



Obesitas en medicatie – de kip of het ei (van Columbus)?

Dr. J.S. (Jan Steven) Burgerhart, internist

24 januari 2020

Ter introductie

- 2008-2013 Arts-onderzoeker Maag-, Darm- en Leverziekten
 UMC Utrecht / Nederlandse Obesitas Kliniek (NOK)
- 2014 Start opleiding tot internist in Elisabeth Ziekenhuis
 Tilburg en – vanaf 2017 – in Erasmus MC
- 2015 Promotie ‘Effect of bariatric surgery on
 gastroesophageal motor function’
- 2017-2019 Arts Centrum Gezond Gewicht Erasmus MC
- 2020 Internist-vasculair geneeskundige St Jansdal

Ter inleiding

- Welke medicatie kan bijdragen aan gewichtstoename?

- Wat is de stand van zaken wat betreft behandeling van obesitas met medicatie?
 - Wat is het moment dat je deze medicatie gaat voorschrijven?
 - Wie mag ze voorschrijven?
 - Welke rol speelt de diëtist in dit hele proces?
 - Welke plaats heeft medicatie in de zorgketen?
 - Zijn er exclusiecriteria?

Medicatie en gewichtstoename

- Vragen jullie medicatiegebruik standaard na?
- De 'usual suspects':

glucocorticoïden (lokaal, systemisch)	insuline
bètablokkers (metoprolol, propranolol)	protonpompremmers
antidepressiva (mirtazapine, amitriptyline)	antihistaminica (H ₁ - antagonisten)
antipsychotica (clozapine)	orale anticonceptiva

- Ontbreken er nog middelen in dit lijstje?

Adequate diagnostiek

- Wat zijn onderliggende oorzaken?
- Analyse daarnaar is basis / uitgangspunt voor de beste behandeling!

KLINISCHE LES

Obesitas in de spreekkamer

EERST DIAGNOSTIEK EN DAARNA EFFECTIEVE BEHANDELING

Eline S. van der Valk, Mesut Savas, Jan Steven Burgerhart, Maaike de Vries, Erica L.T. van den Akker en E.F.C. (Liesbeth) van Rossum

Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D2310

Hoe om te gaan met 'obesogene' medicatie?

- Wat was de oorspronkelijk reden van voorschrijven?
- Is het middel effectief / speelt het probleem nog steeds?
- Zijn er alternatieven beschikbaar?

glucocorticoïden (lokaal,
systemisch)

bètablokkers (metoprolol,
propranolol)

antidepressiva (mirtazapine,
amitriptyline)

antipsychotica (clozapine)

insuline

protonpompremmers

antihistaminica (H₁-
antagonisten)

orale anticonceptiva

Behandeling van obesitas (Zorgstandaard 2010)

- Conservatief: diëtiste, fysiotherapeut, psycholoog
- **Farmacotherapie**
- Bariatrische chirurgie: sleeve gastrectomie of gastric bypass



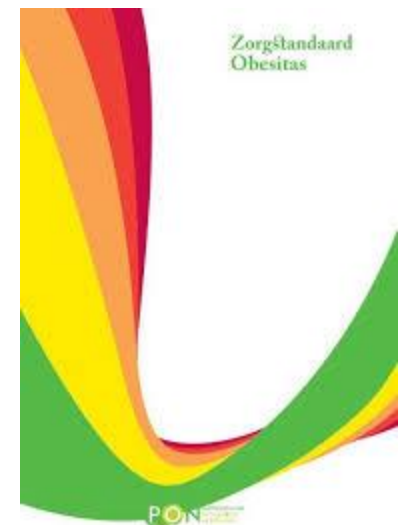
Farmacotherapie, bij wie?

Volwassenen met een matig / sterk verhoogd GGR:

Indien het volgens professionele oordeel van zorgverlener wenselijk is, kan GLI ondersteund worden met medicatie, indien enkel GLI niet succesvol (<10% gewichtsverlies in 1 jaar) geweest is

Volwassenen extreem verhoogd GGR:

Medicatie en farmaceutische zorg ter ondersteuning van GLI+ kan naar professioneel oordeel van zorgverlener al vroeg in behandeling ingezet worden



Gewichtsgerelateerd gezondheidsrisico

BMI kg/m ²	Geen verhoogd risico op (sterfte aan) HVZ en DM2	Verhoogd risico op (sterfte aan) HVZ of DM2 door risicofactoren*	Comorbiditeit(en)**
≥ 25 BMI < 30	Licht verhoogd	Matig verhoogd	Matig verhoogd
≥ 30 BMI < 35	Matig verhoogd	Matig verhoogd	Sterk verhoogd
≥ 35 BMI < 40	Sterk verhoogd	Sterk verhoogd	Extreem verhoogd
BMI ≥ 40	Extreem verhoogd	Extreem verhoogd	Extreem verhoogd

Tabel 2: Niveaus van gewichtsgerelateerd gezondheidsrisico bij volwassenen

* Aanwezigheid 10-jaarsrisico van overlijden aan risicofactoren voor HVZ > 5% of aanwezigheid gestoord nuchtere glucose

** Aanwezigheid van DM2, HVZ, slaapapneu en/of artrose.

Het was tot nu toe geen succesverhaal...

Orlistat (Xenical® / Alli®) - irreversibele remmer lipase in maag/darmen

Op voorschrift sinds 1998 beschikbaar, in combinatie met vetbeperkt dieet en onder dokterstoezicht. Vanaf 2008 overigens vrij bij apotheek verkrijgbaar. Hinderlijke bijwerkingen

Sibutramine (Reductil®) – monoamine reuptake inhibitor

(norepinefrine, serotonine en dopamine)

In augustus 2010 van de markt vanwege meer cardiovasculaire events (Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) studie)

Rimonobant (Acomplia®) - inverse agonist cannabinoïd receptor CB1

Kwam in 2006 op de markt, in oktober 2008 verboden door de EMA i.v.m. psychiatrische bijwerkingen (o.a. suicide)

Recente review medicatie bij obesitas

REVIEW

Review of Advances in Anti-obesity Pharmacotherapy: Implications for a Multimodal Treatment Approach with Metabolic Surgery

Alexis C Sudlow¹ · Carel W le Roux² · Dimitri J Pournaras¹ 



Obes Surg. 2019 Dec;29(12):4095-4104

Drug	Dosing	Mechanism of action	Expected weight loss	Common side effects
Liraglutide	3 mg OD via SC injection	↑GLP-1 analogue—insulin secretion, satiety ↓Gluconeogenesis, gastric emptying	> 10% weight loss in 1/3 of patients	Nausea (39.3%) Diarrhoea (21%) Constipation (19%) Vomiting (15%)
Semaglutide	1 mg weekly via SC injection or	↑GLP-1 analogue—insulin secretion, satiety ↓Gluconeogenesis, gastric emptying	– 4.9 kg after 104 weeks of treatment	Nausea (24%) Diarrhoea (11%)
Phentermine/topiramate	7.5 mg phentermine/46 mg topiramate or 15/92 mg daily	Phentermine—centrally acting sympathomimetic Topiramate—anti-convulsant ↓Appetite via hypothalamus	> 10% weight loss in 48% of patients on high dose	Upper respiratory tract infection (15%) Constipation (4%) Headache (5%)
Lorcaserin	10 mg BD 20 mg extended release OD	5-HT _{2c} agonist ↓Appetite via hypothalamus	> 10% weight loss in 22.6% of patients	Nasopharyngitis (16%) Upper respiratory tract infection (15%) Headache (7%) Diarrhoea (6%)
Naltrexone/bupropion	180 mg naltrexone/ 8 mg bupropion BD	Naltrexone—μ-opioid receptor antagonist Bupropion—norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor ↓Appetite via hypothalamus	>10% weight loss in 28.3% of patients	Nausea (29%) Constipation (19%) Headache (18%) Insomnia (10%)
Canagliflozin	300 mg OD	SGLT-2 inhibitor ↓Renal glucose reabsorption	> 5% weight loss in 33% of patients	Genital mycotic infection (22%) Urinary tract infection (8%)
Metformin	Up to 2 mg daily	Biguanide ↓Appetite via hypothalamus, modulates insulin and leptin sensitivity	1.1 kg weight loss—protective against insulin-associated weight gain	Abdominal pain Nausea Diarrhoea

Niet in Nederland beschikbaar / goedgekeurd

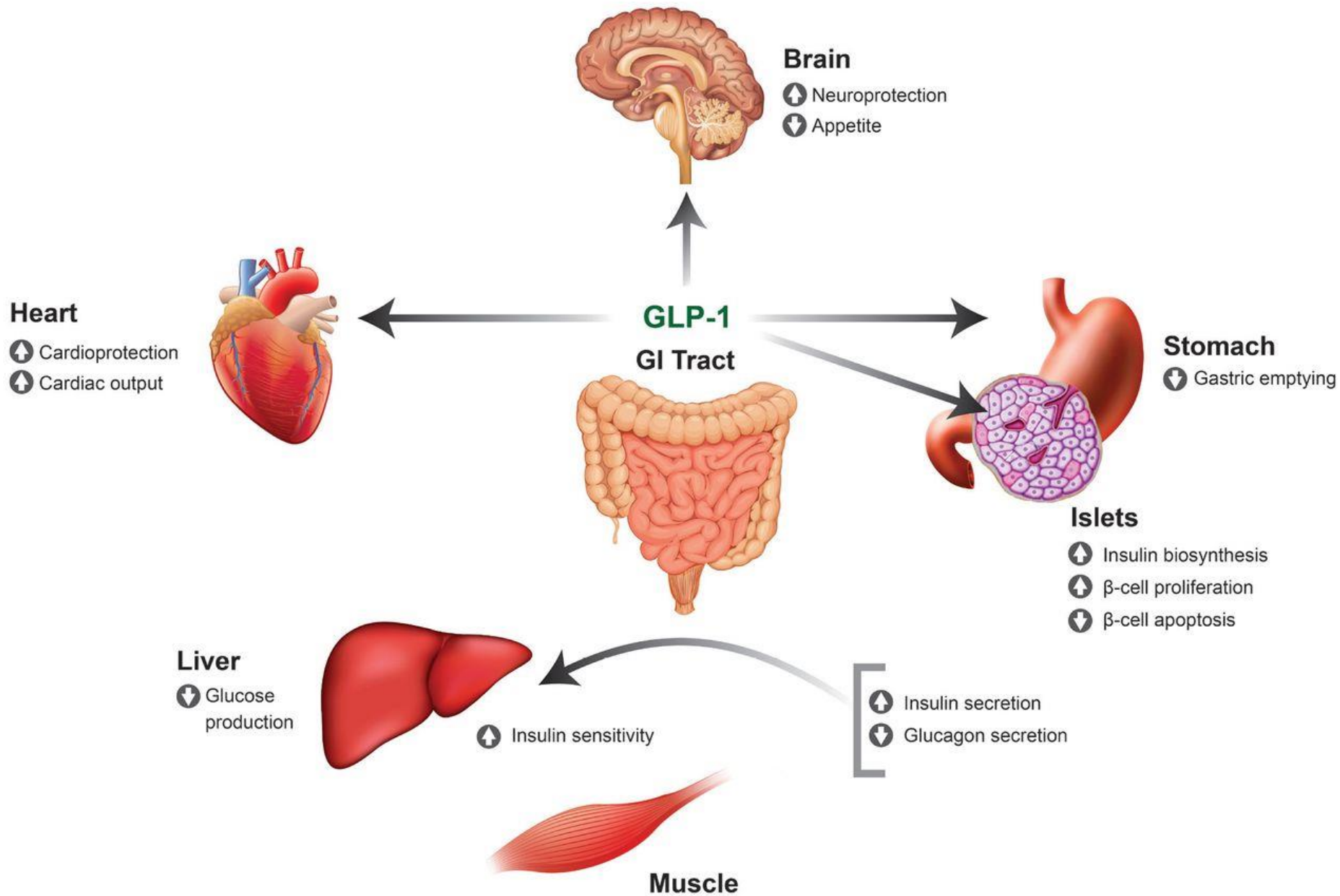
Fentermine / Topiramaat (Qsymia®) – sympathicomimeticum / anti-epilepticum (2014) – eetlustremmer en wijzigen rustmetabolisme

Lorcaserin (Belviq®) – serotonine (5-HT_{2C}) agonist (2012) – eetlustremmer

Beschikbaar en goedgekeurd, (nog) niet vergoed bij obesitas

Liraglutide (Victoza[®] / Saxenda[®]) – glucagon like peptide (GLP-1) agonist (2012) - anti-diabetesmedicatie met eetlustremming als bijwerking

Naltrexon / Bupropion (Mysimba[®]) – antidepressivum / opioïd receptor antagonist (2014) – eetlustremmer, induceert verzadigingsgevoel



Liraglutide

Indicatie: Aanvulling op een caloriearm dieet en verhoogde lichamelijke activiteit ten behoeve van gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met een aanvankelijke BMI (Body Mass Index) van:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obees), of
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overgewicht) die ten minste één gewichtsgerelateerde comorbiditeit hebben, zoals dysglykemie (prediabetes of diabetes mellitus type 2), hypertensie, dyslipidemie of obstructieve slaapapneu.

Behandeling moet worden gestaakt als de patiënt na 12 weken gebruik van de dagdosering van 3,0 mg niet ten minste 5% van zijn aanvankelijke lichaamsgewicht is kwijtgeraakt

Liraglutide

Toediening: subcutaan 0,6 mg- 3,0 mg/dag (opbouwschema)



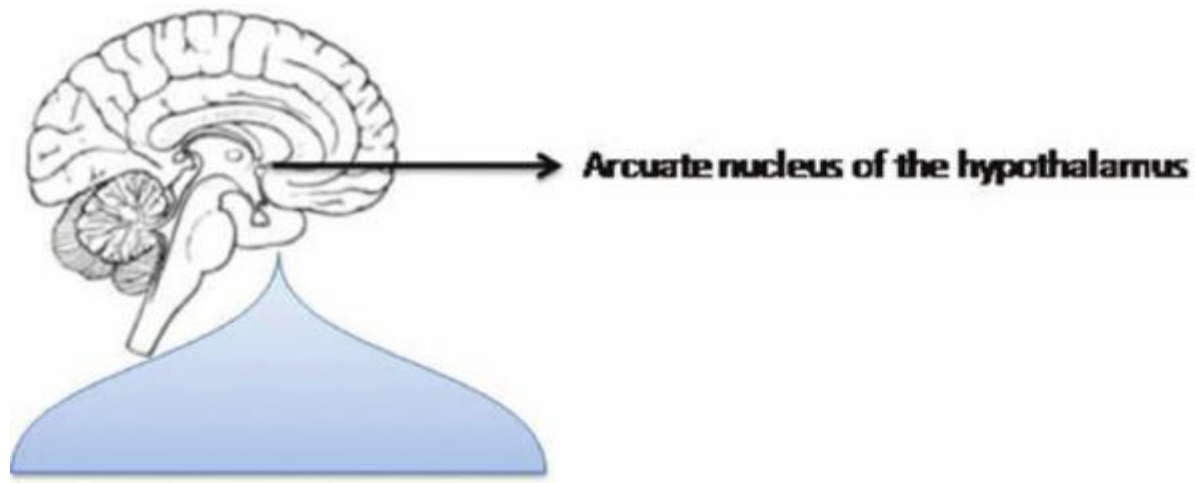
Bijwerkingen: Gastro- intestinale bijwerkingen (misselijkheid, soms braken, refluxklachten, soms diarree/obstipatie, verminderde tolerantie alcohol)

Contra-indicaties: wordt afgeraden bij mensen met pancreatitis of (medullair) schildklier carcinoom in de voorgeschiedenis

N.B. wordt mogelijk 'ingehaald' door Semaglutide (Ozempic®), dat is nu nog niet geregistreerd voor obesitas zonder diabetes mellitus

Liraglutide

	Studie 1		Studie 2		Studie 3		Studie 4	
	Liraglutide	placebo	Liraglutide	placebo	Liraglutide	placebo	Liraglutide	placebo
Uitgangs waarde	106,3 kg	106,3 kg	105,6	106,7	116,5	118,7	100,7	98,9
Verschil week 56 tov baseline (%)	-8,0%	-2,6%	-5,9%	-2,0%	-5,7%	-1,6%	-6,3%	-0,2%
	-5,4 vs placebo (P<0,0001)		-4,0 vs placebo (P<0,0001)		-4,2 vs placebo (P<0,0001)		-6,1 vs placebo (P<0,0001)	
patiënten ≥5% (%)	63,5%	26,6%	49,8%	13,5%	46,4%	18,1%	50,7%	21,3%
patiënten ≥10% (%)	32,8%	10,1%	22,9%	4,2%	22,4%	1,5%	27,4%	6,8%



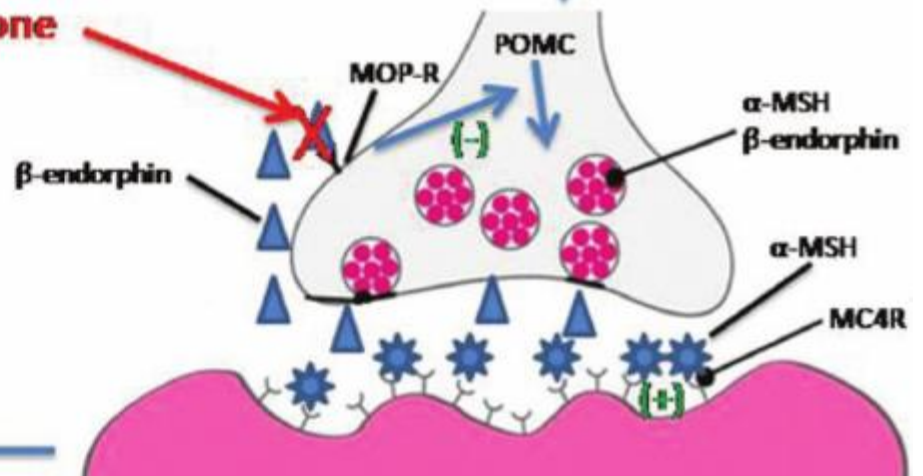
Bupropion

↓ neuronal reuptake of
dopamine, noradrenaline

↑ dopamine,
↑ noradrenaline
in synaptic cleft

↑ stimulation of
POMC neurons

Naltrexone



Weight loss ← ↓ appetite ←

Naltrexon/bupropion

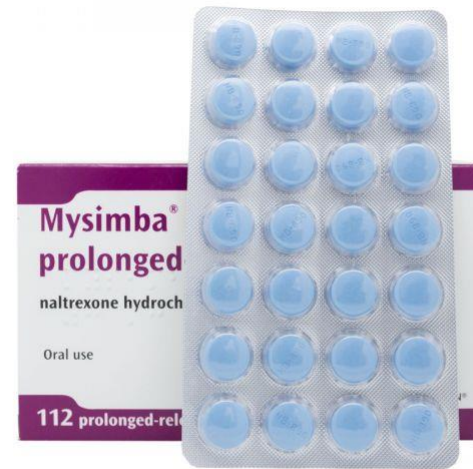
Indicatie: aanvulling op een caloriebeperkt dieet en verhoogde lichamelijke activiteit ten behoeve van gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met een aanvankelijke BMI (Body Mass Index) van:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesitas), of
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overgewicht) die ten minste één gewichtsgerelateerde comorbiditeit hebben (bijvoorbeeld diabetes mellitus type 2, dyslipidemie of gereguleerde hypertensie)

Behandeling moet worden gestaakt als de patiënt na 16 weken gebruik niet ten minste 5% van zijn aanvankelijke lichaamsgewicht is kwijtgeraakt

Naltrexon/bupropion

Toediening: oraal 8/90 mg/dag- 32/360 mg/dag



Bijwerkingen: gastro- intestinale bijwerkingen (misselijkheid / braken) waren de meest frequent gemelde bijwerkingen

Contra-indicaties: lever- en nierfunctiestoornissen, epilepsie in verleden, niet goed geregelde hoge bloeddruk

Naltrexon/bupropion

	Studie 1		Studie 2		Studie 3		Studie 4	
	Naltrexon/ bupropion	placebo	Naltrexon/ bupropion	placebo	Naltrexon/ bupropion	placebo	Naltrexon/ bupropion	placebo
Uitgangs waarde	99,8 kg	99,5 kg	100,3 kg	101,8 kg	104,2 kg	105,3 kg	100,4 kg	99,4 kg
Verschil week 56 tov baseline (%)	-5,4%	-1,3%	-8,1%	-4,9%	-3,7%	-1,7%	-5,7%	-1,9%
	-4,1 vs placebo (P<0,001)		-3,2 vs placebo (P<0,001)		-2% vs placebo (P<0,001)		-3,8 vs placebo (P<0,001)	
patiënten ≥5% (%)	31%	12%	46%	34%	28%	14%	42%	14%
patiënten ≥10% (%)	17%	5%	30%	17%	13%	5%	22%	6%

Beschikbaar en goedgekeurd bij diabetes

Canagliflozine – SGLT2 remmer (2013) – remt terugresorptie glucose in de nier, daardoor glucosurie, daardoor afname hyperglycemie

(NB in Nederland wordt vooral Forxiga en Jardiance voorgeschreven)

Geeft bij 33% van de gebruikers >5% gewichtsverlies

Metformine (1972 Canada, 1995 USA) – biguanide, middel met pleiotrope werking (remt in lever gluconeogenese en de glycogenolyse, verhoogt insulinegevoeligheid spierweefsel, vertraagt resorptie glucose in de darmen)

Geeft in alle trials enige gewichtsafname, vermindering insulineresistentie

Ervaringen in Erasmus MC

- Saxenda toegepast bij 10 patiënten, geselecteerde groep, uitgebreid geanalyseerd op poli Centrum Gezond Gewicht
- Twee staakten vanwege bijwerkingen (reflux, huidproblemen bij injectieplaats)
- In 4 maanden 6.5 – 18 (!) kg gewichtsafname

Praktische zaken

- Kosten zijn hoog (Saxenda aanvankelijk 280 euro, nu verlaagd naar 160 euro per maand, Mysimba ongeveer 100 euro), farmaceutische belangen groot
- Nog geen vergoeding vanuit basisverzekering, afbakening van indicatie nodig
- Alleen in combinatie met gezonde leefstijl (voeding / beweging)
- Blijvend gebruik lijkt nodig (en is vooralsnog kostbaar), bij staken aanwijzingen voor hernieuwde gewichtstoename
- Cave onjuist / onverantwoord gebruik et cetera

Take home message

- Vraag medicatie uit, identificeer 'obesogene' middelen
- Bespreek aanvullende analyse (zeker bij therapieresistentie) met verwijzer bij vermoeden op onderliggende oorzaak (somatisch / psychisch)
- Volg ontwikkelingen op gebied van Farmacotherapie en ontwikkeling nieuwe Zorgstandaard Obesitas (in loop van 2020)