

## DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

## Farmacotherapie voor obesitas

E.F.C. (Liesbeth) van Rossum, Mila S. Welling, Bibian van der Voorn, Eline S. van der Valk, Ozair Abawi en Erica L.T. van den Akker

### Samenvatting

Obesitas is een complexe endocriene aandoening. De eerste stap in de aanpak is grondige diagnostiek naar onderliggende bijdragende factoren.

Gezondheidswinst is een belangrijk behandeldoel, dat al wordt bereikt bij een gewichtsafname van 5% of meer. Behoud van gewichtsreductie is erg moeilijk, onder andere doordat neuro-endocriene disregulatie optreedt die het lichaamsgewicht stimuleert terug te gaan naar het eerdere, hogere gewicht.

De hoeksteen van de behandeling is een gecombineerde leefstijlinterventie (GLI).

Als de GLI na 1 jaar niet succesvol is, kan aanvullende medicatie of bariatrische chirurgie overwogen worden bij patiënten met een verhoogd gewichtsgerelateerd risico.

Naast orlistat is recentelijk nieuwe anti-obesitasmedicatie in Nederland beschikbaar gekomen: liraglutide (in een dosis van 3 mg) en het combinatiemiddel naltrexon/bupropion kunnen voorgeschreven worden voor obesitas. Deze middelen geven gemiddeld zo'n 5-6% additioneel gewichtsverlies. Als het gewichtsverlies na 12 weken behandeling met de hoogste dosis nog geen 5% bedraagt, is het niet zinvol is om de behandeling te continueren.

Voor zeldzame vormen van obesitas zijn specifieke middelen beschikbaar die aangrijpen op het defect in het hongerverzadigingssysteem. Ook zijn diverse nieuwe anti-obesitasmiddelen in ontwikkeling.

### Casus

Een 41-jarige vrouw kwam op het spreekuur in verband met obesitas (BMI: 39,1 kg/m<sup>2</sup>). Naast een ongezond voedingspatroon en weinig lichaamsbeweging droegen slaaptkort, gewichtstoename na zwangerschappen en bijwerkingen van intra-articulaire glucocorticoidinjecties bij aan haar overgewicht.<sup>1</sup> Toen zij nog kind was, was haar gewicht niet afwijkend geweest. Ze nam deel aan een gecombineerde leefstijlinterventie waarbij paramedische groepsbegeleiding werd geboden bij het aanleren van een gezonde leefstijl, gecombineerd met gedragstherapie. Na anderhalf jaar had zij een gezond eet- en slaappatroon, bewoog ze dagelijks een uur matig-intensief en deed zij tweewekelijks krachttraining. De andere groepsdeelnemers waren goed afgevallen, maar haar BMI (38,8 kg/m<sup>2</sup>) bleef te hoog. Is bij deze vrouw nu farmacotherapie voor gewichtsafname geïndiceerd?

Anti-obesitasmedicatie stond de afgelopen decennia in een kwaad daglicht.<sup>2</sup> Een van de eerste middelen, 2,4-dinitrofenol, werd in 1938 afgekeurd omdat hyperthermie als ernstige bijwerking kon optreden. Vanaf 1940 kwamen de amfetamines beschikbaar, met als bekend voorbeeld het combinatiemiddel fentermine/fenfluramine. Naast de verslavende werking van deze middelen, werden pulmonale hypertensie en hartklepaandoeningen gezien. Fentermine is als monotherapie nog wel beschikbaar in de Verenigde Staten. In 1999 volgde sibutramine, met hypertensie als bijwerking, en in 2007 rimonabant, waarbij verhoogde risico's op angststoornissen, depressie en suïcide werden gezien. Recentelijk heeft de FDA een ander anti-obesitasmedicijn, lorcaserine, afgeraden, omdat het mogelijk een licht verhoogd risico op kanker geeft.

In sommige richtlijnen en rapporten over obesitasbehandeling, zoals de NHG-standaard 'Obesitas' en het *Geneesmiddelenbulletin*, werd geen plaats voor farmacotherapie gezien.<sup>3,4</sup> Sinds 2019 zijn er in Nederland echter effectieve gewichtsreducerende medicijnen beschikbaar gekomen, die al langer voor andere indicaties gebruikt werden. Deze lijken een veiliger bijwerkingenprofiel en gunstigere langetermijneffecten te hebben.

### Plaats van farmacotherapie bij obesitas

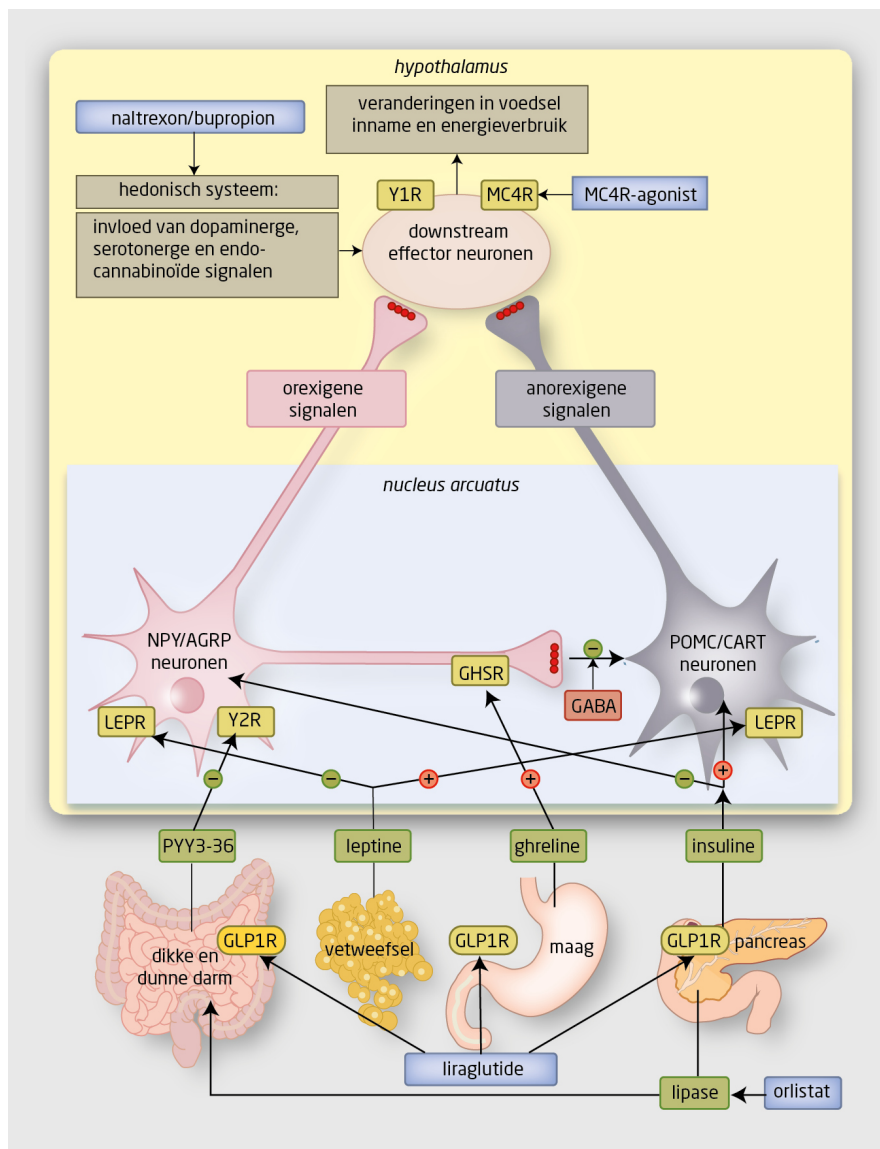
Volgens de zorgstandaard 'Obesitas' van het Partnerschap Overgewicht Nederland (PON, zie uitlegkader) zou bij de vrouw in de casus anti-obesitasmedicatie ingezet kunnen worden.<sup>5</sup> Na identificatie en optimalisatie van onderliggende factoren – bijvoorbeeld hormonale of medicamenteuze factoren – en uitsluiten van onderliggende aandoeningen die op een andere manier behandeld moeten worden,<sup>1</sup> is de gecombineerde leefstijlinterventie (GLI, zie uitlegkader) de eerste stap in de behandeling van overgewicht. De GLI is geïndiceerd bij volwassenen met een verhoogd gewichtsgerelateerd risico, bijvoorbeeld een BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> en een

gestoorde nuchtere glucosewaarde, de aanwezigheid van diabetes mellitus type 2, slaapapneu of artrose, of hart- en vaatziekten.<sup>5</sup> Als de GLI na 1 jaar onvoldoende succes heeft gehad, kan anti-obesitasmedicatie toegevoegd worden.

Bij volwassenen met een BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> en een van de genoemde risicofactoren of comorbiditeit, en bij volwassenen met een BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, wordt een intensieve gecombineerde leefstijlinterventie met cognitieve gedragstherapie (GLI+) geadviseerd. Deze GLI+ is in Nederland echter nog weinig beschikbaar. Bij deze groep volwassenen met een ernstigere vorm van obesitas kan medicatie al eerder in de behandeling ingezet worden om de GLI+ te ondersteunen; of dat gebeurt, is ter beoordeling van de zorgverlener. Volgens de huidige Zorgstandaard kan bariatrische chirurgie worden overwogen als de GLI of GLI+ na 1 jaar onvoldoende effect hebben gehad. Nieuwe middelen die recent in Nederland beschikbaar zijn gekomen, kunnen een belangrijke ondersteuning vormen voor de GLI.

### Biologische aangrijpingspunten voor farmacotherapie bij obesitas

Obesitas is een complexe ziekte, waarbij endocriene disregulatie van darm- en vethormonen een belangrijke rol speelt.<sup>6</sup> Deze hormonen, zoals ghreline, peptide YY (PYY), glucagonachtig peptide-1 (GLP-1) en leptine, zorgen normaal gesproken voor een goede communicatie tussen de spijsverteringsorganen, vetmassa en de hersenen, waarbij in de hypothalamus onder andere het honger- en verzadigingsgevoel en het metabolisme worden gereguleerd (figuur).



**Figuur**  
**Hormonale en neuronale regulatie van de energiebalans**

De hypothalamus is de centrale regulator van de energiebalans. In de nucleus arcuatus bevinden zich 2 groepen neuronen. Activatie van de neuropeptide Y/agouti-gerelateerd peptide (NPY/AGRP)-neuronen bevordert de eetlust en remt het energieverbruik (orexigeen effect). Deze neuronen worden gestimuleerd door ghreline uit de maag en geremd door leptine uit vetweefsel, insuline uit de pancreas en peptide YY (PYY) uit de dikke darm. Dit gebeurt via de leptinereceptoren (LEPR), PYY-receptoren (Y2R) en 'growth hormone secretagogue'-receptoren (GHSR). Activatie van de pro-opiomelanocortine/cocaine and amphetamine-regulated transcript (POMC/CART)-neuronen heeft een anorexigeen effect. Deze neuronen remmen de eetlust en stimuleren het energieverbruik. Leptine en insuline stimuleren deze neuronen. De neuronen uit de nucleus arcuatus projecteren op 2e-orde-neuronen die melanocortine-4-receptoren (MC4R) en neuropeptide Y1-receptoren (Y1R) bevatten. Activatie van deze neuronen leidt tot verminderde voedselinname en verhoogde metabole snelheid. Mutaties in het MC4R-gen kunnen leiden tot onstillbare honger. Er is een MC4R-agonist ontwikkeld die dit tegen kan gaan. Ook het combinatiemiddel naltrexon/bupropion heeft mogelijk een werking op het hongercentrum in de hypothalamus. Liraglutide is een agonist van de glucagonachtig-peptide 1-receptor (GLP1R) en stimuleert via de GLP1R de insulinesecretie, vertraagt de maagontleding en remt de eetlust en voedselinname; ook in de hersenen bevinden zich GLP1R. Orlistat remt het enzym lipase, waardoor de vetabsorptie afneemt. (tekening: Ron Slagter).

De Wereldgezondheidsorganisatie en de Gezondheidsraad hebben obesitas officieel als ziekte bestempeld.<sup>7</sup> Bij fors gewichtsverlies treden er lichamelijke compensatiemechanismen in werking die het gewicht terugbrengen naar het eerdere, te hoge, lichaamsgewicht. Een Australisch onderzoek liet zien dat mensen met overgewicht of obesitas 10 weken na een zeer laagcalorisch dieet meer hongerhormonen (zoals ghreline) en minder verzadigingshormonen (leptine, PYY, cholecystokinine en amyline) aanmaakten dan daarvoor en dat ze daarbij meer trek kregen.<sup>6</sup> Verrassend is dat deze disregulatie van hormonen en

eetlust ruim een jaar nadat ze gestopt waren met dit laagcalorische dieet, nog aanwezig was. Kennelijk kunnen sommige diëten het honger- en verzadigingsgevoel langdurig, en misschien wel permanent, ontregelen.

Het is belangrijk dat mensen een gezond voedingspatroon met vooral onbewerkte producten aanhouden, volgens de richtlijnen Goede Voeding.<sup>8</sup> Onbewerkte producten lijken namelijk onbewust te leiden tot minder voedselinname. Ook verstoren zij het eetlustregulatiesysteem niet, iets wat bewerkte producten wel doen.<sup>9</sup>

Het is bekend dat als mensen afvallen, ook hun metabolisme omlaaggaat. Dit effect lijkt bij mensen met obesitas nog sterker te zijn dan bij mensen zonder overgewicht.<sup>10</sup> Dit betekent dat er, om verder gewichtsverlies te bereiken, steeds minder energie-inname nodig is en verdere gewichtsafname dus steeds lastiger wordt. Dit draagt bij aan het 'jojo-effect'. Dat werd duidelijk geïllustreerd in de 'Biggest Loser'-studies, waarin volwassenen met obesitas deelnamen aan een publiekelijke afvalrace.<sup>11</sup> Na een intensieve leefstijlinterventie vielen ze in 30 weken gemiddeld 58,3 kg af. Het rustmetabolisme bleek toen gemiddeld 610 kcal gedaald te zijn. Na 6 jaar waren de deelnemers gemiddeld weer 41 kg aangekomen én was het rustmetabolisme – rekening houdend met het nieuwe gewicht – nog steeds zo'n 500 kcal per dag minder dan verwacht. De mensen die het wél lukte om het verloren gewicht te behouden, bewogen zo'n 80 minuten per dag matig intensief of 35 minuten zeer intensief. Dat is fors boven de adviezen van de algemene beweegnorm.

Kortom, een lichaam dat ooit obees is geweest, heeft na een gewichtsreductie die bereikt is met aanpassing van de leefstijl een biologische neiging om terug te gaan naar het oude setpoint van een hoog lichaamsgewicht doordat er een nieuwe hormonale balans ontstaan is. Het kost mensen na gewichtsverlies dus extra veel moeite om op het lagere gewicht te blijven. Zowel anti-obesitasmedicatie als bariatrische chirurgie hebben positieve effecten op deze balans in honger- en verzadigingshormonen. Deze interventies ondersteunen zo dus het behoud van effect van leefstijloptimalisatie, wat altijd de hoeksteen blijft van een obesitasbehandeling.

### **Actuele farmacotherapeutische mogelijkheden**

In Nederland zijn op dit moment 3 goedgekeurde anti-obesitasmiddelen op de markt. Sinds 1998 is orlistat 120 mg beschikbaar. Sinds 2019 zijn daar liraglutide 3 mg en het combinatiemiddel naltrexon/bupropion 8/90 mg bij gekomen. Bij deze 3 middelen geldt dat als er na 12 weken behandeling met de hoogste dosis niet ten minste 5% gewichtsverlies is opgetreden, het niet zinvol is om de behandeling te continueren. Het is bekend dat al bij 5% gewichtsafname meerdere gunstige metabole veranderingen optreden.<sup>12</sup> In tabel 1 zijn details per middel weergegeven.

medicatie	werkingsmechanisme	bijwerkingen	kosten		indicaties en contra-indicaties <sup>3</sup>	effect**
			per maand*	dosering		
orlistat	remt absorptie van vetten in darmen	gastro-intestinale symptomen (fecale incontinentie, flatulentie, vette of vloeibare ontlasting, buikpijn) hypoglykemie verminderde absorptie vetoplosbare vitamines	€ 75-90	oraal:† 3 dd 60 mg of 120 mg	indicaties: 60 mg bij BMI ≥ 28 kg/m <sup>2</sup> 120 mg bij BMI ≥ 30 of ≥ 28 kg/m <sup>2</sup> + risicofactoren† contra-indicaties: chronische malabsorptie cholestase zwangerschap	BMI bij aanvang: gemiddeld 36,0 kg/m <sup>2</sup> na 1 jaar: <sup>14</sup> ≥ 5% gewichtsverlies bij 44% van de gebruikers ≥ 10% gewichtsverlies bij 20% van de gebruikers gemiddeld voorspeld gewichtsverlies: <sup>13</sup> -2,9 kg na 1 jaar◊ -2,2 kg na 3 jaar
liraglutide#	stimulatie van de insuline secretie toename verzadiging met vertraagde maaglediging	gastro-intestinale-symptomen droge mond slapeloosheid duizeligheid reactie op injectieplaats hypoglykemie	circa € 150	subcutane injectie:§ 1 dd 0,6 mg, ophogen naar 3,0 mg	indicaties: BMI ≥ 30, of BMI 27-30 kg/m <sup>2</sup> + risicofactoren† voorkeur bij DM type 2 contra-indicaties: zwangerschap Voorzichtigheid bij onder andere inflammatoire darmziekten, ernstige nier- of leverfunctiestoornissen of hartfalen	BMI bij aanvang: gemiddeld 37,2 à 38,3 kg/m <sup>2</sup> na 1 jaar: <sup>14</sup> ≥ 5% gewichtsverlies bij 63% van de gebruikers ≥ 10% gewichtsverlies bij 34% van de gebruikers gemiddeld gewichtsverlies: <sup>16</sup> -8,4 kg in de interventiegroep -2,8 kg in de placebogroep gemiddeld voorspeld gewichtsverlies: <sup>13</sup> -5,4 kg na 1 jaar◊ -4,9 kg na 3 jaar gemiddeld gewichtsverlies na 3 jaar: <sup>17</sup> -6,1% in de interventiegroep -1,9% in de placebogroep
naltrexon/ bupropion	toename verzadiging en metabolisme verminderde invloed van voedingsprikkelers stimulatie van breinin- gios' voor zelfcontrole	gastro-intestinale-symptomen hoofdpijn slapeloosheid, lymfocytopenie psychische symptomen†† glaucoom verhoging hartslag en bloeddruk	circa € 100	oraal:§ 1 dd 8/90 mg, eventueel ophogen naar maximaal 32/360 mg	indicaties: BMI ≥ 30 of BMI 27-30 kg/m <sup>2</sup> + risicofactoren† contra-indicaties: ernstige HVZ ongecontroleerde hypertensie epilepsie CZS-tumoren bipolaire stoornis ernstige nier- of leverfunctiestoornissen afhankelijkheid opiaten zwangerschap	BMI bij aanvang: gemiddeld 36,2 kg/m <sup>2</sup> na 1 jaar: <sup>14</sup> ≥ 5% gewichtsverlies bij 55% van de gebruikers ≥ 10% gewichtsverlies bij 30% van de gebruikers gemiddeld gewichtsverlies: <sup>18</sup> -4,4 kg na 1 jaar gemiddeld voorspeld gewichtsverlies: <sup>13</sup> -5,7 kg na 2 jaar -4,8 kg na 3 jaar##

CZS = centraal zenuwstelsel; DM = diabetes mellitus; HVZ = hart- en vaatziekten;  
\* Voor alle anti-obesitasmedicijnen geldt: geen vergoeding uit basispakket.  
† Stop de behandeling als het gewichtsverlies na 12 weken < 5% is.  
‡ Risicofactoren zijn: diabetes mellitus type 2, dyslipidemie, hypertensie en obstructief slaapapneusyndroom.  
◊ De effectiviteit na 1 jaar is vergelijkbaar met de effectiviteit die werd aangetoond in een recente meta-analyse met 3000 extra patiënten die orlistat hadden gebruikt en 2000 extra patiënten die liraglutide hadden gebruikt.<sup>18</sup>  
# Recentelijk is aangetoond dat liraglutide 3 mg ook effectief kan zijn bij mensen met obesitas op basis van een mutatie in het gen voor de melanocortine-4-receptor.<sup>25</sup>  
§ Opbouwen in een periode van 4 weken, gevolgd door 3 maanden maximale dosis, waarna gewichtsverlies geëvalueerd moet worden; stop als het gewichtsverlies < 5% is.  
\*\* Bij de effecten staat de literatuurverwijzing naar de studie waarin het effect is aangetoond.  
†† Voornamelijk slaapstoornissen, angst, depressie en verhoogd risico op suïcide.  
## Geen gegevens beschikbaar over effecten op lange termijn, alleen voorspeld gewichtsverlies.

**Tabel 1**  
**Beschikbare en goedgekeurde anti-obesitasmedicatie in Nederland**

Het gewichtsreducerend effect van deze middelen is in afnemende volgorde: liraglutide (3,0 mg) > naltrexon/bupropion > orlistat, gebaseerd op individuele studies en een meta-analyse<sup>18</sup>

**Orlistat**

Orlistat remt het enzym lipase, dat ervoor zorgt dat vetten uit de voeding in de darm worden omgezet in vrije vetzuren en monoglyceriden, die vervolgens in het bloed worden opgenomen. Bij toediening van 120 mg 3 dd voor de maaltijden wordt zo'n 30% minder van het vet uit de voeding opgenomen. Een studie waarin 50 onderzoeken werden meegenomen met in totaal 43.443 patiënten toonde aan dat orlistat in een dosering van 120 mg 3 dd een maximaal gewichtsverlies van 2,9 kg (95%-BI: 1,27-5,82) na 1 jaar teweegbrengt, na aftrek van het placebo-effect. De uitval uit de onderzoeken bedroeg na 1 jaar 30% en na 4 jaar 48%.<sup>13</sup> Een meta-analyse liet zien dat na 1 jaar 44% van de mensen minstens 5% gewichtsverlies had, en 20% meer dan 10% gewichtsverlies.<sup>14</sup> Bij gebruik van orlistat kan overwogen worden supplementen met vetoplosbare vitamines te geven, omdat deze vitamines ook minder goed opgenomen worden.<sup>15</sup> Omdat voor veel mensen de effectiviteit niet opweegt tegen de bijwerkingen – voornamelijk gastro-intestinale bijwerkingen, zoals een veranderd ontlastingspatroon en flatulentie – wordt orlistat in Nederland nauwelijks gebruikt.

**Liraglutide**

Liraglutide is een GLP-1-receptoragonist en is in Nederland al langer beschikbaar in de dosis van 1,8 mg voor mensen met diabetes mellitus type 2. GLP-1 zorgt voor een glucose-afhankelijke stimulatie van de insulinesecretie, afname van maaglediging, remming van de voedselinname en een toename van de natriuresis en diuresis.

Vanwege de gewichtsreductie die als bijverschijnsel optrad, werd liraglutide in de dosis van 3 mg geregistreerd als anti-obesitasmiddel voor mensen met obesitas of met een BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> en minimaal één gewichtsgelateerde comorbiditeit, in

aanvulling op een leefstijlinterventie. In een dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek bij 3731 patiënten met een BMI van minimaal 30 kg/m<sup>2</sup> of van 27 kg/m<sup>2</sup> met hypertensie of dyslipidemie, bedroeg het gemiddelde gewichtsverlies -8,4 kg (SD: 7,3), tegen -2,8 kg (SD: 6,5) in de placebogroep.<sup>16</sup>

Een vergelijkend onderzoek beschreef een gewichtsafname van ruim 5%, waarbij er wel sprake was van individuele variatie.<sup>13</sup> Uit dit onderzoek bleek ook dat liraglutide met 24% uitval de laagste uitval heeft van alle anti-obesitasmiddelen. Na 3 jaar liep deze uitval op naar 47%; hiervan is 12% gestopt in verband met bijwerkingen en 2% omdat de behandeling geen effect had. De uitval in de placebogroep was 55%.<sup>17</sup> Volgens een meta-analyse had 63% van de mensen na 1 jaar minstens 5% gewichtsverlies, en 34% meer dan 10% extra gewichtsverlies.<sup>14</sup> Ook heeft liraglutide gunstige effecten op de glucosehuishouding, lipiden en bloeddruk.<sup>18</sup> Uit recentere onderzoeken blijkt GLP-1 een hormoon met multi-pele metabole functies te zijn: cardio- en neuroprotectieve effecten, afname van inflammatie en apoptose, en invloeden op beloningsgedrag, leren en geheugen.<sup>19</sup> De belangrijkste bijwerkingen zijn misselijkheid, diarree en hypoglykemie.<sup>14</sup> De gastro-intestinale bijwerkingen treden vaker op in het begin van de behandeling en nemen veelal af na enkele dagen of weken.

### Naltrexon/bupropion

Naltrexon/bupropion in de dosis van 8/90mg is geregistreerd voor mensen met obesitas of een BMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> met minimaal één gewichtsgerelateerde comorbiditeit, als aanvulling op een GLI. Naltrexon is een opiaatantagonist, die in een dosis van 50 mg geregistreerd is voor de behandeling van alcoholisme en opiaatafhankelijkheid. Bupropion is een antidepressivum dat de heropname van dopamine en noradrenaline remt. Het is in een dosering van 300 mg geregistreerd als hulp bij stoppen met roken. Naltrexon en bupropion hebben in combinatie mogelijk een synergistische werking op het hongercentrum in de hypothalamus die leidt tot eetlustremming, verminderde invloed van voedingsprikkels uit de omgeving en stimulatie van breinregio's die belangrijk zijn voor zelfcontrole. Uit onderzoek bleek dat de gewichtsafname na 1 jaar in de naltrexon 32 mg/bupropiongroep 6,1% was en 5,0% in de naltrexon 16 mg/bupropiongroep, tegen 1,3% in de placebogroep.<sup>20</sup>

Een meta-analyse liet zien dat de gemiddelde gewichtsafname – na aftrek van gewichtsafname bij placebo – na 1 jaar 5 kg was, waarbij 55% van de personen minstens 5% extra gewichtsverlies had, en 30% meer dan 10% gewichtsverlies.<sup>14</sup> Ook heeft naltrexon/bupropion gunstige effecten op de glucosehuishouding en lipiden, maar de bloeddruk stijgt licht (1-2 mmHg).<sup>14,18</sup> Bijwerkingen betroffen vooral: misselijkheid, braken, obstipatie, hoofdpijn, duizeligheid en slaperigheid. Verder kreeg 18% van de mensen psychische bijwerkingen bij de dosis van 32 mg/360 mg naltrexon/bupropion, tegen 13% van de placebogroep; deze bijwerkingen waren: slaapstoornissen, angst en depressie.

De belangrijkste contra-indicaties voor naltrexon/bupropion zijn: ongecontroleerde hypertensie, epilepsie, eetstoornissen, tumoren van het centrale zenuwstelsel, bipolaire stoornis, ernstige nier- of leverfunctiestoornissen en opiaatafhankelijkheid. Vanwege de bijwerkingen is na 1 jaar gemiddeld 48% van de gebruikers gestopt.<sup>13</sup>

### Toekomst

#### Nieuwe toepassingen

De komende jaren moet duidelijk worden wat de plaats is van gewichtsreducerende farmacotherapie bij specifieke patiëntengroepen, bijvoorbeeld kinderen, of bij post-bariatrische gewichtstoename. Bij 25-35% van de patiënten treedt namelijk 2-5 jaar na een bariatrische ingreep significante gewichtstoename op, gedefinieerd als  $\geq$  15% gewichtstoename van het maximaal verloren gewicht.<sup>21</sup> Het aantal studies naar post-bariatrische medicatie is echter nog beperkt.

Een Canadees onderzoek liet zien dat bij onvoldoende gewichtsverlies na een bariatrische ingreep een gemiddelde gewichtsafname van 6,3 kg (SD: 7,7) bereikt kon worden met liraglutide 3 mg 1 dd, ongeacht het type operatie. Misselijkheid was de meest gerapporteerde bijwerking (29,1% van de patiënten).<sup>22</sup> In een ander onderzoek bij 310 patiënten met onvoldoende gewichtsafname of weer een toename na een bariatrische ingreep, verloor 54% met farmacotherapie alsnog meer dan 5% gewicht. Bovendien waren er relatief veel goede responders: 30,3% van de mensen verloor  $\geq$  10% en 15% verloor  $\geq$  15% gewicht met anti-obesitasmedicatie.<sup>23</sup>

#### Nieuwe anti-obesitasmedicatie

Momenteel worden vele nieuwe gewichtsreducerende medicamenten en zelfs vaccinaties ontwikkeld (tabel 2; deze is als supplement bij het artikel geplaatst). Ook voor patiënten met monogenetische vormen van obesitas zijn nieuwe middelen in aantocht (zie de figuur). Dit betreft zo'n 3,9-9,3% van de mensen met obesitas die een gespecialiseerd obesitascentrum bezoeken.<sup>24</sup> Mutaties in obesitasgenen kunnen leiden tot een onstilbaar hongergevoel en ernstige obesitas vanaf de kinderleeftijd. Voor de

meest voorkomende vorm, melanocortine-4-receptor(MC4R)-deficiëntie, en andere monogenetische vormen van obesitas lopen fase 2- en 3-trials met een MC4R-agonist. In deze trials wordt een sterk effect op het hongergevoel en de gewichtsreductie gezien (zie tabel 2). Ook liraglutide bleek hiervoor effectief te zijn.<sup>25</sup> Tevens zijn er aanwijzingen dat metformine en dexamfetamine via invloeden op de hypothalamische eetlustregulatie gewichtsverlies kunnen induceren.<sup>26,27</sup>

In de praktijk zal de uiteindelijke keuze voor een middel samen met de patiënt worden afgewogen, waarbij eventuele voorkeuren voor wat betreft de toedieningsweg, de kosten en de verwachte gewichtsreductie moeten worden afgewogen tegen andere, patiëntspecifieke factoren. Zo kan bij voorbeeld de aanwezigheid van prediabetes of diabetes mellitus een argument zijn om voor liraglutide te kiezen.

## Conclusie

In de huidige obesogene samenleving is het voorkomen van obesitas essentieel, omdat gewichtsreductie erg complex is als iemand eenmaal obesitas ontwikkeld heeft, mede door de ernstige endocriene disregulatie.

Voor de mensen die obesitas hebben, kan een effectieve behandeling – dat wil zeggen: een behandeling waarbij een gewichtsreductie van 5% of meer wordt bereikt – het risico verminderen dat zij obesitas-gerelateerde aandoeningen ontwikkelen, zoals diabetes, hart- en vaatziekten, artrose, bepaalde vormen van kanker, immunologische verstoringen of depressie. Hieraan kunnen artsen een belangrijke bijdrage leveren, door na identificatie en behandeling van onderliggende factoren een gerichte behandeling in te zetten volgens de zorgstandaard ‘Obesitas’.<sup>5</sup>

De hoeksteen van de behandeling voor obesitas is de gecombineerde leefstijlinterventie, die sinds 2019 via het basispakket vergoed wordt. Bij ernstige obesitas of onvoldoende respons kan deze worden aangevuld met anti-obesitasmedicatie en/of bariatrische chirurgie. Hoewel in het verleden vele anti-obesitasmedicijnen niet veilig of onvoldoende effectief bleken, neemt de rol van farmacotherapie toe nu er twee nieuwe – door de EMA goedgekeurde – anti-obesitasmedicijnen op de Nederlandse markt zijn gekomen, al worden deze nog niet vergoed vanuit de zorgverzekering. Met de GLI in het basispakket en deze nieuwe middelen hebben we nu, naast de effectieve bariatrische chirurgie, extra mogelijkheden voor de behandeling van mensen met obesitas.

- Online artikel en reageren op [ntvg.nl/D4907](https://ntvg.nl/D4907)
- Erasmus MC, Rotterdam. Afd. Interne Geneeskunde, sectie Endocrinologie en Centrum Gezond Gewicht: prof. dr. E.F.C. van Rossum, internist-endocrinoloog; drs. M.S. Welling, arts-onderzoeker (tevens: afd. Kindergeneeskunde); dr. B. van der Voorn, arts en postdoc onderzoeker (tevens: afd. Kindergeneeskunde); drs. E.S. van der Valk, arts-onderzoeker en aios interne geneeskunde. Afd. Kindergeneeskunde, sectie Endocrinologie en Centrum Gezond Gewicht: drs. O. Abawi, arts-onderzoeker; dr. E.L.T. van den Akker, kinderarts-endocrinoloog.
- Contact: E.F.C. van Rossum ([e.vanrossum@erasmusmc.nl](mailto:e.vanrossum@erasmusmc.nl))
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Prof. dr. E.F.C. van Rossum is bestuursvoorzitter van het Partnerschap Overgewicht Nederland en voorzitter van de richtlijncommissie die momenteel de richtlijn en zorgstandaard Obesitas bij volwassenen uit 2010 aan het herzien is.
- Aanvaard op 2 oktober 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D4907

## Literatuur

1. Van der Valk ES, Savas M, Burgerhart JS, de Vries M, van den Akker ELT, van Rossum EFC. Obesitas in de spreekkamer: eerst diagnostiek en daarna effectieve behandeling. Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D2310. [Medline](#).
2. Haslam D. Weight management in obesity - past and present. Int J Clin Pract. 2016;70:206-17. [doi:10.1111/ijcp.12771](https://doi.org/10.1111/ijcp.12771). [Medline](#)
3. [De medicamenteuze behandeling van overgewicht](#). Geneesmiddelenbulletin. 2015;49:111-8.
4. Van Binsbergen JJ, Langens FNM, Dapper ALM, et al. [NHG-standaard Obesitas](#). Huisarts Wet. 2010;53:609-25.
5. [Zorgstandaard Obesitas](#). Amsterdam: Partnerschap Overgewicht Nederland; 2010.
6. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. N Engl J Med. 2011;365:1597-604. [doi:10.1056/NEJMoa1105816](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105816). [Medline](#)
7. World Health Organisation. Obesity and Overweight [fact sheet]. [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight), geraadpleegd op 23 december 2020.
8. Gezondheidsraad. [Richtlijnen Goede Voeding 2015](#). Publicatienr. 2015/24. Den Haag: Gezondheidsraad; 2015.
9. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. Cell Metab. 2019;30:67-77 e3. [Medline](#)

10. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*. 1995;332:621-8. [doi:10.1056/NEJM199503093321001](https://doi.org/10.1056/NEJM199503093321001). [Medline](#)
11. Fothergill E, Guo J, Howard L, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24:1612-9. [doi:10.1002/oby.21538](https://doi.org/10.1002/oby.21538). [Medline](#)
12. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, 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. [doi:10.1016/j.cmet.2016.02.005](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.02.005). [Medline](#)
13. Dong Z, Xu L, Liu H, Lv Y, Zheng Q, Li L. Comparative efficacy of five long-term weight loss drugs: quantitative information for medication guidelines. *Obes Rev*. 2017;18:1377-85. [doi:10.1111/obr.12606](https://doi.org/10.1111/obr.12606). [Medline](#)
14. Khera R, Murad MH, Chandar AK, 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. [doi:10.1001/jama.2016.7602](https://doi.org/10.1001/jama.2016.7602). [Medline](#)
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. [doi:10.2165/00002018-200831010-00005](https://doi.org/10.2165/00002018-200831010-00005). [Medline](#)
16. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373:11-22. [doi:10.1056/NEJMoa1411892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892). [Medline](#)
17. 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.
18. Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13:53-64. [doi:10.1080/17512433.2020.1698291](https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1698291). [Medline](#)
19. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30:72-130. [doi:10.1016/j.molmet.2019.09.010](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010). [Medline](#)
20. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:595-605. [doi:10.1016/S0140-6736\(10\)60888-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60888-4). [Medline](#)
21. Shukla AP, He D, Saunders KH, Andrew C, Aronne LJ. Current concepts in management of weight regain following bariatric surgery. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13:67-76. [doi:10.1080/17446651.2018.1447922](https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1447922). [Medline](#)
22. Wharton S, Kuk JL, Luszczynski M, Kamran E, Christensen RAG. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clin Obes*. 2019;9:e12323. [doi:10.1111/cob.12323](https://doi.org/10.1111/cob.12323). [Medline](#)
23. Stanford FC, Alfari N, Gomez G, et al. The utility of weight loss medications after bariatric surgery for weight regain or inadequate weight loss: A multi-center study. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:491-500. [doi:10.1016/j.soard.2016.10.018](https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.10.018). [Medline](#)
24. Kleinendorst L, Massink MPG, Cooman MI, et al. Genetic obesity: next-generation sequencing results of 1230 patients with obesity. *J Med Genet*. 2018;55:578-86. [doi:10.1136/jmedgenet-2018-105315](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105315). [Medline](#)
25. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, Hansen EL, Hollensted M, Madsbad S, et al. Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Metab*. 2018;28:23-32 e3. [Medline](#)
26. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss. *Curr Obes Rep*. 2019;8:156-64. [Medline](#)
27. Denzer C, Denzer F, Lennerz BS, Vollbach H, Lustig RH, Wabitsch M. Treatment of hypothalamic obesity with dextroamphetamine: a case series. *Obes Facts*. 2019;12:91-102. [Medline](#)
28. Srivastava G, Apovian C. Future pharmacotherapy for obesity: new anti-obesity drugs on the horizon. *Curr Obes Rep*. 2018;7:147-61. [Medline](#)
29. Clement K, Biebermann H, Farooqi IS, Van der Ploeg L, Wolters B, Poitou C, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med*. 2018;24:551-5. [Medline](#)
30. Kuhnen P, Clement K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med*. 2016;375:240-6. [Medline](#)
31. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2020;382:2117-28. [Medline](#)
32. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:637-49. [Medline](#)
33. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial.



Lancet. 2018;392:2180-93. [Medline](#)

34. Kopelman P, de Groot GH, Rissanen A, Rossner S, Toubro S, Palmer R, et al. Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). Obesity (Silver Spring). 2010;18:108-15. [Medline](#)
35. Astrup A, Madsbad S, Breum L, Jensen TJ, Kroustrup JP, Larsen TM. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372:1906-13. [Medline](#)
36. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, Schultz-Darken NJ, Israel BA, Bradley SM, et al. Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. J Nutr. 2002;132:3155-60. [Medline](#)

### Uitleg

#### Partnerschap Overgewicht Nederland (PON)

Het PON is de koepelorganisatie van 15 beroeps- en koepelorganisaties van medici, paramedici, zorgverzekeraars, GGD Nederland, patiënten en wetenschappers. Het PON heeft een rol als adviseur van de overheid ten aanzien van obesitasbeleid.

### Uitleg

Wat is een gecombineerde leefstijlinterventie (GLI)?

Een GLI is een leefstijlinterventie om overgewicht met comorbiditeit en obesitas te behandelen. Deze interventie wordt sinds 2019 uit het basiszorgpakket vergoed. De GLI omvat begeleiding bij:

het aanleren van gezonde eetgewoontes;

gezond bewegen conform de richtlijn Gezond Bewegen;

het realiseren van gedragsverandering die nodig is om een gezonde leefstijl te verwerven en te behouden.

Het programma bestaat uit een behandelfase (12 maanden) en een onderhoudsfase (12 maanden). De deelnemer voert het onderdeel 'gezond bewegen' uit in de eigen woon- en leefomgeving.

Een GLI+ is een intensieve GLI met cognitieve gedragstherapie die wordt aanbevolen voor mensen met een sterk of extreem verhoogd gewichtsgelateerd risico.<sup>5</sup> En GLI+ wordt niet via het basispakket vergoed.

Aanbieders van een GLI in Nederland zijn te vinden via de volgende website:

[www.loketgezondleven.nl/leefstijlinterventies/gecombineerde-leefstijlinterventie/erkende-gli-basisverzekering](http://www.loketgezondleven.nl/leefstijlinterventies/gecombineerde-leefstijlinterventie/erkende-gli-basisverzekering).

Bron: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Loket Gezond Leven.