

Farmacotherapie voor obesitas

Liesbeth van Rossum, Mariëtte Boon

Obesitas is een chronische ziekte waarbij sprake is van disfunctionerend visceraal (buik)vet. Deze verstoringen in vetweefsel dragen negatief bij aan vele chronische ziekten. Leefstijloptimalisatie vormt de hoeksteen van obesitasbehandeling. Bij onvoldoende effect zijn er verschillende farmacotherapeutische opties. Deze bespreken we hier, naast de toepassing ervan in de huisartsenpraktijk.

Ruim de helft van de Nederlandse volwassenen heeft overgewicht en 15,6 % heeft obesitas.¹ Volgens de WHO en de Gezondheidsraad is obesitas een chronische ziekte.² Vetweefsel is een orgaan met belangrijke endocriene en immunologische functies. Bij obesitas is sprake van disfunctie van het visceraal (buik)vet, met als gevolg chronische laaggradige inflammatie en vele endocriene en immunologische verstoringen.² Hierdoor is obesitas ook een zogenaamde 'poortziekte', omdat het kan leiden tot vele lichamelijke en mentale ziekten, zoals car-

diovasculaire aandoeningen, 13 vormen van kanker, depressie, auto-immuunziekten, een ernstiger beloop van infecties, infertiliteit en gewrichtsklachten.^{2,3} Het is belangrijk om obesitas bij deze andere ziekten ook mee te behandelen. Het gaat hier dus ook niet om een totaal nieuwe patiëntengroep voor de huisartsenpraktijk, want veel mensen met obesitas komen al met allerlei andere klachten. Maatschappelijk gezien is zowel betere preventie cruciaal, zoals een gezondere leefomgeving (vooral een politieke taak), als behandeling van mensen die al obesitas of overgewicht hebben.⁴

DIAGNOSTIEK OVERGEWICHT EN OBESITAS

In 2023 is met medewerking van het NHG de nieuwe multidisciplinaire richtlijn Overgewicht en obesitas voor volwassenen gepubliceerd.³ Deze omvat de nieuwste inzichten wat betreft obesitas, inclusief het diagnosticeren van onderliggende oorzaken en de verscheidene behandelopties. Momenteel



Als iemand eenmaal obesitas heeft ontwikkeld, is gewichtsreductie door de ontstane disregulatie van onder andere het eetlustregulatiesysteem en het metabolisme vaak niet eenvoudig.

Foto: Shutterstock

DE KERN

- Obesitas is een chronische ziekte die gekenmerkt wordt door disfunctie van (buik)vet, dat kan leiden tot laaggradige ontsteking en vele andere ziekten.
- Leefstijloptimalisatie en aanpak van onderliggende oorzaken vormen de hoeksteen van de behandeling van obesitas [zie ook checkoorzakenovergewicht.nl].
- Bij obesitas en ook na gewichtsverlies middels een dieet komt gewichtstoename vaak voor door onder andere biologische mechanismen, waaronder verstoring van de eetlusthormonen zoals GLP-1.
- Wanneer leefstijlinterventies onvoldoende effect hebben, zijn er verschillende farmacotherapeutische opties, waarbij de huidige middelen gemiddeld zo'n 5-10% extra gewichtsafname kunnen geven.
- De komende jaren worden nieuwe middelen verwacht die mogelijk tot nog meer gewichtsafname en gezondheidswinst leiden.

wordt de huidige NHG-Standaard Obesitas, die uit 2010 dateert en deze inzichten nog niet bevat, ook herzien. De nieuwe multidisciplinaire richtlijn raadt je aan om je patiënt eerst op een niet-veroordelende manier om toestemming te vragen om het over diens gewicht te hebben en vervolgens na te gaan welke oorzaken en overgewicht in stand houdende factoren een rol spelen.³ Naast een ongezonde leefstijl – de meest

voorkomende onderliggende oorzaak van obesitas – kunnen er namelijk ook sociale, psychische, hormonale of medische oorzaken meespelen [tabel 1]. Een veelvoorkomende bijdragende factor is het gebruik van medicatie met een gewichtsverhogende bijwerking.³ Voorbeelden hiervan zijn corticosteroiden (systemisch en in enige mate ook lokaal gebruik) en bepaalde antipsychotica, antidepressiva en antidiabetica, zoals gliclazide en insuline. Bouw deze middelen zo mogelijk af of zet ze (in overleg met de voorschrijver) om in medicatie met een gewichtsneutrale of -verlagende bijwerking (zie www.behandelovergewicht.nl). Dit kan afhankelijk van het middel tot gewichtsverlies van enkele kilo's tot in zeldzame gevallen zelfs tientallen kilo's leiden. Soms heeft de patiënt een onderliggende zeldzame aandoening, zoals een endocriene ziekte, hypothalamische of (mono)genetische obesitas, die een specialistische behandeling behoeft.

Om de mogelijke oorzaken en in stand houdende factoren gemakkelijk in kaart te brengen, kun je de patiënt vragen om thuis de met onder andere huisartsen ontwikkelde online diagnostische tool www.checkoorzakenovergewicht.nl in te vullen en de uitslag naar bijvoorbeeld een vervolgconsult mee te nemen. Het is belangrijk om vóór of eventueel tijdens het starten van een obesitasbehandeling te beoordelen of de oorzaken aangepakt kunnen worden, voor een optimaal effect van de behandeling [tabel 1].³

Bij de volgende stap beoordeel je het gewichtsgerelateerde gezondheidsrisico (GGR) [tabel 2]. Dit wordt bepaald met de body mass index (BMI), de buikomvang en obesitasgere-

Tabel 1

Oorzakelijke, bijdragende en/of in stand houdende factoren van overgewicht/obesitas

	1. Leefstijl	2. Sociaal-economisch	3. Psychisch	4. Medicatie	5. Hormonaal	6. Hypothalamisch	7. (Mono)genetisch/syndromaal	
	Veelvoorkomend	Veelvoorkomend	Veelvoorkomend	Veelvoorkomend	Veelvoorkomend	Zeldzaam	Zeldzaam	
Voorbeelden	Ongezonder eetpatroon	Financiële zorgen	Depressie	Antihypertensiva: β-blokkers, α-blokkers	Hypothyreoïdie	Hypothalamische schade na bestraling, operatie of hoofdtrauma	Monogenetische obesitas	Syndromale obesitas
	Te weinig beweging	Eenzaamheid	Chronische stress	Pijnmedicatie: pregabaline, amitriptyline	Polycysteus ovariumsyndroom (PCOS)	Hypothalamische tumor	Op jonge leeftijd obesitas	Op jonge leeftijd obesitas
	Chronisch slaapttekort	Niet meer (zelfstandig) kunnen deelnemen aan samenleving	Psychotrauma	Diabetes medicatie: insuline, glibenclamide	Mannelijk hypogonadisme	Craniofaryngeoom	Extreme eetlust	Extreme eetlust
	Nachtdiensten	Overlijden of ernstige ziekte, verlies van werk, minimum-inkomen, armoede	Kindermishandeling (fysiek of emotioneel) in verleden	Antidepressiva: mirtazapine, citalopram, paroxetine	Behoud extra gewicht na zwangerschap	Malformatie	Opvallend gewichtsverschil met familieleden	Opvallend gewichtsverschil met familieleden
	Timing van maaltijden	Moeite met lezen, schrijven, rekenen, begrip [laaggeletterdheid, verminderde gezondheidsvaardigheden]	Seksueel misbruik in verleden	Anti-epileptica: carbamazepine, valproïnezuur, gabapentine	Menopauze			Dysmorfe kenmerken of kenmerken of afwijkingen
	Fors alcoholgebruik	Culturele gewoonten	Eetbuisstoornis zoals Binge eating disorder en Boulimia Nervosa	Corticosteroiden [langdurig gebruik]: oraal, injecties en soms lokaal				Autisme
	Culturele of sociaal-economische factoren				Zeldzaam		Voorbeelden: Mutaties in genen van MC4R, POMC, leptine, leptinereceptor, PCSK1	Voorbeelden: Prader-Willi, Bardet-Biedl, 16p11.2 deletie, pseudo-hypoparathyreoïdie, Alström-syndroom
					Hypopituitarisme			Ontwikkelingsachterstand
					[Cyclisch] Cushing's syndroom			
					Groeihormoontekort			

Bron: Richtlijn Overgewicht en obesitas bij volwassenen. Kennisinstituut FMS, 2023.³

Tabel 2

Gewichtsgereleerd gezondheidsrisico (GGR) en indicatie algemene behandel mogelijkheden voor volwassenen met overgewicht en obesitas

¹ BMI KG/M ²	GEEN VERGROTE BUIKOMVANG ¹ OF COMORBIDITEIT ²	BUIKOMVANG ¹ Man ≥ 102 cm vrouw ≥ 88 cm	COMORBIDITEIT ²
BMI: ≥ 25 - < 30 Overgewicht	Adviezen gezonde leefstijl	Basis GLI ³	Basis GLI (met aanvullende zorg) ³
		Bij BMI ≥ 27: overweeg gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na 1 jaar behandeling met de geïndiceerde GLI naar oordeel van de zorgprofessional[s] ³	
BMI: ≥ 30 - < 35 Obesitas klasse I	Adviezen gezonde leefstijl	Basis GLI ³	Basis GLI (met aanvullende zorg) ³
		Overweeg gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na 1 jaar behandeling met de geïndiceerde GLI naar oordeel van de zorgprofessional[s] ³	
		Bij DM2: indien GLI en maximale inzet gewichtsreducerende medicatie onvoldoende effect hebben, overweeg metabole chirurgie	
BMI: ≥ 35 - < 40 Obesitas klasse II	Basis GLI	Gespecialiseerde GLI ³ (eventueel basis GLI met/zonder aanvullende zorg)	Gespecialiseerde GLI ³ (eventueel basis GLI met aanvullende zorg)
		Overweeg gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na 1 jaar behandeling met de geïndiceerde GLI of vroeger in de behandeling, naar oordeel van de zorgprofessional[s] ³	
		Patiënt met een Aziatische of Hindoestaanse achtergrond: overweeg metabole chirurgie	
		Overweeg metabole chirurgie	
BMI ≥ 40 Obesitas klasse III	Gespecialiseerde GLI ³		
	Overweeg gewichtsreducerende medicatie vroeg in de behandeling toe te voegen met de geïndiceerde GLI, naar oordeel van de zorgprofessional[s] ³		
	Overweeg samen met de patiënt en een multidisciplinair behandelteam de mogelijkheid van metabole chirurgie		

Mate van Gewichtsgereleerde gezondheidsrisico (GGR)

GLI; gecombineerde leefstijlinterventie. Dit betreft een interventie waarbij begeleiding bij voeding, beweging en gedrag in samenhang wordt aangeboden.

1. Afkapwaarden BMI en buikomvang wijken af voor sommige etnische groepen en/of personen vanaf 70 jaar [zie module 'Uitkomstmaten']
2. Comorbiteit: zoals cardiometabole en respiratoire aandoeningen, maligniteiten, artrose, gastro-intestinale aandoeningen, urogenitale aandoeningen/ fertiliteitsproblemen, psychische/psychosociale en overige problematiek (Voor volledig overzicht zie module 'Obesitas-gereleerde comorbiditeiten')
3. Zie voor relevante informatie voor de praktijk de factsheet op www.behandelovergewicht.nl.

Geel: licht verhoogd; lichtoranje: matig verhoogd; donkeroranje: sterk verhoogd; rood: extreem verhoogd

Bron: Richtlijn Overgewicht en obesitas bij volwassenen. Kennisinstituut FMS, 2023.³

lateerde comorbide aandoeningen, en geeft richting aan de behandeling.³





WANNEER GEWICHTSVERLAGENDE FARMACOTHERAPIE INZETTEN?

Wanneer de leefstijl van de patiënt nog niet geoptimaliseerd is, bestaat de eerste stap van de obesitasbehandeling uit een gecombineerde leefstijlinterventie (GLI). Dit bestaat, zoals ook grotendeels genoemd in de NHG-Standaard Obesitas uit 2010, uit een combinatie van gezonde voeding, voldoende beweging (minimaal 150-200 minuten per week matig intensief bewegen, tweemaal per week spierversterkende oefeningen en na afvallen om het verlaagde gewicht te behouden 200-300 minuten per week matig intensief bewegen) en gedragsverandering. De GLI kan verschillende vormen aannemen [tabel 2].

Na deelname aan GLI-groepsprogramma's wordt een verbetering van de leefstijl en gewichtsreductie gezien van gemiddeld 3,6 tot 5,1%. Van de deelnemers heeft 83% in meer of mindere mate baat bij de GLI en hun kwaliteit van leven neemt fors toe.⁵ Ook zijn na een GLI tal van cardiometabole, immunologische en psychologische verbeteringen beschreven.⁶ Bij sommige patiënten heeft een GLI onvoldoende effect. Dat kan komen door nog onopgeloste onderliggende oorzaken of onvoldoende motivatie. Het hangt ook vaak samen met biologische mechanismen die bij mensen met obesitas en met name ook extra na gewichtsverlies in werking treden, zoals een verlaging van de verbranding, een disbalans in de honger- en verzadigingshormonen (waaronder het darmhormoon GLP-1) met een toename van het hongergevoel, en permanente veranderingen in immuun- en vetcellen. Hierdoor heeft

Tabel 3

Farmacotherapie voor obesitas: effecten, toedieningsweg, doseerschema's, kostenaspecten, contra-indicaties en bijwerkingen

	Orlistat	Naltrexon/bupropion	Liraglutide 3,0 mg	Semaglutide 2,4 mg
Generatie	1e	2e	2e	3e
Gewichtsverlies	Na 52 weken: Interventie 10,6 kg Placebo: 6,2 kg	Na 56 weken: Interventie 6,4% Placebo: 1,2%	Na 56 weken: Interventie 8,0% Placebo: 2,6%	Na 68 weken: Interventie 14,9% Placebo: 2,4%
Gewichtsverlies (GV) na een jaar	44% heeft ≥ 5% GV 20% heeft ≥ 10% GV	55% heeft ≥ 5% GV 30% heeft ≥ 10% GV	63% heeft ≥ 5% GV 34% heeft ≥ 10% GV	86% heeft ≥ 5% GV 69% heeft ≥ 10% GV 32% heeft ≥ 20% GV
Dosering	 3 dd tab à 120 mg	 2 dd tab à 9/90 mg	 1 dd 3 mg sc	 1x/week 2,4 mg sc
Opbouwfase	Geen opbouwfase nodig	In 4 weken stapsgewijs ophogen van 1 dd 1x 8/90 mg met elke week 1 tablet erbij naar 2 dd 2 tab à 8/90 mg	In 4 weken stapsgewijs ophogen van 1 dd 0,6 mg met elke week 0,6 mg erbij naar 1 dd 3,0 mg	Per 4 weken stapsgewijs ophogen van 1x/week 0,25 mg naar 1x/week 2,4 mg
Evaluatie	Geen gewichtsafname na 12 weken: stoppen	Na 12 weken max. tolereerbare dosis gewichtsafname: ≥ 5% continueren < 5% stoppen	Na 12 weken max tolereerbare dosis gewichtsafname: ≥ 5% continueren < 5% stoppen	Na 12 weken max tolereerbare dosis: beoordeel klinische baten: continueren of stoppen
Kosten	~ € 73 per maand	~ € 100 per maand	~ € 250 per maand	~ € 240 per maand [exacte prijs nog niet bekend in oktober 2023]
Vergoedingsstatus	Niet vergoed	Vergoed onder voorwaarden: - 18 jaar en ouder - BMI ≥ 27 tot 30 in combinatie met een comorbiditeit ((risicofactoren voor) hart- en vaatziekten, DM2, slaapapneu en/of artrose) óf BMI ≥ 30 - deelname aan een door het RIVM erkende gecombineerde leefstijlinterventie (GLI) en deze niet succesvol is na 1 jaar behandeling	Vergoed onder voorwaarden: - 18 jaar en ouder - BMI ≥ 35 in combinatie met een comorbiditeit (hart- en vaatziekten, slaapapneu en/of artrose) óf BMI ≥ 40 - géén DM2 - nog niet in aanmerking komen voor metabole chirurgie - deelname aan een door het RIVM erkende gecombineerde leefstijlinterventie (GLI) en deze niet succesvol is na 1 jaar behandeling	Vergoeding nog in beoordeling bij Zorginstituut (juni 2024)
Belangrijkste contra-indicaties	<ul style="list-style-type: none"> • Zwangerschap of borstvoeding • Chronische malabsorptie • Cholestase • Orale anticoagulantie 	<ul style="list-style-type: none"> • Zwangerschap • Epilepsie, tumor CZS • Afhankelijkheid of actue ont-trekking van opiaten of alcohol • Ongecontroleerde hypertensie • Ernstig lever of nierlijden 	<ul style="list-style-type: none"> • Zwangerschap • Persoonlijke of familie voor-geschiedenis van medullair schildklier carcinoom of MEN syndroom type 2 • Galstenen, pancreatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Zwangerschap • Persoonlijke of familie voor-geschiedenis van medullair schildklier carcinoom of MEN syndroom type 2 • Galstenen, pancreatitis
Meest voorkomende bijwerkingen (≥ 10%)	Olie-achtige lekkage uit de darmen, winden laten, sterke drang tot ontlasting, vaker en vette, olieachtige of vloeibare ontlasting, hoofdpijn, bovenste-luchtweginfecties	Misselijkheid, obstipatie, braken, hoofdpijn	Misselijkheid, obstipatie, braken, diarree, hoofdpijn	Misselijkheid, obstipatie, braken, diarree, buikpijn, hoofdpijn, vermoeidheid

Referenties tabel: 3, 13, 14, 15, 16 [Orlistat], 3, 13, 14, 16,17, 22, 23 [Naltrexon/Bupropion], 3, 13, 14, 18, 19 [Liraglutide 3 mg] en 3, 13, 28 [Semaglutide 2.4 mg].

het lichaam de neiging om terug te keren naar het hogere lichaamsgewicht.^{2,7-11} Dat kan tot gewichtstoename leiden (het jojo-effect), dat ten onrechte vaak aan onvoldoende wilskracht toegeschreven wordt.

Gewichtsreducerende medicatie en bariatrische chirurgie

hebben positieve effecten op deze disbalans in honger- en verzadigingshormonen. Deze behandelingen worden altijd toegepast boven op leefstijloptimalisatie. Tot slot is er een zeldzamere groep van mensen bij wie obesitas een genetische of endocriene oorzaak heeft. Daarvoor is een gespeci-

aliseerde behandeling nodig, die we hier verder niet bespreken.¹²⁻¹⁴

INDICIESTELLING FARMACOTHERAPIE

Het NHG is nog bezig met de herziening van de NHG-Standaard Obesitas en de plaatsbepaling van gewichtsreducerende medicatie in de eerste lijn. Behalve werkzaamheid en bijwerkingen spelen ook kosten en beschikbaarheid van de medicatie een rol. De multidisciplinaire richtlijn Overgewicht en obesitas voor volwassenen beschrijft de volgende indicaties waarbij gewichtsverlagende medicatie toegevoegd kan worden aan een GLI [tabel 2].

[Tabel 3] bevat de belangrijkste vergoedingscriteria voor de 2 eerstelijns obesitasmiddelen, naltrexon/bupropion en liraglutide, die sinds 2022 vergoed worden. Bedenk dat de indicatiestelling niet altijd overeenkomt met de vergoedingscriteria. Soms krijgen zorgverleners het verzoek van patiënten dat zij de medicatie zelf willen betalen. Dit is in individuele gevallen te overwegen als er sprake is van zinnige zorg en het met de multidisciplinaire richtlijn in overeenstemming is. De door het RIVM erkende GLI-programma's zijn te vinden via www.loketgezondleven.nl/gezondheidsthema/overgewicht/gecombineerde-leefstijlinterventie.

WELKE GEWICHTSREDUCERENDE FARMACOTHERAPIE IS ER?

Op dit moment is er in Nederland een aantal door het EMA goedgekeurde gewichtsverlagende middelen beschikbaar. Een eerstegeneratiemiddel is orlistat 60 mg en 120 mg, dat sinds 1998 verkrijgbaar is. Sinds 2019 zijn de tweedegeneratiemiddelen beschikbaar: liraglutide 3 mg en het combinatiemiddel naltrexon/bupropion 8/90 mg. Daarnaast vermeldt de multidisciplinaire richtlijn ook metformine (off-label) als middel voor enige gewichtsreductie bij obesitaspatiënten met insulineresistentie/prediabetes.³

[Tabel 3] bevat een overzicht van de gemiddelde effecten, doseerschema's, kostenaspecten, contra-indicaties en bijwerkingen van farmacotherapie voor obesitas.

- Orlistat 120 mg remt het enzym lipase, en daarmee de opname van vetten uit de voeding door de darm.^{13,15} Na een jaar heeft 44% van de gebruikers > 5% gewichtsverlies.¹⁶ Dit middel heeft relatief veel gastro-intestinale bijwerkingen, en wordt in Nederland niet vergoed en weinig voorgeschreven.¹⁵
- Naltrexon/bupropion 8/90 mg bestaat uit een opiaatreceptorantagonist (antiverslavingsmiddel) en een dopamine- en noradrenalineheropnameremmer (antidepressivum).^{13,17} Dit combinatiemiddel heeft een synergistische werking op het hongercentrum in de hypothalamus, die leidt tot eetlustremming, een afname van de invloed van voedingsprikkels uit de omgeving en stimulatie van breinregio's die betrokken zijn bij zelfcontrole.^{13,17} Gemiddeld heeft 55% van de patiënten > 5% gewichtsverlies.¹⁶ Naast een gewichtsafname heeft naltrexon/bupropion gunstige effecten op de glucosehuishouding, inflammatie en het lipidemetabolisme.¹⁷ Meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten en hoofdpijn.

- Liraglutide 3 mg is een GLP-1-receptoragonist, met indicatiestelling obesitas. Naast deze hooggedoseerde variant voor obesitas bestaat ook de laaggedoseerde liraglutide van 1,8 mg, die als indicatie diabetes mellitus type 2 heeft. GLP-1 zorgt voor een glucoseafhankelijke stimulatie van de insulinesecretie, remming van de voedselinname, afname van maaglediging en een toename van de natriurese en diurese.¹⁸⁻²⁰ Ook heeft liraglutide gunstige effecten op de glucosehuishouding, lipiden en de bloeddruk.¹⁸ GLP-1 heeft ook cardio- en neuroprotectieve en anti-inflammatoire effecten.²⁰ Gemiddeld heeft 63% van de patiënten > 5% gewichtsverlies.¹⁶ Meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten en hoofdpijn.

Bij naltrexon/bupropion en liraglutide geldt een stopregel: wanneer na 12 weken behandeling met de hoogste tolereerbare dosis niet ten minste 5% gewichtsverlies is opgetreden, dient het middel gestaakt te worden.³ Hierbij is geen afbouw-fase nodig. Vijf procent gewichtsverlies blijkt al gunstige effecten te hebben op de metabole gezondheid en chronische inflammatie.^{3,13}

- Hooggedoseerd semaglutide (2,4 mg) is een langwerkende GLP-1-receptoragonist met indicatiestelling obesitas. Bij 86% van de patiënten was bij semaglutide 2,4 mg een gewichtsverlies van > 5% te zien en bij 32% was sprake van een gewichtsafname van > 20%.²⁸ Meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten, vermoeidheid en hoofdpijn. In Nederland is het middel door wereldwijde tekorten momenteel nog zeer beperkt beschikbaar. Het vergoedingsdossier van dit middel is ingediend. In afwachting hiervan wordt dit middel dus nog niet vergoed. Als alternatief wordt soms de lage dosis semaglutide 1,0 mg met indicatiestelling DM2 off-label gebruikt. Mogelijk doordat dit middel veel in het nieuws is. In verband met de huidige tekorten van laaggedoseerde GLP-1 met indicatie DM2 (liraglutide 1,8 mg en semaglutide 1 mg) adviseert het NHG vooralsnog om geen laaggedoseerde GLP-1-receptoragonisten voor te schrijven aan patiënten voor de indicatie obesitas.

De uiteindelijke keuze voor een middel bepaal je samen met de patiënt, waarbij je voorkeuren voor de toedieningsweg en vergoedingsstatus afweegt tegen patiëntspecifieke factoren en rekening houdt met potentiële bijwerkingen en contra-indicaties.

GEWICHTSVERLAGENDE MEDICATIE: LEVENSLANG?

Omdat obesitas een chronische ziekte is zullen patiënten de gewichtsverlagende medicatie waarschijnlijk langdurig moeten gebruiken. De onderzoeken naar stoppen van de huidige generatie GLP-1-analogen laten zien dat het gewicht gemiddeld weer omhooggaat als de patiënt abrupt ermee gestopt is.^{19,21} Of en hoe obesitasmedicatie op termijn mogelijk afgebouwd kan worden en vooral bij wie dat zou kunnen moeten we voor naltrexon/bupropion en de vele nieuwere middelen nog afwachten.

Bedenk ook dat de langetermijneffecten van de huidige middelen nog niet allemaal bekend zijn. Naltrexon en bupropion zijn separaat weliswaar al vele jaren op de markt voor andere indicaties, en hebben voornamelijk in deze combinatievorm nog geen negatieve langetermijneffecten (tot 4 jaar) laten zien, maar er is nog meer onafhankelijk langetermijnonderzoek nodig.^{22,23} Onderzoeken naar de langetermijneffecten (tot ongeveer 7 jaar) van de GLP-1-analogen laten voornamelijk nog geen verontrustende gevolgen zien, zoals effecten op het risico op (alvleesklier)kanker of hart- en vaatziekten. Integendeel, uit recente onderzoeken blijkt dat het effectief behandelen van obesitas met semaglutide 2,4 mg tot een sterke vermindering (met 20%) leidde van cardiovasculaire events en sterfte, en ook van hartfalen (met 20%).^{24,25} Desondanks dien je de keuze om met gewichtsverlagende medicatie te starten zorgvuldig te maken. In de eerste weken kunnen de bijwerkingen, met name maag-darmklachten en hoofdpijn, fors zijn. Dit kan deels ondervangen worden door de medicatie langzaam op te bouwen en/of niet tot de maximale dosis te gaan. Houd de herziening van de NHG-Standaard Obesitas in de gaten.

TOEKOMST: NIEUWE GEWICHTSVERLAGENDE MEDICIJNEN

Momenteel volgen de ontwikkelingen op het gebied van obesitasfarmacotherapie elkaar razendsnel op en zitten er tal van nieuwe middelen in de pijplijn.¹³ Zo zal binnenkort tirzepatide beschikbaar zijn, een combinatie van een langwerkende GLP-1-receptoragonist en een 'glucoseafhankelijke insulino-trope polypeptide' (GIP)-receptoragonist. De gemiddelde gewichtsafname bij mensen met obesitas na 68 weken was 22,5%.²⁶ Ook andere combinatiemiddelen worden momenteel onderzocht, waarbij de triagonist van GLP-1, GIP en glucagon na 48 weken tot 24,3% gewichtsverlies leidde. Bij dit middel viel 100% van de patiënten ten minste 5% af en had 83% een gewichtsverlies van minimaal 15%.²⁷

CONCLUSIE

Als iemand eenmaal obesitas heeft ontwikkeld, is gewichtsreductie vaak niet eenvoudig. Dit hangt samen met de ontstane disregulatie van onder andere het eetlustregulatiesysteem en het metabolisme dat ervoor zorgt dat het lichaam na afvallen de neiging heeft om terug te keren op het hogere gewicht. Gewichtsverlagende medicatie kan overwogen worden wanneer een leefstijlinterventie onvoldoende effect heeft. De NHG-Standaard hierover is nog in herziening. De huidige middelen geven gemiddeld zo'n 5-10% extra gewichtsafname en worden onder strikte criteria vergoed. Start altijd met een proefperiode, bouw geleidelijk op (en extra langzaam of lagere maximale dosis bij bijwerkingen), en ga door als het middel effectief blijkt. Waarschijnlijk zullen deze patiënten met de huidige middelen chronisch behandeld moeten worden om effectiviteit te behouden.

In de nabije toekomst komen er in rap tempo steeds effectievere medicijnen beschikbaar, die een gemiddelde gewichtsafname van tussen de 15-30% realiseren. Op grond van individuele

kenmerken en wensen (toedieningsweg), (contra)indicaties, comorbide aandoeningen en de vigerende vergoedingscriteria zul je samen met de patiënt een keuze moeten maken. Bedenk wel dat een gezonde leefstijl en aanpak van alle onderliggende oorzaken bij elke obesitasbehandeling altijd de hoeksteen van de aanpak blijft. ■

LITERATUUR

1. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) en Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) 2024 <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2024/10/obesitas-afgelopen-40-jaar-verdrievoudigd>. Geraadpleegd op 7 juli 2024.
2. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, the World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity Rev* 2017;18:715-23.
3. Van Rossum EFC, Freijer K, Brongers W, Brugman SA, Deenen B, De Leest K, et al. Richtlijn Overgewicht en obesitas bij volwassenen. Kennisinstituut FMS, 2023. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/overgewicht_en_obesitas_bij_volwassenen_en_kinderen/volwassenen.html. Geraadpleegd op 7 juli 2024.
4. Van Rossum EFC. Gezond leven. Een gedeelde publieke én individuele verantwoordelijkheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 28 december 2022.
5. RIVM. Monitor Gecombineerde Leefstijlinterventie (GLI) 18 juni 2024 <https://www.rivm.nl/documenten/monitor-gecombineerde-leefstijlinterventie-2024>. Geraadpleegd op 6 juli 2024
6. Mohseni M, Kuckuck S, Meeusen RE, Jiskoot G, Lengton R, Savas M, et al. Improved physical and mental health after a combined lifestyle intervention with cognitive behavioural therapy for obesity. *Int J Endocrinol Metab* 2022;21:e129906.
7. Melby CL, Paris HL, Foright RM, Peth J. Attenuating the biological drive for weight regain following weight loss: must what goes down always go back up? *Nutrient* 2017;9:468.
8. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995;332:621-8.
9. Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, Brychta R, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after 'The Biggest Loser' competition. *Obesity* 2016;24:1612-9.
10. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metab* 2016;23:591-601.
11. Van Baak MA, Mariman ECM. Obesity-induced and weight-loss-induced physiological factors affecting weight regain. *Nat Rev Endocrinol* 2023;19:655-70.
12. Clément K, Van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al, Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:960-70.
13. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros C. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *eClinicalMedicine* 2023;58:101882.
14. Van Rossum EFC, Welling MS, Van der Voorn B, Van der Valk ES, Abawi O, Van den Akker ELT. Farmacotherapie voor obesitas. *Ned Tijdschr Geneesk* 2021;165:D4907.
15. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 2008;31:53-65.

16. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2424-34.
17. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttaduria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605.
18. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
19. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;389:1399-409.
20. Muller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019;30:72-130.
21. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1553-64.
22. Le Roux CW, Fils-Aimé N, Camacho F, Gould E, Barakat M. The relationship between early weight loss and weight loss maintenance with naltrexone-bupropion therapy. *EClinicalMedicine* 2022;49:101436.
23. McIntyre RS, Paron E, Burrows M, Blavignac J, Gould E, Camacho F, et al. Psychiatric safety and weight loss efficacy of naltrexone/bupropion as add-on to antidepressant therapy in patients with obesity or overweight. *Affect Disord* 2021;289:167-76.
24. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221-32.
25. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023;389:1069-84.
26. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al., SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387:205-16.
27. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al., for the Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity – a phase 2 trial. *N Engl J Med* 2023;389:514-26.
28. Wilding JP, Rachel DM, Batterham L, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, et al. Once-Weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *NEJM* 2021;384:989-1002. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183.



Bij dit artikel is ook een podcast gemaakt. Beluister de podcast via je favoriete podcastkanaal of via henw.org/ podcast-overzicht..

Van Rossum EFC, Boon MR. Farmacotherapie voor obesitas. *Huisarts Wet* 2024;67:DOI:10.1007/s12445-024-2881-3.

Erasmus MC, afdeling Interne geneeskunde, sectie Endocrinologie en Centrum Gezond Gewicht, Rotterdam: prof. dr. E.F.C. van Rossum, internist-endocrinoloog, hoogleraar obesitas en stressonderzoek en voorzitter Partnerschap Overgewicht Nederland, evanrossum@erasmusmc.nl; dr. M.R. Boon, arts en universitair docent, m.r.boon@erasmusmc.nl.

Mogelijke belangenverstremgeling: niets aangegeven.