

Sibutramine en leefstijlverandering bij obesitas

Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005;353:2111-20.

Duiding: P. Van Royen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is na één jaar het effect op het gewichtsverlies bij patiënten met obesitas van een combinatie van sibutramine en leefstijladviezen in groep versus sibutramine alleen, of groepssessies alleen, of sibutramine en korte individuele leefstijladviezen tijdens contact met de huisarts?

Achtergrond

Obesitas wordt in de eerste plaats multidisciplinair, individueel of in groep behandeld met leefstijladviezen over dieet, eetgedrag en fysieke activiteit¹. Ook gedragstherapie leidt tot gewichtsverlies, indien gecombineerd met voedings- en bewegingsadvies². De werkzaamheid en veiligheid van sibutramine en orlistat op lange termijn is al onderzocht. Sibutramine is voldoende bestudeerd in vergelijking met placebo³, maar het effect van de combinatie met leefstijladviezen in groep of met korte individuele leefstijladviezen tijdens het consult bij de huisarts is nog niet onderzocht.

Bestudeerde populatie

Via een advertentie werden 404 volwassenen tussen 18 en 65 jaar met een BMI tussen 30 en 45 uitgenodigd voor een screeningsgesprek bij een psycholoog en een medisch onderzoek bij hun huisarts. Patiënten met hypertensie, cerebrovasculaire of cardiovasculaire morbiditeit, alsook met nier- of leverziekten en/of diabetes werden uitgesloten. Bijkomende exclusiecriteria waren: zwangere vrouwen of zogende moeders, inname van SSRI's of andere medicatie die het lichaamsgewicht kan beïnvloeden, gewichtsverlies van ≥ 5 kg in de voorbije zes maanden en psychosociale contra-indicaties zoals boulemia nervosa, middelenabusus, depressie of psychiatrische zorg. Uiteindelijk werden 224 personen (180 vrouwen en 44 mannen) met een gemiddelde leeftijd van 43,6 jaar (SD 10) en een gemiddelde BMI van 37,9 (SD 4) geïncludeerd.

Onderzoeksopzet

In een open label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden 224 patiënten verdeeld over een van de vier volgende behandelingen: sibutramine alleen (n=55), leefstijladviezen in groep begeleid door getrainde psychologen (n=55), een combinatie van beide (n=60) en een combinatie van sibutramine met korte individuele leefstijladviezen, verleend door de huisarts tijdens het consult (n=54). De dosis sibutramine werd met intervallen van drie weken opgetitreerd van 5 mg naar 10 mg en uiteindelijk naar 15 mg. Na randomisatie kregen alle patiënten een evenwichtig hypocalorisch dieet (1200-1500 kcal/dag; 15% eiwitten en <30% vet),

alsook bewegingsadvies voorgeschreven (30 minuten fysieke activiteit (wandelen) per dag). In de drie groepen met leefstijladviezen werden de patiënten bovendien verplicht om dagelijks hun voedselinname en hun fysieke activiteit te registreren. De patiënten werden regelmatig opgevolgd en de uitkomsten werden gemeten na 18, 40 en 52 weken.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het bereikte gewichtsverlies na één jaar. Secundaire eindpunten waren biochemische parameters zoals totaal cholesterol, triglyceriden, glucose, insuline en insulineresistentie, bloeddruk en polssnelheid. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

Personen die een combinatiebehandeling (sibutramine en groepssessies) kregen, verloren significant meer gewicht dan personen in de andere drie groepen, zowel na 18, 40 als na 52 weken ($p < 0,001$). Tevens hadden in deze groep significant meer patiënten een gewichtsverlies van meer dan 10% ($p = 0,004$) (zie tabel). De patiënten verloren meer gewicht wanneer zij hun voedingsinname regelmatig registreerden, dan wanneer zij dat niet deden ($18,1 \pm 9,8$ kg versus $7,7 \pm 7,5$ kg; $p = 0,04$). In alle groepen was er een significante daling van triglyceriden, cholesterol, glucose, insuline en insulineresistentie, en een stijging van HDL-cholesterol. Tussen de groepen onderling waren er echter geen significante verschillen. Na een jaar was de bloeddruk gedaald in alle groepen, zonder significante verschillen tussen de groepen onderling. Gedurende de studie werd bij vierendertig patiënten de dosis sibutramine verlaagd van 15 mg naar 10 mg omwille van een stijging van de systolische of diastolische bloeddruk met 10 mm Hg. Twaalf patiënten stopten met de behandeling omwille van nevenwerkingen. Hartkloppingen en uitslag in het gelaat verdwenen na het staken van sibutramine. Het aantal nevenwerkingen tussen de verschillende groepen was echter niet significant verschillend.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de combinatie van medicatie en groepsbegeleiding voor een verandering in leefstijl resulteert in meer gewichtsverlies dan beide interventies afzonderlijk.

Financiering

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (V.S.)

Tabel: Gewichtsverlies en bloeddruk in de verschillende onderzoeksgroepen.

	Sibutramine alleen	Leefstijladvies in groep	Combinatie behandeling	Sibutramine en individueel leefstijladvies
Gemiddeld gewichtsverlies (kg) na 1 jaar (\pm SD)	5,0 (\pm 7,4)	6,7 (\pm 7,9)	12,1 (\pm 9,8) [†]	7,5 (\pm 8,0)
Meer dan 10% gewichtsverlies na 1 jaar (%)	26%	29%	52%*	26%
Registraties van voedingsinname na 18 weken (\pm SD)	n.v.t.	88,4 (\pm 32,7) [†]	91,5 (\pm 35,9) [†]	61,0 (\pm 40,0)
Gemiddelde systolische bloeddruk na 1 jaar (\pm SD)	-1,8 (\pm 13,9)	-3,8 (\pm 13,2)	-5,8 (\pm 15,0)	-0,4 (\pm 10,0)
Gemiddelde diastolische bloeddruk na 1 jaar (\pm SD)	+0,7 (\pm 9,4)	-1,1 (\pm 8,8)	-0,2 (\pm 9,3)	+2,6 (\pm 7,2)

[†] p<0,001 versus de andere groep(en)

* p=0,004 versus de andere groepen

Belangenvermenging

Vier van de tien auteurs (onder wie de eerste auteur) kregen honoraria van één of meer farmaceutische fir-

ma's, ondermeer van Roche en Knoll Pharmaceutical (producenten van orlistat en sibutramine).

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Deze RCT werd goed opgezet, met duidelijke inclusiecriteria, een goede opvolging van de geïncludeerde patiënten en een analyse volgens intention-to-treat. In totaal verlieten 39 patiënten (17%) de studie vroegtijdig, meestal omdat ze niet tevreden waren over de behandeling of de behandelingsresultaten. Risicopatiënten met diabetes en/of hypertensie zijn niet in de studie opgenomen; over die gevallen kunnen we dan ook geen besluiten nemen. Er werd een randomisatie uitgevoerd van de geïncludeerde patiënten, wat leidde tot goede vergelijkbaarheid van de behandelingsgroepen aan het begin van de studie. De patiënten waren niet geblindeerd en er was geen vergelijking met placebomedicatie. Om het combinatie-effect van leefstijlveranderingen en medicatie te bestuderen, was het nuttig geweest om de medicatie wel geblindeerd uit te voeren en dus te vergelijken met een placeboarm. Dat kan een beter inzicht geven in het precieze effect van de aanpak^{4,5}. Het gecombineerd aanbieden van gedragstherapie en medicatie houdt immers ook risico's en nadelen in. Het effect van medicatie kan ertoe leiden dat patiënten zich minder inspanssen om hun eetgedrag aan te passen. Bovendien hebben patiënten de neiging om het succes van vermagering alleen toe te schrijven aan het biologische effect van medicatie. Daardoor wordt het 'self-efficacy'-gevoel van de patiënt gereduceerd en is hij minder bereid om iets aan zijn gedrag te veranderen⁵. De studie toont eerder het omgekeerde. Patiënten die een combinatietherapie kregen, bleken minstens even gemotiveerd en zelfs gemotiveerder te zijn om hun voedingsinname nauwkeurig te registreren (zie tabel), wat uiteindelijk ook resulteerde in een groter gewichtsverlies. De vraag blijft of het effect van de combinatie louter additief, dan wel synergistisch is, en of het gecombineerde effect dus groter is dan de som van de afzonderlijke effecten⁵.

Hoe medicatie en leefstijlveranderingen combineren?

Moet medicatie steeds vanaf de start aan de behandeling worden toegevoegd, of stapsgewijs, na onvoldoende aanslaan van de basistherapie, continu of intermitterend? De studie koos voor de eerste benadering. We kunnen dus geen besluiten trekken over een andere aanpak. De stapsgewijze methode werd uitgetest voor sibutramine in een andere studie⁶ en vroeger ook al voor fenfluramine^{7,8}, dat in 1997 van de markt werd genomen wegens ernstige bijwerkingen. Een andere strategie is medicatie toe te voegen na bijvoorbeeld een periode van zes maanden, om zo het bereikte gewichtsverlies te behouden. Welke van die strategieën het meest effectief is, zal in nieuwe trials onderzocht moeten worden. Bijkomend kan worden nagegaan welke van de combinaties van leefstijlveranderingen en medicatie het meest kosteneffectief is. Momenteel weten we ook niet of bepaalde subtypes van patiënten (ingedeeld volgens geslacht, leeftijd, lichaamsvetdistributie, stress en aanwezigheid van emotionele klachten, eetbui-aanvallen, graad van obesitas en comorbiditeit) beter reageren op bepaalde interventies.

In de praktijk

De aanbeveling 'Obesitas en overgewicht bij volwassenen' besluit dat farmacotherapie met orlistat of sibutramine alleen als adjuvans kan werken bij patiënten met een BMI hoger dan of gelijk aan 30 kg/m², of bij patiënten met comorbiditeit en een BMI tussen 27 en 29,9¹. Het te verwachten bijkomende effect op het gewicht is beperkt, namelijk lager dan 5% bij langdurige therapie³. Een beperkt gewichtsverlies van 5 à 10% zou gepaard gaan met een verbetering van de risicofactoren. Er is nood aan langdurigere en methodologisch sterkere studies om die effecten te onderbouwen en te beoordelen als klinisch relevant. Bovendien moet men rekening houden met de ongewenste effecten. Met sibutramine

is er kans op bloeddrukverhoging en versnelling van het hartritme. Een bijkomende medicamenteuze behandeling van obesitas moet daarom steeds kritisch worden geëvalueerd. In deze studie waren de interventies voor leefstijlveranderingen redelijk intensief. Dat kan in de eerste lijn en in de huisartspraktijk niet routinematig worden voorzien. Uit andere studies weten we dat het beter wel zou gebeuren, omdat het effect dan groter is ⁵. Zolang er geen bijkomende onderzoeken

zijn naar de juiste plaats van de combinatietherapie, in het bijzonder bij welke patiënten en in welke sequentie de combinatieaanpak toegepast kan worden, kunnen we de bestaande aanbeveling blijven gebruiken ¹. Deze studie heeft wel aangetoond dat er in de eerstelijnsaanpak meer nadruk moet liggen op leefstijlveranderingen en dat die best intensief worden aangeboden, via herhaalde korte gedragsadviezen of via groepstherapie.

BESLUIT



Dit onderzoek toont aan dat een combinatie van leefstijlveranderingen (dieet, fysieke activiteit en gedragstherapie) met sibutramine meer gewichtsverlies teweegbrengt bij obese patiënten (BMI 30-45) dan de afzonderlijke interventies. Het bereikte gewichtsverlies is echter beperkt. Medicatie heeft enkel een plaats als adjuvans en komt nooit in de plaats van de basisaanpak. Voor welke patiënten met obesitas en in welke fase van de behandeling deze combinatie de meeste baten oplevert tegen de minste kost, moet verder worden onderzocht.

Literatuur

- 1 Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, Provoost C, Van Der Borgh W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2006;35(3):118-140.
- 2 Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
- 3 Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
- 4 Hollon SD, DeRubeis RJ. Placebo-psychotherapy combinations: inappropriate representations of psychotherapy in drug-psychotherapy comparative trials. *Psychol Bull* 1981;90:467-77.
- 5 Phelan S, Wadden TA. Combining behavioral and pharmacological treatments for obesity. *Obesity Res* 2002;10:560-74.
- 6 Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999;106:179-84.
- 7 Craighead LW, Stunkard AJ, O'Brien RM. Behavior therapy and pharmacotherapy for obesity. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:763-8.
- 8 Craighead LW. Sequencing of behavior therapy and pharmacotherapy for obesity. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:190-9.

Productnamen

Sibutramine: Reductil®

Orlistat: Xenical®

Afwachtende houding versus chirurgie bij liesbreuken

Fitzgibbons RJ Jr, Giobbie-Hurder A, Gibbs JO, et al. Watchful waiting vs repair of inguinal hernia in minimally symptomatic men: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;295:285-92.

Duiding: B. Michiels



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een afwachtende houding versus chirurgisch herstel van een asymptomatische liesbreuk bij volwassen mannen op pijn en fysiek functioneren?

Achtergrond

Veel mannen met een liesbreuk hebben weinig of helemaal geen klachten. De voornaamste reden om vroegtijdig (voordat pijn of ongemak optreden) in te grijpen, is om een acute inklemming (al dan niet met darmobstructie of strangulatie) te voorkomen. Een operatie is echter niet zonder risico en een recidief is altijd mogelijk. Tot

nu toe is niet onderzocht of voorzichtig afwachten even veilig en acceptabel is als operatief herstel.

Bestudeerde populatie

Uit vijf Noord-Amerikaanse eerste- en tweedelijnscentra rekruteerde men mannen ouder dan achttien met een liesbreuk die geen pijn veroorzaakte en de dagelijkse activiteiten niet beperkte. Exclusiecriteria waren: niet reduceerbare hernia, lokale of systemische infectie en slechte algemene toestand. Uiteindelijk werden 720 mannen met een gemiddelde leeftijd van 57,5 (SD 14) jaar (33% >65 jaar), onder wie 87% blanken, in de studie