,36 tot 0,73) voor de cardiovasculaire mortaliteit en met 92% voor de mortaliteit ten gevolge van type-2 diabetes (HR 0,08, 95%-BI 0,01 tot 0,47).

In een systematische review over het effect van bariatrische chirurgie op lange termijn (meer dan twee jaar) werden enkel studies (zowel RCT's als cohortstudies en case series) geïncludeerd die tenminste 80% van de patiënten konden opvolgen²⁰. Met een gastric bypass werden de beste resultaten bereikt: de patiënten verloren gemiddeld 66% van hun overgewicht (n=3.544), 67% bereikte remissie van diabetes (n=428), 38% remissie van hypertensie (n=808), en 60% remissie van hyperlipidemie (n=477). In de studies met een maagband waren de percentages respectievelijk 45% (n=4.109), 29% (n=96), 17% (n=247), en 23% (n=97).

Er blijven nog veel vraagtekens over de risico-batenverhouding van bariatrische chirurgie op lange termijn. Meer onderzoek is nodig om te bepalen welke patiënten het meeste baat hebben bij een ingreep¹⁸.

Varia

De Amerikaanse *Food and Drug Agency* heeft een elektronisch apparaat goedgekeurd dat de hongersignalen tussen de maag en de hersenen onderdrukt²¹. In een gerandomiseerde studie bij 239 patiënten met morbide obesitas, bereikten patiënten bij wie het toestel geactiveerd was 8,5% (95%-BI 3,1 tot 13,9) extra gewichtsverlies na 12 maanden in vergelijking met patiënten met een placebo toestel²². Ernstige ongewenste effecten die gerelateerd waren aan de chirurgische ingreep of aan de blokkering van de nervus vagus, traden op bij 8,6% van de patiënten.

Vermageringsmiddelen op basis van *Citrus aurantium* (bittersinaasappel of pomerans) bevatten synefrine, een sympathicomimeticum dat cardiovasculaire ongewenste effecten kan veroorzaken²³. De Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) heeft vanwege dit risico de maximale dagdosis synefrine in voedingssupplementen vastgelegd op 20 mg.

Referenties

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 2014. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60460-8.
2. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, et al. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj* 2014;348:g2646-g. DOI: 10.1136/bmj.g2646.
3. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:309-18, Sep 2. DOI: 10.7326/M14-0180.
4. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 2014;312:923-33, Sep 3. DOI: 10.1001/jama.2014.10397.
5. Husten L. Popular diets achieve only modest long-term weight loss. *J Watch* 2014, November 15. Comment on: Atallah R, Filion KB, Wakil SM, et al. Long-Term Effects of 4 Popular Diets on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000723.
6. Atallah R, Filion KB, Wakil SM, et al. Long-Term Effects of 4 Popular Diets on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014, Nov 11. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000723.
7. McCarthy M. High fibre diet may be good alternative to complex weight loss regimen, US study finds. *BMJ* 2015;350:h965. DOI: 10.1136/bmj.h965.
8. Stegenga H, Haines A, Jones K, et al. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ editorials* 2014, November 27. DOI: 10.1136/bmj.g6608.

9. Westman EC. In overweight or obese patients with diabetes, a lifestyle intervention increased weight loss at 8 years. ACP Journal Club 2014. Comment on: The Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the Look AHEAD study. *Obesity* 2014;22:5-13.
10. Yanovski SZ, Yanovski JA. Naltrexone extended-release plus bupropion extended-release for treatment of obesity. *JAMA* 2015;313:1213-4.
11. Agency EM. Saxenda - liraglutide. EMA/CHMP/27724/2015 2015, January 22.
12. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771. DOI: 10.1136/bmj.d7771.
13. Two drugs for weight loss. *JAMA* Editorial 2014;312:955-57, September 3.
14. Rueda-Clausen CF, Padwal RS. Pharmacotherapy for weight loss. *BMJ* 2014;348:g3526. DOI: 10.1136/bmj.g3526.
15. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, et al. Surgery for weight loss in adults (Review). *The Cochrane Collaboration* 2014;8:1-241.
16. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes. 3-Year Outcomes. *NEJM* 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1401329?query=OF.
17. Brett AS. Longer-Term Follow-Up from a Bariatric Surgery Trial for Diabetic Patients. *Jwatch* 2014. Comment on: Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes. 3-Year Outcomes. *N Engl J Med* 2014, March 13. DOI: 10.1056/NEJMoa1401329.
18. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ* 2014;349:g3961. DOI: 10.1136/bmj.g3961.
19. Obesity. National Clinical Guideline Centre 2014:1-154, November.
20. Puzziferri N, Roshek TB, 3rd, Mayo HG, et al. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2014;312:934-42, Sep 3. DOI: 10.1001/jama.2014.10706.
21. Hampton T. Electric Stimulation Device Approved to Treat Obesity. *JAMA* 2015;313:785.
22. Ikramuddin S, Blackstone RP, Brancatisano A, et al. Effect of reversible intermittent intra-abdominal vagal nerve blockade on morbid obesity: the ReCharge randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:915-22, Sep 3. DOI: 10.1001/jama.2014.10540.
23. Prescire R. Citrus aurantium (orange amère): risques cardiovasculaires. *Prescrire* 2015;35:110, Février.

Obesitas

Publicatiedatum tot 1 maart 2014

Nieuwe evidentie over epidemiologie

De vraag of de BMI een onafhankelijke risicofactor is van cardiovasculair lijden, dan wel of metabole afwijkingen (middelomtrek, verhoogde triglyceriden, lage HDL, hypertensie, diabetes, verhoogde nuchtere glucosewaarde) hierbij een rol spelen als mediërende factor, werd onderzocht in een meta-analyse van observationele studies. Uit de resultaten bleek dat personen met obesitas zonder metabole afwijkingen een verhoogd risico van cardiovasculair lijden en mortaliteit hadden (RR=1,24, 95%-BI 1,02 tot 1,55). Anderzijds was het risico van cardiovasculair lijden en mortaliteit niet verhoogd bij personen met overgewicht (BMI 25-30) maar zonder metabole afwijkingen^{1, 2}. Een beperking van de meta-analyse is dat de meeste geïnccludeerde studies geen informatie gaven over leefstijl en gewichtsevolutie, zich beperkten tot de eindpunten mortaliteit en cardiovasculaire events, en geen ouderen onderzochten³.

Nieuwe evidentie over niet-medicamenteuze therapie

Dieet en leefstijlinterventies

In een gerandomiseerde studie bij 144 volwassenen met overgewicht of obesitas bereikten – in tegenstelling tot de verwachting – meer deelnemers een klinisch relevant gewichtsverlies van minstens 10% na één jaar Weight Watchers (37%) dan na de combinatie Weight Watchers en een gedragsinterventie, bestaande uit groepsbijeenkomsten, een caloriearm dieet en fysieke activiteit (15%). Een mogelijke verklaring is dat het aanbieden van twee programma's verwarring kan veroorzaken⁴.

In studies worden psychiatrische patiënten meestal uitgesloten. Een gerandomiseerde studie onderzocht een gedragsinterventie die specifiek voor deze populatie (ambulante patiënten met o.a. schizofrenie, bipolaire stoornis en depressie) ontworpen werd. Na 18 maanden werd een extra gewichtsverlies van ca. 3 kg bekomen met de interventie in vergelijking met een controlegroep die gezondheidsvoorlichting kreeg over andere thema's dan voeding⁵.

Preventie

In een gerandomiseerde studie bij kinderen tussen 5 en 12 jaar met een normaal gewicht, leidt het vervangen van suikerhoudende dranken door niet-calorierijke en suikervrije dranken op school na 18 maanden tot statistisch significant minder gewichtstoename (6,35 kg vs. 7,37 kg in de controlegroep)⁶.

In de update van 2012 werd reeds vermeld dat een preventieve leefstijlinterventie effect heeft op de leefstijl van jonge kinderen, maar een effect op de BMI kon nog niet aangetoond worden. Dit wordt bevestigd in nieuw gerandomiseerd onderzoek: interventies in de vroege kindertijd die gericht zijn op de ouders lijken de leefstijl op korte termijn te beïnvloeden zonder bewezen effect op BMI. Studies met een opvolging op langere termijn zijn nodig^{a, 7}.

- a. In een RCT werden 241 kinderen wiens ouders dieetadvies kregen in de eerste 15 levensmaanden vergeleken met 239 kinderen die gewone zorg kregen. Kinderen in de interventiegroep snoepten minder en keken minder tv aan het einde van de interventie dan kinderen in de controlegroep. Er werden geen verschillen gevonden in BMI op de leeftijd van 20 maanden. Een andere RCT gericht op de moeders van jonge kinderen deed gelijkaardige vaststellingen⁷.

Nieuwe evidentie over medicamenteuze therapie

Volgens een systematische review leveren alle geneesmiddelen die onderzocht zijn voor de behandeling van obesitas (steeds in combinatie met aanpassingen in leefstijl) na één jaar significant meer gewichtsverlies op dan placebo^a. Het extra gewichtsverlies in vergelijking met placebo varieert van ca. 3% met orlistat en lorcaserine tot 9% met een hoge dosis fentermine-topiramaat in vertraagde vrijstelling⁸. Lorcaserine en fentermine-topiramaat zijn niet beschikbaar in België. De aanvraag om lorcaserine in Europa op de markt te brengen is teruggetrokken door de firma vanwege een negatieve kosten-batenverhouding^{9, 10}. Het aantal patiënten met klinisch relevant gewichtsverlies (minstens 5% van het oorspronkelijk lichaamsgewicht) varieert van 35% tot 73% met orlistat, van 37% tot 47% met lorcaserine, en van 67% tot 70% met de combinatie fentermine-topiramaat. Alle producten resulteren in een daling van de metabole risicofactoren; de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn niet gedaald. Langetermijnstudies naar gewichtsevolutie en veiligheid zijn nodig.

- a. De systematische review includeerde 15 placebogecontroleerde studies (n=9.561) met orlistat die het gewichtsverlies na één jaar rapporteerden. Het gemiddeld gewichtsverlies bedroeg 3,4 kg (3,1%) met orlistat 120 mg versus placebo en 2,5 kg met orlistat 60 mg. Een gewichtsverlies van minstens 5% werd bereikt door 35 à 73% van de patiënten die orlistat namen (versus 21 à 45% met placebo); een gewichtsverlies van minstens 10% door 14 à 41% van de patiënten (versus 4 à 21% met placebo).

Een meta-analyse van drie studies (n=6.638) met lorcaserine rapporteerde het gewichtsverlies na één jaar, dat gemiddeld 3,2 kg (3,2%) hoger lag met lorcaserine (2x10 mg/d) dan met placebo. Een gewichtsverlies van minstens 5% werd bereikt door 37 à 47% van de patiënten die lorcaserine namen (vs. 16 à 25% met placebo); een gewichtsverlies van minstens 10% door 16 à 23% van de patiënten (vs. 4 à 10% met placebo).

Voor de combinatie fentermine-topiramaat was er informatie over het gewichtsverlies na één jaar in 2 studies (n=3.754). In de eerste studie werd met de hoogste dosis (15/92 mg) gemiddeld 10,9% gewichtsverlies bereikt versus 1,6% met placebo. Een gewichtsverlies van minstens 5% werd bereikt door 67% (vs 17% met placebo); een gewichtsverlies van minstens 10% door 47% (vs. 7% met placebo). In de tweede studie bedroeg het gemiddeld gewichtsverlies 8,1 kg (7,8%) met de aanbevolen dosis (7,5/46 mg) en 10,2 kg (9,8%) met de hoogste dosis versus 1,4 kg (1,2%) met placebo. Een gewichtsverlies van minstens 5% werd bereikt door 62% met de aanbevolen dosis en 70% met de hoge dosis (vs. 21% met placebo); een gewichtsverlies van minstens 10% door respectievelijk 37% en 48% (vs. 7% met placebo).

Chromiumpicolinaat is niet geregistreerd als geneesmiddel maar wordt wel verkocht in Europa als vermageringsmiddel. Een Cochrane Review vond een extra gewichtsdaling van 1,1 kg (95% BI 0,4 tot 1,7) in vergelijking met placebo (6 RCT's,

n=392, duur 12 tot 16 weken). De klinische relevantie van het effect is twijfelachtig en de studies waren van lage kwaliteit¹¹.

Nieuwe evidentie over bariatrische chirurgie

In de *Journal of the American Medical Association* werden de resultaten van een prospectieve cohortstudie gepubliceerd. De studie volgde 2.458 volwassenen met obesitas (BMI mediaan 45,9) op tot drie jaar na een bariatrische ingreep en stelde een aanzienlijk gewichtsverlies vast: na een Roux en Y bypass (n=1.691) was er sprake van mediaan 31,5% gewichtsverlies (95%- BI 24,6 tot 38,4), na een maagband (n=588) bedroeg dit mediaan 15,9% (95%- BI 7,9% tot 23,0%)¹². Deze winst moet wel bekeken worden in de totale context van ongewenste effecten en de noodzaak van nieuwe chirurgische ingrepen¹³. Het aantal overlijdens bedroeg 0,9% na een Roux en Y bypass en 0,8% na een maagband; resp. 0,3% en 17,5% van de patiënten moesten opnieuw een bariatrische ingreep ondergaan¹². Informatie over de incidentie van andere ongewenste effecten zoals nutritionele deficiëntie, 'internal hernia' en 'marginal ulcers' was niet aanwezig¹³.

Een systematische review van gerandomiseerde studies vond meer gewichtsverlies en remissie van diabetes na bariatrische chirurgie (in monotherapie of in combinatie met een andere behandeling) dan na een niet-chirurgische behandeling (dieet, fysieke inspanning, leefstijlinterventie, medicatie) voor obesitas^{a, 14}. Er waren geen overlijdens na chirurgie maar 8% van de personen moest een nieuwe ingreep ondergaan. De maximale opvolgingsduur in de studies bedroeg twee jaar, wat kort is om de gevolgen van chirurgie op termijn in te schatten¹⁵.

- a. De meta-analyse includeerde 11 RCT's (n=796) bij patiënten met obesitas (gem. BMI variërend van 30 tot 52) met een opvolgingsduur van ten minste 6 maanden (vijf enkel bij patiënten met type 2- diabetes). In vier studies kregen de personen die bariatrische chirurgie ondergingen dezelfde niet-chirurgische behandeling als de personen zonder chirurgie.

Personen met bariatrische chirurgie verloren meer gewicht dan personen die een andere behandeling kregen (gemiddeld verschil -25,9 kg; 95%- BI -30,9 tot -21,0). Het aantal personen met remissie van type 2- diabetes lag ook hoger in de eerste groep (RR=22,1; 95%- BI 3,2 tot 154,3). Er traden geen overlijdens of cardiovasculaire events op na chirurgie. Het meest voorkomend ongewenst effect na chirurgie was ijzerdeficiëntie met anemie (15% van de personen die een andere bariatrische ingreep dan een maagband kregen) en nieuwe chirurgie (8%).

Nieuwe evidentie over ongewenste effecten

Er was onrust ontstaan over een mogelijk verband tussen orlistat en ernstig leverlijden, maar in een vorige update van de Transparantiefiche werd reeds gemeld dat een review van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) geen oorzakelijk verband kon aantonen. Dit werd bevestigd in een nieuwe case series studie in de U.K. bij ongeveer 95.000 gebruikers van orlistat^{16, 17}. De incidentie van acuut leverlijden in de eerste 90 dagen gebruik lag niet hoger dan in de 90 dagen voorafgaand aan het gebruik (rate ratio van 1,02; 95%- BI 0,67 tot 1,56).

Orlistat ging volgens een grote cohortstudie in de U.K. (n=194.000) op korte termijn niet gepaard met een verhoogd risico van colorectale kanker zoals gesuggereerd is in eerder onderzoek¹⁸. Het retrospectieve design en de opvolgingsduur van slechts

drie jaar maken dat dergelijk risico op basis van deze gegevens niet volledig kan uitgesloten worden¹⁹.

Referenties

1. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:758-69. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
2. Moloo J. Is Metabolically Healthy Overweight or Obesity a Myth? *NEJM Journal Watch* 2014, January 9. Comment on: Kramer CK et al. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis of the effect of body mass index and metabolic status phenotypes on all-cause mortality and cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2013 Dec 3; 159:758. (<http://annals.org/article.aspx?articleid=1784291>)
3. Hill JO, Wyatt HR. The myth of healthy obesity. *Ann Intern Med* 2013;159:789-90. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00016.
4. Kahan S, Osborn R. ACP Journal Club. Weight loss was greater with Weight Watchers than with a behavioral program plus Weight Watchers. *Ann Intern Med* 2013;159:Jc5. DOI: 10.7326/0003-4819-159-10-201311190-02005.
5. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY, et al. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med* 2013;368:1594-602. DOI: 10.1056/NEJMoa1214530.
6. Johnson RK. Children gain less weight and accumulate less fat when sugar-free, non-caloric beverages are substituted for sugar-sweetened beverages. *Evid Based Med* 2013;18:185-6, Oct. Comment on: de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, et al. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012;367:1397-406., DOI: 10.1136/eb-2012-101137.
7. Bell LM. A Parent-Focused Intervention to Reduce Childhood Obesity *NEJM Journal Watch* 2013, April 3. Comment on: Campbell KJ et al. A parent-focused intervention to reduce infant obesity risk behaviors: A randomized trial. *Pediatrics* 2013 Apr; 131:652. (<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-2576>), DOI: 10.1542/peds.2012-2576.
8. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014;311:74-86. DOI: 10.1001/jama.2013.281361.
9. EMA. Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviiq (lorcaserin). European Medicines Agency 2013, 30 May.
10. Prescrire R. Lorcaserine. Obésité : prise de risque inacceptable. *La Revue Prescrire* 2014.
11. Tian H, Guo X, Wang X, et al. Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010063, Nov 29. DOI: 10.1002/14651858.CD010063.pub2.
12. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA* 2013;310:2416-25. DOI: 10.1001/jama.2013.280928.
13. Ikramuddin S, Livingston EH. New insights on bariatric surgery outcomes. *JAMA* 2013;310:2401-2. DOI: 10.1001/jama.2013.280927.
14. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f5934. DOI: 10.1136/bmj.f5934.
15. Mueller PS. Bariatric Surgery Is Superior to Medical Management for Weight Loss. *NEJM Journal Watch* 2013, November 21. Comment on: Gloy VL et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013 Oct 22; 347:f5934. (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5934>), DOI: 10.1136/bmj.f5934.
16. Douglas IJ, Langham J, Bhaskaran K, et al. Orlistat and the risk of acute liver injury: self controlled case series study in UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ* 2013;346:f1936. DOI: 10.1136/bmj.f1936.

17. Wilding J. Orlistat: should we worry about liver inflammation? BMJ 2013;346:f2777. DOI: 10.1136/bmj.f2777.
18. Hong JL, Meier CR, Sandler RS, et al. Risk of colorectal cancer after initiation of orlistat: matched cohort study. BMJ 2013;347:f5039. DOI: 10.1136/bmj.f5039.
19. Mueller PS. Orlistat Is Not Associated with Excess Colorectal Cancer Risk in the Short Term NEJM Journal Watch 2013, September 26. Comment on: Hong JL, Meier CR, Sandler RS, et al. Risk of colorectal cancer after initiation of orlistat: matched cohort study. BMJ (Clinical research ed) 2013;347:f5039, DOI: 10.1136/bmj.f5039.

Behandeling van obesitas

Zoekdatum tot 1 april 2013

Nieuwe gegevens over epidemiologie

Een meta-analyse kon geen verband aantonen tussen niet-morbide obesitas en mortaliteit. Enkel morbide obesitas ($\text{BMI} \geq 35$) was geassocieerd met een hoger risico van mortaliteit^a. Overgewicht en lichte obesitas leiden wellicht tot meer morbiditeit, terwijl de meta-analyse enkel uitspraak doet over het risico van mortaliteit².

- a. De meta-analyse includeerde 97 studies (2,88 miljoen deelnemers en meer dan 270.000 overlijdens). Deelnemers werden ingedeeld in de volgende categorieën op basis van hun BMI: normaal gewicht (18,5 tot <25), overgewicht (25 tot <30), graad 1 obesitas (30 tot <35), graad 2 obesitas (35 tot <40), graad 3 obesitas (≥ 40). Personen met graad 1 obesitas hadden geen significant verhoogd mortaliteitsrisico volgens de studies die corrigeerden voor de invloed van leeftijd, geslacht en roken ($\text{OR}=0,97$; 95% BI 0,90 tot 1,04). Overgewicht ging gepaard met een significant lager risico van mortaliteit ($\text{HR}=0,94$; 95% BI 0,90 tot 0,97). Alleen personen met graad 2 of graad 3 obesitas hadden een significant hoger risico van overlijden ($\text{OR}=1,34$; 1,21 tot 1,47)¹.

Nieuwe gegevens over de niet-medicamenteuze aanpak

Een meta-analyse van de Cochrane Collaboration kon geen effect aantonen van **groene thee** op het gewicht van personen met overgewicht of obesitas na twaalf weken^a

Een overzichtsartikel in Drug and Therapeutics Bulletin over het effect van een **extreem energiebeperkend dieet** (very low calory diet, <800 kcal per dag) vond een meta-analyse van 6 RCT's (duur dieet tussen 8 en 24 weken, opvolging max. 2 jaar). De voordelen van het extreem energiebeperkend dieet ten opzichte van een gewoon caloriearm dieet (1.000-1.800 kcal/d) zijn slechts van korte duur: aanvankelijk wordt een groter gewichtsverlies bereikt maar het verschil wordt niet behouden na 2 jaar. Na de meta-analyse zijn nog vier kleine RCT's verschenen waarbij het extreem energiebeperkend dieet vergeleken werd met een andere interventie. De resultaten waren wisselend: zo werd meer gewichtsverlies bekomen dan na fysieke oefeningen of een eiwitrijk/koolhydraatarm dieet, maar niet in vergelijking met een gewoon caloriearm dieet of een maagband. Na twee jaar was het resultaat met het extreem energiebeperkend dieet slechter dan met de maagband (5,5% vs. 21,6% gewichtsverlies)⁴.

In een prospectieve cohortstudie bij meer dan 43.000 Zweedse vrouwen (leeftijd 30-49 jaar) gingen een hogere inname van **eiwitten** en een lagere inname van **koolhydraten** (gemeten met een zelfbeoordelingsvragenlijst) gepaard met een

hoger risico van cardiovasculaire aandoeningen in de periode van opvolging (gemiddeld 15,7 jaar). Het risico is echter beperkt (8 à 9 bijkomende cardiovasculaire gebeurtenissen per 10.000 patiëntjaren bij een koolhydraatarm/eiwitrijk dieet) en hoewel er gecorrigeerd werd voor een aantal belangrijke variabelen (roken, BMI, opleiding, enz...), kan de invloed van andere versturende factoren niet uitgesloten worden^{5,6}.

In een RCT bij 363 volwassenen met overgewicht of obesitas werd een uniforme aanpak om te vermageren (wekelijkse sessies in de eerste zes maanden, tweewekelijkse sessies tussen 6 en 12 maand, maandelijkse sessies tussen 12 en 18 maand) vergeleken met een **stapsgewijze aanpak** (frequentie en aard van begeleiding om de 3 maanden aangepast op basis van het behaalde resultaat). In beide groepen voltooide 72% van de personen het volledige programma. Met de uniforme aanpak werd na 18 maanden gemiddeld 1,3 kg meer gewichtsverlies vastgesteld dan met de stapsgewijze aanpak, maar het verschil was niet statistisch significant en de stapsgewijze aanpak kostte minder⁷.

Een meta-analyse van de Cochrane Collaboration vond dat **online vermageringsprogramma's** bij personen met overgewicht of obesitas resulteren in meer gewichtsverlies dan een minimale interventie of geen interventie, maar dat ze wat minder effectief zijn dan een persoonlijke interventie^b.

In een RCT bij 70 patiënten met overgewicht of obesitas werd na een jaar bijna 4 kg extra gewichtsverlies bekomen door een gangbaar groepsprogramma te combineren met een **persoonlijke opvolging** a.d.h.v. telefonische coaching en registratie van gewicht, eetgewoonten en fysieke inspanningen in een digitale agenda (*personal digital assistant*)⁹.

- a. De Cochrane-review vond 15 RCT's over gewichtsverlies en 3 RCT's over behoud van gewichtsverlies. Vanwege de heterogeniteit van de beschikbare studies werden de Japanse en niet-Japanse studies afzonderlijk geanalyseerd. Uit de meta-analyse van 14 RCT's uitgevoerd buiten Japan (n=532) bleek na 12 tot 13 weken 0,04 kg (95% BI -0,5 tot 0,4) meer gewichtsverlies met groene thee dan in de controlegroep. In de twee studies (n=184) over het behoud van gewichtsverlies varieerde het verschil met de controlegroep tussen 0,6 en -1,6 kg³.
- b. Studies met een interventieduur van minder dan 4 weken of meer dan 20% uitval werden uitgesloten. Het extra gewichtsverlies met de online interventie in vergelijking met de minimale interventie of controlegroep bedroeg 2,5 kg (95%-BI 1,6 tot 3,4) na drie maanden (5 studies, n=430) en 1,5 kg (95% BI 0,9 tot 2,1 kg) na zes maanden (2 studies, n=511). In vergelijking met een persoonlijke interventie werd echter 2,1 kg (95%-BI 0,8 tot 3,4 kg, 1 studie, n=319) minder gewichtsverlies bereikt. In de studies over gewichtsbehoud waren personen uit de online groep wat minder bijgekomen na zes maanden (-0,7 kg, 95%-BI -1,2 tot -0,2 kg, 2 studies, n=897) en na 12 maanden (-0,8 kg, 95%-BI -1,4 tot -0,2 kg, 3 studies, n=1.004) dan personen die de minimale of geen interventie kregen. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden met een minimale persoonlijke interventie (max. 1x maand contact) na zes maanden (0,5 kg; 95%-BI -0,5 tot 1,6, 2 studies, n=897) en na 12 maanden (1,6 kg, 95% BI -0,1 tot 3,2 kg, 3 studies, n=955). In de studie die het effect op gewichtsbehoud van een online interventie vergeleek met een intensieve persoonlijke interventie (tweewekelijks contact) werd wel een beter resultaat bereikt met de persoonlijke interventie (verschil 2,2 kg, 95%-BI 0,3 tot 4,1 kg, 1 studie, n=62). Op de totale

studieduur van 12 maanden (vermageringsprogramma + onderhoudsprogramma) verloren de deelnemers van de uitgebreide persoonlijke interventie in deze studie 4,7kg meer gewicht (95%-BI 1,7 tot 7,7 kg) dan de deelnemers aan de online interventie⁸.

Nieuwe gegevens over de medicamenteuze aanpak

Zonisamide, een anti-epilepticum, werd in een placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studie onderzocht bij patiënten met obesitas. Na een jaar werd een statistisch significant maar bescheiden winst gevonden voor zonisamide 400 mg/d (extra gewichtsverlies van 3,3 kg in vergelijking met placebo; 32% van de patiënten met ten minste 5% gewichtsverlies). Vaak optredende ongewenste effecten waren hoofdpijn (19%), nausea en braken (13%), angst (9%) en verstoord geheugen (11%)^{10,11}.

In tegenstelling tot de Amerikaanse FDA, heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) commercialisering van de combinatie **fentermine + topiramaat** geweigerd vanwege bezorgdheid over ongewenste cardiovasculaire, cognitieve en psychiatrische effecten op lange termijn¹².

Nieuwe gegevens over bariatrische chirurgie

Bij zwaarlijvige patiënten met type 2-diabetes wordt na 1 tot 2 jaar meer gewichtsverlies en remissie van hun diabetes bereikt na een combinatie van bariatrische chirurgie met antidiabetica dan met enkel antidiabetica. Er waren geen overlijdens, maar wel complicaties als gevolg van de ingreep. Eén patiënt die een *gastric bypass* gekregen had, moest opnieuw geopereerd worden na een intestinale obstructie^a. Meer onderzoek is nodig om te weten of de winst behouden blijft en wat het risico is op langere termijn¹⁵.

In een prospectieve cohortstudie vertoonden 418 zwaar obese patiënten (gemiddelde BMI van 47) die een Roux-en-Y *gastric bypass* ondergingen na 6 jaar betere resultaten op het vlak van gewichtsverlies en remissie van diabetes, in vergelijking met een gematchte controlegroep (n= 417) die bariatrische chirurgie wenste maar niet kreeg, en in vergelijking met een gematchte controlegroep (n=321) uit de algemene bevolking. Er was sprake van 12 overlijdens in de groep die bariatrische chirurgie kreeg vs. 14 in de eerste controlegroep en 3 in de tweede controlegroep. De incidentie van suïcide lag hoger in de groep die bariatrische chirurgie onderging (4 vs. 0, p=0,02) en er was geen winst op het vlak van mentaal functioneren¹⁶.

In een retrospectieve cohortstudie traden in de opvolgingsperiode (gemiddeld 2,2 jaar, wat heel kort is) niet vaker fracturen op bij obese patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan hadden dan in een gematchte controlegroep¹⁷.

In de Transparantiefiche werd vermeld dat prospectieve gegevens over de impact van bariatrische chirurgie op de mortaliteit ontbreken. Een meta-analyse van niet-gerandomiseerde studies bij patiënten met morbide obesitas vond 2,5 tot 10 jaar na bariatrische chirurgie een lager risico van algemene en cardiovasculaire mortaliteit^b. Deze bevindingen dienen te worden bevestigd in gerandomiseerd onderzoek, waarbij de patiënten een vergelijkbaar risicoprofiel hebben op het vlak van (cardiovasculaire) mortaliteit.

- a. De eerste RCT randomiseerde 150 patiënten met obesitas (BMI tussen 27 en 43) en "uncontrolled" diabetes type 2 (gem. leeftijd 49 jaar, 66% vrouwen, gem. BMI 36, gem. HbA1c 9,2) over intensieve medicamenteuze therapie of de combinatie intensieve medicamenteuze therapie + bariatrische chirurgie (Roux-en-Y gastric bypass of 'sleeve gastrectomy'). Het primaire eindpunt, een HbA1c van 6% of minder na 1 jaar, werd bereikt door 12% van de patiënten in de medicatiegroep versus 42% bij 'gastric bypass' ($p=0,002$) en 37% bij 'sleeve gastrectomy' ($p=0,008$). Geen van de patiënten die in remissie waren na een gastric bypass namen antidiabetica; in de 'sleeve gastrectomy' had 28% nog bijkomende antidiabetica nodig. Gewichtsverlies was een secundair eindpunt in deze studie: met de gastric bypass werd gemiddeld 27,5% gewichtsverlies bekomen, met 'sleeve gastrectomy' 24,7% en met medicatie 5,2% ($p<0,001$ voor beide vergelijkingen en er was meer effect op het gewicht met de gastric bypass dan met de 'sleeve gastrectomy' ($p=0,02$). Ernstige ongewenste effecten waarvoor hospitalisering noodzakelijk was, traden op bij 9% van de medicatiegroep, 22% van de gastric bypass groep en 8% van de 'sleeve gastrectomy groep' (geen statistische test)¹³.
De tweede RCT randomiseerde 60 patiënten met obesitas (BMI ≥ 35) en diabetes (HbA1c $\geq 7\%$) over gangbare medicamenteuze therapie of bariatrische chirurgie (gastric bypass of 'biliopancreatic diversion' type Scoparino). Het primaire eindpunt was het aantal patiënten in remissie na 2 jaar (gedefinieerd als nuchtere bloedsuikerspiegel $<5,6$ mmol per liter en HbA1c $<6,5\%$ in afwezigheid van medicamenteuze therapie) en werd bij geen enkele patiënt uit de medicatiegroep bereikt versus bij 75% met gastric bypass en 95% met 'biliopancreatic diversion' ($p<0,001$). Late complicaties (9 tot 18 maanden na de chirurgische ingreep) traden op bij 6 patiënten die 'biliopancreatic diversion' ondergingen (1 incisionele hernia, 2 ijzergebreksanemie, 2 hypoalbuminemie, 1 osteopenie en 1 osteoporose) en bij 3 patiënten die een 'gastric bypass' kregen (1 intestinale occlusie, 2 ijzergebreksanemie)¹⁴.
- b. De meta-analyse includeerde 8 niet-gerandomiseerde studies met in totaal 44.022 patiënten (14.052 bariatrische chirurgie vs. 29.970 controle). De odds' ratio bedroeg 0,70 (95%-BI 0,59 tot 0,84; 8 studies) voor totale mortaliteit, 0,55 (95%-BI 0,49 tot 0,63; 4 studies) voor niet-cardiovasculaire mortaliteit, en 0,58 (95%-BI 0,46 tot 0,73; 4 studies) voor cardiovasculaire mortaliteit¹⁸⁻¹⁹.

Nieuwe gegevens over kinderen en adolescenten met obesitas

In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden adolescenten met overgewicht of obesitas via een interventie van een jaar gestimuleerd om suikerhoudende dranken te vervangen door niet-suikerhoudende dranken. In de interventiegroep werd een grotere daling van het gewicht (1,9 kg) en de BMI (0,6) bereikt dan in de controlegroep. Een jaar na het beëindigen van de interventie was het verschil met de controlegroep verdwenen^a.

Regelmatige huisbezoeken (8 bezoeken van 1 à 2 uur door een getrainde wijkverpleegkundige) waarbij aan 667 jonge moeders van een achtergestelde regio

in Sydney, Australië, educatie gegeven werd rond voeding en beweging, hadden een positief effect op de BMI van het kind op tweejarige leeftijd (verschil 0,29; 95%-BI -0,55 tot -0,02). Het aantal kinderen met overgewicht of obesitas op twee jaar bedroeg 11,2% in de interventiegroep versus 14,1% in de controlegroep (verschil 2,9%; 95%-BI -3,0 tot 8,3%; niet significant). Toepassing van dergelijke interventie op grote schaal vraagt wel een aanzienlijke investering en het is niet geweten of hiermee het risico van obesitas op lange termijn vermindert^{21,22}.

- a. De RCT includeerde 224 adolescenten met een BMI $\geq$ 85^{ste} percentiel, die dagelijks ten minste 1 suikerhoudende drank of puur fruitsap dronken. In de interventiegroep werden gedurende een jaar niet-calorische dranken aan huis geleverd en werden boodschappen om het gebruik van suikerhoudende dranken te vermijden bezorgd via mail, persoonlijke contacten en motivationele telefoongesprekken. Andere dieetmaatregelen of fysieke activiteiten kwamen niet aan bod. Er was nauwelijks uitval in de studie (97% follow-up na 1 jaar, 93% na 2 jaar). Aan het einde van de interventieperiode waren de BMI en het gewicht sterker gedaald in de interventiegroep dan in de controlegroep (verschil -0,57 voor de BMI en -1,9 kg voor gewicht, $p < 0,05$). Een jaar later was de winst echter verdwenen (verschil in BMI tussen de groepen -0,3, $p = 0,46$). Uit een subgroepanalyse volgens etnische achtergrond bleek dat de grootste winst te vinden was bij de 'Hispanics'²⁰.

Nieuwe gegevens over ongewenste effecten

Hoewel in een review van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) geen oorzakelijk verband kan aangetoond worden tussen **orlistat** en ernstig leverlijden, dient de inname veiligheidshalve stopgezet te worden van zodra een patiënt symptomen van leverlijden vertoont²³.

Referenties

1. Schwenk TL. Only substantial obesity is associated with all-cause mortality. J Watch General Medicine January 17, 2013. Comment on: Flegal KM et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2013;309:71-82
2. Heymsfield SB, Cefalu WT. Does body mass index adequately convey a patient's mortality risk? JAMA 2013;309:87-8
3. Jurgens TM, Whelan AM, Killian L, et al. Green tea for weight loss and weight maintenance in overweight or obese adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art NO: CD008650. DOI:10.1002/14651858.CD008650.pub2
4. Anonymous. Very low calorie diets. Drug Ther Bull 2012;50:54-7
5. Anonymous. Atkins-style diets linked to raised CVD risk. Drug Ther Bull 2012;50:100
6. Foody JM. The search for the perfect diet continues. J Watch Cardiology July 11, 2012. Comment on: Lagiou P et al. Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: prospective cohort study. BMJ 2012;344:e4026

7. Jakici JM, Tate DF, Lang W., et al. Effect of a stepped-care intervention approach on weight loss in adults. *JAMA* 2012;307:2617-26
8. Wieland LS, Falzon L, Sciamanna CN, Trudeau KJ, Brodney Folse S, Schwartz JE, Davidson KW. Interactive computer-based interventions for weight loss or weight maintenance in overweight or obese people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD007675. DOI: 10.1002/14651858.CD007675.pub2
9. Spring B, Duncan JM, Janke A, et al. Integrating technology into standard weight loss treatment. *JAMA* 2013;173:105-11
10. Anonymous. Zonisamide for obesity? *Drug Ther Bull* 2012;50:136
11. Schwenk TL. Zonisamide can augment weight loss. *Journal Watch General Medicine* October 25, 2012. Comment on: Gadde KM et al. Zonisamide for weight reduction in obese adults: A 1-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012;172:1557-64
12. EMA. Refusal of the marketing authorisation for Qsiva (phentermine/topiramate). 21 Feb 2013, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500134085.pdf
13. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76
14. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85
15. Zimmet P, Alberti GMM. Surgery or medical therapy for obese patients with type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2012;366:1635-6
16. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA* 2012;308:1122-31
17. Mueller PS. Fracture risk after bariatric surgery. *Journal Watch General Medicine* August 28, 2012. Comment on: Lalmohamed A et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: Population based, retrospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e5085
18. Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg* 2011;253:484-7
19. Pontiroli AE. Cardiovascular events after bariatric surgery. *JAMA* 2012;307:1577-8
20. Ebbeling CB, Faeldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med* 2012;367:1407-16
21. Rudolf M. Prevention of obesity through home visiting up to the age of 2 years. *BMJ* 2012;344:e3931 doi: 10.1136/bmj.e3931
22. Wen LM, Baur LA, Simpson JM, et al. Effectiveness of home based early intervention on children's BMI at age 2: randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e3732 doi: 10.1136/bmj.e3732
23. Anonymous. Benefits of orlistat outweigh possible liver risks. *Drug Ther Bull* 2012;50:39

Behandeling van obesitas

Zoekdatum tot 1 april 2012

Is er nieuwe evidentie over het natuurlijk verloop?

Een meta-analyse van 58 cohortstudies vindt een vergelijkbare voorspellende waarde van BMI, middelomtrek, en 'waist to hip' ratio voor het risico van **cardiovasculaire aandoeningen**. Dit spreekt eerdere studies tegen waaruit bleek dat de BMI een minder goede voorspeller van cardiovasculaire aandoeningen was dan de middelomtrek of de 'waist to hip' ratio. De gevonden associatie tussen BMI, middelomtrek en 'waist to hip' ratio enerzijds en cardiovasculaire aandoeningen anderzijds, is voor een groot deel te verklaren door andere factoren, met name hoge bloeddruk, diabetes, en hoge totale en HDL cholesterol. Een bloedonderzoek blijft nodig wanneer men het cardiovasculair risico wil voorspellen^a.

- a. De data waren afkomstig uit 58 cohort studies (n=221.934) die hoofdzakelijk uitgevoerd waren in de Verenigde Staten en Europa. De hazard ratio voor cardiovasculaire aandoeningen bedroeg na correctie voor leeftijd, geslacht en roken 1,23 (95% BI 1,17 tot 1,29) voor de BMI, 1,27 (95% BI 1,20 tot 1,33) voor de middelomtrek en 1,25 (95% BI 1,19 tot 1,31) voor de 'waist to hip' ratio. Na correctie voor systolische bloeddruk, diabetes en totale en HDL cholesterol bedroegen de hazard ratio's respectievelijk 1,07 (95% BI 1,03 tot 1,11), 1,10 (95% BI 1,05 tot 1,14), en 1,12 (95% BI 1,08 tot 1,15)^{1,2}.

Is er nieuwe evidentie over niet-medicamenteuze behandeling bij kinderen en adolescenten?

Niet-medicamenteuze therapie bij kinderen en adolescenten met overgewicht en obesitas

Nieuwe RCT's over het effect van een niet-medicamenteuze aanpak bij kinderen met overgewicht op de BMI tonen tegenstrijdige resultaten.

- In 1 RCT bij 475 kleuters met overgewicht kon geen effect aangetoond worden van een eerstelijnsinterventie op de BMI na 1 jaar^{3,4}.
- In 1 RCT bij 165 kinderen van lagere-schoollleeftijd werd na twee jaar meer gewichtsverlies bekomen met een dieetinterventie gericht op de ouders dan met een interventie waarbij de kinderen aangezet werden tot fysieke activiteit (na correctie voor leeftijd 1,7 kg gewichtsverlies bij de interventie gericht op de ouders vs. 0,4 kg gewichtstoename bij de interventie gericht op de kinderen)⁵. In tegenstelling tot de verwachting leidde de combinatie van dieet en activiteit niet tot een beter resultaat dan enkel dieet. Er was wel veel uitval in deze studie, zodat de resultaten moeilijk te interpreteren zijn⁶. De klinische relevantie van het gevonden gewichtsverlies is onduidelijk⁷.
- Een RCT bij 209 kinderen tussen 8 en 16 jaar van diverse etnische achtergrond met obesitas, vond een significante winst in de BMI na een gezinsinterventie van een jaar in vergelijking met de controlegroep (verschil in BMI -2,8; 95% BI -4,0 tot -1,6)⁸. Er was wel veel uitval in deze studie⁹.

Preventieprogramma's

Volgens een update van de Cochrane-review kunnen preventieve interventies de BMI verminderen met 0,15, wat overeenkomt met een gewichtsverlies van 0,4 tot 1,6%. Als het effect over meerdere jaren kan behouden worden, kan dit volgens de auteurs een klinisch relevante verandering betekenen op populatieniveau. De beste resultaten worden bekomen in de leeftijdsgroep van 6 tot 12 jaar^a. De gegevens laten niet toe definitieve conclusies te trekken over de beste aanpak. Experts zijn het erover eens dat meerdere maatregelen nodig zullen zijn die zich niet enkel richten op het individu, maar ook op de familie, school, gemeenschap, industrie en beleid¹¹.

- a. De meeste studies waren uitgevoerd bij kinderen tussen 6 en 12 jaar en in een schoolomgeving. De interventies richtten zich op de eetgewoonten, fysieke activiteit, of beide. In de meta-analyse konden 37 studies met in totaal 27.946 kinderen geïnccludeerd worden. Aan het einde van de interventieperiode (meestal < 1 jaar, maximum 4 jaar) werd een significante vermindering in de BMI gevonden (SMD=-0,15; 95% BI -0,21 tot -0,09). Een subgroepanalyse volgens leeftijd gaf de volgende cijfers: leeftijd 0-5 jaar (8 studies, n=1.815) SMD=-0,26 (95% BI -0,53 tot 0); leeftijd 6-12 jaar (31 studies, n=18.983) SMD= -0,15 (95% BI -0,23 tot -0,08); leeftijd 13-18 jaar (10 studies, n= 7.148) SMD= -0,09 (95% BI -0,20 tot 0,3). Er was grote heterogeniteit. In de studies die informatie gaven over ongewenste effecten, werden er geen nadelen van de interventie vastgesteld¹⁰.

Twee recentere RCT's kunnen geen significante verbetering aantonen van een preventieve leefstijlinterventie op de BMI, maar wel op andere uitkomsten^b.

- a. In 1 RCT werd het effect onderzocht van een multidimensionale leefstijlinterventie in 40 kleuterklassen met overwegend migranten. De interventie richtte zich op de hele klas, niet uitsluitend op de kinderen met overgewicht. Na een jaar werd significante verbetering vastgesteld in de fysieke conditie van de kinderen, maar niet in de BMI¹².

In 1 RCT werd het effect onderzocht van een dansprogramma in combinatie met een verminderd tv- en computergebruik bij 261 meisjes uit kansarme gezinnen. Na twee jaar werd geen significante verbetering in de BMI bereikt, maar wel voor de uitkomsten cholesterol en symptomen van depressie¹¹.

Is er nieuwe evidentie over niet-medicamenteuze behandeling bij volwassenen?

Dieetinterventies

Een meta-analyse stelt vast dat een mediterraan dieet vergeleken met een vetarm dieet leidt tot significant meer gewichtsverlies en een grotere bloeddrukdaling, maar de winst is beperkt^a. Personen met overgewicht en een cardiovasculair risico die het mediterraan dieet gevolgd hebben, zijn na twee jaar ca. 2 kg meer afgevallen dan personen die het vetarm dieet gevolgd hebben.

Een Cochrane-review concludeert dat interventies waarbij het vet in het dagelijkse dieet aangepast (meer onverzadigde vetten) of verminderd wordt (<30% van de totale energie-inname), het risico op cardiovasculaire events doen afnemen bij patiënten met overgewicht en cardiovasculaire risicofactoren. Het risico van (cardiovasculaire) mortaliteit wordt niet significant beïnvloed^b.

In RCT's in de eerste lijn wordt na een jaar meer gewichtsverlies bekomen na deelname aan een commercieel dieetprogramma (Weight Watchers) dan na dieetadvies door de huisarts^{15,16}. Er is wel veel uitval in deze studies (30 à 40%)¹⁶.

Leefstijlinterventies

Een systematische review van studies in de eerste lijn concludeert dat een gedragsinterventie bij volwassenen met obesitas na 12 tot 18 maanden 3 kg extra gewichtsverlies geeft in vergelijking met een controlegroep. Het effect neemt toe naarmate meer sessies gevolgd worden^c. Toepassing van deze vaak intensieve interventies in de eerste lijn ligt niet voor de hand. De huisarts heeft wel de mogelijkheid om patiënten te verwijzen¹⁷.

Een interventie door een leefstijlcoach geeft na twee jaar een beter resultaat op het vlak van gewichtsverlies dan gangbare zorg door de huisarts¹⁸⁻²⁰. Een studie die de patiënten drie jaar opvolgde, vond een beter resultaat na één jaar (geen gewichtstoename bij 80% van de patiënten van de interventiegroep vs. bij 64% in de controlegroep) maar niet meer na drie jaar (geen gewichtstoename bij 60% van de patiënten in beide groepen)²¹. Dit kan te wijten zijn aan een terugval in het aantal opvolgingssessies na het eerste jaar.

Volgens een systematische review van RCT's lijken interventies via internet ongeveer even werkzaam als face-to-face interventies in het bekomen en behouden van gewichtsverlies, maar is meer onderzoek nodig om dit te bevestigen^d. Ook in een recentere RCT bleek counseling via face-to-face contact niet werkzamer dan counseling op afstand (telefoon en internet)^{24,25}. Counseling op afstand heeft als mogelijke voordelen dat er meer mensen mee bereikt worden, dat het meer flexibiliteit biedt en dat het goedkoper is²⁶. Een beperking van internetinterventies is dat ze enkel bruikbaar zijn bij patiënten die vertrouwd zijn met een computer.

Volgens een RCT bij 107 ouderen resulteert de combinatie van dieet en een intensief oefenprogramma na een jaar in een betere fysieke conditie dan beide afzonderlijk. Enkel met het dieet wordt een significant gewichtsverlies bekomen (8,5 tot 9,6 kg extra in vergelijking met de controlegroep)²⁷. De interventie vroeg wel veel inzet van de deelnemers (drie keer per week 90 minuten fysieke training).

- a. De meta-analyse includeerde 6 RCT's met in totaal 2.650 patiënten en een opvolgingsduur van ten minste 6 maanden. Na twee jaar bedroeg het gemiddeld verschil in het voordeel van het mediterrane dieet 2,24 kg (95% BI 0,63 tot 3,85) voor de uitkomst gewicht, 0,56 (95% BI 0,11 tot 1,01) voor de BMI, 1,7 mm Hg (95% BI 0,05 tot 3,35) voor de systolische bloeddruk, en 1,47 (95% BI 0,81 tot 2,14) voor de diastolische bloeddruk¹³.
 - b. De review includeerde 48 RCT's bij volwassenen met of zonder cardiovasculaire aandoeningen met in totaal 60 vergelijkingen tussen het dieet (minder of andere vetten) en een controlegroep. De duur van het dieet bedroeg minstens 6 maanden en de opvolgingsduur van de studies varieerde van 6 maanden tot 11 jaar. Het percentage cardiovasculaire events bedroeg 6,6% in de interventiegroep versus 7,7% in de controlegroep (RRR=14%; 95% BI 4 tot 23). De mortaliteit in het algemeen (5,8 vs. 5,9%) en cardiovasculaire mortaliteit in het bijzonder (1,9 vs. 2,0%) waren niet significant verschillend. Subgroepanalyses volgens type dieet (vetarm of andere vetsamenstelling) konden geen verschil tussen de interventie- en controlegroep aantonen¹⁴.
 - c. 38 RCT's met in totaal 13.495 deelnemers onderzochten het effect van gedragsinterventies. De gemiddelde BMI van de deelnemers bij de start varieerde tussen 25 en 39 en de gemiddelde leeftijd van 34 tot 70 jaar. De gegevens van 21 studies (n=7.343) konden gecombineerd worden in een meta-analyse: de gedragsinterventie gaf na 12 tot 18 maanden 3,0 kg extra gewichtsverlies (95% BI -4,0 tot -2,0) en de middelomtrek verminderde gemiddeld met 2,7 cm extra (95% BI -4,1 tot -1,4) ten opzichte van de controlegroep.
- De studies waren van goede kwaliteit maar heterogeen. Langdurige gedragsinterventies (24 tot 54 maanden) vonden een blijvend gewichtsverlies (2 tot 4 kg) in vergelijking met de controlegroep. Patiënten die 12 tot 26 sessies volgden, verloren 4 tot 7 kg (6% van het uitgangsgewicht) in vergelijking met 1,5 tot 4 kg (2,8% van het uitgangsgewicht) bij het volgen van minder dan 12 sessies. Na correctie voor het aantal sessies werd geen verband

gevonden tussen de mate van gewichtsverlies en andere factoren, zoals fysieke activiteit, het betrekken van de partner, of verdere ondersteuning na de actieve interventiefase¹⁷.

- d. De systematische review includeerde 18 RCT's (13 over gewichtsverlies en 5 over behoud van gewichtsverlies) over interventies via internet bij volwassenen met overgewicht of obesitas. De studies die de internetinterventie vergeleken met een face-to-face interventie vonden meestal geen verschil in effect tussen beide. De heterogeniteit van de studies op het vlak van onderzoeksopzet laat echter geen definitieve conclusies toe^{22,23}.

Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze behandeling?

De associatie fentermine + topiramaat (in lage en hoge dosis) leidt volgens een grote placebo-gecontroleerde studie in de Verenigde Staten bij volwassenen met overgewicht of obesitas en obesitas-gerelateerde comorbiditeit, maar zonder cardiovasculaire risicofactoren, tot een grotere gewichtsreductie dan placebo (CONQUER studie). Patiënten uit de hoge dosis groep verloren gemiddeld 10,2 kg, patiënten uit de lage dosis groep 8,1 kg, en patiënten uit de placebogroep 1,4 kg (intention-to-treat analyse)^a. Met de hoge dosis werd de behandeling vaker stopgezet vanwege ongewenste effecten (19% vs. 12% met de lage dosis en 9% met placebo). De ervaring met andere geneesmiddelen om te vermageren leert dat voorzichtigheid geboden is, tot er meer gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid³⁰. In België is aflevering van fentermine, onder vorm van zowel magistrale bereiding als specialiteit, verboden.

- a. De 2.487 patiënten (gemiddelde leeftijd 51 jaar) hadden een BMI tussen 27 en 45 kg/m² en obesitas-gerelateerde comorbiditeit (ten minste twee van de volgende aandoeningen: hypertensie < 160/100 mmHg, hypertriglyceridemie, type 2 diabetes behandeld met metformine of niet-medicamenteus, middelomtrek >88cm bij vrouwen en >102 cm bij mannen) bij aanvang van de studie. Patiënten met recidiverende majeure depressie, hypertensie, of andere cardiovasculaire risicofactoren werden geëxcludeerd. De lage dosis bestond uit fentermine 7,5 mg + topiramaat 46 mg/d, de hoge dosis uit fentermine 15 mg + topiramaat 42 mg/d. De dosis werd getriteerd over 4 weken en verder toegediend voor een jaar. Alle patiënten kregen counseling i.v.m. dieet en leefstijladvies. Primaire uitkomsten waren gemiddeld gewichtsverlies en het percentage patiënten met een gewichtsverlies van tenminste 5%. De totale studie-uitval bedroeg 38% (43% in de placebogroep, 31% met de lage dosis en 36% met de hoge dosis). Volgens de intention-to-treat analyse verloor 62% van de patiënten ten minste 5% gewicht bij de therapie met de lage dosis, versus 70% met de hoge dosis, en 21% met placebo. De combinatie fentermine+topiramaat gaf significant vaker aanleiding tot stopzetting vanwege monddroogte, paresthesieën, smaakstoornis, irritatie, depressie en nefrolithiasis. Andere ongewenste effecten die vaker optraden, waren obstipatie, slapeloosheid, duizeligheid en aandachtsstoornissen^{28,29}.

Referenties

1. Huxley RR, Jacobs DR. Size still matters...but not in the way we once thought. *Lancet* 2011;377:1051-2.
2. The Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011;377:1085-95.
3. Stein MT. Managing obesity in primary care: the challenge continues. *Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine* May 25, 2011. Comment on: Taveras EM et al. Randomized controlled trial to improve primary care to prevent and manage childhood obesity: The High Five for Kids study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:714-22.
4. Taveras EM, Gortmaker SL, Hohman KH, et al. Randomized controlled trial to improve primary care to prevent and manage childhood obesity: The High Five for Kids study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165:714-22.
5. Collins CE, Okely AD, Morgan PJ, et al. Parent diet modification, child activity, or both in obese children: an RCT. *Pediatrics* 2011;127:619-27.
6. Magarey A. Six-month interventions – parent-centred dietary modification alone or in combination with child-centred physical activity may reduce child BMI at 2 years. *Evid Based Med* 2012;17:11-2. Comment on: Collins CE, Okely AD, Morgan PJ, et al. Parent diet modification, child activity, or both in obese children: an RCT. *Pediatrics* 2011;127:619-27.
7. Bauchner H. An encouraging intervention for obese children. *J Watch Pediatrics and Adolescent Medicine* April 27, 2011. Commentary on: Collins CE et al. Parent diet modification, child activity, or both in obese children: an RCT. *Pediatrics* 2011;127:619-27.
8. Savoie M, Nowicka P, Shaw M, et al. Long-term results of an obesity program in an ethnically diverse pediatric population. *Pediatrics* 2011;127:402-10.
9. Hollar D. Sustained reduction in body mass index and other cardiovascular risk markers a year after a 12-month intensive family-based lifestyle intervention for obese children, but follow-up of participants low. *Evid Based Med* 2011;16:185-6. Comment on: Savoie M, Nowicka P, Shaw M, et al. Long-term results of an obesity program in an ethnically diverse pediatric population. *Pediatrics* 2011;127:402-10.
10. Waters E, de Silva-Sanigorski A, Hall BJ, Brown T, Campbell KJ, Gao Y, Armstrong R, Prosser L, Summerbell CD. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD001871. DOI:10.1002/14651858.CD001871.pub3.
11. Nanney MS. A programme of culturally tailored dance plus an intervention to reduce screen media use does not reduce BMI over 2 years compared with health education in preadolescent low-income African American girls but does reduce depressive symptoms and lipid levels. *Evid Based Ment Health* 2011;16:84-5.

Comment on: Robinson TN, Matheson DM, Kraemer HC, et al. A randomized controlled trial of culturally tailored dance and reducing screen time to prevent weight gain in low-income African American girls: Stanford GEMS. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:995-1004.

12. Puder JJ, Marques-Vidal P, Schindler C, et al. Effect of multidimensional lifestyle intervention on fitness and adiposity in predominantly migrant preschool children (Ballabeina): cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d6195.

13. Havranek EP. Review: A mediterranean diet reduces cardiovascular risk factors in overweight patients compared with a low-fat diet. *ACP J Club* 2011;155:3. Comment on: Nordmann AJ, et al. Meta-analysis comparing mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med* 2011;124:841-51.

14. Kahan S, Freedhoff Y. Review: Interventions to reduce or modify dietary fat reduce cardiovascular events. *ACP J Club* 2012;156:4-5. Comment on: Hooper J, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD002137.

15. Jolly K, et al. Comparison of range of commercial or primary care led weight reduction programmes with minimal intervention control for weight loss in obesity: Lighten Up randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d6500.

16. Jebb SA, Ahern AL, Olson AD, et al. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1485-92.

17. LeBlanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, et al. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the US Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:434-47.

18. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med* 2011;365:1969-79.

19. Kanaya AM. Enhanced brief lifestyle counseling for obesity was better than usual care for weight loss at 2 years. *ACP Journal Club* 2012;156:11. Comment on: Wadden TA, et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med* 2011;365:1969-79.

20. Ross R, Lam M, Blair SN, et al. Trial of prevention and reduction of obesity through active living in clinical settings. *Arch Intern Med* 2012;172:414-24.

21. ter Bogt NCW, Bemelmans WJE, Beltman FW, et al. Preventing weight gain by lifestyle intervention in a general practice setting. Three-year results of a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2011;171:306-13.

22. Simpson SA, Shaw C, McNamara R. What is the most effective way to maintain weight loss in adults? *BMJ* 2011;343:d8042 doi: 10.1136/bmj.d8042.

23. Neve M, Morgan PJ, Jones PR, Collins CE. Effectiveness of web-based interventions in achieving weight loss and weight loss maintenance in overweight and obese adults: a systematic review with meta-analysis. *Obes Rev* 2010;11:306-21.
24. Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med* 2011;365:1959-68.
25. Kanaya AM. In-person or remote behavioral interventions for obesity were better than a self-directed approach. *ACP J Club* 2012;156:10-11. Comment on: Appel LJ, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med* 2011;365:1959-68.
26. Yanovski SZ. Obesity treatment in primary care – Are we there yet? *N Engl J Med* 2011;365:2030-1.
27. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011;364:13:1218-29.
28. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-52.
29. Powell AG, Apovian CM, Aronne LJ. The combination of phentermine and topiramate is an effective adjunct to diet and lifestyle modification for weight loss and measures of comorbidity in overweight or obese adults with additional metabolic risk factors. *Evid Based Med* 2012;17:14-5. Comment on: Gadde KM et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-52.
30. Soloway B. Phentermine plus topiramate for weight loss? *J Watch General Medicine* April 26, 2011. Comment on: Gadde KM et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-52.

Update obesitas

Zoekdatum tot 1 april 2011

Is er nieuwe evidentie over niet-medicamenteuze behandeling?

Dieet

In een gerandomiseerde studie bij personen die een caloriearm dieet gevolgd hebben, leverde een proteïnerijk dieet bescheiden winst op in vergelijking met een proteïnearm dieet. Ook gaf een "lage glykemische index" dieet betere resultaten dan een "hoge glykemische index" dieet. Het verschil van 2 kg na 26 weken is echter bescheiden^{a, 1}. Opvolgonderzoek zal moeten uitwijzen of een proteïnerijk/lage glykemische index dieet ook op langere termijn gewichtstoename kan voorkomen² en of het cardiovasculaire winst geeft.

In een andere gerandomiseerde studie leverden zowel een koolhydraatarm als een vetarm dieet, beide in combinatie met een gedragsmatige aanpak, een gewichtsverlies van 7% op na 2 jaar. Het koolhydraatarm dieet had een beter effect op de HDL dan het vetarm dieet, maar ging ook gepaard met meer ongewenste effecten en het vaker stopzetten van de behandeling^{b,3}.

Grootschalig prospectief onderzoek suggereert dat een koolhydraatarm dieet rijk aan groenten gepaard gaat met minder mortaliteit dan een koolhydraatarm dieet met een hoog gehalte aan dierlijke producten⁴. Op basis van epidemiologisch onderzoek alleen kan men echter geen causale verbanden leggen tussen type dieet en mortaliteit⁵.

Volgens een kleine RCT bij personen van middelbare leeftijd met overgewicht die een caloriearm dieet volgen gedurende 12 weken, kan het drinken van een halve liter water voor elke maaltijd een extra gewichtsafname van 2 kg opleveren⁶.

Fysieke inspanning

Volgens een prospectieve cohortstudie bij 3.554 mannen en vrouwen in de algemene bevolking, kan regelmatige fysieke inspanning op jongvolwassen leeftijd (18 tot 30 jaar) de gewichtstoename op middelbare leeftijd gunstig beïnvloeden. Op een termijn van twintig jaar kwamen de mannen die regelmatige fysieke inspanning leverden, gemiddeld 2,6 kg minder bij dan de mannen zonder regelmatige fysieke inspanning; bij de vrouwen was het verschil gemiddeld 6,1 kg⁷.

Gecombineerde aanpak

Een 'health technology assessment' onderzocht het effect van een gecombineerde aanpak van dieet, fysieke inspanningen, en/of gedragstherapie bij personen met overgewicht of obesitas. ^{c,8}. De gecombineerde aanpak gaf over het algemeen een beter resultaat dan monotherapie of gewone zorg, maar het verschil was klein.

Een RCT verschenen na deze systematische review vond na twee jaar opvolging meer gewichtsverlies met een gecombineerde aanpak dan met gangbare zorg bij personen met overgewicht^{d,9,10}. De winst was beperkt (gemiddelde daling met 7,4 kg bij face to face opvolging vs. 6,4kg bij telefonische opvolging vs. 2 kg in de controlegroep). Er werd een betere levenskwaliteit vastgesteld in de

interventiegroepen dan in de controlegroep na 1 jaar, maar niet na 2 jaar. Sterktes van deze studie zijn de zeer lage uitval (8%) en de termijn van opvolging (2 jaar)⁹. Ook bij personen met ernstige obesitas kan een combinatie van dieet en fysieke activiteit een bescheiden winst van enkele kilo's opleveren in vergelijking met dieet alleen^{e,11}.

- a. 773 deelnemers die ten minste 8% van hun gewicht verloren hadden met een caloriearm dieet, werden gerandomiseerd over vijf groepen: een proteïnearm/lage glykemische index dieet, een proteïnearm/hoge glykemische index dieet, een proteïnerijk/ lage glykemische index dieet, een proteïnerijk/hoge glykemische index dieet en een controlegroep². De studieuitval na 26 weken bedroeg 29% en was lager bij het proteïnerijk en het lage glykemische index dieet (resp. 26,4% en 25,6%) dan bij het proteïnearm/hoge glykemische index dieet (37,4%, $p < 0,01$). Volgens een intention-to-treat analyse was de gewichtstoename beperkter (gemiddeld 0,93 kg) in de groepen die het proteïnerijk dieet volgden dan in de groepen die een proteïnearm dieet volgden ($p = 0,003$); de toename lag 0,95 kg lager in de groepen die een lage glykemische index dieet volgden dan in de groep met een hoge glykemische index dieet ($p = 0,003$). Er waren geen verschillen op het vlak van ongewenste effecten.
- b. 307 deelnemers met een gemiddelde BMI van 36 (leeftijd gem. 45,5 jaar) werden at random verdeeld over een koolhydraatarm dieet (koolhydraten 20 g/d gedurende 3 maanden, gevolgd door een wekelijkse toename van 5g/d tot het gewenste gewicht bereikt werd) of een vetarm dieet (1200 tot 1800 kcal/d, $\leq 30\%$ vetten), beide in combinatie met een gedragsmatige aanpak³. Na 3 maanden lag het gewichtsverlies hoger bij het koolhydraatarm dieet (9,5 kg vs. 8,4 kg bij het vetarm dieet, $p = 0,019$), maar niet na 6, 12 of 24 maanden. De uitval na 2 jaar (ontbrekende gegevens of stopzetten behandeling) bedroeg 42% bij het koolhydraatarm dieet en 32% bij het vetarm dieet.
- c. In het 'Health Technology Assessment'-rapport van Loveman et al. werden 12 RCT's geïnccludeerd bij in totaal 4.099 personen met een BMI > 25 ; de opvolgingsduur bedroeg tussen 18 en 54 maanden⁸. Vanwege de grote heterogeniteit van de bestudeerde interventies werd geen meta-analyse uitgevoerd. Vijf RCT's vergeleken een gecombineerde aanpak met een niet-actieve vergelijkingsgroep (niet nader omschreven gangbare zorg, afwezigheid van instructies om af te vallen, of beperkt advies), waarvan er drie een statistisch significant beter resultaat met de combinatie rapporteerden. Twee RCT's vergeleken gecombineerde strategieën en vonden geen verschil volgens samenstelling van het dieet. Vier RCT's vergeleken gecombineerde strategieën waarbij de fysieke component varieerde, met tegenstrijdige resultaten. Eén RCT varieerde het interval van de te bereiken doelstellingen (dagelijks te bereiken vs. wekelijks te bereiken doelen) maar vermeldde geen statistische test.
- d. 442 vrouwen met een BMI vanaf 25 (gemiddelde leeftijd 44 jaar) werden at random verdeeld over een gecombineerde aanpak d.m.v. individuele bezoeken, een gecombineerde aanpak d.m.v. telefonische opvolging en een controlegroep^{9,10}. De aanpak bestond uit een caloriearm dieet aan de hand van kant-en-klaar maaltijden, 5 dagen per week fysieke activiteit van minstens 30 minuten, en counseling. De controlegroep zag een diëtist bij de aanvang van de studie en na 6 maanden, gevolgd door maandelijkse contacten via email of telefoon. Het gemiddeld gewichtsverlies na 2 jaar bedroeg 7,4 kg in de groep met face-to-face contact (95% BI 6,1 tot 8,7 kg), 6,2 kg in de groep met telefonisch contact (95% BI 4,9 tot 7,6 kg) en 2 kg in de controlegroep (95% BI 0,6 tot 3,3 kg, $p < 0,001$ t.o.v. de interventiegroepen). Op dat ogenblik had 62% van de face-to-face groep, 56% van de telefonische groep en 29% van de controlegroep het oorspronkelijke gewichtsverlies van 5% nog steeds behouden. Na twee jaar werd geen statistisch significant effect gevonden op het vlak van fitheid, cholesterolwaarde, fysieke of mentale levenskwaliteit, of depressie.
- e. In een RCT met 130 ernstig obese volwassenen bestond de intensieve interventie uit een dieet in combinatie met matige fysieke inspanning op regelmatige basis (min. 1 uur per dag en dit vijf dagen per week) gedurende 1 jaar¹¹. In de controlegroep werd de fysieke activiteit pas na zes maanden opgestart. Het gemiddeld gewichtsverlies na 6 maanden bedroeg 10,9 kg in de interventiegroep vs. 8,2 kg in de controlegroep ($p = 0,02$). Na 12 maanden was het gewichtsverlies in beide groepen vergelijkbaar (12,1 kg in de interventiegroep en 9,9 kg in de controlegroep, $p = 0,25$).

Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze behandeling?

De combinatie van naltrexon en bupropion is in een placebo-gecontroleerde studie van 56 weken bij 1.742 obese patiënten werkzaam gebleken op het vlak van gewichtsverlies: het gemiddeld gewichtsverlies bedroeg 6,1% met de combinatie naltrexon 32mg+bupropion, 5% met de combinatie naltrexon 16mg+bupropion en 1,3% met placebo¹². De helft van de patiënten viel echter uit de studie, voornamelijk in de eerste 16 weken van behandeling. De Amerikaanse Food and Drug Administration wacht verder onderzoek af m.b.t. het cardiovasculair risico bij langdurig gebruik in grotere patiëntengroepen, om te beslissen over registratie¹³.

Lorcaserine, een selectieve serotonine 2C receptoragonist, gaf in placebo-gecontroleerd onderzoek bij 1.595 patiënten met overgewicht een statistisch significant maar bescheiden gewichtsverlies (5,8 kg met lorcaserine vs. 2,2 kg met placebo na 1 jaar). De helft van de patiënten zette de inname stop^{14,15}. Lorcaserine is nog in geen enkel land geregistreerd.

Is er nieuwe evidentie over behandeling van obesitas bij kinderen en adolescenten?

De kwaliteit van het onderzoek omtrent gewichtscontrole bij kinderen en adolescenten is de laatste jaren sterk verbeterd¹⁶. Een systematische review van gecontroleerd onderzoek vindt een gunstig effect van niet-medicamenteuze programma's op de BMI op korte termijn (6 tot 12 maanden na de start van de interventie)^{a,17}. De winst in BMI varieert tussen 0,3 en 3,3 kg/m³. Het grootste effect wordt gezien bij matig tot erg intensieve programma's die zowel dieetadvies als fysieke activiteit en gedragsmatige technieken bevatten. In de eerste lijn geven ook combinatieprogramma's van beperkte intensiteit (tussen 4 en 8 uren contact) gunstige resultaten op korte termijn.

Studies die focussen op een welbepaalde aanpak (gebruik van een pedometer of limiteren van tv- en computer) vinden tegenstrijdige resultaten.

In een later verschenen gerandomiseerde studie bij 4.603 Amerikaanse kinderen van het zesde leerjaar met een hoog risico van obesitas, werd het effect nagegaan van een drie jaar durend schoolprogramma. Het programma bestond uit de volgende thema's, die gespreid over de drie jaren aan bod kwamen: voeding, fysieke activiteit, gedrag (o.a. zelfmonitoring en de invloed van peers). Na drie jaar was er geen verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep voor de primaire uitkomst "overgewicht of obesitas", maar wel voor de uitkomst obesitas^{b,18,19}. Wat het effect is van dergelijke schoolprogramma's op langere termijn is niet geweten¹⁸, evenmin is duidelijk of ze ook buiten de VS uitvoerbaar zijn²⁰.

- a. De systematische review includeerde 11 gecontroleerde klinische studies over het effect van niet-medicamenteuze interventies op korte termijn bij 1.099 kinderen en adolescenten met overgewicht¹⁷. De drie studies waarbij het programma varieerde in intensiteit van matig tot sterk (contactduur tussen 36 en 98 uur) hadden het meeste effect: het verschil in BMI bedroeg 1,9 tot 3,3 kg/m³ na 12 maanden in vergelijking met de controlegroep, met een gepoolde effect size van 1,01 (95% BI 0,78 tot 1,24), m.a.w. een groot effect. Deze intensieve programma's bevatten telkens de drie componenten van dieet, fysieke activiteit en gedragstechnieken.

- Drie studies onderzochten een korte interventie door een arts (tussen 4 en 8 uur), eveneens bestaande uit een combinatie van dieetadvies, advies omtrent fysieke activiteit en gedragstechnieken. Een gepoolde analyse vond 3 tot 6 maanden na de interventie een significant, matig effect op de BMI (effect size= 0,39; 95% BI 0,11 tot 0,66).

De studies die de focus legden op een bepaalde strategie onderzochten een niet-intensief programma en vonden tegenstrijdige resultaten. Het gebruik van een pedometer had geen effect. Het limiteren van computer- en tv-gebruik kon de BMI van kleuters op korte termijn wel gunstig beïnvloeden.

Een overzichtsartikel in de Lancet vermeldde een systematische review van gecontroleerde studies van hoge kwaliteit, die het effect van preventieve schoolprogramma's onderzochten²⁰. In de interventiegroep lag het risico om overgewicht of obesitas te ontwikkelen lager dan in de controlegroep. Een beter resultaat werd behaald naarmate het programma langer duurde^{a,21}.

- a. De systematische review includeerde 19 gecontroleerde klinische studies van goede methodologische kwaliteit. Het risico van overgewicht of obesitas lag lager in de interventiegroep dan in de controlegroep (OR= 0,74; 95% BI 0,60 tot 0,92). Wanneer de interventie langer dan een jaar duurde, lag het risico om obesitas te ontwikkelen (ten opzichte van de controlegroep) nog lager dan bij kortdurende interventies (OR= 0,81 (95% BI 0,68 tot 0,92) bij een interventieduur tussen 1 en 2 jaar, OR=0,59 (95% BI 0,37 tot 0,94) bij een interventie die langer dan 2 jaar duurde).
- b. De kinderen waren afkomstig uit 42 scholen en de gemiddelde leeftijd bij aanvang was 11,3 jaar^{18,19}. Bij 59% van de kinderen werd de toestemming bekomen om deel te nemen aan het programma. Voor de primaire uitkomst "overgewicht of obesitas" werd een daling in de prevalentie van 4,5% vastgesteld in de interventiegroep vs. 4,1% in de controlegroep (p=0,92, niet significant). Voor de prevalentie van de uitkomst obesitas was het verschil randsignificant (-5,5% vs. -3,8%, OR= 0,81; 95% BI 0,66 tot 1, p=0,05).

Is er nieuwe evidentie over bariatrische chirurgie?

Er bestaan geen gerandomiseerde studies over bariatrische chirurgie bij kinderen en adolescenten²⁰. Een systematische review van observationele studies (leeftijd tussen 9 en 21 jaar, BMI tussen 26 en 95) met een opvolgingsduur van tenminste één jaar, vond een aanzienlijke daling in de BMI (95% BI van 17,8 tot 22,3 voor 'gastric bypass'; van 10,6 tot 13,7 voor 'gastric banding'), maar er traden ook frequent complicaties op, waarvan sommige potentieel levensbedreigend waren in het geval van 'gastric bypass' (shock, longembolie, postoperatieve bloedingen en gastro-intestinale obstructie). Langetermijnstudies zijn nodig om na te gaan of de verminderde morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van bariatrische chirurgie opwegen tegen de risico's van ernstige complicaties en levenslange nutritionele tekorten²⁰.

Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten?

Sinds het in de handel brengen van orlistat zonder voorschrift werden een aantal waarschuwingen in verband met ongewenste effecten gepubliceerd door het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Patiënten die behandeld worden met levothyroxine of met een anti-epilepticum, dienen hun arts te raadplegen vooraleer ze orlistat nemen. Hetzelfde geldt voor gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (ciclosporine, orale anticonceptiva,...) of vetoplosbare vitamines waarvan orlistat de resorptie kan verminderen²².

Referenties

1. Meinert Larsen T, Dalskov SM, van Baak M, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med* 2010;363:2102-13.
2. Ludwig DS, Ebbeling CB. Weight-loss maintenance – mind over matter? *N Engl J Med* 2010;363:2159-61.
3. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:147-57.
4. Fung TT et al. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med* 2010;153:289-98.
5. Moloo J. Low-carbohydrate diets – plants- vs. animal-based – and mortality. *Jwatch* October 12, 2010. Comment on: Fung TT et al. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med* 2010;153:289-98.
6. EvidenceUpdates 2010. Comment on: Dennis EA, Dengo AL, Comber DL. Water consumption increases weight loss during a hypocaloric diet intervention in middle-aged and older adults. *Obesity* 2010;18:300-7.
7. Hankinson AL, Daviglus ML, Bouchard C, et al. Maintaining a high physical activity level over 20 years and weight gain. *JAMA* 2010;304:2603-10.
8. Loveman E, Frampton GK, Shepherd J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2011;Vol 15: No 2. DOI:10.3310/hta15020

9. Rock CL, Flatt SW, Sherwood NE, et al. Effect of a free prepared meal and incentivized weight loss program on weight loss and weight loss maintenance in obese and overweight women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1803-11.
10. Schwenk TL. More work on weight loss. *Journal Watch* 2010, October 19. Comment on: Rock CL, Flatt SW, Sherwood NE, et al. Effect of a free prepared meal and incentivized weight loss program on weight loss and weight loss maintenance in obese and overweight women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1803-11.
11. Goodpaster BH, DeLany JP, Otto AD, et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults. A randomized trial. *JAMA* 2010;304:1795-1802.
12. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605.
13. Radia H. US FDA rejects combination product naltrexone with bupropion for obesity. *NeLM* 02/02/2011.
14. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-56.
15. Brett AS. A new, but not yet approved, weight loss drug. *Journal Watch* July 29, 2010. Commentary on: Smith SR et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-56.
16. Chevalier P. Zijn interventies voor gewichtscontrole bij kinderen effectief? *Minerva* 2010;9:9-10. Comment on: Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB, et al. Effectiveness of weight management interventions in children: a targeted systematic review for the USPSTF. *Pediatrics* 2010;125:e396-e418.
16. Chevalier P. Efficacité des interventions pour le contrôle du poids chez l'enfant. *Minerva* 2010;9:116-7. Comment on: Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB, et al. Effectiveness of weight management interventions in children: a targeted systematic review for the USPSTF. *Pediatrics* 2010;125:e396-e418.
17. Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB, et al. Effectiveness of weight management interventions in children: a targeted systematic review for the USPSTF. *Pediatrics* 2010;125:e396-e418.
18. Bauchner H. A school-based intervention to reduce risk for obesity and diabetes. *Jwatch* July 14, 2010. Commentary on: The HEALTHY study group. A school-based intervention for diabetes risk reduction. *N Engl J Med* 2010;363:445-453. Doi:10.1056/NEJMoa1001933.
19. The HEALTHY study group. A school-based intervention for diabetes risk reduction. *N Engl J Med* 2010;363:445-453. Doi:10.1056/NEJMoa1001933.
20. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. *Lancet* 2010;375:1737-48.
21. Gonzalez-Suarez C, Worley A, Grimmer-Somers K, Dones V. School-based interventions on childhood obesity. A meta-analysis. *Am J Prev Med* 2009;37:418-27.
22. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Geneesmiddelenbewaking: ongewenste effecten van orlistat. *Folia Farmacotherapeutica* 2010;37:90.

Behandeling van obesitas

Juni 2010



Deze Transparantiefiche is grotendeels gebaseerd op een rapport van het Kenniscentrum van 2006 (Behandeling van obesitas. Residentiële zorg voor ernstig obese kinderen in België. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 36A (D/2006/10.273/28)). Alle tekstdelen die gebaseerd zijn op dit rapport worden met referentie "1" aangeduid. Studies die na de totstandkoming van het rapport verschenen en een aantal extra gegevens werden volgens de werkwijze van de Transparantiefiche weergegeven.

Inhoud

Kernboodschappen	
Samenvatting en conclusies.....	3
1. Definitie en epidemiologie	5
2. Natuurlijk verloop – Doelstelling van de behandeling	5
3. Welke zijn de relevante eindpunten en welke schalen worden gebruikt bij de evaluatie van de behandeling ..	6
4. Behandeling van obesitas	6
4.1. Niet-medicamenteuze behandeling.....	6
4.2. Medicamenteuze behandeling.....	9
4.3. Bariatrische chirurgie	14
4.4. Vergelijkende studies tussen behandelingen onderling	15
5. Obesitas bij kinderen en adolescenten	17
5.1. Niet-medicamenteuze therapie bij kinderen en adolescenten met obesitas	17
5.2. Medicamenteuze therapie bij kinderen en adolescenten met obesitas	18
5.3. Bariatrische chirurgie bij kinderen en adolescenten met obesitas	19
6. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van obesitas.....	20
7. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties	21
Referenties.....	23

Kernboodschappen

- Obesitas en de langetermijncomplicaties ervan, vormen een toenemend probleem.
- Diverse diëten blijken slechts een beperkte gewichtsdeling te geven. Het verhogen van de fysieke activiteit is zeer belangrijk voor het behoud van gewichtsverlies.
- In vergelijking met placebo bereikt men met sibutramine en rimonabant bij 10 tot 30% meer patiënten een gewichtsdeling van 10%; met orlistat bij ongeveer 10%. Rechtstreeks vergelijkend onderzoek is schaars. Welke personen zullen reageren, is niet te voorspellen. Het blijft onduidelijk of de gevonden winst op het vlak van gewicht en metabole risicofactoren klinisch relevant is. De patiënten herwinnen hun gewicht na het stoppen van de behandeling.
- Langetermijneffecten (meer dan twee jaar) van zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze interventies zijn niet onderzocht.
- Bariatrische chirurgie geeft meer gewichtsverlies dan geneesmiddelen, maar blijft, gezien de eraan verbonden risico's en de vele onzekerheden, voorlopig best voorbehouden voor patiënten met een BMI boven de 35 en comorbiditeit of patiënten met morbide obesitas.

De Transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op www.bcfi.be

Samenvatting en conclusies

Obesitas is frequent en er wordt verwacht dat het probleem de komende jaren nog sterk zal toenemen. Zwaarlijvige mensen vragen naar middelen om te vermageren, vaak meer omwille van cosmetische redenen en problemen met hun zelfbeeld, dan omwille van gezondheidsredenen. Obesitas en zeker morbide obesitas gaan echter wel degelijk gepaard met heel wat toename van morbiditeit.

De gewichtsreductie die met niet-medicamenteuze of met medicamenteuze behandeling gemiddeld bekomen wordt (5-10%), is meestal teleurstellend voor de betrokkenen. Hoewel tussen de 10 en 30% van de patiënten met medicatie een gewichtsverlies van minimaal 10% kan bereiken, is momenteel niet geweten bij welke patiënten respons te verwachten is. Nog problematischer is het behoud van de bekomen gewichtsreductie.

Een belangrijk probleem van zowel niet-medicamenteuze als medicamenteuze interventies, is het gebrek aan therapietrouw. De hoge uitval in de studies maakt interpretatie van de resultaten moeilijk.

Niet-medicamenteuze interventies

Zowel energiearme als vet- of koolhydraatarme diëten kunnen het gewicht op korte en middellange termijn (tot 12 maanden) doen dalen. Minder dan één op vijf personen behoudt het bekomen gewichtsverlies op langere termijn. Vergelijkende studies tussen dieetinterventies onderling laten niet toe een voorkeur voor één of ander dieet uit te spreken. Met het verhogen van het activiteitsniveau of het toevoegen van gedragstherapie aan het dieet kan het gewichtsverlies toenemen. Het verhogen van het activiteitsniveau begunstigt bovendien het behoud van het gewichtsverlies.

Medicamenteuze interventies

In alle studies wordt de medicatie onderzocht bij personen die reeds een dieet gevolgd hebben, dus overwegend een gemotiveerde groep. Ook tijdens de medicamenteuze behandeling wordt steeds één of andere vorm van dieet gevolgd. Uit de beschikbare studies krijgen we dus geen zicht op het effect van geneesmiddelen bij patiënten die niet te motiveren zijn voor dieet. De studie-uitval is hoog (tot de helft van de patiënten), zowel in de medicatiegroepen als in de placebogroepen.

Het effect van de medicatie op de morbiditeit en mortaliteit van patiënten met obesitas is niet bekend. Hoewel de bekomen verbetering van een aantal metabole parameters hoopgevend is, zijn er geen harde gegevens over vermindering van morbiditeit en mortaliteit bekend.

- Orlistat is het enige in België geregistreerde en gecommercialiseerde geneesmiddel voor de behandeling van obesitas. Orlistat belemmert de resorptie van vetten uit de voeding. Daarom moet de therapie steeds gecombineerd worden met een vetarm dieet. Na twaalf maanden behandeling met orlistat wordt een extra gewichtsverlies van ongeveer 3 kg bereikt ten opzichte van placebo. Een voortgezette behandeling met orlistat verhoogt de kans op behoud van het gewichtsverlies, maar ook hier verdwijnt het effect bij stoppen van de behandeling. Orlistat gaat vooral gepaard met gastro-intestinale ongewenste effecten, zoals vette stoelgang en fecale incontinentie. Om een tekort aan vetoplosbare vitamines te vermijden, beveelt men dagelijkse inname van een vitaminepreparaat aan.
- De eetlustremmer sibutramine geeft na een jaar behandeling een extra gewichtsverlies van ongeveer 4 kg t.o.v. placebo. Een voortgezette behandeling met sibutramine verhoogt de kans op behoud van het gewichtsverlies, maar zodra de behandeling gestopt wordt, verdwijnt het effect. Sibutramine geeft een lichte verhoging van de bloeddruk en de hartfrequentie.
- Rimonabant, een antagonist van de cannabinoïdreceptoren, geeft als toevoeging aan een caloriearm dieet en fysieke inspanning, na 1 jaar ongeveer 5 kg extra gewichtsverlies in vergelijking met placebo. Het gewichtsverlies blijft min of meer behouden wanneer rimonabant nog een jaar verder genomen wordt, maar verdwijnt na het stopzetten van de therapie. Misselijkheid, duizeligheid en diarree, maar ook psychische ongewenste effecten (slapeloosheid, angst en depressie) treden frequent op. Gegevens over de veiligheid op lange termijn ontbreken.
- Vergelijkingen tussen geneesmiddelen onderling worden alleen gevonden voor sibutramine en orlistat: het gewichtsverlies is niet statistisch significant verschillend en er is evenmin winst van combinatietherapie t.o.v. monotherapie.

Chirurgie

Na bariatrische chirurgie wordt een groter gewichtsverlies vastgesteld dan met andere maatregelen, maar er blijven nog veel vragen onbeantwoord omtrent de keuze van de technieken en de gevolgen op morbiditeit en mortaliteit. Bij alle ingrepen zijn een langdurige medische opvolging van de patiënt en een levenslang dieet noodzakelijk.

Kinderen en adolescenten

Ook bij kinderen en adolescenten neemt de prevalentie van overgewicht toe.

De resultaten van niet-medicamenteuze interventies bij kinderen en adolescenten met obesitas zijn teleurstellend. Een grootschalig onderzoek van goede methodologische kwaliteit naar preventie van obesitas geeft wel bemoedigende resultaten. Geen enkel geneesmiddel is in België geregistreerd voor de behandeling van obesitas bij kinderen en adolescenten. Sibutramine en orlistat zijn beperkt onderzocht bij adolescenten. Het effect op het gewichtsverlies is significant, maar er is veel studie-uitval. Langeretermijngegevens over de veiligheid van deze producten bij kinderen en adolescenten ontbreken.

Conclusie

Als conclusie kunnen we stellen dat de huidige aanpak van obesitas geen indrukwekkend gewichtsverlies teweegbrengt, en zeker niet de vaak verhoopte sensationele vermagering. Een gezond dieet en meer lichaamsbeweging blijven de belangrijkste maatregelen. Medicatie heeft een beperkte plaats maar de winst gaat verloren bij stoppen van de behandeling. Bariatrische chirurgie is alleen bij morbide obesitas of bij een BMI>35 met co-morbiditeit zoals diabetes te overwegen.

Preventie van obesitas is het belangrijkste; kinderen aanzetten tot gezonde voeding en voldoende lichaamsbeweging is daarbij essentieel.

1. Definitie en epidemiologie

Obesitas kan worden gedefinieerd als een toestand van overtollige opstapeling van lichaamsvet, rekening houdend met de norm voor de leeftijd en het geslacht. Directe metingen van het totale lichaamsvet zijn moeilijk uit te voeren en niet altijd betrouwbaar. Daarom gebruikt men indirecte methodes, zoals de 'Body Mass Index' (BMI = kg/m^2). *Overgewicht* wordt meestal gedefinieerd als een BMI van 25 tot 30 (in de studies wordt vaak de drempel op 27 gelegd) en men spreekt van *obesitas* bij een BMI boven 30. Vanaf een BMI van 40 spreekt men van *morbide obesitas*^{2,3}. Bij abdominale obesitas is het overtollige lichaamsvet vooral gelokaliseerd in het abdomen. Abdominale obesitas wordt bij vrouwen gedefinieerd als een middelomtrek vanaf 88 cm, bij mannen vanaf 102 cm³.

De toename in de prevalentie van obesitas in de laatste decennia is vooral te verklaren door veranderingen in de levensstijl, met een toename in energie-inname en een afname in fysieke activiteit. Obesitas kan in zeldzame gevallen ook veroorzaakt worden door de inname van medicatie (bv. neuroleptica, hoge doses glucocorticoïden) of neuro-endocriene stoornissen².

Uit de nationale gezondheidsenquête van 2004 blijkt dat 44% van de volwassenen in België overgewicht heeft (BMI ≥ 25); bijna 13% van de volwassenen is obees (BMI ≥ 30) en 0,9% van de volwassenen is morbide obees (BMI ≥ 40). Omdat de BMI in de enquête gebaseerd is op het gewicht en de lengte zoals gerapporteerd door de bevrraagden, is een onderschatting van de werkelijke prevalentie niet uitgesloten¹. In de Belstresstudie worden gelijkaardige cijfers gevonden; 13% vrouwen en 14% mannen in de leeftijdsgroep van 35 tot 59 jaar is obees³. Obesitas komt meer voor met toenemende leeftijd en bij een lagere socio-economische status¹.

2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

Obesitas is een chronisch probleem. Vaak vertonen mensen met overgewicht op latere leeftijd, reeds op jongvolwassen leeftijd een belangrijke gewichtstoename³. Minder dan 10% van de volwassenen met overgewicht of obesitas in de leeftijdscategorie van 40 tot 49 jaar heeft vier jaar later opnieuw een normaal lichaamsgewicht².

Van de personen met overgewicht die ten minste 10% van hun gewicht verloren hebben, kan slechts één op vijf dit gewichtsverlies gedurende ten minste 1 jaar aanhouden. Factoren die samenhangen met blijvend gewichtsverlies zijn een vetarm dieet, frequente opvolging van het gewicht en de voeding, en fysieke inspanning op regelmatige basis⁴.

Obesitas is een risicofactor voor verschillende gezondheidsproblemen, zoals type 2- diabetes, lipidenstoornissen, cardiovasculaire aandoeningen (hypertensie, angina pectoris en coronaire ziekten), slaapapnoe, artrose en sommige vormen van kanker^{2,3}. De WGO heeft een classificatie opgesteld waarin de BMI-waarden gerelateerd worden aan het risico van morbiditeit. De relatie tussen BMI en morbiditeit kan echter beïnvloed worden door factoren zoals voeding, eetlust, metabolisme, etniciteit en fysieke activiteit^{1,2}.

Personen met abdominale obesitas hebben twee tot vierenvol keer meer kans op cardiovasculaire risicofactoren (zoals hypertensie, hoge totale cholesterol en lage HDL-cholesterol) dan personen met een normale middelomtrek³. Abdominale obesitas gaat vaak gepaard met een cluster van risicofactoren voor coronair hartlijden en type 2-diabetes, het zogenaamde metaboolsyndroom. Verschillende definities zijn in gebruik voor het metaboolsyndroom. Over de zin van de notie "metaboolsyndroom" bestaat nog veel controverse. Het is immers niet duidelijk of de combinatie van alle afzonderlijke componenten méér is dan de som der delen, dus of er sprake is van een echt syndroom. Voor de aanpak maakt het in elk geval geen verschil, want die komt overeen met het behandelen van de afzonderlijke risicofactoren¹.

Volgens epidemiologisch onderzoek is de relatie tussen lichaamsgewicht en mortaliteit curvilineair, met de hoogste mortaliteit bij volwassenen met een BMI lager dan 18,5 en bij een BMI hoger dan 35^{2,45,56,58,59}. De doodsoorzaken zijn vooral hart- en vaat-aandoeningen. Er is eveneens sprake van een hoger risico van overlijden bij een hogere 'waist-to-hip' ratio of bij een grotere buikomtrek, ook na correctie voor de BMI. Oversterfte bij een lage BMI is toe te schrijven aan aandoeningen die sterk aan roken gerelateerd zijn⁴⁵.

Een methodologisch probleem van alle epidemiologische studies is de moeilijkheid om te corrigeren voor zogenaamde verstovende variabelen, factoren die gerelateerd zijn aan de te onderzoeken risicofactor en aan de uitkomst. Hierdoor kan een verband dat in werkelijkheid afwezig is, worden gesuggereerd¹.

Een klinisch relevante doelstelling van behandeling bij obesitas is het lichaamsgewicht met 10% verminderen. Deze doelstelling is gebaseerd op internationale consensus en gaat er van uit dat ook matig gewichtsverlies de ernst van de risicofactoren gerelateerd aan obesitas kan doen dalen¹. Of gewichts-daling een invloed heeft op de mortaliteit en morbiditeit, blijft een open vraag. De gegevens van enkele observationele studies ondersteunen de hypothese dat gewichtsvermindering gepaard gaat met verminderde mortaliteit. Dit zou in het bijzonder het geval zijn bij patiënten met comorbiditeit (bv. diabetes), hoewel de onderzoeksresultaten niet eenduidig zijn. Tot op heden is het effect op de mortaliteit nog niet onderzocht in gerandomiseerde klinische studies¹.

3. Welke zijn de relevante eindpunten en welke schalen worden gebruikt bij de evaluatie van de behandeling?

Gewichtsverlies

Omdat de beschikbare technieken die het verlies van lichaamsvet meten niet geschikt zijn voor gebruik in de dagelijkse praktijkvoering, wordt meestal met surrogaatuitkomsten gewerkt, zoals een vermindering in het lichaamsgewicht of in de BMI¹. In de studies over gewichtsvermindering worden uiteenlopende eindpunten gerapporteerd die te maken hebben met lichaamsgewicht, o.a. daling absoluut of in percentage van het oorspronkelijk gewicht, percentage daling van het overtollig lichaamsgewicht, aantal patiënten met ten minste 5% of ten minste 10% gewichtsvermindering, daling van de BMI^{1,2}. Volgens sommige observationele studies zouden de middelomtrek en de 'waist to hip ratio' als surrogaatuitkomsten voor abdominaal vet betere predictoren zijn voor metabole stoornissen en cardiovasculaire aandoeningen dan de BMI¹.

De EMEA en de FDA hanteren verschillende criteria om te beoordelen of een geneesmiddel werkzaam is bij obesitas. De FDA stelt dat het extra gewichtsverlies t.o.v. placebo gemiddeld ten minste 5% moet bedragen, en dat het aantal patiënten dat ten minste 5% gewicht verliest significant hoger moet zijn dan bij placebo. De EMEA stelt dat een gemiddeld gewichtsverlies van ten minste 10% t.o.v. de basismeting en een significant hoger gewichtsverlies dan met placebo nodig zijn⁵.

Behoud van gewichtsverlies

Vaak gerapporteerde eindpunten in studies over behoud van gewichtsverlies (na een eerste periode van gewichtsvermindering) zijn het percentage patiënten dat minstens 80% van het oorspronkelijk gewichtsverlies behoudt, en het percentage patiënten met een volgehouden gewichtsvermindering van minstens 10% gedurende 1 jaar. Deze eindpunten kunnen zowel tijdens een voortgezette behandeling als na het stopzetten ervan bekeken worden. Bij patiënten die onvoldoende gewichtsvermindering bereikt hebben in de eerste fase, kan het vermijden van gewichtstoename een belangrijke doelstelling zijn¹.

Andere uitkomsten

Omdat obesitas vaak gepaard gaat met andere aandoeningen zoals diabetes, hypertensie, dyslipidemie en slaapapnoe, kan nagegaan worden of deze aandoeningen verbeteren met het vermageren. Ook cardiovasculaire morbiditeit kan een belangrijke uitkomst zijn, gezien het een vaak voorkomende complicatie is bij patiënten met obesitas. De levenskwaliteit, die sterk kan verminderd zijn vanwege comorbiditeit, is eveneens relevant. Ten slotte is de mortaliteit een belangrijke uitkomst op langere termijn.

4. Behandeling van obesitas

4.1. Niet-medicamenteuze behandeling

Niet-medicamenteuze behandeling van obesitas kan bestaan uit dieet, het verhogen van fysieke activiteit en psychotherapie.

Een dieet kan gericht zijn op het verminderen van de energie-inname en/of het verminderen van het aandeel van macronutriënten zoals vet en koolhydraten. Uit gerandomiseerd onderzoek blijkt dat een dieet in gelijk welke vorm het gewicht op korte termijn (tot 12 maanden) kan doen dalen. Minder dan een op vijf personen behoudt ook het bekomen gewichtsverlies op langere termijn. Vergelijkende studies tussen dieetinterventies onderling laten niet toe een voorkeur voor één of ander dieet uit te spreken. Met het verhogen van het activiteitsniveau of het toevoegen van gedragstherapie aan het dieet kan het gewichtsverlies toenemen. Het verhogen van het activiteitsniveau heeft ook een positief effect op het behoud van het gewichtsverlies.

Een belangrijk probleem van niet-medicamenteuze interventies is het gebrek aan therapietrouw. De hoge studie-uitval maakt interpretatie van de resultaten moeilijk. Het is niet mogelijk om te zeggen welke interventie voor een bepaalde patiënt de meest geschikte is.

4.1.1. DIEET

Energiebeperkend dieet

Bij een dieet waarin energiebeperking beoogd wordt, varieert de dagelijkse calorie-inname tussen 1200 en 1800 kcal. Uit gerandomiseerd onderzoek blijkt dat energiebeperking over een periode van drie tot twaalf maanden het lichaamsgewicht met gemiddeld 8% kan doen dalen¹. Het behoud van gewichtsverlies op middellange termijn blijkt zeer moeilijk, ongeacht de gebruikte strategie. Bij 18% van de personen die een energiebeperkend dieet volgen, is bij een opvolging na mediaan vijf jaar het oorspronkelijke gewichtsverlies volledig bewaard (of is er sprake van bijkomend gewichtsverlies) of blijft ten minste 9 tot 11 kg van het oorspronkelijke gewichtsverlies behouden¹.

Over het effect van extreme energiebeperking (< 1000 kcal per dag) bestaan vooral observationele studies, met tegenstrijdige resultaten. Dergelijke interventies worden niet in de ambulante zorg toegepast, omdat nauwgezette medische supervisie vereist is. De enige beschikbare gerandomiseerde studie vond geen beter resultaat met het extreme dieet dan met een conventioneel energiebeperkend dieet¹.

Dieetadviezen geven na een jaar 2 BMI-eenheden extra winst vergeleken met "usual care" of een minimale interventie in de vorm van een kort mondeling of schriftelijk advies. Na drie jaar wordt de winst gehalveerd en is de klinische relevantie ervan beperkt^{a,40}.

Programma's die als doel hebben de consumptie van dranken met toegevoegde suikers te verminderen, zijn niet effectief gebleken in het bestrijden van overgewicht⁴⁶. Het is niet duidelijk of het mislukken van dergelijke programma's te maken heeft met het niet opvolgen van de aanbeveling om minder suikerhoudende dranken te gebruiken, dan wel of de verminderde inname van suikerhoudende dranken geen effect heeft op het lichaamsgewicht. Een grootschalig gerandomiseerd onderzoek in 32 Duitse scholen gevestigd in economisch achtergestelde regio's, stelde wel een preventief effect vast van maatregelen om het drinken van water op school te stimuleren. Bij de start van de studie had 24,5% van de kinderen overgewicht; aan het einde van het schooljaar was dit 23,5% in de interventiegroep en 27,8% in de controlegroep (statistisch significant verschil)⁴⁷.

Een brochure met 10 tips voor gewichtsreductie (met o.a. een opsomming van activiteiten met een negatieve energiebalans, aanbevelingen rond eten, en adviezen m.b.t. gewoontevorming) in combinatie met het zich wegen op regelmatige tijdstippen, leidt volgens een gerandomiseerde studie bij 104 volwassenen met overgewicht of obesitas tot een bescheiden gewichtsvermindering na acht weken (verschil van 1,2 tot 2 kg t.o.v. de controlegroep op de wachtlijst). Grotere studies met een langere opvolgingsduur en bij laaggeschoolde en lage inkomensgroepen zijn wenselijk om dit te bevestigen⁵⁰.

- a. Een meta-analyse (N=46 studies, n=11853) vergeleek diverse strategieën m.b.t. dieetadvies. Dieetadvies gebeurde in groep (18 studies), individueel (13 studies), gecombineerd (11 studies) of via internetondersteuning in 3 studies. Twee studies specificeren de methode niet. De frequentie van het advies wordt niet vermeld. De controlegroep kreeg "usual care" of "minimal intervention" (kort mondeling of geschreven advies). Na een jaar is er een extra winst van 1,9 BMI-eenheden (95% BI 1,5-2,3) voor patiënten die dieetadvies krijgen. Na drie jaar halveert het resultaat⁴⁰.

Samenstelling van het dieet

Er bestaan zeer verschillende dieetprogramma's die ervan uit gaan dat de samenstelling van de macronutriënten in het dieet een belangrijke rol speelt in het gewichtsverlies, los van hoeveel de energie-inname bedraagt. Meest bestudeerd zijn de diëten met een laag gehalte aan koolhydraten en de diëten met een laag vetgehalte. Uit gerandomiseerd onderzoek blijkt dat een dieet in gelijk welke vorm het gewicht op korte termijn (tot 12 maanden) kan doen dalen, zonder een duidelijk voordeel van één bepaald dieet. Niet zozeer de aard van het dieet maar wel de mate waarin het volgehouden wordt, lijkt van belang voor het bekomen en behouden van het gewichtsverlies^a.

Een belangrijk probleem in de studies is de hoge uitval; bijna één op twee patiënten. In combinatie met het toepassen van een 'last observation carried forward' (LOCF) analyse bemoeilijkt dergelijke uitval interpretatie van de resultaten: bij de LOCF-analyse gaat men immers uit van de onrealistische veronderstelling dat het gewichtsverlies behouden blijft na de laatst beschikbare registratie. Dit kan aanleiding geven tot vertekende resultaten bij de vergelijking tussen de twee groepen⁷.

Men kan veronderstellen dat geen enkel dieet voor alle personen met overgewicht of obesitas bruikbaar is. Met de huidige stand van onderzoek is echter niet te voorspellen welk dieet meest geschikt is voor welke persoon⁸. De studies geven bovendien geen antwoord op vragen naar de veiligheid en het langetermijneffect van dieetprogramma's.

- a. In een meta-analyse van vijf RCT's (n=447, duur 6 tot 12 maanden, de meeste bij jongere personen met obesitas) werd een koolhydraatarm dieet vergeleken met een vetarm dieet⁶. De meta-analyse maakte geen onderscheid tussen studies naar het effect op het gewichtsverlies tijdens de interventie en studies naar behoud ervan na de interventie. De studie-uitval was na 6 maanden significant hoger bij het vetarme dieet (43%) dan bij het koolhydraatarme dieet (30%). Na 12 maanden was de uitval nog steeds hoger met het vetarme dieet, maar niet meer significant verschillend (46% vs 38%). Het koolhydraatarm dieet gaf volgens een 'last observation carried forward' (LOCF) analyse meer gewichtsverlies na 6 maanden dan het vetarm dieet (gemiddeld verschil 3,3 kg; 95% BI 1,4 tot 5,3 kg). Drie studies hadden een opvolgingsduur van 12 maanden; op dit tijdstip werd geen significant verschil meer vastgesteld in de mate van gewichtsverlies tussen beide diëten (verschil van 1,0 kg; 95% BI -3,5 tot +1,5 kg). Het gewichtsverlies ten opzichte van de basismeting binnen elke dieetgroep werd niet vermeld. Het koolhydraatarm dieet gaf slechtere waarden voor totaal cholesterol en LDL-cholesterol dan het vetarm dieet, maar betere waarden voor HDL-cholesterol en triglyceriden. De glykemie en insulinemie waren niet verschillend. In de Clinical Guidelines van Nieuw Zeeland werden de gegevens uit vergelijkende dieetstudies gepoold in meta-analyses om na te gaan of de samenstelling van het dieet de werkzaamheid beïnvloedde⁵⁸. Geen enkele vergelijking tussen diëten toonde een verschil in gewichtsverlies: vetarm dieet vs. andere (WMD=1,06 kg; 95%

BI -0,73 tot 2,84, n=587, 5 studies); eiwitrijk vs. andere (WMD= -1,93 kg, 95% BI -4,98 tot 1,11, n=400, 4 studies); koolhydraatrijk vs. andere (WMD= -0,19 kg, 95% BI -1,46 tot 1,08, n=335, drie studies); gezonde voeding vs. andere (WMD=-0,52 kg, 95% BI -6 tot 4,95, n=298, 3 studies)

Een meta-analyse van 13 RCTS (n=1222) vergeleek het effect van een koolhydraatarm/eiwitrijk dieet met een vetarm dieet⁶⁷. Het aantal mensen dat het dieet stopte, was hoog (36%) en de meeste uitval vond plaats in de groep die een vetarm dieet volgde. Na zes maanden werd met het koolhydraatarm/eiwitrijk dieet 4 kg meer gewichtsverlies vastgesteld dan met het vetarm/koolhydraatrijk dieet (95% BI 3,49 tot 4,54 kg); na 12 maanden bedroeg het verschil nog 1 kg (95% BI 0,01 tot 2,09 kg). Zowel HDL als LDL cholesterol waren significant hoger bij het koolhydraatarm/eiwitrijk dieet dan bij het vetarm dieet.

De glykemische index (GI) is een rangschikking van voedingsmiddelen volgens de snelheid waarmee de glucose wordt opgenomen in het bloed. Een lage glykemische index (LGI) duidt op een tragere opname dan een hoge glykemische index. De "glycaemic load" (GL) is het product van de glykemische index met het aantal calorieën. Volgens een Cochrane-review van 4 studies met in totaal 163 patiënten met overgewicht of obesitas over een periode van 10-12 weken, bedraagt het gewichtsverlies in de groep met "low glycemic index or load" (LGI) dieet 1,1 kg (95% BI 0,2-2,0) extra ten opzichte van de patiënten in de controlegroep (hoge glykemische index of ander dieet)⁴².

In een studie bij 322 patiënten met overgewicht, type 2 diabetes, of coronaire hartziekte, werden drie dieetregimes vergeleken: een Mediterraan dieet, een koolhydraatarm dieet, en een vetarm dieet (30% van de calorieën afkomstig van vet). Na twee jaar werd een beter resultaat bereikt met de eerste twee dieetregimes (resp. 4,4 kg en 4,7 kg) dan met het vetarm dieet (2,9 kg)⁴⁹.

In een studie bij 811 volwassenen werden vier voedingsregimes vergeleken die verschilden in de hoeveelheid aanbevolen vet en eiwit. De deelnemers kregen dieetadviezen tijdens groepsessies en daarna individueel gedurende twee jaar. Na zes maanden hadden ze gemiddeld 6 kg verloren, wat overeen kwam met 7% van het oorspronkelijk gewicht; na 2 jaar bedroeg het gewichtsverlies nog 3 tot 3,5 kg. De mate van hongergevoel, de tevredenheid over het dieet en de aanwezigheid bij de groepsessies was vergelijkbaar in de vier groepen. De beoogde hoeveelheid eiwitten en koolhydraten bleek in de praktijk moeilijk te behalen. Het gewichtsverlies was groter naarmate de deelnemers de groepsessies vaker bijwoonden^{48,51}.

4.1.2. FYSIEKE INSPANNING

Volgens gerandomiseerd onderzoek geeft een combinatie van dieet en fysieke inspanning meer gewichtsverlies en beter behoud van gewichtsverlies dan dieet alleen^a. Het aantal studies en het aantal onderzochte patiënten in de beschikbare studies is echter beperkt. Verder is niet bekend of het gewichtsverlies behouden blijft op langere termijn (>1 jaar).

- a. Er zijn enkele systematische literatuuroverzichten van RCT's verschenen. Volgens het systematisch overzicht van Curioni et al. bedraagt het aanvankelijke gewichtsverlies 13 kg bij de combinatie dieet + fysieke inspanning vs. 9,9 kg met dieet alleen (p=0.063); het gewichtsverlies behouden na 1 jaar is 6,7 kg vs. 4,5 kg (p=0.058)[†].

In het 'Health Technology Assessment' rapport van Avenell et al. wordt een significante winst gevonden voor de combinatie fysieke inspanning + dieet in vergelijking met dieet na 12 maanden (2 studies, n=269, WMD= -1,95 kg, 95% BI -3,22 tot -0,68), na 18 maanden (2 studies, n=131, WMD= -7,63 kg, 95% BI -10,33 tot -4,92) en na 36 maanden (1 studie, n = 21, WMD= -8,22 kg, 95% BI -15,27 tot -1,16)^{1,9}.

4.1.3. PSYCHOLOGISCHE INTERVENTIES

Persoonlijk contact, internetondersteuning en geschreven advies resulteren na 2,5 jaar in gelijkaardige, beperkte resultaten: een gewichtsverlies van minder dan 5 kg⁴¹.

Met groepsinterventies kan een iets groter gewichtsverlies bekomen worden dan met individuele interventies, maar het absoluut verschil is beperkt (1,4 kg, 95% BI 0,1 tot 2,7 kg). Met programma's die gebruik maken van een financiële beloning en programma's onder leiding van een psycholoog wordt het beste resultaat bereikt^{57,66}.

Het doel van gedragstherapie en cognitieve gedragstherapie is een aanpassing van de gewoonten die bijdragen tot het overgewicht. Wanneer dergelijke therapie toegevoegd wordt aan een dieet, geeft dit volgens gerandomiseerd onderzoek extra gewichtsverlies^a. Over het effect van dergelijke therapieën op de levenskwaliteit zijn geen gegevens beschikbaar. De duur van de studies is, zoals bij de dieetinterventies, maximaal twaalf maanden. Er zijn geen studies die op langere termijn onderzoeken of door psychotherapie het gewichtsverlies behouden blijft¹⁰.

- a. In een review van de Cochrane Collaboration werd het effect van psychologische interventies bij patiënten met overgewicht of obesitas onderzocht¹⁰. Enkel studies met een lage uitval (maximum 15%) werden opgenomen in de analyse, om vertekening te vermijden. Zes studies met in totaal 467 patiënten en een duur van maximaal 12 maanden gingen het effect na van de combinatie gedragstherapie + dieet. Er werd meer gewichtsverlies vastgesteld met de combinatie dan met dieet alleen (WMD= -4,71 kg; 95% BI -4,97 tot -4,45). Over cognitieve gedragstherapie werden twee studies gevonden met 63 patiënten en een duur van maximum 6 maanden. Bij toevoeging van deze therapie aan dieet werd eveneens extra gewichtsverlies vastgesteld (WMD= -4,85 kg; 95% BI -7,31 tot -2,38).

4.2. Medicamenteuze behandeling

- In alle studies wordt de medicatie onderzocht bij personen die reeds een succesvol dieet gevolgd hebben. Dit betekent dat de resultaten niet veralgemeenbaar zijn naar patiënten die niet te motiveren zijn voor dergelijke interventie. Ook tijdens de medicamenteuze behandeling wordt steeds één of andere vorm van dieet voorzien. De studie-uitval is hoog (tot de helft van de patiënten), zowel in de medicatiegroepen als in de placebogroepen, waardoor de resultaten een vertekend beeld geven van het werkelijk effect. Het effect van anti-obesitasmedicatie op de morbiditeit en mortaliteit van patiënten met obesitas is niet gekend.
- Er zijn studies die het aanvankelijke gewichtsverlies onderzoeken bij een behandeling met medicatie en studies die nagaan of dit gewichtsverlies ook behouden blijft bij een voortgezette behandeling of na het stopzetten van de medicatie.
- Orlistat is het enige in België gecommercialiseerde geneesmiddel voor de behandeling van obesitas. Orlistat gaat de resorptie van triglyceriden uit de voeding tegen. De onderzochte dosis bedraagt 3 maal 120 mg per dag en de therapie wordt steeds gecombineerd met een dieet. Na twaalf maanden behandeling met orlistat wordt een extra gewichtsverlies van ongeveer 3 kilogram bereikt ten opzichte van placebo. Voortzetten van de behandeling met orlistat verhoogt de kans op behoud van het gewichtsverlies, met een NNT van 9. Het effect van orlistat verdwijnt wanneer de behandeling stopgezet wordt. Gebruik van orlistat gaat gepaard met gastro-intestinale ongewenste effecten, zoals vette stoelgang en fecale incontinentie. Om een tekort aan vetoplosbare vitamines te vermijden, beveelt men dagelijkse inname van vitaminepreparaten aan.
- De eetlustremmer sibutramine is onderzocht in een dagelijkse dosis tussen 10 en 30 mg. Na een jaar behandeling is er een extra gewichtsverlies van ongeveer vier kilogram t.o.v. placebo. Voortzetten van de behandeling met sibutramine verhoogt de kans op behoud van het gewichtsverlies, met een NNT tussen 4 en 10. Zodra de behandeling stopgezet wordt, verdwijnt het effect. Sibutramine geeft een lichte verhoging van de bloeddruk en de hartfrequentie.
- Rimonabant, een antagonist ter hoogte van de cannabinoïdreceptoren, is onderzocht als toevoeging aan een caloriearm dieet en fysieke inspanning. Een dagelijkse dosis van 20 mg resulteert na 1 jaar in ongeveer 5 kg extra gewichtsverlies in vergelijking met placebo. Behandeling met rimonabant verhoogt de kans op ten minste 10% gewichtsverlies, met een NNT van 5. Het gewichtsverlies blijft min of meer behouden wanneer rimonabant nog een jaar verder genomen wordt, maar het effect verdwijnt na het stopzetten van de therapie. Misselijkheid, duizeligheid en diarree, maar ook psychische ongewenste effecten (slapeloosheid, angst en depressie) treden frequent op bij de dagelijkse dosis van 20 mg.
- Voor alle producten ontbreken gegevens over de veiligheid op lange termijn.

4.2.1. SIBUTRAMINE

De specialiteit op basis van sibutramine werd in België op 25 januari 2010 uit de handel genomen op basis van een aanbeveling van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). Aanleiding waren de voorlopige bevindingen in een grootschalige studie dat bij patiënten met obesitas en een hoog cardiovasculair risico meer cerebrovasculaire accidenten en myocardinfarct optraden met sibutramine dan met placebo. Rekening houdend met het feit dat het bekomen gewichtsverlies met sibutramine gering is en niet behouden wordt na het stopzetten van de behandeling werd door de EMA beslist dat de risico-batenverhouding negatief was⁶⁴.

Werkzaamheid

De eetlustremmer sibutramine is structureel verwant met de amfetamines en remt de heropname van noradrenaline en serotonine.

Sibutramine werd vergeleken met placebo bij personen met obesitas (BMI ≥ 30) of bij personen met overgewicht (BMI ≥ 27) in aanwezigheid van risicofactoren zoals type 2-diabetes^{1,11}. In de studies wordt een dagelijkse dosis tussen 10 en 30 mg onderzocht, terwijl de in de bijsluiter aanbevolen dosis 10 mg is, eventueel te verhogen tot 15 mg¹¹. De studie-uitval ligt hoog, met een gemiddelde van 43%. Dit is een methodologische beperking waarvoor moeilijk kan gecompenseerd worden in de analyse. Zoals in de studies over niet-medicamenteuze interventies, is ook in deze studies de 'last observation carried forward' (LOCF) analyse gebruikt, met het bijhorende risico van vertekening (zie 4.1.1.). Een andere belangrijke restrictie van de beschikbare studies is dat er meestal een inlooperperiode voorzien is, waarin de patiënten een dieet volgen. Alleen de personen die erin slagen het dieetadvies op te volgen of een bepaald gewichtsverlies te bereiken, worden dan gerandomiseerd¹. Dit betekent dat de resultaten niet kunnen veralgemeend worden naar patiënten die geen dieet gevolgd hebben. Alle studies voorzien één of andere vorm van dieetinterventie, waarvan de aard en intensiteit kunnen variëren¹.

De studies verschillen naargelang hun opzet: gewichtsvermindering of gewichtsbehoud (na een eerste fase van vermindering). In de systematische literatuuroverzichten over het effect van sibutramine op gewichtsvermindering varieert de gewichtsvermindering na 12 maanden behandeling tussen 4,12 kg en 4,45 kg in vergelijking met placebo^a. Er wordt geen dosis-effectrelatie vastgesteld¹.

Gezien het gebrek aan studies over het effect van anti-obesitasgeneesmiddelen op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, wordt door de 'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products' (EMA) voorgesteld om in placebo-gecontroleerd onderzoek na te gaan wat het percentage patiënten is met een gewichtsverlies van minstens 10% ten opzichte van de beginwaarde. Men neemt immers aan dat dergelijk gewichtsverlies geassocieerd is met een gunstig effect op bepaalde cardiovasculaire risicofactoren¹¹. Volgens deze definitie hebben volwassenen die gedurende een jaar sibutramine nemen, 12% tot 31% meer kans op therapierespons dan met placebo, met een NNT tussen 3 en 8¹. Een studie bij obese patiënten met diabetes geeft informatie over de levenskwaliteit; ondanks een groter gewichtsverlies met sibutramine dan met placebo, is de verbetering in levenskwaliteit gelijk voor beide groepen¹.

Studies over het behoud van gewichtsverlies bij het voortzetten van de behandeling stellen vast dat 18 maanden na de eerste fase van gewichtsvermindering, meer personen ten minste 80% van het oorspronkelijke gewichtsverlies behouden met sibutramine dan met placebo, met een NNT tussen 4 en 10^b. Alle patiënten volgden een bijkomend dieet met het oog op het behoud van hun gewicht. Het stopzetten van de behandeling met sibutramine gaat gepaard met gewichtstoename^c.

Sibutramine heeft volgens een meta-analyse een effect op HDL-cholesterol en triglyceriden. Voor totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HbA_{1c} en glykemie wordt geen significant verschil met placebo gevonden^d. Om een antwoord te krijgen op de vraag of behandeling met sibutramine de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit kan verminderen, is de zogenaamde SCOUT-studie opgestart bij 9.000 personen met overgewicht en obesitas (einde voorzien in 2008)^{1,12}.

- In het rapport van het Kenniscentrum worden drie systematische literatuuroverzichten vermeld. Volgens een 'Health Technology Assessment' bedraagt het gemiddelde gewichtsverlies met sibutramine t.o.v. placebo in vier studies (n= 991) na 12 maanden 4,12 kg (95% BI 3,26 tot 4,97), in de review van de Cochrane Collaboration (3 studies, n=738) bedraagt het verschil 4,25 kg (95% BI 3,56 tot 4,93) en in een derde literatuuroverzicht (4 studies, n niet vermeld) 4,45 kg (95% BI 3,62 tot 5,29).
- Twee gerandomiseerde studies gingen na bij hoeveel personen het aanvankelijke gewichtsverlies 18 maanden na de eerste fase van gewichtsvermindering behouden bleef¹. Deze studies hadden een verschillend opzet: terwijl men in de eerste studie een initieel succesvolle behandeling met sibutramine voortzette, werd in de tweede studie sibutramine opgestart bij patiënten die gewicht verloren hadden na een caloriearm dieet (zonder medicatie).
In de Storm-studie (n=467) werden alle personen die na een behandeling met sibutramine in combinatie met dieet ten minste 5% van hun gewicht verloren hadden, gerandomiseerd over verdere inname van sibutramine en overschakeling op placebo. De studie-uitval bedroeg 44%. Met sibutramine bleef volgens de LOCF analyse bij 41% van de personen ten minste 80% van het oorspronkelijk gewichtsverlies behouden versus bij 14% met placebo (NNT=4, 95% BI 3 tot 5)¹.
In de tweede studie (n=189) werden de personen met ten minste 10% gewichtsverlies na het volgen van een drie maand durend extreem caloriearm dieet (480 kcal per dag) gerandomiseerd over sibutramine en placebo. De studie-uitval bedroeg 35% met sibutramine en 39% met placebo. Het aantal patiënten dat ten minste 80% van het oorspronkelijke gewichtsverlies behield na 18 maanden, bedroeg 30% met sibutramine versus 20% met placebo volgens de LOCF analyse (NNT=10)^{1,13}.
- Een studie die het gewicht bleef opvolgen na een behandeling met sibutramine gedurende 12 maanden (resultierend in een gemiddeld gewichtsverlies van 5,2 kg) stelde na het stopzetten van de behandeling een gewichtstoename van gemiddeld 4,3 kg vast. De Storm-studie (zie b) vond dat van de patiënten die overschakelden op placebo na 6 maanden behandeling met sibutramine, minder dan de helft ten minste 5% gewichtsverlies behield na 18 maanden¹.
- In de meta-analyse van Avenell et al. worden de studies over gewichtsvermindering en de studies over gewichtsbehoud samengevoegd. Het effect na 12 maanden behandeling met sibutramine op de onderzochte metabole eindpunten is als volgt:

	Aantal studies / patiënten	WMD* (95% BI)
Totaal cholesterol (mmol/l)	4 / 1007	-0,03 (-0,17 tot 0,12)
LDL cholesterol (mmol/l)	4 / 690	-0,11 (-0,23 tot 0,01)
HDL cholesterol (mmol/l)	3 / 683	0,11 (0,07 tot 0,15)
Triglyceriden (mmol/l)	5 / 1166	-0,17 (-0,27 tot -0,07)
HbA _{1c} (%)	1 / 342	-0,07 (-0,25 tot 0,11)
Glykemie (mmol/l)	4 / 1007	-0,04 (-0,22 tot 0,14)

* WMD= gewogen gemiddeld verschil: bij de berekening van dit verschil wordt een wegingsfactor toegekend afhankelijk van de kwaliteit van de studies.

Ongewenste effecten

In de studies met sibutramine zijn de meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten obstipatie, monddroogte, slapeloosheid, hoofdpijn, duizeligheid, paresthesieën, nervositas¹¹. In een aantal studies werd een toename van de bloeddruk en de hartfrequentie waargenomen^a. De wetenschappelijke bijsluiter vermeldt omwille daarvan dat personen met obesitas niet langer dan één jaar behandeld mogen worden met sibutramine^{1,11}. In Frankrijk, Italië, Zweden, Duitsland, Groot-Brittannië en de VS zijn meldingen gemaakt van ongewenste effecten, waarvan de belangrijkste cardiovasculaire aandoeningen waren zoals angina pectoris, tachycardie, verhoogde bloeddruk, en psychiatrische aandoeningen zoals angststoornissen^{14,15}. Er werden 19 overlijdens ten gevolge van een hartinfarct gemeld door de FDA, waarvan 10 bij personen jonger dan 50 jaar¹⁶. In Australië werd vooral melding gemaakt van neurologische ongewenste effecten, gevolgd door gastro-intestinale stoornissen. De cardiale ongewenste effecten waren soms ernstig. Ook vasculaire en respiratoire ongewenste effecten werden gemeld¹⁷. Vanwege de bezorgdheid over de mogelijke cardiotoxische effecten werden de gegevens over sibutramine opnieuw geanalyseerd door de EMEA¹². De conclusie uit deze analyse was dat sibutramine toch een gunstige baten-risicoverhouding had. Sibutramine wordt in ieder geval niet aanbevolen bij patiënten met niet-gecontroleerde hypertensie, cardiovasculair lijden of tachycardie¹².

Gezien de structurele verwantschap met de amfetamines, is de vraag of sibutramine amfetamine-achtige ongewenste effecten zoals afhankelijkheid veroorzaakt: er is uit de weinige studies hieromtrent geen aanwijzing dat dit het geval zou zijn¹¹.

Voor een overzicht van alle ongewenste effecten, zie ook punt 6.

- a. Volgens een systematische review van drie studies (n= 820) verhoogde de systolische bloeddruk bij inname van sibutramine gedurende 12 maanden met gemiddeld 1,16 mm Hg (95% BI 0,60 tot 2,93; p=0,20) en de diastolische bloeddruk met gemiddeld 2,04 mm Hg (95% BI 0,89 tot 3,20; p<0,001) in vergelijking met placebo⁹. In een Cochrane review werd een toename van de diastolische bloeddruk gevonden met 3,2 mmHg (2 studies, n=428, 95% BI 1,4 tot 4,9 mmHg)⁵⁴. Volgens een andere systematische review nam de hartfrequentie toe met gemiddeld 3,76 slagen per minuut (95% BI 2,7 tot 4,82)¹.

4.2.2. ORLISTAT

Werkzaamheid

Orlistat is een inhibitor van de gastro-intestinale lipasen die nodig zijn voor de hydrolyse van triglyceriden. Hierdoor belemmert orlistat de resorptie van triglyceriden uit de voeding³. De onderzochte dosis in gerandomiseerd onderzoek is 3 maal 120 mg per dag en in alle studies worden bijkomend aan het geneesmiddel een dieet en aanpassingen in de levensstijl voorgeschreven.

De meta-analyses vinden na 12 maanden significant meer gewichtsverlies met orlistat dan met placebo, gemiddeld ongeveer 3 kg^a.

In de studies over gewichtsbehoud na initiële gewichtsvermindering bedraagt het behouden gewichtsverlies tussen 3,29 en 8,10 kg met orlistat en tussen 1,98 en 4,20 kg met placebo (significant verschil tussen beide groepen). Volgens de resultaten van twee studies moesten 9 patiënten gedurende 2 jaar behandeld worden met orlistat i.p.v. met placebo, om bij één patiënt meer een behouden gewichtsverlies van ten minste 10% vast te stellen^{b,1}. Anderzijds herwinnen patiënten hun gewicht na het stopzetten van de behandeling met orlistat^{c,1}.

Behandeling met orlistat gedurende twee jaar geeft een significante verbetering van totaal cholesterol, LDL-cholesterol en glykemie, maar niet van HDL-cholesterol en triglyceriden^d.

De uitval in de studies is hoog (gemiddeld 33%) en het effect op de morbiditeit en mortaliteit is niet onderzocht¹². De Xendos-studie was opgezet om het effect van orlistat op de incidentie van type 2-diabetes na te gaan bij personen met obesitas. Bij behandeling gedurende vier jaar met orlistat (in combinatie met veranderingen in levensstijl) waren er minder nieuwe gevallen van type 2-diabetes (2,9%) dan met placebo (4,2%, p<0,01). Dit voordeel werd volgens subgroepanalyse alleen vastgesteld bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie, waarvan er 17 zouden moeten behandeld worden met orlistat gedurende vier jaar om bij één patiënt meer diabetes te voorkomen.

Na de publicatie van de meta-analyses zijn nog vijf gerandomiseerde studies gepubliceerd, waarvan twee uitsluitend bij patiënten met type 2-diabetes. De studies hebben een duur tussen 6 en 12 maanden en vinden significant meer gewichtsverlies met orlistat dan met placebo (verschil met placebo variërend van 2,8% tot 3,2% of van 2,5 kg tot 3,8 kg)². De klinische relevantie van dit verschil kan in vraag gesteld worden.

- a. In de review van de Cochrane Collaboration bedroeg het gewogen gemiddeld verschil in gewichtsverlies tussen orlistat en placebo volgens 11 studies na 12 maanden 2,7 kg (95% BI 2,3 tot 3,1)¹⁹. Het gemiddelde percentage gewichtsverlies met orlistat bedroeg volgens 10 studies 2,9% (95% BI 2,3 tot 3,4). Met orlistat hadden 12% (95% BI 8 tot 16%) meer patiënten een gewichtsverlies van ten minste 10% dan met placebo.

In de meta-analyse van Avenell et al. bedroeg de WMD van het gewichtsverlies tussen orlistat en placebo na 12 maanden 3,01 kg (8 studies, 95% BI 2,54 tot 3,48)⁹.

- b. In de meta-analyse van Avenell et al. werden de volgende verschillen in behoud van het gewichtsverlies tussen orlistat en placebo vastgesteld: na 12 maanden (4 studies met 1424 patiënten) WMD= -0,85 kg (-1,50 tot -0,19); na 24 maanden (2 studies met 909 patiënten) WMD= -3,26 kg (-4,15 tot -2,37); na 48 maanden (1 studie met 3277 patiënten) WMD= -2,70 kg ($p < 0,001$)^{1,9}. In de twee studies met twee jaar opvolging werd ook de proportie patiënten vermeld met behoud van ten minste 10% gewichtsverlies; die bedroeg 19% tot 28% met orlistat en 6,6% tot 18,6% met placebo (NNT= 9, 95% BI 6 tot 17). In de Xendos-studie met 48 maanden opvolging was er veel uitval ($n=3.305$, 48% uitval met orlistat vs. 66% met placebo). Van de patiënten die de studie voltooiden, bereikten 26,2% behoud van ten minste 10% gewichtsverlies met orlistat versus 15,6% met placebo ($p < 0,001$).
- c. In 1 RCT werden de patiënten die een jaar behandeld waren met orlistat en voldoende therapietrouw vertoonden ($n=576$), opnieuw gerandomiseerd over orlistat of placebo voor 1 jaar. Patiënten die overschakelden op placebo kwamen in het tweede jaar gemiddeld 5,63 kg bij, terwijl patiënten die verder orlistat namen, gemiddeld 3,2 kg bijkwamen. Er was veel studie-uitval in alle groepen (in totaal 45% over de studieduur van 2 jaar)^{1,18}.
- d. Het effect op de metabole uitkomsten werd in de meta-analyse van Avenell et al. berekend op basis van 3 studies met in totaal 1094 patiënten¹.

Eindpunten	WMD* (95% BI)
Totaal cholesterol (mmol/l)	-0,21 (-0,34 tot -0,09)
LDL cholesterol (mmol/l)	-0,22 (-0,31 tot -0,13)
HDL cholesterol (mmol/l)	-0,03 (-0,07 tot 0,00)
Triglyceriden (mmol/l)	0,04 (-0,07 tot 0,15)
Glykemie (mmol/l)	-0,15 (-0,24 tot -0,07)

* WMD= gewogen gemiddeld verschil: bij de berekening van dit verschil wordt een wegingsfactor toegekend afhankelijk van de kwaliteit van de studies.

Orlistat is ook vrij van medisch voorschrift verkrijgbaar in de vorm van 60 mg capsules, wat niet de indruk mag wekken dat het over een wondermiddel gaat^{52,53}.

Ongewenste effecten

Met orlistat zijn er voornamelijk gastro-intestinale ongewenste effecten. In de studies werden vette stoelgang en fecale urgentie inderdaad gerapporteerd met een frequentie tussen 15% en 30% (versus 2 tot 7% met placebo). Fecale incontinentie werd gezien bij 7% van de patiënten (versus 1% met placebo). Systemische ongewenste effecten zijn minimaal vanwege de minimale resorptie^{12,19}. Om deficiëntie van vetoplosbare vitamines te vermijden wordt dagelijkse inname van multivitaminenpreparaten aanbevolen. De bezorgdheid over de mogelijkheid van borstkanker met orlistat bleek na een analyse van de beschikbare gegevens ongegrond^{12,20}. Enkele gevallen van arteriële hypertensie zijn beschreven²⁰. In een Cochrane review over de veiligheid van orlistat bij patiënten met hypertensie op lange termijn (minstens 24 weken), werd daarentegen vastgesteld dat de bloeddruk afnam met orlistat^a.

- a. Bij inname van orlistat verminderde de systolische bloeddruk met gemiddeld 2,5 mmHg (4 studies, $n= 2.058$, 95% BI -4,0 tot -0,9) en de diastolische bloeddruk met 1,9 mmHg (4 studies, $n= 2.058$, 95% BI -3,0 tot -0,9)⁵⁴.

De gastro-intestinale ongewenste effecten van orlistat kunnen aanleiding geven tot falen van hormonale anticonceptie²¹. Voor een overzicht van alle ongewenste effecten, zie ook punt 6.

4.2.3. RIMONABANT

Rimonabant werd teruggetrokken van de markt⁴³ omwille van neurologische en psychiatrische ongewenste effecten (zie bij ongewenste effecten).

Werkzaamheid

Rimonabant is een antagonist ter hoogte van de cannabinoïdreceptoren.

Er zijn vier gerandomiseerde studies verschenen, die het effect van rimonabant – steeds in combinatie met een caloriearm dieet en verhoogde fysieke inspanning – onderzoeken. In één studie hebben de patiënten naast obesitas ook lipidenstoornissen en één studie includeert uitsluitend patiënten met type 2-diabetes²². Uit een meta-analyse van deze vier studies blijkt dat na een jaar behandeling de patiënten ten opzichte van placebo een beperkt gewichtsverlies hebben volgens een 'last observation carried forward' (LOCF) analyse: met rimonabant 20 mg/d is er 4,9 kg extra gewichtsverlies t.o.v. placebo; met rimonabant 5 mg/d is dit beperkt tot 1,3 kg (niet significant)⁵. Het meeste gewichtsverlies treedt op in de eerste 6 maanden van de behandeling²². In vergelijking met placebo verliezen 20% meer patiënten ten minste 10% gewicht tijdens de behandeling met rimonabant,

met een NNT van 5 (95% BI 4,5 tot 5,9)¹. De studie-uitval varieert tussen 34% en 50%, zodat de bevindingen van de LOCF analyse in vraag kunnen gesteld worden. De middelomtrek is sterker verminderd met rimonabant dan met placebo. Voor de bloeddruk en de lipiden worden statistisch significant betere resultaten gevonden met rimonabant 20 mg dan met placebo. De klinische relevantie van de gevonden verschillen is onduidelijk⁵. Over de levenskwaliteit zijn geen gegevens beschikbaar. In de RIO-diabetes studie resulteert het gewichtsverlies ook in een betere controle van de diabetes^{a,23}. Van de studie met een duur van twee jaar zijn alleen de resultaten van het eerste jaar gepubliceerd.

Om een antwoord te krijgen op de vraag of behandeling met rimonabant de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit kan verminderen, is de CRESCENDO-studie opgestart bij 17.000 personen met abdominale obesitas en andere cardiovasculaire risicofactoren¹².

In de RIO-North-America studie wordt na de fase van gewichtsverlies ook gekeken naar het behoud van gewichtsverlies in het tweede jaar. De patiënten volgen allemaal een caloriearm dieet en worden geadviseerd om hun activiteitsniveau te verhogen. De patiënten die in de eerste fase van de studie rimonabant nemen, worden na één jaar opnieuw gerandomiseerd over verdere inname of overschakeling op placebo. Het gewichtsverlies blijft min of meer behouden wanneer rimonabant verder genomen wordt; de patiënten bij wie rimonabant vervangen wordt door placebo, nemen echter geleidelijk in gewicht toe om na een jaar bijna hun oorspronkelijk gewicht terug te bereiken^b. Zij wegen na twee jaar evenveel als de patiënten die de hele tijd placebo genomen hebben.

- a. In de review van de Cochrane Collaboration werden 4 studies met een totaal van 6.625 patiënten opgenomen (RIO-North America, RIO-Diabetes, RIO-lipids en RIO-Europe). Het gewogen gemiddeld verschil tussen rimonabant 5 mg en placebo na 1 jaar behandeling bedroeg 1,3 kg (95% BI 0,9 tot 1,6; 3 studies met 2.301 patiënten); tussen rimonabant 20 mg en placebo 4,9 kg (95% BI 4,5 tot 5,3; 4 studies met 4.105 patiënten). Het verschil in middelomtrek na 1 jaar tussen rimonabant en placebo bedroeg 3,8 cm (95% BI 3,42 tot 4,26) voor de dosis van 20 mg en 1,2 cm (95% BI 0,68 tot 1,7) voor de dosis van 5 mg. Het verschil tussen rimonabant 20 mg en placebo voor de gerapporteerde secundaire uitkomsten na 1 jaar was als volgt:

Eindpunten	Aantal studies / patiënten	WMD* (95% BI)
Systolische bloeddruk	3 / 2279	-1,57 (-2,59 tot -0,55)
Diastolische bloeddruk	3 / 2279	-1,16 (-1,86 tot -0,47)
HDL cholesterol (mg/dl)	4 / 4105	3,5 (3,0 tot 4,0)
Triglyceriden (mg/dl)	4 / 4105	-19,8 (-24,1 tot -15,6)

* WMD= gewogen gemiddeld verschil: bij de berekening van dit verschil wordt een wegingsfactor toegekend afhankelijk van de kwaliteit van de studies.

De patiënten met diabetes vertoonden naast de gewichtsdeling ook een daling van HbA_{1c} met rimonabant 20 mg per dag: 68% had bij de laatste meting een HbA_{1c} beneden de 7 in vergelijking met 48% in de placebogroep²³.

- b. Patiënten die verder rimonabant namen, behielden min of meer hun gewichtsverlies (gemiddeld 7,4 kg (95% BI 6,6 tot 8,2) in vergelijking met de basismeting en 3,3 kg (95% BI 3,0 tot 4,3) in vergelijking met de placebogroep bij een dagelijkse dosis van 20 mg), terwijl bij patiënten die overschakelden op placebo het meeste gewichtsverlies teniet gedaan werd^{24,25}.

Ongewenste effecten

Rimonabant in een dagelijkse dosis van 20 mg geeft significant meer ongewenste effecten dan placebo⁵. Misselijkheid, duizeligheid en diarree komen vaak voor¹². Frequent optredende psychische ongewenste effecten zijn slapeloosheid (5,4% vs 3,2%), angst (5,6% vs 2,4%), en depressie (5,2% vs 3,1%)²². Ernstige ongewenste effecten komen significant vaker voor met de dosis van 20 mg/d^{a,12}. Gegevens over de veiligheid van rimonabant op lange termijn ontbreken²². Voor een overzicht van alle ongewenste effecten, zie ook punt 6.

- a. Ongewenste effecten traden significant vaker op met rimonabant 20 mg/d dan met placebo (RR=1,05; 95% BI 1,01 tot 1,08); voor het optreden van ernstige ongewenste effecten (niet nader omschreven) was t.o.v. placebo het relatieve risico met rimonabant 20 mg 1,37 (95% BI 1,04 tot 1,80). Met rimonabant 5 mg/d werd geen verhoogd risico gevonden. Met rimonabant 20 mg/d stopten meer patiënten hun inname dan met placebo (RR=1,92; 95% BI 1,57 tot 2,34). Omwille van psychiatrische stoornissen (hoofdzakelijk depressie) werd de behandeling stopgezet bij 6 tot 7% van de patiënten, een absolute toename van 2 tot 5% in vergelijking met placebo. Omdat patiënten met psychische problemen niet opgenomen werden in de studies, liggen de percentages in de praktijk mogelijk nog hoger. In één studie was het percentage patiënten dat de studie stopzette omwille van ongewenste effecten, significant hoger met rimonabant 20 mg dan met placebo¹².

4.2.4. VARIA

Een aantal geneesmiddelen is onderzocht in gecontroleerde studies, maar hebben obesitas niet als indicatie in de bijsluiter.

Sommige amfetaminederivaten die vroeger gebruikt werden als anorexigeeën, zijn in België (en elders) verboden als specialiteit of in magistrale bereiding vanwege het risico van pulmonale hypertensie (voor fenfluramine en dexfenfluramine ook hartkleplijden). Fenylpropanolamine, een sympaticomimeticum met anorexigene eigenschappen, is eveneens verboden in België. Gebruik van pseudo-efedrine als anorexigeeën is obsoleet²⁶. In een onderzoek in Frankrijk bij 674 patiënten met pulmonale hypertensie bleek dat deze bij 64 patiënten mogelijk te wijten was aan het gebruik van anorexigenen. Bij ongeveer 40% van de betrokken patiënten treden de eerste symptomen van pulmonale hypertensie (dyspnoe, moeheid, verminderde inspanningstolerantie) pas meer dan 5 jaar na de laatste inname van het anorexigeeën op²⁷.

Ook de SSRI's fluoxetine en sertraline zijn onderzocht. Voor fluoxetine ligt de onderzochte dagelijkse dosis met 60 mg hoger dan de dosis van 20 mg die gangbaar is bij depressie. Het gemiddelde gewichtsverlies na twaalf maanden varieert aanzienlijk tussen de studies: van een niet-significante toename met 0,4 kg (95% BI -1,7 tot +2,5) tot een daling met 14,5 kg (95% BI 6,4 tot 22,6)²⁸. Sertraline is onderzocht in een studie naar gewichtsbehoud (na een aanvankelijke fase van gewichtsverlies met dieet en gedragstherapie) en geeft zeker geen voordeel ten opzichte van placebo (gemiddelde gewichtstoename van 17,7 kg met sertraline versus 11,8 kg met placebo)²⁸.

Met bupropion wordt na zes tot twaalf maanden een gemiddeld gewichtsverlies gevonden van 2,8 kg (95% BI 1,1 tot 4,5 kg) in vergelijking met placebo²⁸.

Het anti-epilepticum topiramaat (meest onderzochte doses 96 mg/d en 192 mg/d) geeft in gerandomiseerde studies bij patiënten met obesitas na zes maanden een gemiddeld gewichtsverlies van 6,5% (95% BI 4,8 tot 8,3)²⁸.

Chitosan is een derivaat van chitine, dat geproduceerd wordt uit de exoskeletten van krabben en garnalen. Chitosan zou de opname van lipiden verhinderen. Het is een voedingssupplement dat in België niet geregistreerd is als geneesmiddel. Volgens een Cochrane-review resulteert behandeling met chitosan gedurende 4 tot 24 weken in significant meer gewichtsverlies dan placebo (1,7 kg; 95% BI 1,3 tot 2,1). Langetermijnstudies dienen afgewacht⁴⁴.

Liraglutide is een incretinomimeticum; het middel is in België geregistreerd als antidiabeticum. Gecombineerd met een vetarm dieet en verhoogde fysieke activiteit zou liraglutide (1,2 tot 3 mg/d) bij niet-diabetici met obesitas op korte termijn (20 weken) een significant grotere gewichtsreductie geven in vergelijking met placebo, maar de daling is beperkt: 4,8 kg met de laagste dosis tot 7,2 kg met de hoogste dosis versus 2,8 kg in de placebogroep. Met liraglutide worden frequent gastro-intestinale symptomen gerapporteerd (voornamelijk nausea en braken). Gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid op lange termijn, of over het behoud van het gewichtsverlies na het stopzetten van de behandeling ontbreken^{a,68}. Het betreft off-label gebruik en de evidentie is te beperkt om deze middelen nu al toe te passen bij niet-diabetici.

- a. In een placebo-gecontroleerde RCT werden 564 volwassenen (18 tot 65 jaar) met een BMI tussen 30 en 40 verdeeld over 6 groepen: liraglutide(s.c.) 1,2 mg/d; 1,8 mg/d; 2,4 mg/d; 3,0 mg/d; placebo s.c. 1x/d en orlistat p.o. 120 mg 3x/d (studieduur van 20 weken). Alle patiënten kregen een vetarm dieet en aanmoediging om fysieke activiteit op te drijven. De studie was dubbelblind voor liraglutide; orlistat werd open label toegediend. Primair eindpunt was de reductie in lichaamsgewicht na 20 weken. De analyse gebeurde volgens het intention-to-treat principe. De gewichtsvermindering was significant groter in de liraglutidegroep (alle doses) dan in de placebogroep en was dosisafhankelijk. De meest voorkomende ongewenste effecten van liraglutide waren nausea (24 tot 47% vs 5% met placebo) en braken (4 tot 14% vs. 2% met placebo).

4.3. Bariatrische chirurgie

Na bariatrische chirurgie wordt een groter gewichtsverlies vastgesteld dan met andere maatregelen, maar er blijven veel vragen onbeantwoord. Zo is het niet duidelijk welke techniek meest geschikt is voor welke patiënt, en wat de gevolgen zijn van de ingreep op de morbiditeit en mortaliteit. Zoals bij elke chirurgische ingreep kunnen complicaties optreden. Gastric bypass leidt bij een aantal patiënten tot nutritionale tekorten op langere termijn. Bij alle ingrepen zijn langdurige medische opvolging van de patiënt en levenslang dieet noodzakelijk.

Werkzaamheid

Er is een gebrek aan kennis op het vlak van bariatrische chirurgie. Belangrijke vragen, zoals wat de beste procedure is, voor welke patiënten (in verband met hun BMI, leeftijd, eetgewoonten, ...) blijven onbeantwoord¹. De criteria die worden teruggevonden in de meeste richtlijnen die bariatrische chirurgie aanbevelen, BMI ≥ 40 of BMI ≥ 35 met comorbiditeit, zijn tot op zekere hoogte arbitrair¹. Meer onderzoek is nodig om de juiste criteria te vinden voor selectie van patiënten die meest gebaat zijn met bariatrische chirurgie²⁹. De patiënten met de meeste kans op mortaliteit en comorbiditeit ten gevolge van obesitas zijn immers ook deze met het hoogste risico van complicaties en overlijden na een chirurgische ingreep³⁰.

Er zijn nog geen prospectieve gegevens voorhanden over de impact van bariatrische chirurgie op de morbiditeit en mortaliteit. Resultaten op lange termijn zijn voorlopig alleen bekend uit de SOS-studie. In deze prospectieve, niet-gerandomiseerde studie is er 10 jaar na de chirurgische ingreep (maagband, verticale gastroplastiek of bypass operatie van de maag) sprake van een beduidende gewichtsreductie, een gunstig effect op de cardiovasculaire risicofactoren en op comorbiditeit (vooral diabetes)²⁹. Een langdurige medische opvolging van de patiënt en een levenslang dieet zijn noodzakelijk voor het welslagen van de interventie¹.

Bariatrische ingrepen verschillen duidelijk voor wat betreft de werkzaamheid op lange termijn en de veiligheid, gaande van meer invasieve en meer werkzame malabsorberende procedures (de huidige standaard is de Roux-en-Y gastric bypass) tot minder invasieve en minder werkzame restrictieve ingrepen (zoals gastric banding). Het plaatsen van een maagband is de meest toegepaste procedure in België. Het is ook de minst invasieve, en gemakkelijker uit te voeren dan de andere procedures, en bovendien is ze omkeerbaar. Toch zijn de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van de maagband slechts summier gedocumenteerd in de wetenschappelijke literatuur. Er is geen evidentie dat de maagband op lange termijn een gunstigere risicobatenverhouding heeft dan de meer gevestigde Roux-en-Y gastric bypass¹.

Ongewenste effecten

In bevolkingsstudies worden één jaar na gastric bypass tot 20% heropname en 4,6% mortaliteit vermeld, en tot 24% nutritionele tekorten op langere termijn¹. In een aantal gevalstudies wordt een hoog percentage van heringrepen na gastric bandingesignaleerd. Voor de meeste bariatrische interventies neemt het risico van mortaliteit en morbiditeit af naarmate de chirurg meer ervaring heeft met de ingreep¹.

4.4. Vergelijkende studies tussen behandelingen onderling

- Onderzoek dat louter medicamenteuze behandeling vergelijkt met niet-medicamenteuze behandeling ontbreekt.
- Vergelijkingen tussen geneesmiddelen onderling worden alleen gevonden voor sibutramine en orlistat. Het gewichtsverlies met deze middelen is niet verschillend en er is evenmin winst van combinatietherapie t.o.v. monotherapie.
- Een studie die een intensieve vorm van groepstherapie combineert met sibutramine, vindt een voordeel van de combinatie in vergelijking met monotherapie. In een andere studie geeft de combinatie van orlistat en een vetarm dieet geen beter resultaat dan enkel een koolhydraatarm dieet.
- Over de vergelijking tussen medicatie en bariatrische chirurgie is één gerandomiseerde studie bij 80 patiënten en een opvolgingsduur van 2 jaar voorhanden. Deze vindt aanzienlijk meer gewichtsverlies na het plaatsen van een maagband dan na een behandeling met orlistat + dieet. Ook de levenskwaliteit is meer verbeterd in de groep die de ingreep onderging dan in de controlegroep.

4.4.1. VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN EN NIET- MEDICAMENTEUZE THERAPIE

Er zijn geen studies gevonden die sibutramine, orlistat of rimonabant - zonder enige vorm van bijkomende niet-medicamenteuze therapie - vergelijken met niet-medicamenteuze therapie. Alle patiënten in de geneesmiddelenstudies werden aan een dieet onderworpen.

4.4.2. VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

Over de vergelijking tussen sibutramine en orlistat zijn twee dubbelblinde gerandomiseerde studies voorhanden, beide met een duur van 12 maanden¹. Deze producten scoren even goed op het vlak van gewichtsverlies. De diastolische bloeddruk is significant hoger in de sibutraminegroep. Sibutramine wordt over het algemeen beter verdragen dan orlistat¹. Er zijn geen studies gevonden die sibutramine of orlistat vergelijken met rimonabant²².

4.4.3. VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN MONOTHERAPIE EN COMBINATIETHERAPIE

Combinatie van geneesmiddelen

Onderzoek over het nut van het combineren van geneesmiddelen bij de behandeling van obesitas is beperkt. Uit twee studies die sibutramine combineren met orlistat, blijkt dat combinatie geen winst oplevert in vergelijking met sibutramine alleen, en bovendien aanleiding geeft tot meer gastro-intestinale ongewenste effecten².

Combinatie van geneesmiddelen met niet-medicamenteuze therapie

Er is één gerandomiseerde studie met sibutramine: de gewichtsvermindering is groter wanneer een intensieve groepstherapie voor verandering in leefstijl gecombineerd wordt met medicatie dan wanneer één van beide behandelingen afzonderlijk gegeven wordt^{a,12}.

In een open-label RCT bij patiënten met ernstige obesitas (gemiddelde BMI 39,3) is een koolhydraatarm dieet alleen even werkzaam gebleken als de combinatie van orlistat (3x 120 mg) met een vetarm dieet (bereikte gewichtsvermindering van resp. 9,5% en 8,5% na 48 weken). Lipiden en glykaemische parameters verschilden evenmin significant tussen beide groepen. In de groep behandeld met het koolhydraatarm dieet werd een significant grotere daling van de bloeddruk vastgesteld (absoluut verschil -7 mm Hg)^{b,60}.

- a. In een RCT bij 224 patiënten met obesitas werd een jaar behandeling met sibutramine (met minimaal dieet- en oefenadvies) vergeleken met de combinatie sibutramine + minimale therapie gericht op het aanpassen van de levensstijl (korte individuele benadering met 8 tot 10 bezoeken), met intensieve therapie gericht op het aanpassen van de levensstijl (groepsbenadering met 30 sessies), en met de combinatie sibutramine + intensieve therapie. De patiënten uit de laatste groep vertoonden significant meer gewichtsverlies (12,1 kg) dan de patiënten uit de overige drie groepen (resp. 5,0 kg, 7,5 kg en 6,7 kg). De studie-uitval bedroeg 17%³¹.
- b. De open-label RCT includeerde 160 volwassenen met een gemiddelde BMI van 39,3 (studieduur 48 weken)⁶⁰. Patiënten werden gerandomiseerd over een vetarm dieet met caloriereductie plus orlistat 120 mg driemaal daags, of een koolhydraatarm dieet zonder restrictie van het aantal calorieën, vetten en eiwitten. Alle deelnemers kregen adviezen over lichaamsbeweging. Primaire uitkomst was de verandering in lichaamsgewicht; secundaire uitkomsten waren bloeddruk, lipiden en glykaemische parameters. Na 48 weken was het gewichtsverlies vergelijkbaar tussen beide groepen: -9,5% of -11,4 kg met het koolhydraatarm dieet versus -8,5% of -9,6 kg met de combinatiebehandeling ($p=0,60$). Lipidenspiegels en glykaemische parameters verschilden evenmin significant. In de groep behandeld met het koolhydraatarm dieet werd een grotere daling van de bloeddruk vastgesteld: -6,0 vs. +1,5 mm Hg ($p<0,001$). In de groep behandeld met het koolhydraatarm dieet traden vaker constipatie, halitose en spierkrampen op. De patiënten die de combinatie van een vetarm dieet met orlistat kregen, hadden vaker last van flatulentie, incontinentie voor stoelgang, en diarree. Slechts 70% van de patiënten voltooidde de studie.

4.4.4. VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN EN BARIATRISCHE CHIRURGIE

Er zijn gegevens uit één gerandomiseerde studie bij 80 patiënten, die na twee jaar meer gewichtsverlies vaststelt bij een chirurgische ingreep dan bij een programma dat o.m. bestaat uit een caloriearm dieet en behandeling met orlistat^a.

- a. De studie werd uitgevoerd bij 80 patiënten met milde tot matige obesitas (BMI 30 tot 35) die gepaard ging met comorbiditeit (bv. hypertensie, dyslipidemie, diabetes, slaapapnoe, gastro-oesofageale reflux), ernstige fysieke beperkingen of psychosociale problemen³². De chirurgische ingreep bestond uit de maagband ('laparoscopic adjustable gastric band') en werd vergeleken met een intensief medisch programma. In de eerste 6 maanden werd een intensieve interventie toegepast, nl. een caloriearm dieet (500 tot 550 kcal/d) gedurende 12 weken gevolgd door een overgangsfase van 4 weken waarin het dieet gecombineerd werd met orlistat. Na deze periode werd verder een dieet of behandeling met orlistat gevolgd, in combinatie met een gedrags- en oefenprogramma om het bekomen gewichtsverlies te behouden. De uitval was laag vergeleken met andere studies (2% met de chirurgische ingreep en 17% met het medisch programma). In de eerste zes maanden verloren beide groepen evenveel gewicht (13,8% van het oorspronkelijk gewicht). Nadien bleef de chirurgische groep afvallen en kwam de andere groep opnieuw in gewicht bij. Hierdoor vertoonde de groep die de chirurgische ingreep onderging na twee jaar meer gewichtsverlies (gemiddeld 21,6%) dan de groep die het medisch programma volgde (gemiddeld 5,5%). Ook de levenskwaliteit verbeterde meer na de chirurgische ingreep.

5. Obesitas bij kinderen en adolescenten

- Omdat kinderen nog groeien, is constant houden van gewicht (zonder gewichtsverlies) gedurende een bepaalde periode een zinvolle doelstelling van behandeling.
- De resultaten van niet-medicamenteuze interventies bij kinderen en adolescenten met obesitas zijn over het algemeen teleurstellend. Een grootschalig onderzoek van goede methodologische kwaliteit geeft bemoedigende resultaten op het vlak van obesitaspreventie.
- Geen enkel geneesmiddel is geregistreerd voor behandeling van obesitas bij kinderen en adolescenten in België. De geneesmiddelen sibutramine (10 tot 15 mg/d) en orlistat (3 maal 120 mg/d) zijn beperkt onderzocht bij adolescenten, beide gedurende één jaar en in combinatie met niet-medicamenteuze therapie (dieet, fysieke oefeningen en gedragstherapie). Het effect op het gewichtsverlies is significant, maar er is aanzienlijke studie-uitval. Bovendien is niet geweten of de winst van de medicatie op langere termijn behouden blijft. Zowel sibutramine als orlistat geven aanleiding tot ongewenste effecten; met sibutramine wordt frequent tachycardie geobserveerd. Langeretermijngegevens over de veiligheid van deze producten bij kinderen en adolescenten ontbreken.

De prevalentie van overgewicht bij kinderen en adolescenten neemt in alle landen van Europa toe. Op dit ogenblik heeft één op vijf Europese kinderen tussen 5 en 11 jaar te kampen met overgewicht³³. Uit een onderzoek in Frankrijk blijkt een verband tussen obesitas en de socio-economische achtergrond van het kind: kinderen van ongeschoolde arbeiders hebben 10 maal meer kans op obesitas dan kinderen van hoger kaderpersoneel of van ouders met een vrij beroep³⁴.

Uit een prospectieve studie in Engeland blijkt dat kinderen met obesitas aan het einde van de lagere school (leeftijd rond 11 jaar) veel kans hebben om ook in de adolescentie obees te zijn. Anderzijds zijn er weinig kinderen met een normaal gewicht op lagere schoolleeftijd die in de adolescentie nog obesitas ontwikkelen. Deze vaststellingen ondersteunen het belang om reeds bij kinderen preventieve maatregelen op te starten³⁵.

Het gebruik van de body mass index (BMI) bij kinderen en adolescenten moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren: de BMI ligt lager dan op volwassen leeftijd, en is bovendien verschillend tussen jongens en meisjes. Om die reden wordt de BMI best vergeleken met die van leeftijds- en seksegenoten³⁶.

Behandeling van obesitas bij kinderen kan als criterium voor succes een behoud van het gewicht gedurende 6 tot 12 maanden vooropstellen, omdat kinderen nog groeien³⁶.

5.1. Niet-medicamenteuze therapie bij kinderen en adolescenten met obesitas

Het effect van gezinsinterventies op het gewicht is onduidelijk. Individuele programma's die gebruik maken van gedragstherapeutische technieken tonen hooguit bescheiden resultaten. Ze leiden niet tot een significante daling van de BMI en hebben slechts een bescheiden effect op sedentair gedrag en fysieke activiteit^a. In een systematische review werd in subgroepanalyses bij kinderen jonger dan 12 jaar een winst gezien van gedragsinterventies na zes maanden, maar niet na twaalf maanden; bij adolescenten werd zowel na zes maanden als na een jaar winst gevonden^{a,55}.

Een gedragsinterventie bij kleuters met overgewicht had een tijdelijk effect op het gewicht, maar op termijn was de winst t.o.v. de controlegroep niet meer significant. In de groep waarbij het gebruik van televisie en computer aan banden gelegd werd, werd een jaar later een lagere BMI, minder sedentair gedrag en een lagere energie-inname vastgesteld dan in een controlegroep die enkel monitoring kreeg. Het effect was het grootst bij kinderen uit de lagere sociale klasse. Na 2 jaar was de winst niet meer significant doordat de BMI ook in de controlegroep gedaald was^{b,65,66}.

In een studie kon na zes maanden een grotere gewichtsdaaling bekomen worden wanneer leefstijladviezen bij kinderen en adolescenten met obesitas gecombineerd werden met feedback over het eetgedrag (geregistreerd met een manometer tijdens de maaltijden) dan wanneer enkel leefstijladviezen gegeven werden^{c,63}.

Een intensieve, multidisciplinaire aanpak over een voldoende lange periode is vermoedelijk nodig om blijvend gewichtsverlies te veroorzaken, maar dit stuit op problemen van beschikbaarheid, toegankelijkheid en kostprijs van dergelijke aanpak^{61,62,66}.

Bij programma's voor scholen geven multifactoriële interventies bemoedigende resultaten.

Een goed opgezette, grootschalige studie in scholen in de VS stelt een positief effect vast van een preventieve interventie op de levensstijl^d. Meer preventie-onderzoek is nodig³⁶, des te meer omdat obesitas op termijn nadelige effecten heeft op de gezondheid en omdat de evidentie over het effect van behandeling bij kinderen met obesitas beperkt is³⁷.

- a. De Clinical Guidelines van Nieuw Zeeland vonden zeven recente RCT's over het effect van aanpassingen in de levensstijl van kinderen en adolescenten met overgewicht. Vier RCT's gaven resultaten voor de gestandaardiseerde BMI score (behandelingsduur tot 6 maanden, follow-up 6 tot 12 maanden); de gewichtstoename werd vertraagd maar het verschil met de controlegroep was niet statistisch significant (SMD= -0,11; 95% BI -0,30 tot 0,07, n=462). Ook de studies die de niet-gestandaardiseerde BMI rapporteerden (behandelingsduur 6 tot 12 maanden, opvolgingsduur 6 tot 12 maanden) stelden geen significant verschil met de controlegroep vast (WMD= -2,0; 95% BI -4,5 tot 0,4, n=245). In een bijkomende RCT werden 258 kinderen tussen 5 en 10 jaar met overgewicht of obesitas gerandomiseerd over een interventiegroep die oplossingsgerichte familitherapie kreeg d.m.v. vier huisartsbezoeken en een controlegroep die geen bezoeken kreeg. Het effect van de interventie werd gemeten na een jaar. Primaire uitkomst was de BMI na 6 en 12 maanden, waarvoor geen verschil tussen beide groepen vastgesteld werd (adjusted mean difference na 12 maanden = -0,12; 95% BI -0,45 tot 0,22). Ook voor de andere uitkomsten (voeding, fysieke activiteit en sedentaire levensstijl) werd geen verschil gevonden⁶¹. Volgens een meta-analyse van studies bij kinderen beneden de 12 jaar was het verschil in gestandaardiseerde BMI significant na zes maanden (4 studies, n=301, BMI-SDS= -0,06; 95% BI -0,12 tot -0,01) maar niet na twaalf maanden (3 studies, n=264, BMI-SDS= -0,04; 95% BI -0,12 tot 0,04). Bij kinderen vanaf 12 jaar bedroeg het verschil in BMI na zes maanden 3,04 (4 studies, n=362, 95% BI 2,94 tot 3,14); na twaalf maanden 3,27 (2 studies, n=231, 95% BI 3,17 tot 3,38)⁵⁵.
- b. 70 kinderen tussen 4 en 7 jaar werden gerandomiseerd over een interventie- en controlegroep. In de interventiegroep werd het TV-kijken en computergebruik geleidelijk verminderd tot 50% met behulp van een speciaal 'monitoring device', gekoppeld aan een beloning van gewenst gedrag. De controlegroep kreeg ongelimiteerde toegang tot TV en computer en een beloning ongeacht het resultaat. De gestandaardiseerde BMI was na 24 maanden verminderd met 0,24 in de interventiegroep; in de controlegroep was er sprake van een toename met 0,05 punten na 6 maanden, gevolgd door een terugval tot het niveau van de basismeting na 12 maanden en een daling met 0,13 na 24 maanden, met een significant verschil in evolutie tussen beide groepen (p<0,05).
- c. De RCT randomiseerde 106 kinderen tussen 9 en 17 jaar met obesitas over een interventie- en controlegroep. De manometer gaf de kinderen visuele en auditieve feedback over het eetgedrag tijdens de hoofdmaaltijd, om hen aan te zetten trager te eten. In beide groepen werden ook adviezen gegeven over gezond eten en fysieke activiteit. In de interventiegroep was de BMI gedaald met 2,1, met een significant verschil in gestandaardiseerde BMI in vergelijking met de controlegroep (gemiddeld verschil na correctie voor confounders van 0,24; 95% BI 0,11 tot 0,36). Het verschil werd behouden volgens een per protocol analyse na 6 maanden (geen intention to treat analyse voor dit tijdstip).
- d. De Planet Health studie liep over twee schooljaren bij 1.295 kinderen vanaf 11 jaar. Het doel was minder tv-kijken, fysieke activiteit opdrijven, vetinname verminderen en meer fruit en groenten eten. Bij de meisjes werd een positief effect gevonden, namelijk een verminderd risico om obesitas te ontwikkelen (OR= 0,47; 95% BI 0,24 tot 0,93) en remissie van bestaande obesitas (OR= 2,16; 95% BI 1,07 tot 4,35), toe te schrijven aan een verminderd tv-kijken³⁷.

5.2. Medicamenteuze therapie bij kinderen en adolescenten met obesitas

Geen enkel geneesmiddel is in België geregistreerd voor de behandeling van obesitas bij kinderen en adolescenten. Er is onderzoek gevonden over sibutramine, orlistat en metformine; onderzoek over rimonabant ontbreekt.

▪ Sibutramine

In het rapport van het Kenniscentrum wordt 1 gerandomiseerde studie van één jaar vermeld bij 82 adolescenten tussen 13 en 17 jaar en een BMI tussen 32 en 44. Alle adolescenten krijgen een caloriearm dieet en oefeningen voorgeschreven, en het gezin krijgt een gedragsprogramma gedurende 1 jaar. De helft van de kinderen krijgt bovendien sibutramine voor 6 maanden en de andere helft placebo. Omdat alle kinderen na 6 maanden sibutramine krijgen in een open-label studie, voldoet de studie niet meer aan de inclusiecriteria van het rapport (minimale duur van 1 jaar) om het effect te beoordelen.

Na het verschijnen van het rapport van het Kenniscentrum is nog een studie gepubliceerd die toevoeging van sibutramine aan gedragstherapie gedurende 1 jaar onderzoekt bij adolescenten met obesitas³⁸. De uitval uit de studie bedraagt 28%. Met sibutramine 10 tot 15 mg wordt een groter gewichtsverlies gevonden dan met placebo, met een gemiddeld verschil van 8,4 kg tussen beide. Een vermindering van 10% t.o.v. het oorspronkelijke gewicht wordt bereikt door 45,6% van de adolescenten die sibutramine nemen versus 6,3% met placebo. De studie onderzoekt niet of het gewichtsverlies behouden blijft na de behandeling van 1 jaar^a. De vraag blijft of het bereikte resultaat voldoende is om het gedrag blijvend te beïnvloeden, dan wel of de behandeling moet voortgezet worden om het effect te behouden³⁸.

In een meta-analyse van de Cochrane collaboration werd een grotere daling van de BMI gezien met sibutramine + dieetmaatregelen dan met placebo + dieetmaatregelen na zes maanden^b.

De resultaten moeten afgewogen worden tegen het verhoogde risico van tachycardie en het ontbreken van langetermijngegevens over de veiligheid.

Bij kinderen jonger dan 12 jaar werd sibutramine niet onderzocht.

- a. De RCT werd uitgevoerd bij 498 adolescenten tussen 12 en 16 jaar met ernstige obesitas (BMI gemiddeld 36). Alle adolescenten kregen gedragstherapie als basisbehandeling. De startdosis voor sibutramine bedroeg 10 mg/d en werd na 6 maanden bij ongeveer 1 op 2 personen vermeerderd tot 15 mg/d. De studieuitval bedroeg 24% in de sibutraminegroep en 38% in de placebogroep. De primaire uitkomst was de vermindering in BMI na 1 jaar, die gemiddeld 2,9 (95% BI 2,2 tot 3,5) bedroeg met sibutramine t.o.v. 0,3 met placebo. Het verschil in gewicht na 1 jaar bedroeg 8,4 kg (95% BI 7,2 tot 9,7). Van de andere secundaire uitkomsten waren de triglyceriden, HDL-cholesterol en insuline meer verbeterd met sibutramine dan met placebo. Met sibutramine werden wel significant meer gevallen van tachycardie geobserveerd (12,5% vs 6,2% met placebo). Daarnaast gaf sibutramine significant vaker obstipatie dan placebo. Er was geen verschil tussen sibutramine en placebo voor de uitval wegens ongewenste effecten³⁸. Een meta-analyse van twee studies met sibutramine (n=111) vond een winst van 1,66 kg/m² (95% BI 1,43 tot 1,89) t.o.v. placebo. [deze studie staat al in a]

▪ Orlistat

In het rapport van het Kenniscentrum wordt één gerandomiseerde studie van een jaar vermeld bij 533 kinderen tussen 12 en 16 jaar met een BMI die gemiddeld op het 98^{ste} percentiel gesitueerd is. Alle kinderen krijgen een caloriearm dieet, oefeningen, en gedragstherapie voorgeschreven. De helft krijgt bovendien orlistat 3 keer 120 mg per dag en de andere helft placebo. In de orlistat-groep valt 34% uit en in de placebogroep 35%. Volgens een 'last observation carried forward' analyse daalt met orlistat bij 13,1% van de kinderen de oorspronkelijke BMI met ten minste 10% versus bij 4,4% met placebo (NNT=12). Milde tot matige gastro-intestinale ongewenste effecten treden vaker op met orlistat dan met placebo, fecale incontinentie bij 8,8% (1% met placebo) en fecale urgentie bij 20,7% (11,0% met placebo). Er worden geen ernstige ongewenste effecten gevonden. Op de website van de EMEA wordt een niet-gepubliceerde studie bij 539 adolescenten vermeld. Daarin wordt een toegenomen risico van botfracturen vastgesteld na een jaar behandeling met orlistat (6% versus 2,8% met placebo). Mogelijk ligt een verminderde resorptie van vitamine D aan de basis van het verhoogde risico³⁹.

In een meta-analyse van de Cochrane collaboration, waarin ook de studie uit het rapport van het Kenniscentrum opgenomen was, werd na zes maanden een significant grotere daling van de BMI gezien met orlistat + dieetmaatregelen dan met placebo + dieetmaatregelen^a.

De mogelijke winst moet steeds afgewogen worden tegen het risico van ongewenste effecten. Bij kinderen jonger dan 12 jaar werd orlistat niet onderzocht.

- a. Een meta-analyse van twee studies met orlistat (n=579) stelde een extra afname van 0,76 kg/m² (95% BI 0,44 tot 1,07) vast in vergelijking met placebo na zes maanden⁵⁵.

▪ Rimonabant

Er zijn in de beschikbare bronnen geen studies vermeld over het effect van rimonabant bij kinderen en adolescenten.

▪ Metformine

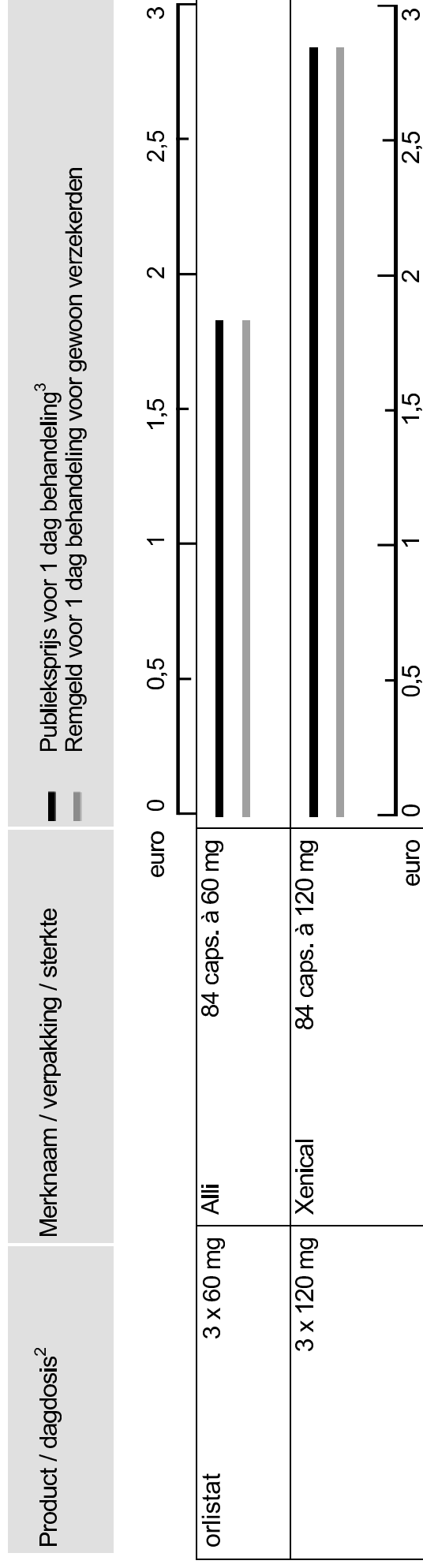
Metformine geeft teleurstellende resultaten in de behandeling van adolescenten met ernstige obesitas (BMI gemiddeld 36,3 kg/m²) die geen diabetes hebben. Het gewichtsverlies is statistisch significant maar niet klinisch relevant (-0,9 kg/m²) en houdt niet aan na het stopzetten van de behandeling^{a,69,70}.

- a. Een placebo-gecontroleerde RCT onderzocht metformine in vertraagde vrijstelling (2000mg/d) bij 77 adolescenten met een gemiddelde BMI van 36,3 gedurende 48 weken. Alle deelnemers kregen een programma waarin dieetadviezen gecombineerd werden met verhoogde fysieke activiteit. Primaire uitkomst was verandering in de BMI. Na 48 nam de BMI in de metforminegroep af met 0,9 versus een toename in de placebogroep met 0,2 (statistisch significant verschil van 1,1 tussen metformine en placebo, p=0,03). Dit effect werd behouden tot 24 weken na stopzetten van de therapie maar verdween na 50 weken (toename BMI met 0,5 voor metformine versus daling met 0,8 voor placebo tussen 52 en 100 weken, statistisch significant verschil van 1,3, p=0,02; in de metforminegroep bedroeg de BMI bij de start van de studie gemiddeld 36,5 versus 36,2 na 100 weken; in de placebogroep was dit resp. 36,2 en 35,5). De studie-uitval bedroeg 30%.

5.3. Bariatrische chirurgie bij kinderen en adolescenten met obesitas

Bariatrische chirurgie bij patiënten onder de 18 jaar doet ethische vragen rijzen, is uiterst experimenteel en zou enkel in uitzonderlijke situaties mogen worden uitgevoerd door ervaren teams¹.

6. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van obesitas¹



(1) In de prijsvergelijkingstabel worden enkel deze producten opgenomen die in België geregistreerd en gecommercialiseerd zijn voor de behandeling van obesitas.

(2) Dagdosis zoals aanbevolen in het Gecommantarieerd Geneesmiddelenrepertorium en de wetenschappelijke bijsluiters.

(3) Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be; prijzen november 2010).

7. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties / voorzorgen	Interacties
orlistat	Vooraf gedurende het eerste behandeljaar Zeër vaak (> 10%) - Vettig rectaal verlies, defecatieirritatie, frequentere defecatie, flatulentie, diarree, buikpijn; meer kans op gastro-intestinale ongewenste effecten bij inname van maaltijden met een hoog vetgehalte. - Hoofdpijn, influenza, bovenstelselweginfectie. - Hypoglykemie. Vaak (1-10%) - Fecale incontinentie, opgezette buik, pijn in het rectum. - Aandoeningen van tandvlees en tanden. - Vermoeidheid, angst, onregelmatige menstruatie, onderstelselweginfectie, urineweginfectie Zelden (0,01-0,1%): overgevoeligheid (pruritus, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, bronchospasme en anafylaxie). Zeër zelden (< 0,01%): diverticulitis, cholelithiasis, (ernstige) hepatitis, bulleuze erupties, verhoging van levertransaminasen en alkalische fosfatase.	<u>Contra-indicaties</u> - Chronisch malabsorptiesyndroom - Cholestase - Zwangerschap en borstvoeding <u>Waarschuwingen en voorzorgen</u> - Orlistat is niet onderzocht bij kinderen, ouderen of bij lever- en/of nierfunctiestoornissen. - Verminderde resorptie van de vetoplosbare vitamines. - Naast perorale anticonceptie wordt aanvullende anticonceptie aanbevolen bij patiënten die ernstige diarree ontwikkelen. - De glykemie moet bij diabetici nauwgezet opgevolgd worden.	- Daling van de plasmaconcentraties van ciclosporine. - Mogelijke daling in de plasmaconcentraties van amiodaron. - Mogelijk gestoorde (daling of stijging) INR bij patiënten op orale anticoagulantia. - Mogelijk falen van hormonale anticonceptiva
sibutramine	Zeër vaak (> 10%) - Obstipatie - Monddroogte - Slapeloosheid Vaak (1-10%) - Tachycardie, hartkloppingen, bloeddrukverhoging, flushes. - Nausea, smaakstoornissen, zweten. - Ijl gevoel in het hoofd, hoofdpijn, paresthesiën, angst. Zelden (0,01-0,1%) - Reversibele stijging van de leverenzymen. - Acute psychose (bij latent aanwezige morbiditeit). - Acute interstitiële nefritis, glomerulonefritis.	<u>Contra-indicaties</u> - Cardiovasculaire stoornissen en antecedenten van deze aandoeningen. - Prostaathypertrofie en gesloten-hoekglaucoom. - Feochromocytoom, hyperthyreose - Psychiatrische aandoeningen, misbruik van alcohol, drugs, of geneesmiddelen, eetstoornissen, syndroom van Gilles de la Tourette - Ernstige nier- of leverfunctiestoornissen. - Malabsorptiesyndromen. - Cholestasis. - Zwangerschap en lactatie. - Patiënten < 18 en > 65 jaar, door gebrek aan voldoende data <u>Voorzorgen</u> - Bloeddruk en hartfrequentie dienen regelmatig te worden gecontroleerd. - Voorzichtigheid is geboden bij depressie en zelfmoordgedachten in het verleden, milde tot matige lever- en/of nierfunctiestoornissen, epilepsie, tics, open-hoekglaucoom, toegenomen bloedsneling. - In verband met ongewenste effecten van anti-obesitasmiddelen in het verleden, kan ontwikkeling van pulmonale hypertensie en hartklepijden niet volledig uitgesloten worden.	- Risco van serotoninesyndroom bij gebruik van sibutramine samen met andere stoffen met serotoninerigende werking (zoals SSRI's, triptanen, ergotaminederivaten en sommige opiaten). - Gelijktijdig gebruik van sibutramine met psychofarmaca zoals MAO-remmers, antidepressiva, antipsychotica, is contra-indiceerd. Tussen het gebruik van deze middelen en sibutramine dient minstens een interval van twee weken gerespecteerd te worden. - Mogelijke versterking van het effect van sibutramine bij combinatie met CYP3A4 inhibitoren - Mogelijke verhoging van bloeddruk en hartfrequentie bij combinatie met middelen tegen verkoudheid op basis van sympathicomimetica. - Toegenomen risico van bloeding bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia, aspirine, NSAID's.

rimonabant	Zeer vaak (> 10%) - Infectie van de bovenste luchtwegen - Misselijkheid Vaak (1 - 10%) - Depressieve stoornissen, stemmingsveranderingen, angst, prikkelbaarheid, slaapstoornissen - Geheugenverlies, duizeligheid, hypo-esthesie - Warmteopwellingen - Gastro-enteritis, diarree, braken - Pruritus, hyperhidrose - Peesontsteking, spierkramp - Asthenie, vermoeidheid - Vallen Soms (0,1 - 1%) - Panieksymptomen, woede, dysforie, emotionele stoornis - Lethargie - HIK - Nachtelijk zweten Zelden (0,01 - 0,1%): hallucinaties	<u>Contra-indicaties</u> - Borstvoeding en zwangerschap - Ernstige nier- en leverinsufficiëntie - Kinderen onder de 18 jaar - Ernstige psychische aandoening zoals ernstige depressie - Behandeling met antidepressiva <u>Voorzichtigheid is geboden bij</u> - matige leverinsufficiëntie - ouderen boven de 75 jaar - patiënten met epilepsie - patiënten die gedurende de laatste 6 maanden een cardiovasculair voorval (myocardinfarct, beroerte enz.) hebben gehad.	- Mogelijke stijging van de plasmaconcentratie bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inhibitoren. - Mogelijke daling van de plasmaconcentratie bij gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-inductoren.
------------	---	--	--

Referenties

1. Lambert M-L, Kohn L, Vinck I, Cleemput I, Vlayen J, Leys M, et al. Farmacologische en chirurgische behandeling van obesitas. Residentiële zorg voor ernstig obese kinderen in België. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 36A (D/2006/10.273/28)
2. Arterburn DE, DeLaet DE, Schauer DP. Obesity. BMJ Clinical Evidence [online] 2007 [cited april]. www.clinicalevidence.com
3. Van Royen P, Bastiaens H, D'Hondt A, Provoost C, Van Der Borgh W. Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartsenpraktijk. Huisarts Nu 2006;35:118-40.
4. Prodigy guidance. Obesity. Februari 2006. www.cks.library.nhs.uk
5. Curioni C, André C. Rimonabant for overweight or obesity. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD006162.
6. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. A meta-analysis of randomised controlled trials. Arch Intern Med 2006;166:285-93.
7. Simons-Morton DG, Obarzanek E, Cutler JA. Obesity research – Limitations of methods, measurements, and medications. JAMA 2006;295:826-8.
8. Truby H, Baic S, deLooy A, et al. Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: initial findings from the BBC "diet trials". BMJ 2006 Jun 3;332(7553):1309-14. Epub 2006 May 23.
9. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. Health Technol Assess 2004;8(21):1-458.
10. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD003818. DOI: 10.1002/14651858.CD003818.pub2.
11. Anonymous. Sibutramine bij obesitas. Folia Farmacotherapeutica 2001;28:80-2.
12. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine and rimonabant. Lancet 2007;369:71-7.
13. Mathus-Vliegen, the Balance study group. Long-term maintenance of weight loss with sibutramine in a GP setting following a specialist guided very-low-calory diet: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. Eur J Clin Nutr 2005;59: S31-9.
14. Anonymous. Wat heeft 2002 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen. Geneesmiddelenbulletin 2003;37:1-8.
15. Anonymous. Sibutramine: sur prescription restreinte. La Revue Prescrire 2002;233:743.
16. Anonymous. Sibutramin: den Teufel mit Beelzebub austreiben? AMB 2003;36:86.
17. Anonymous. Sibutramine: un bilan Australien. La Revue Prescrire 2006; 277:748.
18. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. JAMA 1999;281:235-42.
19. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD004094. DOI: 10.1002/14651858.CD004094.pub2.
20. Anonymous. Orlistat. Tout au plus une petite aide aux mesures diététiques. La Revue Prescrire 2001;222:740-3.
21. Anonymous. Orlistat: échec de contraception orale. La Revue Prescrire 2006;277:748.
22. Anonymous. Rimonabant. Obésité: quelques kilos en moins mais trop d'inconnues. La Revue Prescrire 2006;273:405-9.
23. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. Lancet 2006;368:1660-72.
24. 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.
25. Christiaens T. Rimonabant: hét nieuwe geneesmiddel tegen obesitas? Minerva 2006;5:138-40.
26. Anonymous. Het bestrijden van obesitas wordt dringend. Folia Farmacotherapeutica 2005;32:10-2.
27. Anonymous. Pulmonale hypertensie door anorexigenen: ook meer dan 5 jaar na laatste inname. Folia Farmacotherapeutica 2006;33:81.
28. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. Ann Intern Med 2005;142:532-46.
29. Michiels B. Bariatrische heelkunde: tien jaar opvolging. Minerva 2005;4:140-2.
30. Mitka M. Surgery useful for morbid obesity, but safety and efficacy questions linger. JAMA 2006;296:1575-7.
31. Van Royen P. Sibutramine en leefstijlverandering bij obesitas. Minerva 2006;5:141-3.

32. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program. *Ann Intern Med* 2006;144:625-33.
33. Anonymous. Accroissement de l'excès pondéral chez les enfants et les adolescents en Europe. *La Revue Prescrire* 2006;276:709.
34. Anonymous. Excès pondéral chez les adolescents français: un fort déterminisme social. *La Revue Prescrire* 2005;265:709.
35. Wardle J, Brodersen NH, Cole TJ, et al. Development of adiposity in adolescence: five year longitudinal study of an ethnically and socioeconomically diverse sample of young people in Britain. *BMJ* 2006;332:1130-5.
36. Reilly JJ and Wilson D. Childhood obesity. *BMJ* 2006;333:1207-10.
37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of obesity in children and young people. A national clinical guideline. April 2003.
38. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, et al. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents. *Ann Intern Med* 2006;145:81-90.
39. Anonymous. Orlistat: fractures chez des adolescents? *La Revue Prescrire* 2006;270:187.
40. Dansinger M, Tatsioni A, Wong J, et al. Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med* 2007;147:41-50.
41. Svetkey L, Stevens V, Brantley P, et al. Comparison of strategies for sustaining weight loss: the weight loss maintenance randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1139-48.
42. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD005105. DOI: 10.1002/14651858.CD005105.pub2
43. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Terugtrekking van de markt van rimonabant (Acomplia®). *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:94.
44. Jull AB, Ni Mhurchu C, Bennett DA, Dunshea-Mooij CAE, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD003892. DOI: 10.1002/14651858.CD003892.pub3.
45. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *New Engl J Med* 2008;359:2105-20.
46. Allison DB, Mattes RD. Nutritively sweetened beverage consumption and obesity: the need for solid evidence on a fluid issue. *JAMA* 2009;301:318-20.
47. Bauchner H. Drink water to prevent obesity. *Journal Watch* april 29, 2009. Comment on: Muckelbauer R et al. Promotion and provision of drinking water in schools for overweight prevention: randomized, controlled cluster trial. *Pediatrics* 2009;123:e661.
48. Katan MB. Weight-loss diets for the prevention and treatment of obesity. *New Engl J Med* 2009;360:923-5.
49. Cheskin LJ. Low-carbohydrate and Mediterranean diets led to greater weight loss than a low-fat diet in moderately obese adults. *Evid Based Med* 2008;13:176. Comment on: Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.
50. Kahan S, Cheskin LJ. A list of 10 tips improved weight control in overweight and obese adults. *Evid Based Med* 2008;13:137. Comment on: Lally P, Chipperfield A, Wardle J. Healthy habits: efficacy of simple advice on weight control based on a habit-formation model. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:700-7.
51. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-73.
52. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Recente informatie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:51.
53. Orlistat à demi-dose sans ordonnance. Excès de poids: souvent inconfortable et sans "miracle". *La Revue Prescrire* 2009;29:175.
54. Siebenhofer A, Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Stich AK, Matyas E, Pignitter N, Siering U. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007654. DOI: 10.1002/14651858.CD007654.pub2.
55. Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP, Summerbell CD. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD001872. DOI: 10.1002/14651858.CD001872.pub2.
56. Prospectives Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900.000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-96.
57. Paul-Ebhohimhen, Avenell A. A systematic review of the effectiveness of Group versus individual treatments for adult obesity. *Obesity Facts* 2009;2:17-24.
58. Ministry of Health, Clinical Trials Research Unit. 2009. Clinical Guidelines for Weight Management in New Zealand Adults. Wellington: Ministry of Health, December 2009.
59. Bjørge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol.* 2008;168:30-7. Epub 2008 May 13.

60. Yancy WS, Westman EC, McDuffie JR, et al. A randomised trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Int Med* 2010;170:136-45.
61. Tremblay MS, Goldfield GS. Primary care screening and brief counselling for overweight or mildly obese children does not improve BMI, nutrition or physical activity. *Evidence-Based Medicine* 2010;15:23-4. Commentary on: Wake M, Baur LA, Gerner B, et al. Outcomes and costs of primary care surveillance and intervention for overweight or obese children: the LEAP 2 randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3308.
62. Hughes AR, Stewart L, Chapple J, et al. Randomized, controlled trial of best-practice individualized behavioral program for treatment of childhood overweight: Scottish childhood overweight treatment trial (SCOTT). *Pediatrics* 2008;121:e539-e546, DOI: 10.1542/peds.2007-1786.
63. Ford AL, Bergh C, Sodersten P, et al. Treatment of childhood obesity by retraining eating behaviour: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:b5388. DOI:10.1136/bmj.b5388.
64. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie. Sibutramine (Reductil®) uit de handel genomen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2010;37:18.
65. Epstein LH, Roemmich JN, Robinson JL, et al. A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:239-45.
66. SIGN. Management of obesity. A national clinical guideline. NHS February 2010.
67. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, et al. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *International Association for the study of obesity. Obesity reviews* 2008;10:36-50.
68. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606-16.
69. Bauchner H. Use of metformin in obese adolescents. *Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine* February 24, 2010. Commentary on: Wilson DM et al. Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164: 116.
70. Wilson DM et al. Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164: 116-22.