

Update Transparantiefiches

Juli 2015

Inhoud

Jicht.....	2
Maagklachten.....	5
Migraine	8
Neuropathische pijn en zona.....	14
Obesitas.....	18
Osteoporose	26
Rookstop.....	28
Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten (CVA)	36
Stabiele angor.....	37

Jicht

Zoekdatum tot 15 maart 2015

Medicamenteuze behandeling

Een *Cochrane Review*¹ onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van **allopurinol** in de profylaxe van jichtaanvallen. De auteurs includeerden 11 RCT's waarin allopurinol vergeleken werd met placebo, febuxostat, benzbromaron, colchicine of probenecid^a. De gebruikte dosissen van allopurinol lagen tussen 100mg en 600mg. Met allopurinol halen meer patiënten de streefwaarden voor urinezuur vergeleken met placebo. In welke mate allopurinol minder jichtaanvallen geeft is niet duidelijk. Het aantal ongewenste effecten is niet verschillend tussen allopurinol en placebo. De vergelijkende studies tussen allopurinol en febuxostat, benzbromaron of probenecid tonen geen significant verschil op het aantal jichtaanvallen.

- a) Systematische review met inclusie van 11 RCT's waarin allopurinol vergeleken werd met placebo (2), febuxostat (4), benzbromaron (2), colchicine (1) en verschillende doseringen van allopurinol (2). Beide RCT's die allopurinol met placebo vergeleken toonden geen verschil in aantal jichtaanvallen. Doordat in beide trials patiënten gelijktijdig met een nsaid of colchicine werden behandeld is het niet duidelijk of allopurinol vergeleken met placebo het aantal jichtaanvallen vermindert. Er was wel een significant verschil in aantal patiënten dat de streefwaarde (<6,0 mg/dl) voor urinezuur haalde (25/26 vs 0/25, RR 49.11; 95%-BI 3,15 tot 765,58 en 102/263 vs 1/127, RR 49.25; 95%-BI 6,95 tot 349,02, geen gepoolde data). Allopurinol is niet werkzamer dan febuxostat in het verminderen van jichtaanvallen (RR 0,89; 95%-BI 0,71 tot 1,1) ; met febuxostat halen meer patiënten de streefwaarden voor urinezuur (RR 0,56; 95%-BI 0,48 tot 0,65).

Een *Cochrane review*² onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van **uricosurica** in de profylaxe van jichtaanvallen. De auteurs includeerden 5 RCT's waarin benzbromaron en probenecid met elkaar of met allopurinol werden vergeleken^a. Benzbromaron is evenwaardig aan allopurinol in het bereiken van streefwaarden voor urinezuur. Er was evenmin een verschil in frequentie van jichtaanvallen. Benzbromaron is werkzamer dan probenecid in het bereiken van streefwaarden voor urinezuur en geeft minder ongewenste effecten; het aantal jichtaanvallen is niet verschillend. In België bestaat er geen specialiteit meer op basis van een uricosuricum. Probenecid kan magistraal voorgeschreven worden.

- a) Systematische review met inclusie van 5 RCT's waarin benzbromaron met allopurinol (2), benzbromaron met probenecid (2) en allopurinol met probenecid (1) werd vergeleken. De bewijskracht van deze studies werd door de auteurs als zwak beschouwd, ondermeer door het beperkt aantal patiënten in de RCT's (max 74). Er is geen verschil tussen allopurinol en benzbromaron in het aantal patiënten dat de streefwaarde voor urinezuur bereikt (RR 1,27; 95%-BI 0,90 tot 1,79) en geen verschil in aantal jichtaanvallen (RR 3,58; 95%-BI 0,15-84,13). Vergeleken met probenecid geeft benzbromaron geen verschil in jichtaanvallen (RR 0,73, 95%BI 0,09 tot 5,83) maar wel meer patiënten die de streefwaarde voor (<6 mg/dl) urinezuur halen (RR 1,43; 95%-BI 1,02 tot 2,00) en minder patiënten die door ongewenste effecten de behandeling stoppen (RR 0,15; 95%-BI 0,03 tot 0,79).

Een *Cochrane review*³ vergeleek **NSAID's** met placebo of een actieve behandeling in de aanpak van een acute jichtaanval^a. Er is één kleine placebo-gecontroleerde RCT die een significante vermindering in pijn aantoonst in het voordeel van een NSAID (tenoxicam). Vier RCT's tonen geen verschil tussen niet-selectieve NSAID's en COX-2 selectieve NSAID's op vlak van

pijnvermindering, zwelling en globaal functioneren. Twee RCT's die NSAID's met orale corticosteroiden vergeleken, tonen geen verschil in pijnvermindering, globaal functioneren en ongewenste effecten.

- a) Systematische review met inclusie van 23 RCT's met in totaal 2200 patiënten. Tenoxicam was in één RCT bij meer patiënten werkzaam dan placebo op het eindpunt 50% reductie in pijn na 24u (11/15 vs 4/15, RR 2,75; 95%-BI 1,13 tot 6,72) en op het eindpunt zwelling van het gewricht na 24u (RR 2,50, 95%-BI; 0,57 tot 10,93). Niet-selectieve NSAID's en COX-2 selectieve NSAID's zijn in 4 RCT's met 974 patiënten even werkzaam op de eindpunten pijn, zwelling en globale verbetering. Niet-selectieve NSAID's geven vergeleken met COX-2 selectieve NSAID's meer aanleiding tot ongewenste effecten (60% vs 38%, RR 1,56 95%-BI; 1,30 tot 1,86), waaronder meer gastro-intestinale ongewenste effecten (RR 2,35 95%-BI; 1,59 tot 3,48). NSAID's zijn in 2 RCT's met 210 patiënten vergeleken met corticosteroiden en bleken even werkzaam op de eindpunten pijnvermindering, globaal functioneren en ongewenste effecten. 13 RCT's vergeleken niet-selectieve NSAID's met elkaar maar de auteurs besluiten dat de evidentie van onvoldoende kwaliteit is om conclusie te kunnen trekken.

De auteurs van een geüpdatete *Cochrane review*⁴ over **colchicine** in de aanpak van een acute jichtaanval besluiten dat zowel een lage dosis (1,8 mg per dag) als een hoge dosis (4,8 mg per dag) colchicine op vlak van pijnvermindering werkzaam is dan placebo^a. Een lage dosis colchicine is in 1 studie even werkzaam als een hoge dosis maar leidt tot minder (vooral gastro-intestinale) ongewenste effecten. Colchicine kan ernstige ongewenste effecten veroorzaken. In Frankrijk was colchicine over een periode van 17 maanden vermoedelijk verantwoordelijk voor 14 sterfgevallen⁵. Bij 2 sterfgevallen kreeg de patiënt ook een macrolide (interactie via CYP3A4), bij 6 sterfgevallen was er sprake van ernstige diarree. Hogere leeftijd en chronische nierinsufficiëntie waren de belangrijkste risicofactoren.

- a) Systematische review met inclusie van 2 RCT's met in totaal 618 patiënten met een acute jichtaanval. 1 RCT vergeleek colchicine 0,5mg om de twee uur tot de patiënt volledig symptomenvrij was of tot er ongewenste effecten optraden ('hoge dosis'; geen totale dosis vermeld) met placebo. De andere RCT vergeleek 4,8mg colchicine gegeven over 6 uren (hoge dosis) met 1,8mg over 1 uur (lage dosis) en met placebo. Pooling van de resultaten van beide RCT's toont dat een hoge dosis werkzaam is dan placebo op het eindpunt 50% of meer pijnreductie (RR 2,16 95%-BI; 1,28 tot 3,65). Een lage dosis colchicine is werkzaam dan placebo op het eindpunt 50% of meer pijnreductie (RR 2,43; 95%-BI 1,05 tot 5,64) en geeft geen toename van ongewenste effecten. Uit dezelfde trial blijkt dat een lage dosis even werkzaam is dan een hoge dosis. Een hoge dosis geeft echter meer ongewenste effecten (RR 3,00; 95%-BI 1,98 tot 4,54).

De auteurs van een *Cochrane review*⁶ over **interleukine-1 inhibitoren** in de aanpak van een acute jichtaanval besluiten dat canakinumab, het humaan monoclonaal antilichaam tegen interleukine-1- β , mogelijk beter scoort op pijnvermindering in vergelijking met intramusculair triamcinolon, maar ten koste van meer ongewenste effecten. Infecties, allergische reacties (waaronder angio-oedeem) en duizeligheid zijn de belangrijkste ongewenste effecten van canakinumab. Omwille van zijn ongunstige risico-batenverhouding wordt canakinumab door sommige auteurs afgeraden⁷. In tegenstelling tot EMA heeft de FDA canakinumab niet goedgekeurd voor de behandeling van jicht. Naast de ongewenste effecten is ook de zeer hoge kostprijs een nadeel.

- a) Systematische review met inclusie van 4 RCT's met in totaal 654 patiënten met een acute jichtaanval. 3 RCT's vergeleken canakinumab 150mg éénmalig subcutaan toegediend met

triamcinolon 40mg éénmalig intramusculair toegediend. Op de eindpunten verlichting van pijn, patiëntentevredenheid en verdwijnen van zwelling van het gewricht scoort canakinumab beter dan triamcinolon. Na 72 uur geeft canakinumab een verschil van 10,6 mm op de VAS-schaal vergeleken met triamcinolon (25,1mm vs 35,7mm, MD -10,6; 95%-BI -15,2 tot -5,9). Het risico op ongewenste effecten (57% vs 51% RR 1,2; 95%-BI 1,1 tot 1,4) en ernstige ongewenste effecten (6% vs 3% RR 2,3; 95%-BI 1,0 tot 5,2) was hoger met canakinumab vergeleken met triamcinolon. In de canakinumab groep kregen 4 patiënten een ernstige infectie.

De auteurs van een *Cochrane review*⁸ over de aanpak van tophi bij chronisch jicht includeerden één placebogecontroleerde RCT. **Pegloticase**, een recombinant uricase, intraveneus toegediend leidde vergeleken met placebo bij meer patiënten tot verdwijnen van de tophi^a. In de pegloticase groep stopten meer patiënten de behandeling, voornamelijk omwille van infuusreacties (urticaria, dyspnoe, hypotensie,...). La Revue Prescrire waarschuwt voor deze infuusreacties en wijst eveneens op het gevaar van anafylactische reacties en cardiale ongewenste effecten⁹. Omwille van een ongunstige risico-baten balans en onvoldoende gegevens op lange termijn ontraadt het tijdschrift dan ook pegloticason. (Pegloticase is op 1/1/2015 in België niet vermarkt maar wel geregistreerd)

- a) De auteurs zochten systematisch naar gecontroleerde trials waarbij zowel medicamenteuze als heelkundige interventies in de aanpak van tophi bij chronisch jicht werden onderzocht. Slechts één RCT beantwoordde aan de inclusiecriteria. Deze RCT vergeleek tweewekelijks pegloticason intraveneus (IV) met maandelijks pegloticason IV en met placebo. Na 6 maanden zijn er met tweewekelijks pegloticason vergeleken met placebo meer patiënten waarbij er één of meerdere tophi verdwenen zijn (21/25 vs 2/27, RR 5,45; 95%-BI 1,38 tot 21,54). Ook maandelijks pegloticason IV leidde tot meer verdwijnen van tophi vergeleken met placebo (11/52 vs 2/27, RR 2,86; 95%-BI 0,68 tot 11,97). In de tweewekelijkse groep waren er vergeleken met de maandelijkse groep meer patiënten waarbij er één of meerdere tophi verdwenen zijn (RR 1,91; 95%-BI 1,03 tot 3,55). Vergeleken met placebo zijn er meer patiënten die de behandeling met pegloticason, zowel tweewekelijks als maandelijks, stoppen, voornamelijk omwille van infuusreacties (15/85 vs 1/43, RR 7,59; 95%-BI 1,04 tot 55,55).

Referenties

1. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD006077. DOI: 10.1002/14651858.CD006077.pub3.
2. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD010457. DOI: 10.1002/14651858.CD010457.pub2.
3. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD010120. DOI: 10.1002/14651858.CD010120.pub2.
4. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, et al. Colchicine for acute gout (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD006190. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD006190.pub2.
5. Rédaction Prescrire. Colchicine : encore des morts. *Prescrire* 2014;34:266.
6. Sivera F, Wechalekar MD, Andres M, et al. Interleukin-1 inhibitors for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD009993. DOI: 10.1002/14651858.CD009993.pub2.
7. Rédaction Prescrire. Canakinumab et traitement des crises de goutte. *Prescrire* 2014;34:173-4.
8. Sriranganathan MK, Vinik O, Bombardier C, et al. Interventions for tophi in gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD010069. DOI: 10.1002/14651858.CD010069.pub2.
9. Rédaction Prescrire. Pégloticase: un hypo-uricémiant trop dangereux et trop peu évalué. *Prescrire* 2014;34:174-8.

Maagklachten

Publicatiedatum tot 15 maart 2015

Diagnose en epidemiologie

De diagnose *H. pylori* negatieve gastritis wordt gesteld in afwezigheid van *H. pylori*. Op basis van data uit een pathologische database (895.323 patiënten met endoscopie) werd vastgesteld dat *H. pylori* negatieve gastritis geen 'gemiste' *H. pylori* besmetting is: de prevalentie van negatieve *H. pylori* gastritis komt niet overeen met klinisch-epidemiologische percentages (geslacht, leeftijd en geografische distributie) van infectie in de populatie. Dit zou wel het geval zijn als het inderdaad een foutieve gestelde diagnose betreft. De studie besluit dat er een andere oorsprong moet zijn voor een *H. pylori* negatieve gastritis^{1,2}.

Een systematische review toonde een significante reductie aan van maagkanker na eradicatortherapie (NNT afhankelijk van de prevalentie van maagkanker in de regio). Risico-baten verhouding van screening naar *H. pylori* besmetting bij gezonde patiënten blijkt positief te zijn in gebieden met een hoog voorkomen van maagkanker (niet in België)³.

Niet-medicamenteuze behandeling

Een *Cochrane review* (N=7, n=542) vond geen argumenten voor de effectiviteit van **acupunctuur** (versus cisapride, domperidon, itopride, sham acupunctuur) voor de behandeling van functionele dyspepsie; de kwaliteit van de studies was laag⁴.

Medicamenteuze behandeling

Zoals reeds vermeld in de Folia heeft het EMA (*European Medicines Agency*) de evaluatie van de risico-baten verhouding van geneesmiddelen die **domperidon** bevatten afgerond^{5, 6}. Domperidon heeft enkel een plaats in de aanbevolen indicaties, namelijk behandeling van symptomen van nausea en braken. Opgeblazen gevoel, maagzuur en regurgitatie van de maaginhoud zijn geen indicaties. De voorschrijver dient ook rekening te houden met het cardiale risico (patiënten met risico op hartritme stoornissen, hartfalen of elektrolytstoornissen, interacties met geneesmiddelen met gelijkaardige cardiale effecten).

Een *Cochrane review* rapporteert over de farmacologische behandeling van gastro-oesofageale reflux **bij kinderen**⁷. Bij kinderen tussen 1 jaar en 18 jaar verbeteren protonpompinhibitoren (N=9, n=474) en H₂-antagonisten (N=3, n=83) de symptomen, maar de kwaliteit van de evidentie is laag. Prokinetica (domperidon, N=1, n=17) gaf geen verbetering van de symptomen (heel lage kwaliteit van evidentie). Het uitvoeren van een meta-analyse was niet mogelijk wegens een te klein aantal patiënten. Hierdoor is het bepalen van het meest effectieve geneesmiddel bij kinderen niet mogelijk.

Eradicatortherapie

In herwerkte richtlijnen van NHG en NICE wordt een klassieke eradicatortherapie (PPI, amoxicilline of metronidazol of claritromycine gedurende 7 dagen) aanbevolen als eerste lijn therapie. Indien *H. pylori* nog aanwezig is, wordt herstarten met dezelfde eradicatorbehandeling aanbevolen, maar met het ander product dan hetgeen in eerste instantie gebruikt werd.

Triplekuren met metronidazol en clarithromycine blijken even effectief als kuren met amoxicilline en clarithromycine (OR = 1,00 95%-BI 0,83 tot 1,22)⁸.

Controle op aanwezigheid van *H. pylori* vier weken na het stoppen van de antibioticakuur wordt aanbevolen, alsook twee weken wash-out periode van de PPI, omdat antibiotica of PPI de bacteriële dichtheid kunnen verlagen en daarmee de testresultaten kunnen beïnvloeden⁸⁻¹⁰.

Quadruple therapie met bismuth kalium citraat, nu ook verkrijgbaar op de Belgische markt onder de vorm van een combinatiepreparaat met metronidazol en tetracycline, kan volgens NICE gebruikt worden bij patiënten met penicilline allergie die reeds een behandeling met chinolonen ondergaan hebben⁹.

Verschillende studies evalueerden verschillende regimes om een oplossing te bieden voor de stijgende resistentie voor clarithromycine. De werkzaamheid van de klassieke triple therapie (PPI met amoxicilline 1g en clarithromycine 500 mg gedurende 7 dagen) neemt af in geval van resistentie voor clarithromycine bij meer dan 15 à 20% van de patiënten. Duale therapie in hoge dosis^a (amoxicilline, 750 mg 4 maal per dag met rabeprazol, gedurende 14 dagen), klassieke triple therapie gedurende veertien dagen met dubbele dosis PPI^b of quadruple therapie (klassieke triple therapie met metronidazol, 500 mg 2 maal per dag en dubbele dosis PPI, gedurende 14 dagen^b of bismuthcitraat (140mg), metronidazol (125mg), tetracycline (125mg) en omeprazol (20mg) gedurende 10 dagen) vertonen een hogere eradicatiegraad, al dan niet na falen van klassieke triple therapie¹¹⁻¹⁶. Studies moeten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden omwille van verschillen in resistentie per regio en de meeste studies testen in een populatie waarbij klassieke eradicatietherapie faalde.

De keuze van de eradicatietherapie hangt af van de plaatselijke resistentie^{11, 13, 15}. Een *Cochrane review*^c besluit dat de keuze van antibiotica en de duur van de therapie afhangt van de resistentiegraad in de regio¹⁷. De gemeten resistentiepercentages in België vormen geen aanleiding om de eerste keuze eradicatie therapie te wijzigen.

- a) In een Taiwanese studie werden bij 450 patiënten verschillen vastgesteld wat betreft eradicatiegraad: duale therapie in hoge dosis (amoxicilline, 750 mg, 4 maal per dag met rabeprazol 20 mg, gedurende 14 dagen) had een eradicatiegraad van 95,3% in vergelijking met sequentiële therapie (85,3%) en de standaard triple therapie (80,7%) na een eerste behandeling. Duale therapie in hoge dosis (89,3%) geeft ook een hogere eradicatiegraad bij patiënten die meermaals behandeld werden versus de sequentiële (51,8%), maar niet significant verschillend met triple therapie (76,6%)¹². Resistentie tegen clarithromycine en metronidazol in Taiwan zou de verklaring zijn voor de betere resultaten van de duale therapie in hoge dosis¹².
- b) Een Spaanse studie onderzocht bij 777 patiënten de werkzaamheid van een klassieke triple therapie met behandelingsduur van 14 dagen en dubbele dosis PPI en een quadruple therapie met toevoeging van metronidazole (500 mg, 2x per dag). In de ITT analyse was de eradicatiegraad hoger met de quadruple therapie (90,4%), met weliswaar meer milde ongewenste effecten versus de aangepaste triple therapie gedurende 14 dagen (81,3%) voor de quadruple therapie¹⁴.
- c) Een *Cochrane review* vergelijkt de duur van eradicatietherapie naargelang eradicatiegraad. Eradicatiegraad bij triple therapie (PPI + twee verschillende antibiotica, N=59) was hoger na 10 dagen en na 14 dagen behandelen (72,9% versus 81,9%, RR voor *H. pylori* persistentie = 0,66 (95%-BI, 0,60 tot 0,74) versus 7 dagen of 10 dagen behandelen zonder groot effect op ongewenste effecten (15,5% na 7 dagen versus 19,4% na 14 dagen). Voor andere eradicatieregimes was er onvoldoende evidentie om een meta-analyse uit te voeren naar de duur van de eradicatietherapie.

Referenties

1. Genta RM, Sonnenberg A. Helicobacter-negative gastritis: a distinct entity unrelated to H. pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014, Nov 6. DOI: 10.1111/apt.13007.
2. Bjorkman DJ. Is Helicobacter-Negative Gastritis a distinct clinical entity? *NEJM Journal Watch* 2014, December 5. Comment on: Genta RM, Sonnenberg A. Helicobacter-negative gastritis: a distinct entity unrelated to H. pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014, Nov 6. DOI: 10.1111/apt.13007.
3. Ford AC, Moayyedi P. Whom should we "test and treat" for Helicobacter pylori? *BMJ* 2014;348:g3320. DOI: 10.1136/bmj.g3320.
4. Lan L, Zeng F, Liu GJ, et al. Acupuncture for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD008487. DOI: 10.1002/14651858.CD008487.pub2.
5. Domperidon: stand van zaken van de herziening van de baten-risicoverhouding op Europees niveau. FAGG 2014.
6. Domperidon – vervolg van de herzieningsprocedure van de baten-risicoverhouding op Europees niveau FAGG 2014.
7. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, et al. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD008550. DOI: 10.1002/14651858.CD008550.pub2.
8. NHG-Standaard maagklachten (derde herziening). NHG 2014.
9. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease. NICE Clinical guideline 184 2014:43, September.
10. DTB. New dyspepsia and GORD guidelines from NICE. *Drug Ther Bull* 2014;52:124.
11. Bjorkman DJ. High-Dose dual therapy for Helicobacter pylori infection. *J Watch* 2015, February 25. Comment on: Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose Dual Therapy Is Superior to Standard First-line or Rescue Therapy for Helicobacter pylori Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014, Nov 14.
12. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose Dual Therapy Is Superior to Standard First-line or Rescue Therapy for Helicobacter pylori Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014, Nov 14. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.036.
13. Bjorkman DJ. Empiric quadruple therapy for H. Pylori eradication. *J Watch* 2015;February 2. Comment on: Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in clinical practice: the OPRICON study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015;41:581-9. DOI: 10.1111/apt.13069.
14. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in clinical practice: the OPRICON study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015;41:581-9. DOI: 10.1111/apt.13069.
15. Bjorkman DJ. Bismuth-based quadruple rescue therapy for H. Pylori infection. *NEJM Journal Watch* 2014, June 24. Comment on: Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:171-7, Jul. DOI: 10.1111/apt.12808.
16. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:171-7, Jul. DOI: 10.1111/apt.12808.
17. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication (Review). *The Cochrane Collaboration* 2013.

Migraine

Zoekdatum tot 15 maart 2015

Behandeling van de acute migraineaanval

Drie *Cochrane reviews* evalueren sumatriptan comprimés^a, neusspray^b en subcutane injectie^c voor de behandeling van de acute migraine-aanval¹⁻⁴.

De number needed to treat (NNT) om pijnvrij te zijn na 2 uur bedraagt 6,1 met sumatriptan 50 mg compr., 4,7 met 100mg compr., 2,3 met 6mg s.c. injectie en 4,7 met 20mg neusspray in vergelijking met placebo.

Sumatriptan compr. werd vergeleken met verschillende andere geneesmiddelen. Er zijn weinig verschillen tussen sumatriptan en andere triptanen op gebied van werkzaamheid en frequentie van ongewenste effecten.

a) SUMATRIPTAN 50MG COMPR. VERSUS PLACEBO

In 19 studies met in totaal 8.102 patiënten bleek sumatriptan compr. 50 mg werkzamer dan placebo in de symptoomverlichting na 2 uur bij een matige tot ernstige migraine-aanval. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (28% met sumatriptan 50mg versus 11% met placebo; NNT=6,1), als het aantal met pijnvermindering na 2 uur (57% vs. 32%, NNT=4,0), is sumatriptan werkzamer dan placebo. Wat betreft het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is (17% vs. 7%; NNT=9,5 bij matige tot ernstige pijn en 28% vs. 10% bij milde pijn, NNT=5,5), en het aantal met 24 uur blijvende hoofdpijnvermindering (35% vs. 18%, NNT=6,0) bleek sumatriptan 50 mg compr. werkzamer dan placebo.

7 studies met in totaal 1.514 deelnemers met milde migraine-hoofdpijn toonden vergelijkbare resultaten: 46% was pijnvrij 2 uur na de inname van sumatriptan 50mg, in vergelijking met 23% met placebo (NNT=4,4). Wat betreft het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is (28% vs. 10%, NNT=5,5) bleek sumatriptan 50 mg compr. werkzamer dan placebo.

Verlichting van hoofdpijn-geassocieerde symptomen, zoals nausea, fotofobie en fonofobie trad vaker op met sumatriptan 50 mg compr. dan met placebo.

Sumatriptan 50 mg compr. geven vaker ongewenste effecten dan placebo (32% met sumatriptan 50 mg compr. vs. 24% met placebo).²

SUMATRIPTAN 100MG COMPR. VERSUS PLACEBO

In 21 studies met in totaal 7.811 patiënten met matige tot ernstige migraine-pijn bleek sumatriptan compr. 100 mg werkzamer dan placebo op vlak van symptoomverlichting na 2 uur. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (32% versus 11%; NNT=4,7), als het aantal met pijnvermindering na 2 uur (61% vs. 32%; NNT=3,5), is sumatriptan 100 mg werkzamer dan placebo. Wat betreft het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is (24% vs. 8%, NNT=6,5) en het aantal met 24 uur blijvende hoofdpijnvermindering (36% vs. 17%; NNT=6,0) bleek sumatriptan 100 mg compr. werkzamer dan placebo.

5 studies met in totaal 1.240 deelnemers met milde migraine-pijn toonden vergelijkbare resultaten: 58% was pijnvrij 2 uur na de inname van sumatriptan 100 mg compr., in vergelijking met 24% met placebo (NNT=3,0). Wat betreft het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is (33% vs. 10%, NNT=4,5) bleek sumatriptan 100 mg compr. werkzamer dan placebo.

Verlichting van hoofdpijn-geassocieerde symptomen, zoals nausea, fotofobie en fonofobie trad vaker op met sumatriptan 100 mg compr. dan met placebo

Sumatriptan 100 mg compr. geven vaker ongewenste effecten dan placebo (43% vs. 23%).²

In deze *Cochrane review* werd geen onderscheid gemaakt tussen dispergeerbare comprimés en gewone comprimés.

SUMATRIPTAN 50MG VERSUS 1.000 MG ACETYLSALICYLZUUR

Deze *Cochrane review* vindt geen nieuwe studies. De transparantiefiche is up to date.

SUMATRIPTAN 50/100 MG VERSUS PARACETAMOL + METOCLOPRAMIDE

Deze *Cochrane review* vindt geen nieuwe studies. De transparantiefiche is up to date.²

SUMATRIPTAN 100 MG VERSUS ACETYLSALICYLZUUR 900 MG + METOCLOPRAMIDE 10MG

Twee studies met 575 deelnemers met matige tot ernstige migraine-hoofdpijn vinden geen verschil tussen sumatriptan 100 mg compr en acetylsalicylzuur 900 mg + metoclopramide 10mg op vlak van pijnvrij zijn na 2 uur, of op vlak van pijnvermindering na 2 uur. Meer patiënten hebben ongewenste effecten met sumatriptan 100 mg in vergelijking met acetylsalicylzuur + metoclopramide.²

SUMATRIPTAN 100 MG COMPR. VERSUS ALMOTRIPTAN 12,5 MG

2 studies met in totaal 754 deelnemers met matige tot ernstige migraine-hoofdpijn vinden geen verschil tussen sumatriptan 100 mg compr. en almotriptan 12,5 mg op vlak van het aantal patiënten die pijnvrij zijn na 2 uur en na 24 uur. De *Cochrane review* rapporteert geen statistische toets voor de totale incidentie van ongewenste effecten.²

SUMATRIPTAN 50 MG COMPR. VERSUS ELETRIPTAN 40 MG

Eletriptan 40 mg blijkt in 2 studies met in totaal 721 patiënten werkzamer dan sumatriptan 50mg compr. in de symptoomverlichting bij een matige tot ernstige migraine-aanval. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (24 % met eletriptan vs. 18 % met sumatriptan), als wat betreft hoofdpijnvermindering na 2 uur. De *Cochrane review* rapporteert geen statistische toets voor de totale incidentie van ongewenste effecten.²

SUMATRIPTAN 100 MG VERSUS ELETRIPTAN 40 MG

Eletriptan 40 mg blijkt in 3 studies met in totaal 2.263 patiënten werkzamer dan sumatriptan in de symptoomverlichting bij een matige tot ernstige migraine-aanval. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (32 % met eletriptan vs. 24 % met sumatriptan), als hoofdpijnvermindering na 2 uur. Ook op vlak van hoofdpijnvermindering gedurende 24 uur bleek eletriptan werkzamer (43% versus 34% met sumatriptan). De *Cochrane review* rapporteert geen statistische toets voor de totale incidentie van ongewenste effecten.²

SUMATRIPTAN 50MG COMPR. VERSUS RIZATRIPTAN 10MG

Twee studies met in totaal 2.230 deelnemers met matige tot ernstige migraine-hoofdpijn vinden geen verschil tussen sumatriptan 50 mg compr. en rizatriptan 10 mg in de proportie patiënten die na 2 uur pijnvrij zijn (randsignificante resultaten). Rizatriptan 10 mg blijkt werkzamer op vlak van hoofdpijnvermindering na 2 uur (70% vs. 64% met sumatriptan 50mg compr.). Men vindt geen verschil in ongewenste effecten.²

SUMATRIPTAN 100MG COMPR. VERSUS RIZATRIPTAN 10MG

In twee studies met in totaal 936 deelnemers met matige tot ernstige migraine-hoofdpijn blijkt rizatriptan 10 mg werkzamer dan sumatriptan 100mg in de proportie patiënten die na 2 uur pijnvrij zijn (37% vs. 31%). Men vindt geen verschil in ongewenste effecten.²

SUMATRIPTAN 50 MG COMPR. VERSUS ZOLMITRIPTAN 2,5 MG COMPR.

Zolmitriptan 2,5mg en sumatriptan 50 mg blijken even werkzaam in hoofdpijnvermindering na 2 uur bij migraine (twee studies met in totaal 1.609 patiënten). Er is ook geen verschil op vlak van ongewenste effecten.²

SUMATRIPTAN 50 MG COMPR. VERSUS ZOLMITRIPTAN 5 MG COMPR.

Zolmitriptan 5mg en sumatriptan 50 mg blijken even werkzaam in hoofdpijnvermindering na 2 uur bij migraine (2 studies, 1.633 patiënten). Er is ook geen verschil op vlak van ongewenste effecten.²

b) SUMATRIPTAN 10/20MG NEUSSPRAY VERSUS PLACEBO

In 6 studies met in totaal 1.755 patiënten bleek sumatriptan 10 mg neusspray werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting na 2 uur bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (21-54% met sumatriptan vs. 4-25% met placebo; NNT=7,3), het aantal met minder pijn na 2 uur (NNT=5,5), als het aantal dat rescue-medicatie nam, bleek sumatriptan 10mg neusspray werkzaam dan placebo.

In 7 studies met in totaal 2.020 patiënten bleek sumatriptan 20 mg neusspray werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting na 2 uur bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (25-57% met sumatriptan vs. 4-25% met placebo; NNT=4,7), het aantal met minder pijn na 2 uur (NNT=3,5), als het aantal dat rescue-medicatie nam, bleek sumatriptan 20mg neusspray werkzaam dan placebo. In 1 studie met 104 patiënten was de proportie patiënten die 48 uur blijvend pijnvrij was na sumatriptan 10mg of 20mg respectievelijk 47% en 49% in vergelijking met 22% met placebo. In 1 studie met 763 deelnemers was de proportie van patiënten die gedurende 24 uur pijnvermindering ervaarden 19% met 10 mg sumatriptan en 27% met 20 mg sumatriptan, in vergelijking met 10% met placebo.

De totale incidentie van ongewenste effecten was significant hoger met sumatriptan neusspray dan met placebo.³

c) SUMATRIPTAN 6 MG SUBCUTAAN VERSUS PLACEBO

In 12 studies met in totaal 2.738 patiënten bleek subcutane toediening van sumatriptan 6 mg werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting na 2 uur bij migraine. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij was (NNT= 2,9), het aantal met minder pijn na 2 uur (NNT= 2,1), het aantal dat na 24 uur nog steeds pijnvrij was (NNT=6,1), als het aantal dat rescue-medicatie nam, was sumatriptan 6mg s.c. werkzaam dan placebo.

Er was geen bewijs van betere hoofdpijnverlichting wanneer een tweede dosis van 6 mg werd toegediend na een onvoldoende respons op een eerste dosis.

Verlichting van hoofdpijn-geassocieerde symptomen, zoals nausea, fotofobie en fonofobie trad vaker op met sumatriptan dan met placebo.

Subcutane toediening van sumatriptan ging gepaard met een hogere totale incidentie van ongewenste effecten, vergeleken met placebo.⁴

Een nieuwe *Cochrane review* is gewijd aan Zolmitriptan voor de acute migraineaanval bij volwassenen^{a,5}.

In vergelijking met placebo moeten 5 patiënten behandeld worden met zolmitriptan 2,5 mg tabletten om 1 extra patiënt pijnvrij te maken na 2 uur. Om hoofdpijnvermindering te bekomen na 2 uur met zolmitriptan 2,5 mg tabletten is de NNT 3,2 en om pijnvrij te blijven of pijnvermindering te ervaren gedurende 24 uur is de NNT respectievelijk 7,7 en 4. Voor zolmitriptan 5mg oraal bedraagt de NNT 4,8 om pijnvrij te zijn na 2 uur, 3,5 om pijnvermindering te ervaren na 2 uur en 4,6 om pijnvermindering te ervaren gedurende 24 uur.

De nasale toedieningsvorm werd enkel onrechtstreeks vergeleken met de orale vorm.

Er is geen statistisch significant verschil tussen zolmitriptan 2,5/5mg en sumatriptan 50 mg op vlak van hoofdpijnvermindering na 2 uur of op vlak van ongewenste effecten.

a) ZOLMITRIPTAN 2,5 MG ORAAL VERSUS PLACEBO

In 11 studies (5.223 aanvallen) bleken zolmitriptan 2,5 mg tabletten werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting na 2 uur bij een migraine-aanval. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (30% met zolmitriptan 2,5mg versus 10% met placebo; NNT=5,0), als het aantal met pijnvermindering na 2 uur (60% versus 29 %; NNT = 3,2).

Wat betreft het aantal patiënten dat na 24 uur nog steeds pijnvrij is (19% versus 6%; NNT= 7,7) en het aantal patiënten met blijvende hoofdpijnvermindering gedurende 24 uur (39% versus 14%; NNT = 4) bleek zolmitriptan 2,5mg werkzaam dan placebo).

Zolmitriptan 2,5 mg compr. geven vaker ongewenste effecten dan placebo (RR=1,7).

ZOLMITRIPTAN 5 MG ORAAL VERSUS PLACEBO

In 8 studies (4.277 aanvallen) bleken zolmitriptan 5 mg tabletten werkzaam dan placebo in de symptoomverlichting na 2 uur bij een migraine-aanval. Zowel wat betreft het aantal patiënten dat pijnvrij is na 2 uur (31% versus 10%; NNT=4,8) als op vlak van hoofdpijnvermindering na 2 uur (59% versus 30%; NNT=3,5).

Wat betreft het aantal patiënten met blijvende hoofdpijnvermindering gedurende 24 uur, bleken zolmitriptan 5 mg tabletten werkzaam dan placebo (37% versus 12%; NNT= 4,6).

Zolmitriptan 5 mg compr. geven vaker ongewenste effecten dan placebo (RR=2,0).

ZOLMITRIPTAN 5 MG NASAAL VERSUS PLACEBO

Op basis van 3 studies (5.144 aanvallen), bedraagt de NNT met 5 mg neusspray in vergelijking met placebo 4,3 om pijnvrij te zijn na 2u, 2,9 om pijnvermindering te bekomen na 2u, 9,6 om pijnvrij te blijven gedurende 24 uur en 3,6 om pijnvermindering te ervaren gedurende 24 uur. Meer patiënten ervaren ongewenste effecten met zolmitriptan 5 mg neusspray in vergelijking met placebo (RR=2,4).

ZOLMITRIPTAN 5 MG ORAAL VERSUS NASAAL

Zolmitriptan 5 mg oraal werd vergeleken met de nasale toedieningsvorm door onrechtstreekse vergelijking van placebogecontroleerde studies van beide toedieningswijzen (z-toets). Neusspray bleek werkzaam dan tabletten om de hoofdpijn na te verminderen na 1 uur ($p=0.001$), na 2 uur ($p=0.006$) en na 24 uur ($p=0.038$), maar er was geen verschil om pijnvrij te zijn na 2 uur.

ZOLMITRIPTAN VERSUS SUMATRIPTAN

Deze cijfers werden reeds gerapporteerd in de *Cochrane review* over sumatriptan (orale toediening).

Zolmitriptan 2,5mg en sumatriptan 50 mg blijken even werkzaam in hoofdpijnvermindering na 2 uur bij migraine (twee studies met in totaal 1.609 patiënten). Er is ook geen verschil op vlak van ongewenste effecten.²

Zolmitriptan 5mg en sumatriptan 50 mg blijken even werkzaam in hoofdpijnvermindering na 2 uur bij migraine (2 studies, 1.633 patiënten). Er is ook geen verschil op vlak van ongewenste effecten.²

Medicamenteuze profylaxe

Op basis van gegevens uit een RCT heeft de Amerikaanse *Food and Drug Agency* de registratie van topiramaat goedgekeurd voor de preventie van migraine bij adolescenten van 12 tot 17 jaar⁶. In een gerandomiseerde gecontroleerde studie bij een 100-tal adolescenten verminderde de migraine frequentie met 72% bij gebruik van topiramaat 100 mg in vergelijking met slechts 44% bij gebruik van placebo.

Ongewenste effecten

La Revue Prescrire waarschuwt nogmaals voor de gekende vasoconstrictieve effecten van **triptanen**⁷. Een *case control* studie die werd uitgevoerd op de Amerikaanse farmacovigilantiegegevens van 2004 tot 2010, onderzocht het gebruik van triptanen bij patiënten met cardiovasculaire ongewenste effecten versus patiënten met andere ongewenste effecten. Er werd een statistisch significante associatie vastgesteld tussen ischemische aandoeningen en het gebruik van een triptaan (*Odds ratio*= 2,1).

Dit was ook het geval voor cerebrospinale vasculaire aandoeningen (OR=3,6), necroses en vasculaire aandoeningen van het spijsverteringsstelsel (OR=2,8), aneurysma's en dissecties (OR=3,5) en oculaire bloedingen (OR=2,5). Het betrof voornamelijk meldingen met sumatriptan.

Bij zwangere vrouwen die triptanen gebruikten, zag men ook frequenter zwangerschapshypertensie en hypertensie bij het kind, vasculaire malformaties en verworven afwijkingen (OR=2,4). De associatie tussen triptaangebruik en zwangerschapshypertensie dient met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden, gezien hypertensie hoofdpijn kan veroorzaken.

In de praktijk is het dus belangrijk de patiënten te informeren over symptomen die kunnen wijzen op vaatstoornissen bij het gebruik van triptanen. Het lijkt ook verstandig triptanen niet te gebruiken wanneer het risico op cardiovasculaire aandoeningen verhoogd is, zoals bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische aandoeningen.

In de Transparantiefiche wordt acuut glaucoom vermeld als ernstig oogheelkundig ongewenst effect van **topiramaat**. Het Geneesmiddelenbulletin vestigt de aandacht op andere oogaandoeningen die kunnen optreden met het gebruik van topiramaat. Gezichtsveldstoornissen (scotomen), verminderde gezichtsscherpte, myopie, afwijkend gevoel in het oog, droog oog, fotofobie, blefarospasme, fotopsie (perceptie van lichtflitsen), mydriasis en presbyopie (ouderdomsverziendheid) zouden voorkomen bij tussen de 1/100 en 1/1000 patiënten⁸.

Patiënten die topiramaat nemen dienen verwittigd te worden om onmiddellijk contact op te nemen met een arts bij visusstoornissen of periorbitale pijn.

Op basis van postmarketingonderzoek en gerandomiseerde studies heeft de Nieuw-Zeelandse registratieautoriteit de informatie over gezichtsveldafwijkingen toegevoegd aan de rubriek "Waarschuwingen en voorzorgen".

In gerandomiseerd onderzoek bleken de meeste ongewenste effecten van topiramaat reversibel te zijn, onafhankelijk van een verhoogde intra-oculaire druk.

Het Britse agentschap voor de regulatie van geneesmiddelen en gezondheidsproducten geeft een waarschuwing over het gekende risico van (retroperitoneale) fibrose bij gebruik van **methysergide**⁹. Ze adviseren methysergide enkel te gebruiken in geval van ernstige hardnekkige migraine (met of zonder aura) die niet reageert op standaardbehandeling. Starten en opvolgen van de behandeling dient te gebeuren door gespecialiseerde artsen met ervaring in de behandeling van migraine. Patiënten dienen gescreend te worden op fibrose bij de aanvang van de behandeling en dan om de 6 maanden. De noodzaak van het verder zetten van de behandeling met methysergide dient eveneens om de 6 maanden geëvalueerd te worden.

Referenties

1. Pringsheim T, Becker WJ. Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. *BMJ editorials* 2014.
2. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008615. DOI: 10.1002/14651858.CD008615.pub2.
3. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (intranasal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD009663. DOI: 10.1002/14651858.CD009663.
4. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD009665. DOI: 10.1002/14651858.CD009665.
5. Bird S, Moore RA, Derry S. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *The Cochrane Collaboration* 2014.
6. Orciari Herman A. Topiramate Approved for Migraine Prevention in Adolescents *Jwatch* 2014.
7. Prescire R. Triptans: gare aux effets vasoconstricteurs. *Prescrire* 2014.
8. Bijl D. Topiramaat en gezichtsveldstoornissen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48.
9. Methysergide : serious fibrotic reactions - restricted use and new monitoring requirements. *MHRA* 2014.

Neuropathische pijn en zona

Zoekdatum tot 15 maart 2015.

Behandeling van neuropathische pijn

De auteurs van een systematische review¹ over **topisch lidocaïne** bij neuropathische pijn besluiten dat er onvoldoende evidentie is om het gebruik aan te raden^a. De geïncludeerde studies onderzochten pleisters, crèmes of gels met 5% lidocaïne en sprays met 8% lidocaïne. Enkele kleine studies bij patiënten met postherpetische neuralgie tonen een voordeel van pleisters met 5% lidocaïne vergeleken met placebo. Deze studies vertonen echter belangrijke methodologische beperkingen. In afwachting van kwaliteitsvolle studies blijft de plaats van lidocaïne onduidelijk.

- a) Cochrane review met inclusie van 12 RCT's met in totaal 508 patiënten. Lidocaïne in pleister, crème of gel aan 5% en in spray aan 8% werd vergeleken met placebo of een andere actieve behandeling bij patiënten met postherpetische neuralgie (6 RCT's) en bij patiënten met diverse oorzaken van neuropathische pijn (6 RCT's). De resultaten konden niet gepoold worden. De kwaliteit van de evidentie werd als zeer laag geëvalueerd omwille van te kleine studies, selectie bias en beperkte blinding. Alle studies waren van korte duur (één dosis tot maximaal 12 weken). 5 van de 6 RCT's over postherpetische pijn tonen een voordeel van topisch lidocaïne tegenover placebo op het eindpunt pijnreductie. Ook bij de RCT's met diverse oorzaken van neuropathie tonen 5 van de 6 een voordeel op pijnreductie. Ongewenste effecten werden slecht gerapporteerd en bestonden voornamelijk uit lokale reacties.

De auteurs van een systematische review² over **levetiracetam** bij neuropathische pijn besluiten dat de werkzaamheid onvoldoende is aangetoond^a. Ongewenste effecten waaronder moeheid, duizeligheid en hoofdpijn werden frequent gerapporteerd.

- a) Cochrane-review met inclusie van 6 RCT's met in totaal 344 patiënten waarin levetiracetam (2000mg tot 3000mg per dag) vergeleken werd met placebo. De studies duurden 4 tot 14 weken en includeerden patiënten met diverse oorzaken van neuropathie; multiple sclerose, CVA, postherpetisch, traumatisch,... De resultaten van 4 studies konden gepoold worden; vergeleken met placebo is er met levetiracetam geen statistisch significant verschil op het eindpunt pijnverlichting (RR 0.9, 95%BI 0.4 tot 1.7). Vergeleken met placebo zijn er met levetiracetam meer ongewenste effecten (NNH 8, 95%BI 4.6 tot 32). Moeheid, duizeligheid, hoofdpijn, constipatie en nausea waren de frequentste ongewenste effecten.

De auteurs van een systematische review³ over **zonisamide** (niet op de Belgische markt) besluiten dat dit oud anti-epilepticum geen plaats heeft in de aanpak van neuropathische pijn^a.

- a) Cochrane review met inclusie van 1 RCT waarin zonisamide vergeleken werd met placebo bij 25 patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie. Wegens belangrijke uitval (8/13) in de zonisamide groep, grotendeels omwille van ongewenste effecten, en het beperkt aantal patiënten is het niet mogelijk te bepalen of zonisamide al dan niet werkzaam is. Aangezien andere geneesmiddelen wel aangetoond hebben werkzaam te zijn, besluiten de auteurs dat er voor zonisamide geen plaats is in de aanpak van neuropathische pijn.

Een update van een review⁴ over **gabapentine** bij neuropathische pijn en fibromyalgie bevestigt de eerdere conclusie dat gabapentine bij postherpetische neuralgie en pijnlijke diabetische neuropathie werkzaam is^a. Vergeleken met placebo werden frequenter ongewenste effecten

waaronder duizeligheid, slaperigheid en perifeer oedeem vastgesteld. Er is onvoldoende vergelijkend onderzoek met andere actieve behandelingen.

- a) Deze Cochrane-review identificeerde voor zowel postherpetische neuralgie als voor pijnlijke diabetische neuropathie 8 placebo-gecontroleerde studies. Voor beide indicaties waren er 5 studies waarin gabapentine bij significant meer patiënten 50% pijnreductie t.o.v. baseline realiseerde vergeleken met placebo. Voor postherpetische neuralgie was dit bij 32% (gabapentine) vs 21% (placebo) en voor pijnlijke diabetische neuropathie bij 39% (gabapentine) vs 21% (placebo). De auteurs berekenden voor diabetische neuropathie een NNT van 5,7 (95% BI: 4,3 tot 8,4) en voor postherpetische neuralgie een NNT van 9 (95%BI: 6,4 tot 15). De studieduur bedroeg 4 tot 12 weken.

Een systematische review en meta-analyse¹³ over orale en topische medicamenteuze opties bij neuropathische pijn geeft zowel **tricyclische antidepressiva, pregabaline, gabapentine** als **duloxetine** een plaats in de eerste stap van de aanpak. Volgens de auteurs is de evidentie voor lidocaïne pleisters onvoldoende om als eerste stap te kunnen aanbevelen. Ze worden wel als een mogelijk alternatief beschouwd omwille van een laag risico op ongewenste effecten. Sterke opioïden worden als 3^e stap beschouwd.

De auteurs van een review over imipramine⁵ en desipramine⁶ besluiten dat er onvoldoende evidentie is om deze tricyclische antidepressiva een plaats te geven in de aanpak van neuropathische pijn^{a,b}.

- a) Cochrane review met inclusie van 5 RCT's met in totaal 168 patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie (90%) of polyneuropathie (10%). Imipramine 25mg tot 350mg werd vergeleken met placebo, paroxetine, mianserine, venlafaxine of amitriptyline gedurende 2 tot 12 weken. 4 RCT's tonen vergeleken met placebo een beperkte winst op het eindpunt verbetering van pijn (geen pooling van gegevens). Door belangrijke methodologische beperkingen van deze studies besluiten de auteurs dat er onvoldoende evidentie is. De studies die imipramine vergeleken met andere antidepressiva waren te klein om enig besluit te kunnen trekken. Vergeleken met placebo zijn er met imipramine meer ongewenste effecten, voornamelijk monddroogte.
- b) Cochrane review met inclusie van 5 RCT's met in totaal 177 patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie (104) of postherpetische neuralgie (73). Desipramine 12.5mg tot 250mg werd vergeleken met placebo (3 RCT's), fluoxetine (1), clomipramine (1) of amitriptyline (2) gedurende 2 tot 6 weken. Enkele kleine studies tonen vergeleken met placebo een beperkte winst op het eindpunt verbetering van pijn (geen pooling van gegevens). Door de lage graad van evidentie (belangrijke methodologische beperkingen) van deze studies besluiten de auteurs dat er onvoldoende evidentie is. Vergeleken met placebo zijn er met desipramine meer ongewenste effecten en meer patiënten die vroegtijdig de studie beëindigden.

Behandeling van trigeminusneuralgie

Een systematische review⁷ over trigeminus neuralgie bevestigt de boodschap van de transparantiefiche. De werkzaamheid van **carbamazepine** is voldoende aangetoond en carbamazepine geldt als eerste keus. Voor gabapentine, oxcarbazepine, baclofen en lamotrigine zijn er geen RCT's van voldoende kwaliteit die werkzaamheid aantonen.

- a) Systematische review waarin 7 studies werden geïncludeerd. Voor de vergelijking carbamazepine versus placebo vonden de auteurs 2 systematische reviews met in totaal 3 RCT's. Vergeleken met placebo is carbamazepine in deze 3 RCT's met 208 patiënten na 5 tot 14 dagen werkzamer op het

eindpunt verbetering van pijn (78% met carbamazepine versus 13% met placebo, RR 5,87; 95%BI 3,58 tot 9,61, NNT 2).

Behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie

Neuropathie is volgens een overzichtsartikel⁸ de meest frequente complicatie van diabetes. Diabetische polyneuropathie treedt op bij 10-54% van de patiënten en hiervan ontwikkelt een derde pijnlijke diabetische neuropathie. Typisch is een distale en symmetrische aantasting van zenuwen waarbij de diagnose kan bevestigd worden door zenuwgeleidingsonderzoek (grote zenuwvezels) of huidbiopten (kleine zenuwvezels). Aanpak van de onderliggende diabetes blijft belangrijk in het vertragen van de progressie van de neuropathie. Niet medicamenteuze maatregelen zijn weinig onderzocht. Anti-epileptica, noradrenaline- en serotonine-heropnameremmers en tricyclische antidepressiva hebben een plaats in de medicamenteuze aanpak.

Een systematische review⁹ onderzocht lokale en systemische therapeutische opties bij pijnlijke diabetische neuropathie^a. In studies van korte duur (<3 maanden) is de werkzaamheid van **carbamazepine, venlafaxine, duloxetine, amitriptyline en topisch capsaïcine** aangetoond. Bij alle systemische medicatie werd frequent slaperigheid en duizeligheid vastgesteld. Topisch capsaïcine gaf bij meer dan de helft van de patiënten een brandende pijn ter hoogte van de toedieningsplaats. Uit vergelijkend onderzoek is het niet duidelijk welk geneesmiddel het meest werkzaam is. In een commentaarstuk worden, rekening houdend met kostprijs, tricyclische antidepressiva (amitriptyline) als eerste keus beschouwd.

- a) Systematische review met netwerkmeta-analyse waarin 65 RCT's met in totaal 12.632 patiënten werden geïncludeerd. Vergeleken met placebo is de werkzaamheid aangetoond van duloxetine (SMD -1.33; 95% BI -1.82 tot -0.86), venlafaxine (SMD -1.53; 95%BI -2.42 tot -0.65), topisch capsaïcine (SMD -0.91; 95%BI -1.18 tot -0.08), amitriptyline (SMD -0.72; 95%BI -1.35 tot -0.08), en carbamazepine (SMD -1.57; 95%BI -2.83 tot -0.31). Schaars vergelijkend onderzoek toont meer pijnstilling met tricyclische antidepressiva vergeleken met topisch capsaïcine (SMD -1.02; 95%BI -1.29 tot -0.75) en met noradrenaline- en serotonine-heropnameremmers vergeleken met anti-epileptica (SMD -0.34; 95%BI -0.63 tot -0.05). Er zijn weinig gegevens over werkzaamheid op lange termijn (>3 maanden).

Preventie van postherpetische neuralgie

De eerder besproken SPS-studie toonde aan dat **vaccinatie tegen het varicella zoster virus** de incidentie en ernst van postherpetische neuralgie bij zestigplussers kan verminderen. Hiervoor moeten 364 personen gevaccineerd worden om bij 1 patiënt extra postherpetische neuralgie te voorkomen. Resultaten tot 11 jaar¹⁰⁻¹² na vaccinatie tonen dat het vaccin zijn beschermend effect verlies na 8 jaar; de efficiëntie van het vaccin daalt van 46% na 7 jaar naar 14% na 10 jaar en was verwaarloosbaar in de subgroep die 11 jaar gevolgd werd.

Referenties

1. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010958. DOI: 10.1002/14651858.CD010958.pub2.
2. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Levetiracetam for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010943. DOI: 10.1002/14651858.CD010943.pub2.
3. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Zonisamide for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD011241, Jan 22. DOI: 10.1002/14651858.CD011241.pub2.
4. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Evidence Updates* 2014.
5. Hearn L, Derry S, Phillips T, et al. Imipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD010769. DOI: 10.1002/14651858.CD010769.pub2.
6. Hearn L, Moore RA, Derry S, et al. Desipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD011003. DOI: 10.1002/14651858.CD011003.pub2.
7. Zakrzewska J, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *Clinical Evidence* 2014;18, September 2013.
8. Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *BMJ* 2014;348:g1799. DOI: 10.1136/bmj.g1799.
9. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic Interventions for Painful Diabetic Neuropathy: An Umbrella Systematic Review and Comparative Effectiveness Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:639-49, Nov 4. DOI: 10.7326/M14-0511.
10. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900-9, Mar 15. DOI: 10.1093/cid/ciu918.
11. Whitley RJ. Editorial commentary: waning efficacy of the herpes zoster vaccine. *Clin Infect Dis* 2015;60:910-1, Mar 15. DOI: 10.1093/cid/ciu922.
12. Zuger A. Zoster Vaccine Efficacy: How Long? *NEJM Journal Watch* 2015, March 5. Comment on: Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900-9, Mar 15. DOI: 10.1093/cid/ciu918.

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 op².^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 voltooidde 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 opfrissingssessies 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 geïncludeerde 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 geïncludeerd. 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 overzichtsartikelen 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 gewichtsdaling 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. Puzifferri 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.

Osteoporose

Publicatiedatum tot 15 maart 2015

Medicamenteuze behandeling

Een review artikel geeft een update over de voor- en nadelen van farmacologische behandelingen bij osteoporose¹. De auteurs maken geen onderscheid tussen studies in primaire preventie en secundaire preventie (dus na fractuur). Farmacotherapie met **orale bisfosfonaten, denosumab, raloxifen of teriparatide** reduceert het fractuurrisico in post-menopauzale vrouwen (RR tussen 0,40 en 0,60 voor vertebrale fracturen en RR tussen 0,60 en 0,80 voor niet-vertebrale fracturen). Hieruit kan een NNT (*Number Needed to Treat*) afgeleid worden tussen 60 en 89 om één vertebrale fractuur te vermijden en een NNT tussen 50 en 67 om één heupfractuur te vermijden over één tot drie jaar behandelen. De NNT voor heupfracturen is hoger dan eerder vermeld in de transparantiefiche, maar er werd geen onderscheid gemaakt volgens de voorgeschiedenis van de patiënten en het type geneesmiddel. In een aansluitend editoriaal² wordt benadrukt dat de resultaten niet van toepassing zijn op personen ouder dan 75 jaar en dat de studies over osteoporose geen patiënten ouder dan 80 jaar includeren noch patiënten met comorbiditeiten. De beschikbare resultaten in deze leeftijdsgroep laten geen uniform effect zien, en geven onzekerheid over de werkzaamheid en het nut van deze geneesmiddelen bij ouderen. Heupfracturen bij patiënten ouder dan 75 jaar zijn immers de meest voorkomende fracturen met een grote impact op functionele beperkingen, verlies van autonomie en mortaliteit.

Een *Cochrane review*^a laat geen conclusies toe over het effect van **Chinese kruidentherapie** op het fractuurrisico of de botdichtheid bij osteoporose, vanwege bias in het rapporteren van de studieresultaten en de grote variatie in de onderzochte kruiden en studieopzet³.

- a. De *Cochrane review* includeerde 108 studies met 10.655 patiënten³. Informatie over ongewenste effecten en complicaties werd vaak niet gerapporteerd. Geen enkele studie rapporteert ernstige ongewenste effecten of mortaliteit. Vaak voorkomende ongewenste effecten waren milde maagpijn of diarree.

Ongewenste effecten

Een Taiwanese studie voegt nieuw bewijs toe dat **orale bisfosfonaten** kaakbeenecrose kunnen veroorzaken. In deze studie werden bij 1 op 200 langetermijngebruikers van oraal alendronaat kaakbeenecrose gemeld⁴. Deze incidentie is hoger dan vermeld in de SKP (Samenvatting van de Productkenmerken) van alendronaat. Volgens deze studie zijn de risicofactoren voor kaakbeenecrose diabetes, reumatoïde artritis, oudere leeftijd en gebruik langer dan 3 jaar.

Denosumab geeft een verhoogd risico op infecties (RR = 1,28 met 95%-BI 1,02 tot 1,60; NNH = 118)¹. De SKP vermeldt ook een verhoogd risico op diverticulitis bij patiënten met prostaatkanker die ADT (androgeen deprivatie therapie) kregen. Diverticulitis wordt nu ook gemeld bij behandeling voor osteoporose⁵.

Referenties

1. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2014;161:711-23, Nov 18. DOI: 10.7326/M14-0317.
2. Bischoff-Ferrari HA, Meyer O. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: is this all we need to know? *Ann Intern Med* 2014;161:755-6, Nov 18. DOI: 10.7326/M14-1942.
3. Liu Y, Liu JP, Xia Y. Chinese herbal medicines for treating osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD005467, Mar 6. DOI: 10.1002/14651858.CD005467.pub2.
4. Brett AS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, revisited. *NEJM Journal Watch* 2014, August 21. Comment on: Chiu WY, Chien JY, Yang WS, et al. The risk of osteonecrosis of the jaws in Taiwanese osteoporotic patients treated with oral alendronate or raloxifene. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2729-35, Aug. DOI: 10.1210/jc.2013-4119.
5. Divertikulitis unter Denosumab (Prolia). *Der Arzneimittelbrief* 2014;45:122.

Rookstop

Zoekdatum tot 15 maart 2015

Niet-medicamenteuze behandeling

Een pragmatische studie onderzocht het effect op rookstop door middel van een **proactieve benadering**. Rokers (ook rokers zonder rookstopwens) werden benaderd via email gevolgd door een telefonische gesprek over motivatie en informatie, gecombineerd met gemakkelijke toegang tot rookstop behandeling (telefonische of persoonlijke begeleiding). Deze proactieve aanpak werd vergeleken met een gebruikelijke behandeling (rookstopadvies tijdens een consult voor een andere aandoening gevolgd door niet-medicamenteuze of medicamenteuze behandeling)¹. Primair eindpunt was rookstop 1 jaar na randomisatie en minimum 6 maanden abstinentie. In de proactieve groep bleek 30% van de rokers geïnteresseerd om te stoppen. De proactieve benadering is effectiever, namelijk 13,5% is gestopt met roken gedurende minimum zes maanden versus 10,9% in de groep met gebruikelijke behandeling.

Een Cochrane review ging het effect na van **geprinte zelfhulp interventies** bij rokers zonder rookstopwens². Honderd personen moeten standaard geprinte zelfhulp krijgen om 1 persoon extra te laten stoppen met roken t.o.v. geen interventie. Indien vergeleken werd met een groep die een minimale interventie kreeg, was er geen significant verschil.

Gepersonaliseerde geprinte zelfhulp interventies hebben een groter effect versus standaard geprinte zelfhulp interventies (RR = 1,32; 95%-BI 1,09 tot 1,61), maar dit kan ook verklaard worden door het additionele contact dat de rokers hadden met een gezondheidsmedewerker om de individuele data te bekomen².

Een *Cochrane review*^a beoordeelt het effect van **lichaamsbeweging** op rookstop³. Vier van de twintig studies (n=187) kon een hogere abstinentiegraad op het einde van de behandeling aantonen versus controle. De andere studies konden geen effect aantonen, mogelijk door te kleine groepen en in zeven studies werd een trend waargenomen voor een hogere abstinentiegraad. Het uitvoeren van een meta-analyse was niet mogelijk vanwege de verschillende types en verschillende intensiteiten aan lichaamsbeweging.

- a) Een *Cochrane review* (N=20, n=5870) includeerde enkel studies met voldoende lange follow-up. Acht trials hadden minder dan 30 deelnemers per studiearm en slechts zeven studies waren voldoende groot om een significant verschil aan te kunnen tonen. Lichaamsbeweging in de meeste studies was gedefinieerd als cardiovasculaire lichaamsbeweging in groep en onder supervisie, aangevuld met oefeningen thuis. Eén studie (n=281) kon een randsignificantie aantonen voor een hogere abstinentiegraad na 12 maanden follow-up (11,9% versus 5,4%, RR = 2,19; 95%-BI 0,97 tot 4,96). Een tweede studie (n=233) toont een hogere aandeel aan stoppers na 6 maanden follow-up in het voordeel van lichaamsbeweging gecombineerd met een rookstop programma versus controle met een verkort rookstop programma (RR = 2,81; 95%-BI 1,44 tot 5,49), maar niet versus controle met het volledige rookstop programma. Een derde studie (n=217) toonde een hogere abstinentiegraad aan na 3 maanden, maar niet na 12 maanden follow-up. Hogere levels van fysieke activiteit geven een hogere abstinentiegraad.

Medicamenteuze behandeling

Een nieuwe *Cochrane Review* beoordeelt de **elektronische sigaret met nicotine**^{a,4}. Gezien het beperkte aantal RCT's werden ook 11 cohort studies besproken.

In de vorige transparantiefiche werd reeds 1 RCT besproken die de e-sigaret met nicotine vergeleek met nicotinepleisters en met een placebo e-sigaret zonder nicotine. Deze studie werd in de *Cochrane Review* samen met nog 1 andere RCT opgenomen in een meta-analyse. Het gebruik van de e-sigaret met nicotine geeft een grotere kans om na 6 maanden gestopt te zijn met roken dan een placebo e-sigaret zonder nicotine (9% versus 4%, 2 RCT's met 662 patiënten). Met de e-sigaret met nicotine kan 36% van de deelnemers het roken van gewone sigaretten na zes maanden met minstens de helft verminderen, tegenover 27% met de placebo e-sigaret.

De RCT die de e-sigaret met nicotine vergeleek met nicotinepleisters werd reeds besproken in de vorige update van de transparantiefiche. Er was geen verschil voor het eindpunt rookstop na zes maanden, maar met de e-sigaret met nicotine hadden meer deelnemers het roken van gewone sigaretten verminderd.

Ongewenste effecten verschilden niet tussen de e-sigaret met nicotine en de placebo e-sigaret of de nicotinepleister. In 6 kleine cohortstudies bleek irritatie van mond en keel het frequentst gerapporteerde ongewenste effect van de e-sigaret met nicotine.

Gezien de huidige gegevens beperkt zijn, oordelen de auteurs dat meer studies nodig zijn om de werkzaamheid en veiligheid van de e-sigaret met nicotine beter in te schatten.

De *Cochrane review* bespreekt een vroeg model van e-sigaret, gezien de evolutie en de veelheid van producten op de markt is er nood aan onderzoek met nieuwere modellen.

- a) Twee RCT's vergeleken de e-sigaret met nicotine met een placebo e-sigaret bij 662 personen. 1 studie rekruteerde rokers die niet van plan waren te stoppen met roken. Beide studies gebruikten een vroeg model van e-sigaret met laag nicotinegehalte. Na 6 maanden was 9% van de e-sigaret gebruikers gestopt met roken, tegenover 4% van de placebo e-sigaret gebruikers (RR 2,29; 95%-BI 1,05 tot 4,96). Het gebruik van de gewone sigaret daalde met minstens de helft bij 36% van de e-sigaret gebruikers, tegenover 27% van de placebo e-sigaret gebruikers (RR 1,31; 95%-BI 1,02 tot 1,68).
- b) 1 RCT vergeleek de e-sigaret met nicotine met een nicotinepleister. Zie update 2014.
- c) 11 kleine cohortstudies gaven informatie over de werkzaamheid of veiligheid van de e-sigaret met nicotine. De populaties in deze studies verschilden sterk op vlak van motivatie en context (bv. psychiatrisch ziekenhuis, rookstopkliniek, jongvolwassenen met zelfgerapporteerd gebruik van de e-sigaret, ...). Abstinentie na 12 maanden gebruik van de e-sigaret met nicotine varieerde van 10% tot 46%. De meest gerapporteerde ongewenste effecten in 6 cohortstudies waren irritatie van mond en keel.

Verskillende studies tonen aan dat de e-sigaret eigenlijk geen aanleiding geeft tot stoppen met roken, maar wel het aantal sigaretten per dag kan verminderen. Het gezondheidsvoordeel van rookstop is bewezen, maar het gezondheidsvoordeel van reductie van het aantal sigaretten blijft echter onduidelijk.⁵⁻⁷

Lange termijn gegevens over de veiligheid van de e-sigaret ontbreken. Een FDA analyse kon sporen van het kankerverwekkende nitrosamine detecteren in de nicotine-bevattende vloeistof

van de e-sigaret. De vloeistof kan ook sporen bevatten van zware metalen door contact van de vloeistof met het verhittingselement. Door het gebruik van de e-sigaret worden ook fijne stofdeeltjes geïnhaald die gelijkaardig zijn aan die van conventionele sigaretten. Sommige e-sigaretten bevatten smaakmakers die gebruikt worden in de voedingsindustrie maar niet getest zijn op veiligheid wanneer ze geïnhaald worden⁵⁻⁷.

Sinds het gebruik van de e-sigaret worden in de USA meer meldingen van **nicotine overdosering** geregistreerd met blootstelling door inhalatie, oogcontact of contact met de huid of orale inname^{8,9}. Ongeveer 95% van de meldingen over e-sigaretten betrof kinderen vanaf 5 jaar. Bij kinderen waren er voornamelijk meldingen van orale inname van de nicotine oplossing met symptomen als braken, diarree, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie en ataxie⁸, in extreme gevallen neuromusculaire blokkade, ademhalingsmoeilijkheden, stuip trekkingen en dood.

Volgens een nieuwe Europese richtlijn vallen e-sigaretten met nicotine concentratie tot 20 mg/ml onder tabaksproducten. E-sigaretten met een hogere nicotine concentratie worden behandeld als medische hulpmiddelen. De nieuwe richtlijn voorziet ook in additionele regels waarbij de verpakking informatie moet vermelden over ingrediënten, emissie en nicotine opname^{5,6}. Door de vele mogelijkheden wat betreft smaak en vorm valt de e-sigaret in de smaak bij jongeren, waardoor het gevaar bestaat dat roken weer als hip wordt aanzien. De noodzaak ontstaat om ook regulering te voorzien wat betref het gebruik van de e-sigaret in openbare plaatsen en restaurants. De e-sigaret wordt vaak gepromoot als veiliger dan de e-sigaret. Het blijft dan ook noodzaak om gebruikers te waarschuwen voor de veiligheid⁷.

Het heeft geen zin om de **dosis te verhogen** bij patiënten die bij het starten van **varenicline** niet lijken te reageren op een standaarddosis^{a, 10, 11}. Optitreren van varenicline van 2x1mg/d naar maximum 5mg/d in de periode vóór de geplande stopdatum, leidde niet tot een hogere abstinentiëgraad: na 12 weken was 26% van de rokers die varenicline kregen volledig gestopt, versus 23% in de placebogroep. Slechts 60% van de deelnemers kon worden opgevolgd tot de voorziene 12 weken. De grootte van deze studie was onvoldoende om eventuele kleine, maar mogelijk klinisch relevante verschillen op te sporen. De huidige resultaten suggereren echter niet dat een klinisch relevant effect aanwezig zou zijn¹¹.

- a) In deze RCT werden 503 rokers uit een rookstopkliniek, die gestart waren met varenicline (2x1mg), geëvalueerd na 12 dagen. 200 deelnemers die geen sterke nausea vertoonden, geen duidelijke vermindering van het genieten van het roken en minder dan 50% rookvermindering vertoonden, werden gerandomiseerd over twee groepen. 1 groep kreeg een graduele dosisverhoging met varenicline (verhoogd met 2x 0,5 mg om de 2 dagen, tot max. 5 mg), de andere groep kreeg een optitreringsschema met placebo-tabletten. De stopdatum was voorzien na 21 dagen varenicline. De dosisverhoging had geen effect op de graad van abstinentie 1 week na de stopdatum, evenmin na 4 weken en na 12 weken (abstinentie na 12 weken: 26% met ophoging varenicline versus 23% met placebo-ophoging, p=0,61). Nausea (80% versus 18%) en braken (36% versus 3%) waren frequenter met de varenicline ophoging.

In de update van 2014 werd reeds een RCT besproken die de **combinatie van varenicline en bupropion** vergeleek met varenicline alleen. De meerwaarde van combinatietherapie op korte termijn bleef niet behouden op lange termijn (52 weken), behalve bij een subgroep zware rokers.¹²

Een nieuwe gerandomiseerde studie die **de associatie varenicline en bupropion** vergeleek met enkel varenicline werd uitgevoerd bij 221 personen die niet spontaan minder rookten met

nicotinepleisters^{a, 13, 14}. Bij deze personen was de kans om volledig gestopt te zijn na 12 weken hoger met de associatie (40% versus 29% met enkel varenicline). In enkele subgroepanalyses die niet vooraf gepland waren (en waarvan de resultaten hierdoor minder betrouwbaar zijn) bleek de associatie werkzamer bij mannen, bij zware rokers en bij personen met een hoge nicotine-afhankelijkheid.

De rookstatus na 6 maanden werd niet gerapporteerd voor de volledige groep. In niet vooraf geplande subgroepanalyses was er na 6 maanden een voordeel van de associatie bij mannen en personen met hoge nicotine-afhankelijkheid.

Er werden geen verschillen in ongewenste effecten waargenomen tussen combinatietherapie en enkel varenicline.

Het voordeel op lange termijn van varenicline + bupropion blijft twijfelachtig. Studies die specifiek gericht zijn naar deze specifieke subgroepen zouden zinvol zijn.

- a) In een dubbelblinde RCT kregen 349 rokers een nicotinepleister gedurende 1 week. 222 personen die onvoldoende reageerden op de pleister (<50% vermindering van het aantal sigaretten) werden gerandomiseerd naar varenicline (max. 2x1 mg/d) + bupropion (max. 2x150mg/d) of varenicline + placebo gedurende 12 weken. Na 12 weken was 40% van de personen uit de combinatiegroep volledig abtinent gedurende ≥ 1 maand versus 29% met enkel varenicline. Dit verschil was statistisch significant.

Er werden verschillende subgroepanalyses uitgevoerd waarvoor niet gestratificeerd werd bij randomisatie. In de subgroep mannen was combinatietherapie werkzamer dan varenicline alleen (abtinentie 51% versus 20%). Een statistisch significant voordeel van de combinatietherapie zag men ook bij zware rokers (≥ 20 sigaretten/dag; abtinentie 42% versus 24%) en bij personen met hoge nicotine-afhankelijkheid (Fagerströmscore > 5; abtinentie 44% vs 18%).

Succesvolle rookstop was geassocieerd met gewichtstoename (2,8 kg versus 1,0 kg, $p < 0.001$). Ongewenste effecten bleken niet statistisch significant verschillend tussen beide groepen. Mogelijk was de steekproef te klein om verschillen adequaat te kunnen aantonen.

Na 6 maanden werd de rookstatus van de laatste week beoordeeld. De abtinentiegraad voor de volledige groep werd niet gerapporteerd maar beschreven als 'similar'. In subgroepanalyses was er een statistisch significant voordeel van combinatietherapie bij mannen (abtinentie 29% versus 11% met monotherapie), en bij personen met hoge nicotine-afhankelijkheid (abtinentie 29% versus 10% met monotherapie). Bij zware rokers was de abtinentie na 6 maanden hoger met combinatietherapie dan met varenicline alleen (25% versus 13%), maar het verschil was niet statistisch significant.

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie bleek de **combinatie van varenicline en een nicotinepleister** werkzamer dan enkel varenicline in het bereiken van rookstop bij 446 personen die 10 of meer sigaretten per dag roken^{a, 15, 16}. Na 12 weken bleef 45% van de deelnemers met combinatietherapie rookvrij, tegenover 31% met enkel varenicline. Cijfers op 24 weken werden gerapporteerd, maar zijn niet betrouwbaar wegens te grote uitval.

De studie had onvoldoende *power* om ongewenste effecten te detecteren. Enkel huidreacties kwamen statistisch significant vaker voor met de combinatietherapie dan met varenicline + een placebopleister.

Aangezien een eerdere, kleinere studie geen statistisch significant effect kon aantonen met varenicline + nicotinepleister zijn meer studies nodig om de werkzaamheid na te gaan van deze combinatietherapie.

- a) Deze dubbelblinde RCT bestudeerde de werkzaamheid en de veiligheid van varenicline (max. 1mg 2x/d) en een nicotinepleister (15mg ged 16u/d) in vergelijking met varenicline en een placebopleister. 446 deelnemers, die het afgelopen jaar minstens 10 sigaretten per dag rookten, werden geïnculdeerd. Vele comorbiditeiten bleken een reden tot exclusie. Varenicline werd gedurende 1 week opgetitreerd tot de geplande rookstopdatum. De nicotine- of placebopleister werd gestart 2 weken voor de geplande rookstopdatum. De behandeling werd voortgezet gedurende 12 weken en de proefpersonen werden opgevolgd tot 24 weken. Slechts 62,3% van de deelnemers kon worden opgevolgd tot 24 weken. Het primair eindpunt was abstinentie gedurende de 4 laatste weken van behandeling (week 9 tot 12).

Na 12 weken was volgens de *intention-to-treat*-analyse 44,6% van de personen met combinatietherapie continu abstinēt, tegenover 31,3% van de personen die enkel varenicline namen (OR=1,77; 95%-BI 1,18 tot 2,66).

Na 24 weken bleek volgens een *per protocol* analyse in de combinatiegroep 32,9% langdurig abstinēt (week 9 tot 24) tegenover 19,2% in de vareniclinegroep (OR=2,06; 95%-BI 1,33 tot 3,21). Op het moment van de meting na 24 weken was 43,5% in de combinatiegroep gestopt, tegenover 28,8% met enkel varenicline (OR= 1,9; 95%-BI 1,28 tot 2,84).

De auteurs doen ook een *multiple imputations* analyse uit, waarbij rookgedrag van personen die stoppen met de studie wordt geschat via een statistisch programma. Deze laatste analyse wordt door de auteurs als *post hoc* beschreven in het artikel. We kiezen ervoor om deze laatste cijfers niet te rapporteren.

De groep met combinatietherapie vertoonde vaker huidreacties (14,4%) dan de groep met varenicline en een placebopleister (7,8%, $p = 0,03$). Andere ongewenste effecten verschilden niet statistisch significant tussen beide groepen, maar de auteurs vermelden zelf dat de studie onvoldoende power had om veiligheid en tolerabiliteit van de combinatietherapie adequaat te beoordelen.

Een open-label non-inferiority trial toont aan dat de **cytisine** (een partiële agonist van de nicotine-acetylcholinereceptor in het centrale zenuwstelsel zoals varenicline, niet geregistreerd in België) superieur is in vergelijking met nicotinevervangende therapie na 1 maand (40 versus 31% zelf-gerapporteerde continue abstinētgraad) (primair eindpunt) en 6 maanden (22 versus 15% zelf-gerapporteerde continue abstinētgraad) behandeling¹⁷. Beide behandelingsgroepen hadden toegang tot telefonische gedragstherapie. Ongewenste effecten kwamen vaker voor in de cytisine groep (nausea, braken en slaapproblemen). De resultaten van deze studie zijn toepasbaar in verschillende settings door de weinige exclusiecriteria, maar een editoriaal waarschuwt wel voor reporting bias¹⁸.

Rookstopinterventies in bijzondere doelgroepen

Pre-operatieve rookstop

Een *Cochrane review*^a toont aan dat intensieve gedragstherapeutische ondersteuning (eventueel gecombineerd met nicotine vervangende therapie) vanaf 4 tot 8 weken voor de operatie een impact heeft op korte en lange termijn rookstop (12 maanden) en post-operatieve complicaties en wondgenezing¹⁹. Dit is echter gebaseerd op bewijs van gemiddelde kwaliteit (2 kleine studies

met laag aantal patiënten per studie-arm) waardoor onduidelijkheid bestaat over de intensiteit en de duur van de gedragstherapie. Varenicline (1 studie) kon geen effect aantonen op pre-operatieve rookstop en post-operatieve complicaties, maar heeft wel een voordeel op lange termijn rookstop (12 maanden).

- a. Pre-operatieve rookstop met behulp van gedragstherapeutische ondersteuning (N=10) waarvan 8 studies gecombineerd met nicotine vervangende therapie verhoogt rookstop op korte termijn voor de operatie. Intensieve gedragstherapeutische ondersteuning (2 trials, n=210, RR=10,76; 95%-BI 4,55 tot 25,46), dwz *face-to-face counselling* vanaf vier tot acht weken voor de operatie, lijkt een groter effect te hebben dan een korte interventie (7 trials met n=1141, RR=1,30; 95%-BI 1,16 tot 4,47).

Intensieve gedragstherapeutische ondersteuning geeft ook een significant effect op rookstop op lange termijn (2 trials en n=209, RR=2,95; 95%-BI 1,57 tot 5,55, 12 maanden).

Intensieve gedragstherapeutische ondersteuning vermindert post-operatieve morbiditeit (RR=0,42; 95%-BI 0,27 tot 0,65) en wondgenezing (2 trials met n = 210, RR=0,31; 95%-BI 0,16 tot 0,62). De impact van de korte interventie op post operatieve complicaties en wondgenezing is beperkt.¹⁹

Varenicline (N=1, 12 weken behandeling waarvan 1 week pre-operatief) geeft geen voordeel voor rookstop op korte termijn (vlak voor de operatie), maar wel op lange termijn rookstop (n=286, RR=1,14; 95%-BI 1,01 tot 2,07, 12 maanden), maar kon geen voordeel aantonen op post-operatieve complicaties (RR=0,94 met 95%-BI 0,52 tot 1,72). Rokers werden in deze studie gevraagd te stoppen met roken de dag voor de operatie.

Rookstop na hospitalisatie

Ondersteunde interventie na ontslag uit het hospitaal (telefonisch contact en advies en gratis rookstop medicatie gedurende 90 dagen) resulteerde in een hoger percentage abstinentie (26% versus 15%, RR=1,71; 95%-BI 1,14 tot 2,56) na zes maanden vergeleken met standaard aanbevelingen²⁰. Zelf-gerapporteerde rookstop na 1 jaar was ook hoger in de groep met ondersteunende interventie versus de standaard aanbevelingen (27% versus 16%, RR=1,70; 95%-BI 1,15 tot 2,51).

Ongewenste effecten

De TGA (Australische registratie autoriteit) heeft meerdere spontane meldingen van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen door **bupropion** ontvangen (myocardinfact, CVA, TIA); en combineren met nicotinevervangende middelen kan een extra risico geven op cardiovasculaire problemen. Aanbevolen wordt om bupropion niet voor te schrijven bij patiënten met hypertensie, recent myocardinfarct of instabiele hartaandoening en om gedurende het gebruik van bupropion de bloeddruk te controleren en wekelijks de bloeddruk te controleren bij patiënten die ook nicotinevervangende producten gebruiken²¹.

Een netwerkmeta-analyse die als doel had om **de veiligheid van farmacotherapie bij rookstop te evalueren bij cardiovasculaire patiënten** vond echter geen bewijs dat bupropion (RR=0,98; 95%-BI 0,54 tot 1,73) of varenicline (RR=1,30; 95%-BI 0,79 tot 2,23) het cardiovasculair risico verhogen, terwijl een verhoogd cardiovasculair risico gevonden werd met nicotinevervangende therapie (RR=2,29; 95%-BI 1,39 tot 3,82)^{22, 23}. Een editoriaal vraagt om

deze nieuwe gegevens in het juiste perspectief te plaatsen en aandacht te geven aan de voordelen van rookstop met behulp van farmacotherapie versus het niet bewezen of mineure cardiovasculair risico van bupropion, varenicline of nicotinevervangende therapie²².

- a) Deze netwerkmeta-analyse (63 RCT's met 30.508 patiënten) includeerde RCT's en US Food and Drug Administration rapporten over nicotine vervangende therapie (21 studies), bupropion (28) en varenicline (18) die cardiovasculaire eindpunten bevatten bij patiënten met of zonder reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen²³. In deze meta-analyse hebben bupropion (RR=0,98; 95%-BI 0,54 tot 1,73) en varenicline (RR=1,30; 95%-BI 0,79 tot 2,23) geen effect op het cardiovasculair risico, terwijl een verhoogd cardiovasculair risico gevonden werd met nicotinevervangende therapie (RR=2,29; 95%-BI 1,39 tot 3,82), vooral voor mineure cardiovasculaire ongewenste effecten (voornamelijk tachycardie en aritmie). Het relatief risico van nicotine vervangende therapie voor majeure cardiovasculaire ongewenste effecten was niet significant (RR=1,95; 95%-BI 0,92 tot 4,30). Indien een onderscheid gemaakt werd tussen mineure en majeure (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en CVA) cardiovasculaire ongewenste effecten, bleek bupropion zelfs een beschermend effect te hebben op het majeure cardiovasculair risico (RR=0,45; 95%-BI 0,21 tot 0,85). Ook bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico (sensitiviteitsanalyse met een kleiner aantal patiënten en dus minder *power*) was er geen verhoogd risico op cardiovasculaire ongewenste effecten door bupropion (RR=1,06; 95%-BI 0,59 tot 2,04), varenicline (RR=0,99; 95%-BI 0,45 tot 1,88) en nicotine vervangende therapie (RR=1,31; 94%-BI 0,58 tot 3,32).

Referenties

1. Fu SS, van Ryn M, Sherman SE, et al. Proactive Tobacco Treatment and Population-Level Cessation: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2014, Mar 10. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.177.
2. Hartmann-Boyce J, Lancaster T, Stead LF. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD001118. DOI: 10.1002/14651858.CD001118.pub3.
3. Ussher MH, Taylor AH, Faulkner GE. Exercise interventions for smoking cessation (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD002295. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD002295.pub5.
4. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010216, Dec 17. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub2.
5. DTB. Do electronic cigarettes help with smoking cessation? *Drug and Therapeutics Bulletin* 2014;52:126-9. DOI: 10.1136/dtb.2014.11.0288.
6. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014;129:1972-86, May 13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007667.
7. Anonymous. E-Zigaretten mit Lifestyle-flair...unterhalten und fördern Nikotinsucht. *Arznei-telegramm* 2014;45:17-9.
8. Anonymous. US-Vergiftungszentralen - "Red Flag" für E-Zigaretten. *Arznei Telegramm* 2014;45:63.
9. Voelker R. Poison Centers Field Increasing Calls About e-Cigarette Exposure. *JAMA* 2014;311:2164.
10. Hajek P, McRobbie H, Myers Smith K, et al. Increasing varenicline dose in smokers who do not respond to the standard dosage: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:266-71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6916.
11. Rigotti NA. Improving the success of treating tobacco smokers. *JAMA Intern Med* 2015;175:272-3. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6921.
12. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014;311:155-63. DOI: 10.1001/jama.2013.283185.
13. Yager J. Quitting smoking when the nicotine patch is not enough. *NEJM* 2014, June 30. Comment on: Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry* 2014;171:1199-205. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13050595.

14. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry* 2014. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13050595.
15. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:155-61. DOI: 10.1001/jama.2014.7195.
16. DTB. Varenicline plus NRT better than varenicline alone for stopping smoking. *Drug Ther Bull* 2014;52:100. Comment on: Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:155-61; Hajek P et al. Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? A randomised controlled trial. *BMC Med* 2013; 11: 140.
17. Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014;371:2353-62. DOI: 10.1056/NEJMoa1407764.
18. Rigotti NA. Cytisine--a tobacco treatment hiding in plain sight. *N Engl J Med* 2014;371:2429-30. DOI: 10.1056/NEJMe1412313.
19. Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD002294. DOI: 10.1002/14651858.CD002294.pub4.
20. Rigotti NA, Regan S, Levy DE, et al. Sustained care intervention and postdischarge smoking cessation among hospitalized adults: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:719-28. DOI: 10.1001/jama.2014.9237.
21. Bijl D. Bupropion en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:140-41.
22. Pipe AL. Network meta-analysis demonstrates the safety of pharmacotherapy for smoking cessation in cardiovascular patients. *Evid Based Med* 2014;19:193. Comment on: Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:28-41, DOI: 10.1136/eb-2014-110030.
23. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:28-41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961.

Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten (CVA)

Zoekdatum tot 15 maart 2015

Een overzichtsartikel bevestigt de boodschap van de transparantiefiche¹. Na een CVA of TIA is het risico op een recidief groot (6% per jaar) waardoor een preventieve medicamenteuze aanpak verantwoord is. In afwezigheid van VKF is acetylsalicylzuur de eerste keus en clopidogrel een alternatief bij intolerantie of contra-indicatie voor acetylsalicylzuur. Er is geen plaats voor combinaties van antitrombotica. Heelkundig ingrijpen valt te overwegen bij een carotisstenose van meer dan 70%. Het belang van de aanpak van cardiovasculaire risicofactoren (roken, hypertensie, hyperlipemie en hyperglykemie) met medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies (rookstop, dieet, beweging) wordt benadrukt.

Referenties

1. Rédaction Prescrire. Après un AVC ischémique: prévention des récives. Prescrire 2014;34:681-84.

Stabiele angor

Zoekdatum tot 15 maart 2015

Medicamenteuze aanpak

Bij patiënten met stabiele angor zonder tekenen van hartfalen is ivabradine in een recente RCT^a niet werkzaam gebleken dan placebo^{1, 2}. Na een gemiddelde follow-up van 28 maanden was er op een gecombineerd primair eindpunt van cardiovasculaire sterfte en niet-fataal myocardinfarct geen statistisch significant verschil tussen ivabradine (tot 10mg per dag) en placebo. In een vooraf gedefinieerde subgroep van patiënten met symptomatische angor was er met ivabradine een toename van dit primair eindpunt. Gegevens omtrent een effect op de angorklachten werden niet gerapporteerd. Ongewenste effecten, waaronder symptomatische bradycardie en voorkamerfibrillatie, traden significant vaker op bij patiënten behandeld met ivabradine.

- a) RCT waarin 19.102 patiënten met stabiel coronairlijden werden gerandomiseerd naar een behandeling met ivabradine in een dosis tot maximum 10 mg tweemaal daags of placebo. Patiënten waren ouder dan 55 jaar, vertoonden geen tekenen van hartfalen en hadden een sinusaal ritme van minstens 70 per minuut. Na een gemiddelde follow-up van 28 maanden was er geen verschil tussen ivabradine en placebo op een gecombineerd primair eindpunt van cardiovasculaire sterfte en niet-fataal myocardinfarct (HR 1,08; 95%-BI 0,96 tot 1,20, p = 0,20). Dit primaire eindpunt kwam significant vaker voor bij een vooraf gedefinieerde subgroep van patiënten met inspanningsbeperkende angor (7,6% vs. 6,5% met placebo; HR 1,18; 95%-BI; 1,03 tot 1,35; p= 0,02). Ongewenste effecten, waaronder symptomatische bradycardie (18,0% vs. 2,3%) en voorkamerfibrillatie (5,3% vs 3,8%), traden significant vaker op bij patiënten behandeld met ivabradine.

Recent verschenen 3 RCT's en een meta-analyse die de optimale duur van een dubbele anti-aggregerende behandeling met aspirine en een thiënoprydine trachtten te bepalen.

In twee RCT's werd een langere duur van een behandeling met acetylsalicylzuur en een thiënoprydine (clopidogrel of prasugrel) na implantatie van een stent vergeleken met een standaardbehandeling van één jaar^{3, 4}. In de ene RCT^a was verder behandelen met een thiënoprydine gedurende 18 maanden geassocieerd met een lager risico van trombose van de stent en majeure cerebrovasculaire en cardiovasculaire events³. Daartegenover gaf in de andere RCT^b continueren van het thiënoprydine gedurende 6-18 maanden geen vermindering in het aantal ischemische complicaties, waaronder trombose van de stent⁴. In de eerste RCT had een groot deel van de patiënten risicofactoren van trombose van de stent (bv. na myocardinfarct) terwijl in de tweede RCT patiënten met een hoog risico van trombose geëxcludeerd waren. Het risico van bloeding was in beide studies verhoogd.

- a) 9,961 patiënten met een *drug eluting* stent werden na 12 maanden behandeling met een combinatie van clopidogrel of prasugrel en aspirine gerandomiseerd naar het continueren gedurende 18 maanden van clopidogrel of prasugrel bovenop aspirine of placebo bovenop aspirine. Bij meer dan de helft van de patiënten was er minstens 1 risicofactor (positieve hartenzymes, stenose ≥ 30 mm, trombus t.h.v. stenose,...) voor trombose van de stent aanwezig. Continueren van het thiënoprydine verlaagt vergeleken met placebo significant het risico van trombose van de stent (0,4% vs. 1,4%; HR 0,29, 95%-BI; 0,17 tot 0,48, p<0.001). Het aantal majeure cardiovasculaire en cerebrovasculaire events was eveneens lager in de groep waarin het thiënoprydine werd verder gegeven (4,3% vs. 5,9%; HR 0,71; 95%-BI; 0,59 tot 0,85, p<0.001). Het risico op matige of ernstige bloeding was verhoogd in de groep waarin het thiënoprydine werd verder gegeven (2,5% vs. 1,6%, p=0,001).
- b) 1.259 patiënten werden 1 jaar na plaatsing van een *drug eluting* stent en een dubbele antiaggregerende behandeling gerandomiseerd naar het continueren van de dubbele antiaggregerende behandeling gedurende 6 tot 18 maanden of enkel continueren van aspirine. Slechts de helft van de patiënten werd 1 jaar na plaatsing van de stent geschikt bevonden voor randomisatie waardoor deze studie een geselecteerde populatie met een laag risico van trombose bevat. Na een gemiddelde follow-up van 17 maanden was er geen statistisch significant verschil op een gecombineerd primair eindpunt van sterfte, myocardinfarct, trombose van de stent, CVA of urgente revascularisatie tussen de verlengde duur van een dubbele antiaggregerende behandeling en

enkel aspirine (4% vs 4%, HR 1,17; 95%-BI 0,68 tot 2,03). Majeure bloedingen waren frequenter met een verlengde duur (7 vs 1 patiënt, HR 0,15; 95%-BI 0,02 tot 1,20).

Een derde RCT^a vergeleek een behandeling met een dubbele antiaggregerende behandeling van 6 maanden met 24 maanden⁵. Het aantal trombotische events en bloedingen verschilde niet significant tussen beide groepen.

- a) Open-label RCT waarin 1.894 patiënten gerandomiseerd werden naar een behandeling van 24 maanden of 6 maanden dubbele antiaggregerende behandeling (acetylsalicylzuur met clopidogrel). Geïnccludeerde patiënten hadden een PCI gekregen met implantatie van een drug *eluting* stent. Exclusiecriteria waren PCI voor een acuut myocardinfarct, behandeling van een stenose op de linker hoofd coronair arterie en aspirineresistentie. De studie werd vroegtijdig beëindigd door problemen met recrutering van patiënten waardoor enkel resultaten na 1 jaar beschikbaar zijn. Op een gecombineerd primair eindpunt van sterfte, CVA, myocardinfarct, nood aan acute revascularisatie of majeure bloeding is er geen statistisch significant verschil tussen 6 maanden en 24 maanden dubbele anti-aggregerende behandeling (na 1 jaar: 1,6% vs 1,5%, p=0,85).

Een recente meta-analyse^a vergeleek een korte duur en een verlengde duur van dubbele antiaggregerende behandeling met acetylsalicylzuur en een thiënoprydine bij patiënten na coronaire stenting⁶. De auteurs includeerden 14 RCT's waarin een korte (1 tot 12 maanden) en een lange (12-24 maanden) behandelingsduur werden vergeleken. Ten opzicht van een korte duur geeft een verlengde duur geen verschil in sterfte.

- a) Systematische review met meta-analyse waarin 14 RCT's met in totaal 69.644 patiënten werden geïnccludeerd die een verlengde duur (12-24 maanden) van een dubbele antiaggregerende behandeling vergeleken met een korte duur (1-12 maanden) of aspirine alleen. In 10 van de 14 RCT's was de indicatie voor antiaggregantia coronairlijden en PCI. Er is geen verschil tussen een korte duur en een lange duur op de eindpunten totale sterfte (HR 1,05; 95%-BI 0,96 tot 1,19), cardiovasculaire sterfte (HR 1,01; 95%-BI 0,93 tot 1,12) en niet-cardiovasculaire sterfte (HR 1,04; 95%-BI 0,90 tot 1,26). De beperkingen van deze meta-analyse zijn de heterogeniteit van de patiëntenpopulaties en de verschillen in behandelingsduur tussen de studies.

In commentaarstukken⁷⁻⁹ wordt gepleit om de duur van een dubbele anti-aggregerende behandeling te laten bepalen door het individuele risico van trombose of bloeding. Ook het type stent zou een rol spelen waarbij nieuwe generatie drug *eluting* stents een kortere duur mogelijk maken.

Invasieve aanpak

Een netwerk meta-analyse^a vergeleek revascularisatie door middel van *coronary artery bypass grafting* (CABG) of percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) met of zonder stenting met medicatie bij patiënten met stabiel coronair lijden¹⁰. De auteurs includeerden 100 RCT's met in totaal 93.553 patiënten. CABG verlaagt significant het risico van sterfte en myocardinfarct. Het risico van sterfte en myocardinfarct is niet verlaagd na angioplastie met of zonder stenting (*bare metal* stent, sirolimus *eluting* stent of zotarolimus *eluting* stent). Voor een nieuwe generatie van stents (everolimus *eluting*) is wel een verlaagd risico van sterfte aangetoond. In een commentaarstuk¹¹ wordt gewezen op methodologische beperkingen inherent aan netwerk meta-analyses waardoor deze resultaten met de nodige voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden. Deze meta-analyse biedt geen antwoord op de vraag voor welk type patiënt CABG, PTCA of enkel medicatie de beste aanpak is.

- a) Netwerk meta-analyse (geen rechtstreekse vergelijkingen) met inclusie van 100 RCT's met in totaal 93.553 patiënten met stabiel coronairlijden. Revascularisatie door middel van CABG of PTCA (ballonangioplastiek, *bare metal* stent, paclitaxel *eluting* stent, sirolimus *eluting* stent, zotarolimus *eluting* stent of nieuwe generatie everolimus *eluting* stent) werd vergeleken met optimale medicamenteuze behandeling. CABG verlaagt, vergeleken met medicatie, het risico van sterfte (RR 0,80; 95%BI 0,70 tot 0,91) myocardinfarct (RR 0,79; 95%-BI 0,63 tot 0,99) en nood aan revascularisatie (RR 0,16; 95%-BI 0,13 tot 0,20). Voor PTCA is er enkel met everolimus *eluting* stents een verlaagd risico op sterfte aangetoond (RR 0,75 (95%-BI 0,59 tot 0,96).

Bij patiënten met stabiel coronairlijden en gedocumenteerde myocardischemie heeft PTCA bovenop een medicamenteuze aanpak volgens een recente meta-analyse van 5 RCT's geen meerwaarde¹². PTCA geeft, vergeleken met enkel medicatie, geen daling in sterfte, niet-fataal myocardinfarct, revascularisatie en

angor. Bij nagenoeg alle patiënten werd tijdens de procedure een stent geplaatst, enkel bij de meest recente studie was de meerderheid van de stents *drug eluting*. Deze meta-analyse doet vragen rijzen bij het selecteren van patiënten voor PTCA op basis van myocardischemie¹³.

- a) Meta-analyse met inclusie van 5 RCT's met in totaal 5.286 patiënten met stabiel coronairlijden en gedocumenteerde myocardischemie waarbij PTCA bovenop medicatie werd vergeleken met medicatie alleen. Myocardischemie werd gediagnosticeerd door middel van inspanningstesten, nucleaire of echocardiografische beeldvorming of fractionele *flow reserve* (FFR). Na een gemiddelde follow-up van 5 jaar geeft PTCA bovenop medicatie vergeleken met enkel medicatie geen daling in sterfte (6,5% vs 7,3%; OR 0,90; 95%-BI 0,71 tot 1,16), niet fataal myocardinfarct (9,2% vs 7,6%; OR 1,24; 95%-BI 0,99 tot 1,56) en revascularisatie (18,3% vs 28,4%; OR 0,64; 95%-BI 0,35 tot 1,17).

Een RCT uit 2010 toonde aan dat sirolimus *eluting* stents vergeleken met zotarolimus *eluting* stents na 9 maanden geassocieerd zijn aan lager risico van een gecombineerd eindpunt van cardiale sterfte, myocardinfarct en revascularisatie¹⁴. De resultaten^a na een langere follow-up tonen aan dat dit voordeel na 5 jaar niet meer aanwezig is¹⁵.

- a) Open-label RCT waarin 2.332 patiënten gerandomiseerd werden naar een behandeling met sirolimus *eluting* stent of zotarolimus *eluting* stent. De indicatie voor stenting was stabiele angor bij 50% van de patiënten en instabiele angor of myocardinfarct zonder ST segment elevatie bij 38% van de patiënten. Na 5 jaar was er geen verschil tussen beide stents op het gecombineerd primair eindpunt van cardiale sterfte, myocardinfarct en revascularisatie (17,0 % zotarolimus *eluting* vs 15,6 % sirolimus *eluting* (OR 1,10 95%-BI 0,88 tot 1,37, p=0,40)).

Volgens een meta-analyse van 5 RCT's^a zijn cobalt-chroom everolimus *eluting* stents vergeleken met *bare metal stents* geassocieerd aan een lager risico op cardiale sterfte, myocardinfarct en trombose van de stent¹⁶.

- a) Meta-analyse van individuele patiëntengegevens uit 5 RCT's met in totaal 4,896 patiënten. RCT's die bare metal stents vergeleken met cobalt-chroom everolimus *eluting* stents en minstens 1 jaar duurden werden geïncludeerd. De gemiddelde follow-up bedroeg 720 dagen. Cobalt-chroom everolimus *eluting* stents scoren vergeleken met *bare metal* stents op verschillende eindpunt beter; sterfte door hartziekte (HR 0,67; 95%-BI 0,49 tot 0,91; p=0,01), myocardinfarct (HR 0,71; 95%-BI 0,55 tot 0,92; p=0,01), trombose van de stent (HR 0,41; 95%-BI 0,22 tot 0,76; p=0,005) en nood aan revascularisatie (HR 0,29; 95%-BI 0,20 tot 0,41; p<0,001).

In de pijn

Darapladib, een selectieve inhibitor van lipoproteïne-geassocieerd fosfolipase A2, heeft in enkele studies aangetoond een stabiliserend effect uit te oefenen op coronaire atherosclerose¹⁷⁻¹⁹. In een RCT^a met 15.828 patiënten met stabiel coronair lijden is er na 3,7 jaar geen statistisch significant verschil tussen darapladib en placebo op een gecombineerd primair eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA¹⁹. Ongewenste effecten waaronder diarree en acute nierinsufficiënte waren frequenter in de darapladibgroep.

- a) RCT met 15.828 patiënten met stabiel coronair lijden (myocardinfarct, PCI of CABG in voorgeschiedenis) die gedurende 3,7 jaar darapladib of placebo kregen. Patiënten met hartfalen klasse 3 of 4 werden geëxcludeerd. Op het primair gecombineerd eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA is er geen statistisch significant verschil tussen darapladib en placebo (HR 0,94; 95%-BI 0,85 tot 1,03; p=0,20). In de darapladibgroep waren er vergeleken met placebo meer patiënten die de behandeling moesten stoppen omwille van ongewenste effecten, voornamelijk diarree (19,8% vs 13,5%, HR 1,55; 95%-BI 1,43 tot 1,67). Nierinsufficiëntie was eveneens frequenter met darapladib (1,5% vs 1,1%; HR 1,35; 95%-BI 1,03 tot 1,78).

Referenties

1. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014;371:1091-9, Sep 18. DOI: 10.1056/NEJMoa1406430.

2. BCFI. Bijkomende voorzorgsmaatregelen bij het voorschrijven van Ivabradine. *Folia* 2015;42, Januari.
3. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66, Dec 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312.
4. Collet J-P, Silvain J, Barthélémy O, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *The Lancet* 2014;384:1577-85. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60612-7.
5. Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, et al. Six-month versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stents in patients non-resistant to aspirin: ITALIC, a randomized multicenter trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.008.
6. Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2015;385:792-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)62052-3.
7. Sibbing D, Massberg S. Dual antiplatelet treatment after stenting: is longer better? *The Lancet* 2014;384:1553-5. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60768-6.
8. Herrmann HC. Additional studies show no benefit of prolonged dual antiplatelet therapy. *NEJM Journal Watch* 2014, November 16. Comment on: Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, et al. Six-month versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stents in patients non-resistant to aspirin: ITALIC, a randomized multicenter trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.008.
9. Colombo A, Chieffo A. Dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents--how long to treat? *N Engl J Med* 2014;371:2225-6, Dec 4. Comment on: Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66, DOI: 10.1056/NEJMe1413297.
10. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859. DOI: 10.1136/bmj.g3859.
11. Brown DL. Review: CABG or stents compared with medical therapy in stable coronary artery disease. *American College of Physicians* 2014;161:JC10, October 21. Comment on: Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859. DOI: 10.1136/bmj.g3859.
12. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014;174:232-40, Feb 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12855.
13. Archbold RA. Similar 5-year clinical outcomes in patients with stable coronary artery disease and myocardial ischaemia managed with an initial approach of medical therapy compared with medical therapy plus percutaneous coronary intervention. *Evid Based Med* 2014;19:171-2, Oct. Comment on: Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014;174:232-40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12855, DOI: 10.1136/eb-2014-101809.
14. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *The Lancet* 2010;375:1090-9. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)60208-5.
15. Maeng M, Tilsted HH, Jensen LO, et al. Differential clinical outcomes after 1 year versus 5 years in a randomised comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents (the SORT OUT III study): a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *The Lancet* 2014;383:2047-56. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60405-0.
16. Valgimigli M, Sabate M, Kaiser C, et al. Effects of cobalt-chromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g6427. DOI: 10.1136/bmj.g6427.
17. Johnson JL, Shi Y, Snipes R, et al. Effect of darapladib treatment on endarterectomy carotid plaque lipoprotein-associated phospholipase A2 activity: a randomized, controlled trial. *PLoS One* 2014;9:e89034. DOI: 10.1371/journal.pone.0089034.
18. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008;118:1172-82, Sep 9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771899.

19. The Stability Investigators. Darapladib for Preventing Ischemic Events in Stable Coronary Heart Disease. *NEJM* 2014;370:1702-11. DOI: 10.1056/NEJMoa1315878.