

Behandeling van obesitas

Juli 2007



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

Inhoud

Kernboodschappen	
Samenvatting en conclusies	3
1. Definitie en epidemiologie	5
2. Natuurlijk verloop – Doelstelling van de behandeling	6
3. Welke zijn de relevante eindpunten en welke schalen worden gebruikt bij de evaluatie van de behandeling	7
4. Behandeling van obesitas.	8
4.1. Niet-medicamenteuze behandeling.	8
4.2. Medicamenteuze behandeling	12
4.3. Bariatrische chirurgie	21
4.4. Vergelijkende studies tussen behandelingen onderling	22
5. Obesitas bij kinderen en adolescenten	24
5.1. Niet-medicamenteuze therapie bij kinderen en adolescenten met obesitas	25
5.2. Medicamenteuze therapie bij kinderen en adolescenten met obesitas	26
5.3. Bariatrische chirurgie bij kinderen en adolescenten met obesitas	27
6. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties	28
7. Prijzvergelijking voor de geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van obesitas.	30
Referenties.	31

Kernboodschappen

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

De Transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op www.bcfi.be

Samenvatting en conclusies

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

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

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

Niet-medicamenteuze interventies

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

Medicamenteuze interventies

In alle studies wordt de medicatie onderzocht bij personen die reeds een dieet gevolgd hebben, dus overwegend een gemotiveerde groep. Ook tijdens de medicamenteuze behandeling wordt steeds één of andere vorm van dieet gevolgd. Uit de beschikbare studies krijgen we dus geen zicht op het effect van geneesmiddelen bij patiënten die niet te motiveren zijn voor dieet. De studie-uitval is hoog (tot de helft van de patiënten), zowel in de medicatiegroepen als in de placebogroepen. Het effect van de medicatie op de morbiditeit en mortaliteit van patiënten met obesitas is niet bekend. Hoewel de bekomen verbetering van een aantal metabole parameters hoopgevend is, zijn er geen harde gegevens over vermindering van morbiditeit en mortaliteit bekend.

Sibutramine en orlistat zijn de enige in België geregistreerde en gecommmercialiseerde geneesmiddelen voor de behandeling van obesitas. Rimonabant is Europees geregistreerd maar nog niet op de markt in ons land (juni 2007).

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

Chirurgie

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

Kinderen en adolescenten

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

Conclusie

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

1. Definitie en epidemiologie

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

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

Uit de nationale gezondheidsenquête van 2004 blijkt dat 44% van de volwassenen in België overgewicht heeft (BMI ≥ 25); bijna 13% van de volwassenen is obees (BMI ≥ 30) en 0,9% van de volwassenen is morbide obees (BMI ≥ 40). Om-

dat de BMI in de enquête gebaseerd is op het gewicht en de lengte zoals gerapporteerd door de bevrageden, is een onderschatting van de werkelijke prevalentie niet uitgesloten¹. In de Belstressedstudie worden gelijkaardige cijfers gevonden; 13% vrouwen en 14% mannen in de leeftijdsgroep van 35 tot 59 jaar is obees³. Obesitas komt meer voor met toenemende leeftijd en bij een lagere socio-economische status¹.

2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

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

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

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

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

Volgens epidemiologisch onderzoek is de relatie tussen lichaamsgewicht en mortaliteit curvilineair, met de hoogste mortaliteit bij volwassenen met een BMI lager dan 18,5 en bij een BMI hoger dan 35². Een methodologisch probleem van alle epidemiologische studies is de moeilijkheid om te corrigeren voor zogenaamde

verstorende variabelen, factoren die gerelateerd zijn aan de te onderzoeken risicofactor en aan de uitkomst. Hierdoor kan een verband dat in werkelijkheid afwezig is, worden gesuggereerd¹. Een klinisch relevante doelstelling van behandeling bij obesitas is het lichaamsgewicht met 10% verminderen. Deze doelstelling is gebaseerd op internationale consensus en gaat er van uit dat ook matig gewichtsverlies de ernst van de risicofactoren gerelateerd aan obesitas kan doen dalen¹. Of gewichtsvermindering een invloed heeft op de mortaliteit en morbiditeit, blijft een open vraag. De gegevens van enkele observationele studies ondersteunen de hypothese dat gewichtsvermindering gepaard gaat met verminderde mortaliteit. Dit zou in het bijzonder het geval zijn bij patiënten met comorbiditeit (bv. diabetes), hoewel de onderzoeksresultaten niet eenduidig zijn. Tot op heden is het effect op de mortaliteit nog niet onderzocht in gerandomiseerde klinische studies¹.

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

Gewichtsverlies

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

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

Behoud van gewichtsverlies

Vaak gerapporteerde eindpunten in studies over behoud van gewichtsverlies (na een eerste periode van gewichtsvermindering) zijn het percentage patiënten dat minstens 80% van het oorspronkelijk gewichtsverlies behoudt, en het percentage patiënten met een volgehouden gewichtsvermindering van minstens 10% gedu-

rende 1 jaar. Deze eindpunten kunnen zowel tijdens een voortgezette behandeling als na het stopzetten ervan bekeken worden. Bij patiënten die onvoldoende gewichtsvermindering bereikt hebben in de eerste fase, kan het vermijden van gewichtstoename een belangrijke doelstelling zijn¹.

Andere uitkomsten

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

4. Behandeling van obesitas

4.1. Niet-medicamenteuze behandeling

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

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

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

4.1.1. DIEET

Energiebeperkend dieet

Bij een dieet waarin energiebeperking beoogd wordt, varieert de dagelijkse calorie-inname tussen 1200 en 1800 kcal. Uit gerandomiseerd onderzoek blijkt dat ener-

giebeperking over een periode van drie tot twaalf maanden het lichaamsgewicht met gemiddeld 8% kan doen dalen¹. Bij 18% van de personen die een energiebeperkend dieet volgen, is bij een opvolging na mediaan vijf jaar het oorspronkelijke gewichtsverlies volledig bewaard (of is er sprake van bijkomend gewichtsverlies) of blijft ten minste 9 tot 11 kg van het oorspronkelijke gewichtsverlies behouden¹. Over het effect van extreme energiebeperking (< 1000 kcal per dag) bestaan vooral observationele studies, met tegenstrijdige resultaten. Dergelijke interventies worden niet in de ambulante zorg toegepast, omdat nauwgezette medische supervisie vereist is. De enige beschikbare gerandomiseerde studie vond geen beter resultaat met het extreme dieet dan met een conventioneel energiebeperkend dieet¹.

Samenstelling van het dieet

Er bestaan zeer verschillende dieetprogramma's die ervan uit gaan dat de samenstelling van de macronutriënten in het dieet een belangrijke rol speelt in het gewichtsverlies, los van hoeveel de energie-inname bedraagt. Meest bestudeerd zijn de diëten met een laag gehalte aan koolhydraten en de diëten met een laag vetgehalte. Een meta-analyse vindt meer gewichtsverlies bij een koolhydraatarm dieet dan bij een vetarm dieet na 6 maanden, maar niet meer na 12 maanden⁶. Er is geen verschil tussen een vetarm en een koolhydraatarm dieet voor wat betreft het effect op de cardiovasculaire risicofactoren. Informatie over het effect op de levenskwaliteit is niet voorhanden. Bovendien zijn de studietermijnen te kort om het effect op de morbiditeit of mortaliteit te beoordelen³.

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

Na deze meta-analyse⁶ zijn nog twee grote gerandomiseerde studies verschenen. Uit de eerste studie blijkt dat de patiënten bij een opvolging tien maanden na het beëindigen van de interventie meer gewichtsverlies bereiken met het Atkins-dieet (rijk aan vetten en eiwitten, arm aan koolhydraten) dan met andere diëten, hoewel het om een bescheiden effect gaat (het percentage gewichtsverlies t.o.v. de basismeting bedroeg gemiddeld 5% met het Atkins-dieet)^{8,b}. Het effect op de cardiovasculaire risicofactoren is vergelijkbaar tussen de diëten, en voor sommige factoren (HDL cholesterol, triglyceriden en systolische bloeddruk) in het voordeel van het Atkins-dieet.

De tweede studie vergelijkt vier diëten met een controlegroep en stelt voor alle diëten een effect vast. Daarnaast wordt in de eerste weken, maar niet meer na 2 en na

6 maanden, een groter gewichtsverlies vastgesteld met het Atkins dieet dan met de andere onderzochte diëten (Slim Fast, Weight Watchers en Rosemary Conley)^{9,c}. Men kan veronderstellen dat geen enkel dieet voor alle personen met overgewicht of obesitas bruikbaar is. Met de huidige stand van onderzoek is echter niet te voorspellen welk dieet meest geschikt is voor welke persoon⁹. De studies geven bovendien geen antwoord op vragen naar de veiligheid en het langetermijneffect van dieetprogramma's.

- a. *In een meta-analyse van vijf RCT's (n=447, duur 6 tot 12 maanden, de meeste bij jongere personen met obesitas) werd een koolhydraatarm dieet vergeleken met een vetarm dieet^f. De meta-analyse maakte geen onderscheid tussen studies naar het effect op het gewichtsverlies tijdens de interventie en studies naar behoud ervan na de interventie. De studie-uitval was na 6 maanden significant hoger bij het vetarme dieet (43%) dan bij het koolhydraatarme dieet (30%). Na 12 maanden was de uitval nog steeds hoger met het vetarme dieet, maar niet meer significant verschillend (46% vs 38%). Het koolhydraatarm dieet gaf volgens een 'last observation carried forward' (LOCF) analyse meer gewichtsverlies na 6 maanden dan het vetarm dieet (gemiddeld verschil 3,3 kg; 95% BI 1,4 tot 5,3 kg). Drie studies hadden een opvolgingsduur van 12 maanden; op dit tijdstip werd geen significant verschil meer vastgesteld in de mate van gewichtsverlies tussen beide diëten (verschil van 1,0 kg; 95% BI -3,5 tot +1,5 kg). Het gewichtsverlies ten opzichte van de basismeting binnen elke dieetgroep werd niet vermeld. Het koolhydraatarm dieet gaf slechtere waarden voor totaal cholesterol en LDL-cholesterol dan het vetarm dieet, maar betere waarden voor HDL-cholesterol en triglyceriden. De glykemie en insulinemie waren niet verschillend.*
- b. *De studie vergeleek vier dieetinterventies bij 311 premenopauzale vrouwen met overgewicht of obesitas (BMI tussen 27 en 40) gedurende 12 maanden⁸. Ook in deze studie werd LOCF analyse toegepast; de follow-up percentages lagen wel hoger dan in eerder verschenen studies (respectievelijk 88%, 77%, 76% en 78% voor het Atkins-dieet, het Zone-dieet, het LEARN-dieet, en het Ornish-dieet). Het gewichtsverlies na twaalf maanden was als volgt: Atkins 4,7 kg, Zone 1,6 kg, LEARN 2,6 kg, Ornish 2,2 kg. Van de secundaire eindpunten waren HDL-cholesterol, triglyceriden en systolische bloeddruk significant beter bij het Atkins-dieet dan bij de andere dieetinterventies; voor de andere secundaire eindpunten werden geen verschillen tussen de interventies vastgesteld.*
- c. *De studie onderzocht vier diëten en een controlegroep bij 293 personen met overgewicht of obesitas (BMI tussen 27 en 40) gedurende zes maanden: het Atkins-dieet, het 'Slim Fast'-dieet, het 'Weight Watchers'-dieet en het 'Rosemary Conley'-dieet. De studie-uitval bedroeg 28% (geen verschil tussen de groepen) en er werd een LOCF-analyse toegepast. Het gemiddeld gewichtsverlies na vier weken was als volgt: Atkins 4,4 kg, 'Slim Fast' 2,68 kg, 'Weight Watchers' 2,86 kg, 'Rosemary Conley' 3,17 kg (significant verschil in het voordeel van het Atkins dieet). Op de latere tijdstippen was er geen verschil tussen de diëten onderling: het gemiddeld gewichtsverlies varieerde na zes maanden van 4,8 kg met het 'Slim Fast' dieet tot 6,6 kg met het 'Weight Watchers' dieet (in de controlegroep nam het gewicht toe met 0,6 kg). Alleen voor het 'Weight Watchers' dieet werd na zes maanden een verschil gevonden t.o.v. de controlegroep voor de secundaire uitkomsten: de glykemie en het totaal cholesterol waren significant verbeterd met dit dieet. Na twaalf maanden kon nog slechts 54% van de personen in deze studie opgevolgd worden. Minder dan de helft van de bevrageden volgde op dat moment nog steeds hetzelfde dieet, 1 op 5 was op een ander dieet overgestapt en ruim 1 op 3 volgde een eigen programma⁹.*

4.1.2. FYSIEKE INSPANNING

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

- a. *Er zijn enkele systematische literatuuroverzichten van RCT's verschenen. Volgens het systematisch overzicht van Curioni et al. bedraagt het aanvankelijke gewichtsverlies 13 kg bij de combinatie dieet + fysieke inspanning vs. 9,9 kg met dieet alleen ($p=0.063$); het gewichtsverlies behouden na 1 jaar is 6,7 kg vs. 4,5 kg ($p=0.058$)¹. In het 'Health Technology Assessment' rapport van Avenell et al. wordt een significante winst gevonden voor de combinatie fysieke inspanning + dieet in vergelijking met dieet na 12 maanden (2 studies, $n=269$, $WMD= -1,95$ kg, 95% BI $-3,22$ tot $-0,68$), na 18 maanden (2 studies, $n=131$, $WMD= -7,63$ kg, 95% BI $-10,33$ tot $-4,92$) en na 36 maanden (1 studie, $n = 21$, $WMD= -8,22$ kg, 95% BI $-15,27$ tot $-1,16$)^{1,10}.*

4.1.3. PSYCHOLOGISCHE INTERVENTIES

Het doel van gedragstherapie en cognitieve gedragstherapie is een aanpassing van de gewoonten die bijdragen tot het overgewicht. Wanneer dergelijke therapie toegevoegd wordt aan een dieet, geeft dit volgens gerandomiseerd onderzoek extra gewichtsverlies^a. Over het effect van dergelijke therapieën op de levenskwaliteit zijn geen gegevens beschikbaar. De duur van de studies is, zoals bij de dieetinterventies, maximaal twaalf maanden. Er zijn geen studies die op langere termijn onderzoeken of door psychotherapie het gewichtsverlies behouden blijft¹¹.

- a. *In een review van de Cochrane Collaboration werd het effect van psychologische interventies bij patiënten met overgewicht of obesitas onderzocht¹¹. Enkel studies met een lage uitval (maximum 15%) werden opgenomen in de analyse, om vertekening te vermijden. Zes studies met in totaal 467 patiënten en een duur van maximaal 12 maanden gingen het effect na van de combinatie gedragstherapie + dieet. Er werd meer gewichtsverlies vastgesteld met de combinatie dan met dieet alleen ($WMD= -4,71$ kg; 95% BI $-4,97$ tot $-4,45$). Over cognitieve gedragstherapie werden twee studies gevonden met 63 patiënten en een duur van maximum 6 maanden. Bij toevoeging van deze therapie aan dieet werd eveneens extra gewichtsverlies vastgesteld ($WMD= -4,85$ kg; 95% BI $-7,31$ tot $-2,38$).*

4.2. Medicamenteuze behandeling

- Sibutramine en orlistat zijn de enige in België gecommmercialiseerde geneesmiddelen voor de behandeling van obesitas. Rimonabant is Europees geregistreerd maar voorlopig nog niet op de markt in ons land (juni 2007).
- In alle studies wordt de medicatie onderzocht bij personen die reeds een succesvol dieet gevolgd hebben. Dit betekent dat de resultaten niet veralgemeenbaar zijn naar patiënten die niet te motiveren zijn voor dergelijke interventie. Ook tijdens de medicamenteuze behandeling wordt steeds één of andere vorm van dieet voorzien. De studie-uitval is hoog (tot de helft van de patiënten), zowel in de medicatiegroepen als in de placebogroepen, waardoor de resultaten een vertekend beeld geven van het werkelijk effect. Het effect van anti-obesitasmedicatie op de morbiditeit en mortaliteit van patiënten met obesitas is niet gekend.
- Er zijn studies die het aanvankelijke gewichtsverlies onderzoeken bij een behandeling met medicatie en studies die nagaan of dit gewichtsverlies ook behouden blijft bij een voortgezette behandeling of na het stopzetten van de medicatie.
- De eetlustremmer sibutramine is onderzocht in een dagelijkse dosis tussen 10 en 30 mg. Na een jaar behandeling is er een extra gewichtsverlies van ongeveer vier kilogram t.o.v. placebo. Voortzetten van de behandeling met sibutramine verhoogt de kans op behoud van het gewichtsverlies, met een NNT tussen 4 en 10. Zodra de behandeling stopgezet wordt, verdwijnt het effect. Sibutramine geeft een lichte verhoging van de bloeddruk en de hartfrequentie. Omwille van dit ongewenst effect wordt in de wetenschappelijke bijsluiter het advies gegeven om de patiënt niet langer dan 1 jaar te behandelen.
- Orlistat gaat de resorptie van triglyceriden uit de voeding tegen. De onderzochte dosis bedraagt 3 maal 120 mg per dag en de therapie wordt steeds gecombineerd met een dieet. Na twaalf maanden behandeling met orlistat wordt een extra gewichtsverlies van ongeveer 3 kilogram bereikt ten opzichte van placebo. Voortzetten van de behandeling met orlistat verhoogt de kans op behoud van het gewichtsverlies, met een NNT van 9. Het effect van orlistat verdwijnt wanneer de behandeling stopgezet wordt. Gebruik van orlistat gaat gepaard met gastro-intestinale ongewenste effecten, zoals vette stoelgang en fecale incontinentie. Om een tekort aan vetoplosbare vitamines te vermijden, beveelt men dagelijkse inname van vitaminepreparaten aan.
- Rimonabant, een antagonist ter hoogte van de cannabinoïdreceptoren, is onderzocht als toevoeging aan een caloriearm dieet en fysieke inspanning. Een dagelijkse dosis van 20 mg resulteert na 1 jaar in ongeveer 5 kg extra

gewichtsverlies in vergelijking met placebo. Behandeling met rimonabant verhoogt de kans op ten minste 10% gewichtsverlies, met een NNT van 5. Het gewichtsverlies blijft min of meer behouden wanneer rimonabant nog een jaar verder genomen wordt, maar het effect verdwijnt na het stopzetten van de therapie. Misselijkheid, duizeligheid en diarree, maar ook psychische ongewenste effecten (slapeloosheid, angst en depressie) treden frequent op bij de dagelijkse dosis van 20 mg.

- Voor alle producten ontbreken gegevens over de veiligheid op lange termijn.

4.2.1. SIBUTRAMINE

Werkzaamheid

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

Sibutramine werd vergeleken met placebo bij personen met obesitas ($BMI \geq 30$) of bij personen met overgewicht ($BMI \geq 27$) in aanwezigheid van risicofactoren zoals type 2-diabetes^{1,12}. In de studies wordt een dagelijkse dosis tussen 10 en 30 mg onderzocht, terwijl de in de bijsluiter aanbevolen dosis 10 mg is, eventueel te verhogen tot 15 mg¹². De studie-uitval ligt hoog, met een gemiddelde van 43%. Dit is een methodologische beperking waarvoor moeilijk kan gecompenseerd worden in de analyse. Zoals in de studies over niet-medicamenteuze interventies, is ook in deze studies de 'last observation carried forward' (LOCF) analyse gebruikt, met het bijhorende risico van vertekening (zie 4.1.1.). Een andere belangrijke restrictie van de beschikbare studies is dat er meestal een inlooperperiode voorzien is, waarin de patiënten een dieet volgen. Alleen de personen die erin slagen het dieetadvies op te volgen of een bepaald gewichtsverlies te bereiken, worden dan gerandomiseerd¹. Dit betekent dat de resultaten niet kunnen veralgemeend worden naar patiënten die geen dieet gevolgd hebben. Alle studies voorzien één of andere vorm van dieetinterventie, waarvan de aard en intensiteit kunnen variëren¹.

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

Gezien het gebrek aan studies over het effect van anti-obesitasgeneesmiddelen op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, wordt door de 'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products' (EMA) voorgesteld om in placebo-gerecontroleerd onderzoek na te gaan wat het percentage patiënten is met een ge-

wichtsverlies van minstens 10% ten opzichte van de beginwaarde. Men neemt immers aan dat dergelijk gewichtsverlies geassocieerd is met een gunstig effect op bepaalde cardiovasculaire risicofactoren¹². Volgens deze definitie hebben volwassenen die gedurende een jaar sibutramine nemen, 12% tot 31% meer kans op therapierespons dan met placebo, met een NNT tussen 3 en 8¹. Eén studie bij obese patiënten met diabetes geeft informatie over de levenskwaliteit; ondanks een groter gewichtsverlies met sibutramine dan met placebo, is de verbetering in levenskwaliteit gelijk voor beide groepen¹.

Studies over het behoud van gewichtsverlies bij het voortzetten van de behandeling stellen vast dat 18 maanden na de eerste fase van gewichtsvermindering, meer personen ten minste 80% van het oorspronkelijke gewichtsverlies behouden met sibutramine dan met placebo, met een NNT tussen 4 en 10⁹. Alle patiënten volgden een bijkomend dieet met het oog op het behoud van hun gewicht. Het stopzetten van de behandeling met sibutramine gaat gepaard met gewichtstoename⁵.

Sibutramine heeft volgens een meta-analyse een effect op HDL-cholesterol en triglyceriden. Voor totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HbA_{1c} en glykemie wordt geen significant verschil met placebo gevonden^d. Om een antwoord te krijgen op de vraag of behandeling met sibutramine de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit kan verminderen, is de zogenaamde SCOUT-studie opgestart bij 9.000 personen met overgewicht en obesitas (einde voorzien in 2008)^{1, 13}.

- a. *In het rapport van het Kenniscentrum worden drie systematische literatuuroverzichten vermeld. Volgens een 'Health Technology Assessment' bedraagt het gemiddelde gewichtsverlies met sibutramine t.o.v. placebo in vier studies (n= 991) na 12 maanden 4,12 kg (95% BI 3,26 tot 4,97), in de review van de Cochrane Collaboration (3 studies, n=738) bedraagt het verschil 4,25 kg (95% BI 3,56 tot 4,93) en in een derde literatuuroverzicht (4 studies, n niet vermeld) 4,45 kg (95% BI 3,62 tot 5,29).*

- b. *Twee gerandomiseerde studies gingen na bij hoeveel personen het aanvankelijke gewichtsverlies 18 maanden na de eerste fase van gewichtsvermindering behouden bleef^f. Deze studies hadden een verschillend opzet: terwijl men in de eerste studie een initieel succesvolle behandeling met sibutramine voortzette, werd in de tweede studie sibutramine opgestart bij patiënten die gewicht verloren hadden na een caloriearm dieet (zonder medicatie).*

In de Storm-studie (n=467) werden alle personen die na een behandeling met sibutramine in combinatie met dieet ten minste 5% van hun gewicht verloren hadden, gerandomiseerd over verdere inname van sibutramine en overschakeling op placebo. De studie-uitval bedroeg 44%. Met sibutramine bleef volgens de LOCF analyse bij 41% van de personen ten minste 80% van het oorspronkelijk gewichtsverlies behouden versus bij 14% met placebo (NNT=4, 95% BI 3 tot 5)¹.

In de tweede studie (n=189) werden de personen met ten minste 10% gewichtsverlies na het volgen van een drie maand durend extreem caloriearm dieet (480 kcal per dag) gerandomiseerd over sibutramine en placebo. De studie-uitval bedroeg 35% met sibutramine en 39% met placebo. Het aantal patiënten dat ten minste 80% van het oorspronkelijke gewichtsverlies behield na 18 maanden, bedroeg 30% met sibutramine versus 20% met placebo volgens de LOCF analyse (NNT=10)^{1,14}.

- c. Een studie die het gewicht bleef opvolgen na een behandeling met sibutramine gedurende 12 maanden (resulterend in een gemiddeld gewichtsverlies van 5,2 kg) stelde na het stopzetten van de behandeling een gewichtstoename van gemiddeld 4,3 kg vast. De Storm-studie (zie b) vond dat van de patiënten die overschakelden op placebo na 6 maanden behandeling met sibutramine, minder dan de helft ten minste 5% gewichtsverlies behield na 18 maanden⁷.
- d. In de meta-analyse van Avenell et al. worden de studies over gewichtsvermindering en de studies over gewichtsbehoud samengevoegd. Het effect na 12 maanden behandeling met sibutramine op de onderzochte metabole eindpunten is als volgt:

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

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

Ongewenste effecten

In de studies met sibutramine zijn de meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten obstipatie, monddroogte, slapeloosheid, hoofdpijn, duizeligheid, paresthesiën, nervositas¹². In een aantal studies werd een toename van de bloeddruk en de hartfrequentie waargenomen^a. De wetenschappelijke bijsluiter vermeldt omwille daarvan dat personen met obesitas niet langer dan één jaar behandeld mogen worden met sibutramine^{1,12}. In Frankrijk, Italië, Zweden, Duitsland, Groot-Brittannië en de VS zijn meldingen gemaakt van ongewenste effecten, waarvan de belangrijkste cardiovasculaire aandoeningen waren zoals angina pectoris, tachycardie, verhoogde bloeddruk, en psychiatrische aandoeningen zoals angststoornissen^{15,16}. Er werden 19 overlijdens ten gevolge van een hartinfarct gemeld door de FDA, waarvan 10 bij personen jonger dan 50 jaar¹⁷. In Australië werd vooral melding gemaakt van neurologische ongewenste effecten, gevolgd door gastro-intestinale stoornissen. De cardiale ongewenste effecten waren soms ernstig. Ook vasculaire en respiratoire ongewenste effecten werden gemeld¹⁸. Vanwege de bezorgdheid over de mogelijke cardiotoxische effecten werden de gegevens over sibutramine opnieuw geanalyseerd door de EMEA¹³. De conclusie uit deze analyse was dat sibutramine toch een gunstige baten-risicoverhouding had. Sibutramine wordt in ieder geval niet aanbevolen bij patiënten met niet-gecontroleerde hypertensie, cardiovasculair lijden of tachycardie¹³.

Gezien de structurele verwantschap met de amfetamines, is de vraag of sibutramine amfetamine-achtige ongewenste effecten zoals afhankelijkheid veroorzaakt: er is uit de weinige studies hieromtrent geen aanwijzing dat dit het geval zou zijn¹².

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

- a. Volgens een systematische review van drie studies ($n=820$) verhoogde de systolische bloeddruk bij inname van sibutramine gedurende 12 maanden met gemiddeld 1,16 mm Hg (95% BI 0,60 tot 2,93; $p=0,20$) en de diastolische bloeddruk met gemiddeld 2,04 mm Hg (95% BI 0,89 tot 3,20; $p<0,001$) in vergelijking met placebo¹⁰. Volgens een andere systematische review nam de hartfrequentie toe met gemiddeld 3,76 slagen per minuut (95% BI 2,7 tot 4,82)¹.

4.2.2. ORLISTAT

Werkzaamheid

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

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

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

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

De uitval in de studies is hoog (gemiddeld 33%) en het effect op de morbiditeit en mortaliteit is niet onderzocht¹³. De Xendos-studie was opgezet om het effect van orlistat op de incidentie van type 2-diabetes na te gaan bij personen met obesitas. Bij behandeling gedurende vier jaar met orlistat (in combinatie met veranderingen in levensstijl) waren er minder nieuwe gevallen van type 2-diabetes (2,9%) dan met placebo (4,2%, $p<0,01$). Dit voordeel werd volgens subgroepanalyse alleen vastgesteld bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie, waarvan er 17 zouden moeten behandeld worden met orlistat gedurende vier jaar om bij één patiënt meer diabetes te voorkomen.

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

- a. In de review van de Cochrane Collaboration bedroeg het gewogen gemiddeld verschil in gewichtsverlies tussen orlistat en placebo volgens 11 studies na 12 maanden 2,7 kg (95% BI 2,3 tot 3,1)²⁰. Het gemiddelde percentage gewichtsverlies met orlistat bedroeg volgens 10 studies 2,9% (95% BI 2,3 tot 3,4). Met orlistat hadden 12% (95% BI 8 tot 16%) meer patiënten een gewichtsverlies van ten minste 10% dan met placebo. In de meta-analyse van Avenell et al. bedroeg de WMD van het gewichtsverlies tussen orlistat en placebo na 12 maanden 3,01 kg (8 studies, 95% BI 2,54 tot 3,48)¹⁰.
- b. In de meta-analyse van Avenell et al. werden de volgende verschillen in behoud van het gewichtsverlies tussen orlistat en placebo vastgesteld: na 12 maanden (4 studies met 1424 patiënten) WMD= -0,85 kg (-1,50 tot -0,19); na 24 maanden (2 studies met 909 patiënten) WMD= -3,26 kg (-4,15 tot -2,37); na 48 maanden (1 studie met 3277 patiënten) WMD= -2,70 kg ($p < 0,001$)^{1,10}. In de twee studies met twee jaar opvolging werd ook de proportie patiënten vermeld met behoud van ten minste 10% gewichtsverlies; die bedroeg 19% tot 28% met orlistat en 6,6% tot 18,6% met placebo (NNT= 9, 95% BI 6 tot 17). In de Xendos-studie met 48 maanden opvolging was er veel uitval ($n=3.305$, 48% uitval met orlistat vs. 66% met placebo). Van de patiënten die de studie voltooiden, bereikten 26,2% behoud van ten minste 10% gewichtsverlies met orlistat versus 15,6% met placebo ($p < 0,001$).
- c. In 1 RCT werden de patiënten die een jaar behandeld waren met orlistat en voldoende therapietrouw vertoonden ($n=576$), opnieuw gerandomiseerd over orlistat of placebo voor 1 jaar. Patiënten die overschakelden op placebo kwamen in het tweede jaar gemiddeld 5,63 kg bij, terwijl patiënten die verder orlistat namen, gemiddeld 3,2 kg bijkwamen. Er was veel studie-uitval in alle groepen (in totaal 45% over de studieduur van 2 jaar)^{1,19}.
- d. Het effect op de metabole uitkomsten werd in de meta-analyse van Avenell et al. berekend op basis van 3 studies met in totaal 1.094 patiënten¹.

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

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

Ongewenste effecten

Met orlistat zijn er voornamelijk gastro-intestinale ongewenste effecten. In de studies werden vette stoelgang en fecale urgentie inderdaad gerapporteerd met

een frequentie tussen 15% en 30% (versus 2 tot 7% met placebo). Fecale incontinentie werd gezien bij 7% van de patiënten (versus 1% met placebo). Systemische ongewenste effecten zijn minimaal vanwege de minimale resorptie^{13,20}. Om deficiëntie van vetoplosbare vitamines te vermijden wordt dagelijkse inname van multivitaminenpreparaten aanbevolen. De bezorgdheid over de mogelijkheid van borstkanker met orlistat bleek na een analyse van de beschikbare gegevens ongegrond^{13,21}. Enkele gevallen van arteriële hypertensie zijn beschreven²¹. De gastro-intestinale ongewenste effecten van orlistat kunnen aanleiding geven tot falen van hormonale anticonceptie²². Voor een overzicht van alle ongewenste effecten, zie ook punt 6.

4.2.3. RIMONABANT

Werkzaamheid

Rimonabant is een antagonist ter hoogte van de cannabinoïdreceptoren. Het is aanvaard door het Europese Geneesmiddelenagentschap EMEA voor de behandeling van obesitas (BMI \geq 30), en de behandeling van overgewicht (BMI \geq 27) in aanwezigheid van risicofactoren zoals type 2-diabetes of hyperlipidemie²³. De beschikbare sterkte is 20 mg.

Er zijn vier gerandomiseerde studies verschenen, die het effect van rimonabant – steeds in combinatie met een caloriearm dieet en verhoogde fysieke inspanning – onderzoeken. In één studie hebben de patiënten naast obesitas ook lipidenstoornissen en één studie includeert uitsluitend patiënten met type 2-diabetes²⁴. Uit een meta-analyse van deze vier studies blijkt dat na een jaar behandeling de patiënten ten opzichte van placebo een beperkt gewichtsverlies hebben volgens een ‘last observation carried forward’ (LOCF) analyse: met rimonabant 20 mg/d is er 4,9 kg extra gewichtsverlies t.o.v. placebo; met rimonabant 5 mg/d is dit beperkt tot 1,3 kg (niet significant)⁵. Het meeste gewichtsverlies treedt op in de eerste 6 maanden van de behandeling²⁴. In vergelijking met placebo verliezen 20% meer patiënten ten minste 10% gewicht tijdens de behandeling met rimonabant, met een NNT van 5 (95% BI 4,5 tot 5,9)¹. De studie-uitval varieert tussen 34% en 50%, zodat de bevindingen van de LOCF analyse in vraag kunnen gesteld worden. De middelomtrek is sterker verminderd met rimonabant dan met placebo. Voor de bloeddruk en de lipiden worden statistisch significant betere resultaten gevonden met rimonabant 20 mg dan met placebo. De klinische relevantie van de gevonden verschillen is onduidelijk⁵. Over de levenskwaliteit zijn geen gegevens beschikbaar. In de RIO-diabetes studie resulteert het gewichtsverlies ook in een betere controle van de diabetes^{a,25}. Van de studie met een duur van twee jaar zijn alleen de resultaten van het eerste jaar gepubliceerd.

Om een antwoord te krijgen op de vraag of behandeling met rimonabant de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit kan verminderen, is de CRESCENDO-studie opgestart bij 17.000 personen met abdominale obesitas en andere cardiovasculaire risicofactoren¹³.

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

- a. In de review van de Cochrane Collaboration werden 4 studies met een totaal van 6625 patiënten opgenomen (RIO-North America, RIO-Diabetes, RIO-lipids en RIO-Europe). Het gewogen gemiddeld verschil tussen rimonabant 5 mg en placebo na 1 jaar behandeling bedroeg 1,3 kg (95% BI 0,9 tot 1,6; 3 studies met 2301 patiënten); tussen rimonabant 20 mg en placebo 4,9 kg (95% BI 4,5 tot 5,3; 4 studies met 4105 patiënten). Het verschil in middelomtrek na 1 jaar tussen rimonabant en placebo bedroeg 3,8 cm (95% BI 3,42 tot 4,26) voor de dosis van 20 mg en 1,2 cm (95% BI 0,68 tot 1,7) voor de dosis van 5 mg. Het verschil tussen rimonabant 20 mg en placebo voor de gerapporteerde secundaire uitkomsten na 1 jaar was als volgt:

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

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

De patiënten met diabetes vertoonden naast de gewichtsdeling ook een daling van HbA_{1c} met rimonabant 20 mg per dag: 68% had bij de laatste meting een HbA_{1c} beneden de 7 in vergelijking met 48% in de placebogroep²⁵.

- b. Patiënten die verder rimonabant namen, behielden min of meer hun gewichtsverlies (gemiddeld 7,4 kg (95% BI 6,6 tot 8,2) in vergelijking met de basismeting en 3,3 kg (95% BI 3,0 tot 4,3) in vergelijking met de placebogroep bij een dagelijkse dosis van 20 mg), terwijl bij patiënten die overschakelden op placebo het meeste gewichtsverlies teniet gedaan werd^{26,27}.

Ongewenste effecten

Rimonabant in een dagelijkse dosis van 20 mg geeft significant meer ongewenste effecten dan placebo⁵. Misselijkheid, duizeligheid en diarree komen vaak voor¹³. Frequent optredende psychische ongewenste effecten zijn slapeloosheid (5,4% vs 3,2%), angst (5,6% vs 2,4%), en depressie (5,2% vs 3,1%)²⁴. Ernstige ongewenste effecten komen significant vaker voor met de dosis van 20 mg/d^{a,13}. Gegevens over de veiligheid van rimonabant op lange termijn ontbreken²⁴. Voor een overzicht van alle ongewenste effecten, zie ook punt 6.

- a. *Ongewenste effecten traden significant vaker op met rimonabant 20 mg/d dan met placebo (RR=1,05; 95% BI 1,01 tot 1,08); voor het optreden van ernstige ongewenste effecten (niet nader omschreven) was t.o.v. placebo het relatieve risico met rimonabant 20 mg 1,37 (95% BI 1,04 tot 1,80). Met rimonabant 5 mg/d werd geen verhoogd risico gevonden. Met rimonabant 20 mg/d stopten meer patiënten hun inname dan met placebo (RR=1,92; 95% BI 1,57 tot 2,34). Omwille van psychiatrische stoornissen (hoofdzakelijk depressie) werd de behandeling stopgezet bij 6 tot 7% van de patiënten, een absolute toename van 2 tot 5% in vergelijking met placebo. Omdat patiënten met psychische problemen niet opgenomen werden in de studies, liggen de percentages in de praktijk mogelijk nog hoger. In één studie was het percentage patiënten dat de studie stopzette omwille van ongewenste effecten, significant hoger met rimonabant 20 mg dan met placebo¹³.*

4.2.4. VARIA

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

Sommige amfetaminederivaten die vroeger gebruikt werden als anorexigeen, zijn in België (en elders) verboden als specialiteit of in magistrale bereiding vanwege het risico van pulmonale hypertensie (voor fenfluramine en dexfenfluramine ook hartkleplijden). Fenylpropanolamine, een sympaticomimeticum met anorexigene eigenschappen, is eveneens verboden in België. Gebruik van pseudo-efedrine als anorexigeen is obsoleet²⁸. In een onderzoek in Frankrijk bij 674 patiënten met pulmonale hypertensie bleek dat deze bij 64 patiënten mogelijk te wijten was aan het gebruik van anorexigenen. Bij ongeveer 40% van de betrokken patiënten treden de eerste symptomen van pulmonale hypertensie (dyspnoe, moeheid, verminderde inspanningstolerantie) pas meer dan 5 jaar na de laatste inname van het anorexigeen op²⁹.

Ook de SSRI's fluoxetine en sertraline zijn onderzocht. Voor fluoxetine ligt de onderzochte dagelijkse dosis met 60 mg hoger dan de dosis van 20 mg die gangbaar is bij depressie. Het gemiddelde gewichtsverlies na twaalf maanden varieert aanzienlijk tussen de studies: van een niet-significante toename met 0,4 kg (95% BI -1,7 tot +2,5) tot een daling met 14,5 kg (95% BI 6,4 tot 22,6)³⁰. Sertraline

is onderzocht in een studie naar gewichtsbehoud (na een aanvankelijke fase van gewichtsverlies met dieet en gedragstherapie) en geeft zeker geen voordeel ten opzichte van placebo (gemiddelde gewichtstoename van 17,7 kg met sertraline versus 11,8 kg met placebo)³⁰.

Met bupropion wordt na zes tot twaalf maanden een gemiddeld gewichtsverlies gevonden van 2,8 kg (95% BI 1,1 tot 4,5 kg) in vergelijking met placebo³⁰.

Het anti-epilepticum topiramaat (meest onderzochte doses 96 mg/d en 192 mg/d) geeft in gerandomiseerde studies bij patiënten met obesitas na zes maanden een gemiddeld gewichtsverlies van 6,5% (95% BI 4,8 tot 8,3)³⁰.

4.3. Bariatrische chirurgie

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

Werkzaamheid

Er is een gebrek aan kennis op het vlak van bariatrische chirurgie. Belangrijke vragen, zoals wat de beste procedure is, voor welke patiënten (in verband met hun BMI, leeftijd, eetgewoonten, ...) blijven onbeantwoord¹. De criteria die worden teruggevonden in de meeste richtlijnen die bariatrische chirurgie aanbevelen, BMI \geq 40 of BMI \geq 35 met comorbiditeit, zijn tot op zekere hoogte arbitrair¹. Meer onderzoek is nodig om de juiste criteria te vinden voor selectie van patiënten die meest gebaat zijn met bariatrische chirurgie³¹. De patiënten met de meeste kans op mortaliteit en comorbiditeit ten gevolge van obesitas zijn immers ook deze met het hoogste risico van complicaties en overlijden na een chirurgische ingreep³².

Er zijn nog geen prospectieve gegevens voorhanden over de impact van bariatrische chirurgie op de morbiditeit en mortaliteit. Resultaten op lange termijn zijn voorlopig alleen bekend uit de SOS-studie. In deze prospectieve, niet-gerandomiseerde studie is er 10 jaar na de chirurgische ingreep (maagband, verticale gastroplastiek of by-pass operatie van de maag) sprake van een beduidende gewichtsreductie, een gunstig effect op de cardiovasculaire risicofactoren en op comorbiditeit (vooral diabetes)³¹. Een langdurige medische opvolging van de patiënt en een levenslang dieet zijn noodzakelijk voor het welslagen van de interventie¹.

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

Ongewenste effecten

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

4.4. Vergelijkende studies tussen behandelingen onderling

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

4.4.1. VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN EN NIET-MEDICAMENTEUZE THERAPIE

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

4.4.2. VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

Over de vergelijking tussen sibutramine en orlistat zijn twee dubbelblinde gerandomiseerde studies voorhanden, beide met een duur van 12 maanden¹. Deze producten scoren even goed op het vlak van gewichtsverlies. De diastolische bloeddruk is significant hoger in de sibutraminegroep. Sibutramine wordt over het algemeen beter verdragen dan orlistat¹. Er zijn geen studies gevonden die sibutramine of orlistat vergelijken met rimonabant²⁴.

4.4.3. VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN MONOTHERAPIE EN COMBINATIETHERAPIE

Combinatie van geneesmiddelen

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

Combinatie van geneesmiddelen met niet-medicamenteuze therapie

Er is één gerandomiseerde studie met sibutramine: de gewichtsvermindering is groter wanneer een intensieve groepstherapie voor verandering in leefstijl gecombineerd wordt met medicatie dan wanneer één van beide behandelingen afzonderlijk gegeven wordt^{a,13}.

- a. In een RCT bij 224 patiënten met obesitas werd een jaar behandeling met sibutramine (met minimaal dieet- en oefenadvies) vergeleken met de combinatie sibutramine + minimale therapie gericht op het aanpassen van de levensstijl (korte individuele benadering met 8 tot 10 bezoeken), met intensieve therapie gericht op het aanpassen van de levensstijl (groepsbenadering met 30 sessies), en met de combinatie sibutramine + intensieve therapie. De patiënten uit de laatste groep vertoonden significant meer gewichtsverlies (12,1 kg) dan de patiënten uit de overige drie groepen (resp. 5,0 kg, 7,5 kg en 6,7 kg). De studie-uitval bedroeg 17%³³.

4.4.4. VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN EN BARIATRISCHE CHIRURGIE

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

- a. *De studie werd uitgevoerd bij 80 patiënten met milde tot matige obesitas (BMI 30 tot 35) die gepaard ging met comorbiditeit (bv. hypertensie, dyslipidemie, diabetes, slaapapnoe, gastro-oesofageale reflux), ernstige fysieke beperkingen of psychosociale problemen³⁴. De chirurgische ingreep bestond uit de maagband ('laparoscopic adjustable gastric band') en werd vergeleken met een intensief medisch programma. In de eerste 6 maanden werd een intensieve interventie toegepast, nl. een caloriearm dieet (500 tot 550 kcal/d) gedurende 12 weken gevolgd door een overgangsfase van 4 weken waarin het dieet gecombineerd werd met orlistat. Na deze periode werd verder een dieet of behandeling met orlistat gevolgd, in combinatie met een gedrags- en oefenprogramma om het bekomen gewichtsverlies te behouden. De uitval was laag vergeleken met andere studies (2% met de chirurgische ingreep en 17% met het medisch programma). In de eerste zes maanden verloren beide groepen evenveel gewicht (13,8% van het oorspronkelijk gewicht). Nadien bleef de chirurgische groep afvallen en kwam de andere groep opnieuw in gewicht bij. Hierdoor vertoonde de groep die de chirurgische ingreep onderging na twee jaar meer gewichtsverlies (gemiddeld 21,6%) dan de groep die het medisch programma volgde (gemiddeld 5,5%). Ook de levenskwaliteit verbeterde meer na de chirurgische ingreep.*

5. Obesitas bij kinderen en adolescenten

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

De prevalentie van overgewicht bij kinderen en adolescenten neemt in alle landen van Europa toe. Op dit ogenblik heeft één op vijf Europese kinderen tussen 5 en 11 jaar te kampen met overgewicht³⁵. Uit een onderzoek in Frankrijk blijkt een verband tussen obesitas en de socio-economische achtergrond van het kind: kinderen van ongeschoolde arbeiders hebben 10 maal meer kans op obesitas dan kinderen van hoger kaderpersoneel of van ouders met een vrij beroep³⁶.

Uit een prospectieve studie in Engeland blijkt dat kinderen met obesitas aan het einde van de lagere school (leeftijd rond 11 jaar) veel kans hebben om ook in de adolescentie obees te zijn. Anderzijds zijn er weinig kinderen met een normaal gewicht op lagere schoolleeftijd die in de adolescentie nog obesitas ontwikkelen. Deze vaststellingen ondersteunen het belang om reeds bij kinderen preventieve maatregelen op te starten³⁷.

Het gebruik van de body mass index (BMI) bij kinderen en adolescenten moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren: de BMI ligt lager dan op volwassen leeftijd, en is bovendien verschillend tussen jongens en meisjes. Om die reden wordt de BMI best vergeleken met die van leeftijds- en seksegenoten³⁸.

Behandeling van obesitas bij kinderen kan als criterium voor succes een behoud van het gewicht gedurende 6 tot 12 maanden vooropstellen, omdat kinderen nog groeien³⁸.

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

De studies daaromtrent werden bij kinderen vanaf de schoolleeftijd uitgevoerd en vertoonden methodologische tekortkomingen. Het effect van gezinsinterventies op het gewicht is onduidelijk. Individuele programma's die gebruik maken van gedragstherapeutische technieken tonen hooguit bescheiden resultaten. Bij programma's voor scholen geven multifactoriële interventies bemoedigende resultaten. Niet-medicamenteuze interventies hebben wel een aantoonbaar effect op intermediaire uitkomsten zoals eetgewoonten en tv-kijken¹.

Een goed opgezette, grootschalige studie in scholen in de VS stelt een positief effect vast van een preventieve interventie op de levensstijl^a. Meer preventie-onderzoek is nodig³⁸, des te meer omdat obesitas op termijn nadelige effecten heeft op de gezondheid en omdat de evidentie over het effect van behandeling bij kinderen met obesitas beperkt is³⁹.

- a. De Planet Health studie liep over twee schooljaren bij 1.295 kinderen vanaf 11 jaar. Het doel was minder tv-kijken, fysieke activiteit opdrijven, vetinname verminderen en meer fruit en groenten eten. Bij de meisjes werd een positief effect gevonden, namelijk een verminderd risico om obesitas te ontwikkelen (OR= 0,47; 95% BI 0,24 tot 0,93) en remissie van bestaande obesitas (OR= 2,16; 95% BI 1,07 tot 4,35), toe te schrijven aan een verminderd tv-kijken³⁹.

5.2. Medicamenteuze therapie bij kinderen en adolescenten met obesitas

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

- Sibutramine

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

Na het verschijnen van het rapport van het Kenniscentrum is nog een studie gepubliceerd die toevoeging van sibutramine aan gedragstherapie gedurende 1 jaar onderzoekt bij adolescenten met obesitas⁴⁰. De uitval uit de studie bedraagt 28%. Met sibutramine 10 tot 15 mg wordt een groter gewichtsverlies gevonden dan met placebo, met een gemiddeld verschil van 8,4 kg tussen beide. Een vermindering van 10% t.o.v. het oorspronkelijke gewicht wordt bereikt door 45,6% van de adolescenten die sibutramine nemen versus 6,3% met placebo. De studie onderzoekt niet of het gewichtsverlies behouden blijft na de behandeling van 1 jaar^a. De vraag blijft of het bereikte resultaat voldoende is om het gedrag blijvend te beïnvloeden, dan wel of de behandeling moet voortgezet worden om het effect te behouden⁴⁰. De resultaten van deze studie moeten afgewogen worden tegen het verhoogde risico van tachycardie en het ontbreken van langetermijngegevens over de veiligheid bij kinderen en adolescenten.

- a. De RCT werd uitgevoerd bij 498 adolescenten tussen 12 en 16 jaar met ernstige obesitas (BMI gemiddeld 36). Alle adolescenten kregen gedragstherapie als basisbehandeling. De startdosis voor sibutramine bedroeg 10 mg/d en werd na 6 maanden bij ongeveer 1 op 2 personen vermeerderd tot 15 mg/d. De studieuitval bedroeg 24% in de sibutraminegroep en 38% in de placebogroep. De primaire uitkomst was de vermindering in BMI, die gemiddeld 2,9 (95% BI 2,2 tot 3,5) bedroeg met sibutramine t.o.v. placebo na 1 jaar. Het verschil in gewicht na 1 jaar bedroeg 8,4 kg (95% BI 7,2 tot 9,7). Van de andere secundaire uitkomsten waren de triglyceriden, HDL-cholesterol en insuline meer verbeterd met sibutramine dan met placebo. Met sibutramine werden wel significant meer gevallen van tachycardie geobserveerd (12,5% vs 6,2% met placebo). Daarnaast gaf sibutramine significant vaker obstipatie dan placebo. Er was geen verschil tussen sibutramine en placebo voor de uitval wegens ongewenste effecten⁴⁰.

- Orlistat

In het rapport van het Kenniscentrum wordt één gerandomiseerde studie van een jaar vermeld bij 533 kinderen tussen 12 en 16 jaar met een BMI die gemiddeld op het 98^{ste} percentiel gesitueerd is. Alle kinderen krijgen een caloriearm dieet, oefeningen, en gedragstherapie voorgeschreven. De helft krijgt bovendien orlistat 3 keer 120 mg per dag en de andere helft placebo. In de orlistat-groep valt 34% uit en in de placebogroep 35%. Volgens een 'last observation carried forward' analyse daalt met orlistat bij 13,1% van de kinderen de oorspronkelijke BMI met ten minste 10% versus bij 4,4% met placebo (NNT=12). Milde tot matige gastro-intestinale ongewenste effecten treden vaker op met orlistat dan met placebo, fecale incontinentie bij 8,8% (1% met placebo) en fecale urgentie bij 20,7% (11,0% met placebo). Er worden geen ernstige ongewenste effecten gevonden. Op de website van de EMEA wordt een niet-gepubliceerde studie bij 539 adolescenten vermeld. Daarin wordt een toegenomen risico van botfracturen vastgesteld na een jaar behandeling met orlistat (6% versus 2,8% met placebo). Mogelijk ligt een verminderde resorptie van vitamine D aan de basis van het verhoogde risico⁴¹.

- Rimonabant

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

5.3. Bariatrische chirurgie bij kinderen en adolescenten met obesitas

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

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

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties / Voorzorgen	Interacties
orlistat	<p>Vooral gedurende het eerste behandeljaar</p> <p>Zeer vaak (> 10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vettig rectaal verlies, defecatie-drang, frequentere defecatie, flatulentie, diarree, buikpijn; meer kans op gastro-intestinale ongewenste effecten bij inname van maaltijden met een hoog vetgehalte. - Hoofdpijn, influenza, bovensteluchtweginfectie. - Hypoglykemie. <p>Vaak (1-10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fecale incontinentie, opgezette buik, pijn in het rectum. - Aandoeningen van tandvlees en tanden. - Vermoeidheid, angst, onregelmatige menstruatie, ondersteluchtweginfectie, urineweginfectie <p>Zelden (0,01-0,1%): overgevoeligheid (pruritus, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, bronchospasme en anafylaxie).</p> <p>Zeer zelden (< 0,01%): diverticulitis, cholelithiasis, (ernstige) hepatitis, bullieuze erupties, vernoging van levertransaminasen en alkalische fosfatase.</p>	<p>Contra-indicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chronisch malabsorptiesyndroom - Cholestase - Zwangerschap en borstvoeding <p>Waarschuwingen en voorzorgen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Orlistat is niet onderzocht bij kinderen, ouderen of bij lever- en/of nierfunctiestoornissen. - Verminderde resorptie van de vetoplosbare vitamines. - Naast perorale anticonceptie wordt aanvullende anticonceptie aanbevolen bij patiënten die ernstige diarree ontwikkelen. - De glykemie moet bij diabetici nauwgezet opgevolgd worden. 	<ul style="list-style-type: none"> - Daling van de plasmasconcentraties van ciclospoline. - Mogelijke daling in de plasmasconcentraties van amiodaron. - Mogelijk gestoorde (daling of stijging) INR bij patiënten op orale anticoagulantia. - Mogelijk falen van hormonale anticonceptiva
sibutramine	<p>Zeer vaak (> 10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obstipatie - Monddroogte - Slaaploosheid <p>Vaak (1-10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tachycardie, hartkloppingen, bloeddrukverhoging, flushes. - Nausea, smaakstoornissen, zweten. - IJl gevoel in het hoofd, hoofdpijn, paresthesiën, angst. 	<p>Contra-indicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiovasculaire stoornissen en antecedenten van deze aandoeningen. - Prostaat hypertrofie en gesloten-hoekglaucoom. - Fochromocytoom, hypertyrose - Psychiatrische aandoeningen, misbruik van alcohol, drugs, of geneesmiddelen, eetstoornissen, syndroom van Gilles de la Tourette - Ernstige nier- of leverfunctiestoornissen. - Malabsorptiesyndromen. - Cholestasis. - Zwangerschap en lactatie. - Patiënten < 18 en > 65 jaar, door gebrek aan voldoende data. 	<ul style="list-style-type: none"> - Risico van serotoninesyndroom bij gebruik van sibutramine samen met andere stoffen met serotoninerigende werking (zoals SSRI's, triptanen, ergotaminederivaten en sommige opiaten). - Gelijktijdig gebruik van sibutramine met psychofarmaca zoals MAO-remmers, antidepressiva, antipsychotica, is gecontra-indiceerd. Tussen het gebruik van deze middelen en sibutramine dient minstens een interval van twee weken gerespecteerd te worden. - Mogelijke versterking van het effect van sibutramine bij combinatie met CYP3A4 inhibitoren

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties / Voorzorgen	Interacties
sibutamfene	<p>Zeiden (0,01-0,1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reversibele stijging van de leverenzymen. - Acute psychose (bij latent aanwezige morbiditeit). - Acute interstitiële nefritis, glomerulonefritis. 	<p>Voorzorgen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bloeddruk en hartfrequentie dienen regelmatig te worden gecontroleerd. - Voorzichtigheid is geboden bij depressie en zelfmoordgedachten in het verleden, milde tot matige lever- en/of nierfunctiestoornissen, epilepsie, tics, open-hoekglaucoom, toegenomen bloedsuikerspiegel. - In verband met ongewenste effecten van anti-obesitasmiddelen in het verleden, kan ontwikkeling van pulmonale hypertensie en hartkleplijden niet volledig uitgesloten worden. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mogelijke verhoging van bloeddruk en hartfrequentie bij combinatie met middelen tegen verkoudheid op basis van sympathicomimetica. - Toegenomen risico van bloeding bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia, aspirine, NSAID's.
rimonabant	<p>Zeer vaak (> 10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infectie van de bovenste luchtwegen - Misselijkheid <p>Vaak (1 - 10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Depressieve stoornissen, stemmingsveranderingen, angst, prikkelbaarheid, slaapstoornissen - Geneugenvructies, duizeligheid, hypo-esthesie - Warmteopwellingen - Gastro-enteritis, diarree, braken - Pruritus, hyperhidrose - Peesontsteking, spierkramp - Asthenie, vermoeidheid - Vallen <p>Soms (0,1 - 1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Panieksymptomen, woede, dysforie, emotionele stoornis - Lethargie - Hik - Nachtelijk zweten <p>Zeiden (0,01 - 0,1%): hallucinaties</p>	<p>Contra-indicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Borstvoeding en zwangerschap - Ernstige nier- en leverinsufficiëntie - Kinderen onder de 18 jaar - Ernstige psychische aandoening zoals ernstige depressie - Behandeling met antidepressiva <p>Voorzichtigheid is geboden bij</p> <ul style="list-style-type: none"> - matige leverinsufficiëntie - ouderen boven de 75 jaar - patiënten met epilepsie - patiënten die gedurende de laatste 6 maanden een cardiovasculair voorval (myocardinfarct, beroerte enz.) hebben gehad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mogelijke stijging van de plasmaconcentratie bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4 inhibitoren. - Mogelijke daling van de plasmaconcentratie bij gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-inductoren.

De tabel beperkt zich tot de vaak voorkomende of ernstige ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties. Voor uitgebreide lijsten wordt verwezen naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen.
Bronnen: geneesmiddelenbijsluiters, Gecommentarieerd Geneesmiddelenreperitorium, Farmacotherapeutisch Kompas, British National Formulary

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

Product / dagdosis ²	Merknaam / verpakking / sterkte	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="width: 10px; height: 10px; background-color: black; margin-right: 5px;"></div> Publieksprijs voor 1 dag behandeling³ </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="width: 10px; height: 10px; background-color: gray; margin-right: 5px;"></div> Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewoon verzekerden </div>
		euro
sibutramine	10 mg	28 caps. à 10 mg
	15 mg	28 caps. à 15 mg
orlistat	3x120 mg	84 caps. à 120 mg
		euro

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

(2) Dagdosis zoals aanbevolen in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium.

(3) Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be; prijzen mei 2007).

(4) Product vallend onder de WADA-lijst i.v.m. doping in de sport.

REFERENTIELIJST

1. Lambert M-L, Kohn L, Vinck I, Cleemput I, Vlayen J, Leys M, et al. Farmacologische en chirurgische behandeling van obesitas. Residentiële zorg voor ernstig obese kinderen in België. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 36A (D/2006/10.273/28)
2. Arterburn DE, DeLaet DE, Schauer DP. Obesity. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited april]. www.clinicalevidence.com
3. Van Royen P, Bastiaens H, D'Hondt A, Provoost C, Van Der Borght W. Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Nu* 2006;35:118-40.
4. Prodigy guidance. Obesity. Februari 2006. www.cks.library.nhs.uk
5. Curioni C, André C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006162.
6. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-93.
7. Simons-Morton DG, Obarzanek E, Cutler JA. Obesity research – Limitations of methods, measurements, and medications. *JAMA* 2006;295:826-8.
8. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women. *JAMA* 2007;297:969-77.
9. Truby H, Baic S, deLooy A, et al. Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: initial findings from the BBC "diet trials". *BMJ* 2006 Jun 3;332(7553):1309-14. Epub 2006 May 23.
10. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucutt L, Stearns SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004;8(21):1-458.
11. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003818. DOI: 10.1002/14651858.CD003818.pub2.
12. Anonymous. Sibutramine bij obesitas. *Folia Farmacotherapeutica* 2001;28:80-2.
13. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine and rimonabant. *Lancet* 2007;369:71-7.
14. Mathus-Vliegen, the Balance study group. Long-term maintenance of weight loss with sibutramine in a GP setting following a specialist guided very-low-calory diet: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59: S31-9.
15. Anonymous. Wat heeft 2002 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen. *Geneesmiddelenbulletin* 2003;37:1-8.
16. Anonymous. Sibutramine: sur prescription restreinte. *La Revue Prescrire* 2002;233:743.
17. Anonymous. Sibutramin: den Teufel mit Beelzebub austreiben? *AMB* 2003;36:86.
18. Anonymous. Sibutramine: un bilan Australien. *La Revue Prescrire* 2006; 277:748.
19. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-42.
20. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004094. DOI: 10.1002/14651858.CD004094.pub2.
21. Anonymous. Orlistat. Tout au plus une petite aide aux mesures diététiques. *La Revue Prescrire* 2001;222:740-3.
22. Anonymous. Orlistat: échec de contraception orale. *La Revue Prescrire* 2006;277:748.

23. Anonymous. Rimonabant bij obesitas: hou rekening met de onzekerheden. *Folia Farmacotherapeutica* 2006;33:79-80.
24. Anonymous. Rimonabant. Obésité: quelques kilos en moins mais trop d'inconnues. *La Revue Prescrire* 2006;273:405-9.
25. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-72.
26. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe-study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
27. Christiaens T. Rimonabant: hét nieuwe geneesmiddel tegen obesitas? *Minerva* 2006;5:138-40.
28. Anonymous. Het bestrijden van obesitas wordt dringend. *Folia Farmacotherapeutica* 2005;32:10-2.
29. Anonymous. Pulmonale hypertensie door anorexigenen: ook meer dan 5 jaar na laatste inname. *Folia Farmacotherapeutica* 2006;33:81.
30. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-46.
31. Michiels B. Bariatrische heelkunde: tien jaar opvolging. *Minerva* 2005;4:140-2.
32. Mitka M. Surgery useful for morbid obesity, but safety and efficacy questions linger. *JAMA* 2006;296:1575-7.
33. Van Royen P. Sibutramine en leefstijlverandering bij obesitas. *Minerva* 2006;5:141-3.
34. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program. *Ann Intern Med* 2006;144:625-33.
35. Anonymous. Accroissement de l'excès pondéral chez les enfants et les adolescents en Europe. *La Revue Prescrire* 2006;276:709.
36. Anonymous. Excès pondéral chez les adolescents français: un fort déterminisme social. *La Revue Prescrire* 2005;265:709.
37. Wardle J, Brodersen NH, Cole TJ, et al. Development of adiposity in adolescence: five year longitudinal study of an ethnically and socioeconomically diverse sample of young people in Britain. *BMJ* 2006;332:1130-5.
38. Reilly JJ and Wilson D. Childhood obesity. *BMJ* 2006;333:1207-10.
39. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of obesity in children and young people. A national clinical guideline. April 2003.
40. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, et al. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents. *Ann Intern Med* 2006;145:81-90.
41. Anonymous. Orlistat: fractures chez des adolescents? *La Revue Prescrire* 2006;270:187.