

NIEUWE OBESITASMEDICATIE VULT LACUNE IN BEHANDELING

‘Buikvet is een actief endocrien orgaan dat ‘ziek’ kan worden’

“Uit onderzoek is steeds duidelijker geworden dat vetmassa een orgaan is met endocriene en immunologische functies, en dat vet, net als een hart en lever, ‘ziek’ kan zijn.” *MAGMA* sprak met hoogleraar Obesitas en internist-endocrinoloog, Liesbeth van Rossum, over de nieuwste ontwikkelingen in de behandeling van obesitas.

“**E**r zijn in de afgelopen jaren veel nieuwe inzichten gekomen, zoals meer kennis over het risico van een te grote viscerale vetmassa, met name in de buikstreek”, zegt Liesbeth van Rossum. “Dit is disfunctionerend vet dat laaggradige inflammatie door het hele lichaam veroorzaakt, waardoor de communicatie tussen de in het vet geproduceerde hormonen, het brein en andere organen verstoord kan raken. Het immuunsysteem wordt overactief. De kans op ernstige infecties kan daardoor toenemen, zoals we ook hebben gezien tijdens de coronapandemie: bijna 80 procent van de Nederlandse volwassenen met een ernstige Covid-19-infectie op de intensive care (IC) had overgewicht (BMI ≥ 25).”

Gateway disease

Obesitas (BMI ≥ 30) is bovendien een *gateway disease*: het kan onder meer leiden tot 230 complicaties, zoals diabetes type 2 of harten vaatziekten, dertien vormen van kanker, infertiliteit, depressie en gewrichtsklachten. Van Rossum: “Obesitas heeft met vrijwel elke chronische ziekte óf een oorzakelijk verband óf een verergerend verband. Bovendien is bekend dat een heleboel ontstekingsziekten bij patiënten met obesitas beter behandelbaar zijn op het moment dat je ook hun obesitas behandelt. Dit geldt bijvoorbeeld voor reumatoïde artritis: de kans om langdurige remissie te bereiken met medicatie is 50 procent kleiner als een patiënt ook obesitas heeft. Dus aanpak van overgewicht verdient meer aandacht in de zorg.”

Van Rossum richt zich in het mede door haar opgerichte Centrum Gezond Gewicht in het Erasmus MC op diagnostiek van patiënten met complexe obesitasvormen en ontwikkelt nieuwe therapieën voor onder andere ook leefstijlgerelateerde obesitas. Daarnaast doet zij onderzoek naar obesitasoorzaken, zet zich (inter)nationaal in voor de maatschappelijke en medische aanpak van obesitas en schreef samen met arts Mariëtte Boon het boek *Vet belangrijk*, dat inmiddels in tien talen is vertaald, twee prijzen won en onlangs voor de zestiende keer is herdrukt.

Leptine-resistentie

De behandeling van obesitas is complex, vertelt Van Rossum. “Als iemand ernstige obesitas heeft, is het lichaam inmiddels geherprogrammeerd – de communicatie tussen darmen, vetweefsel en het brein is verstoord. In vet wordt namelijk het hormoon leptine geproduceerd. Dit is normaal gesproken een mooi beschermingsmechanisme dat de hoeveelheid vet op peil houdt. Bij obesitas zien we een leptine-resistentie in het brein; de leptine-receptoren disfunctioneren. Dit betekent dat er intensieve behandelingen nodig zijn, want het lichaam wil na afvallen steeds weer terug naar het hogere gewicht. Daarom is niet alleen het behandelen van obesitas, maar ook het voorkómen ervan zo belangrijk.”

Oorzaken obesitas

Heeft een patiënt obesitas, dan is volgens

Van Rossum gedegen diagnostiek nodig, want er zijn meerdere oorzaken mogelijk. Behalve leefstijl (meest voorkomende categorie) kunnen bijvoorbeeld ook psychische factoren (psychotrauma, stress, eetstoornis), sociale factoren (armoede, cultuur) of hormonale oorzaken meespelen. Ook genetische factoren zijn belangrijk: ruim de helft van de kans op overgewicht ligt vast in de genen. Bij een klein aantal is er zelfs sprake van een mutatie in een obesitasgen dat al op jonge leeftijd leidt tot extreme honger en obesitas. Een andere – veelvoorkomende – oorzaak is gewicht verhogende bijwerking van medicatie. “Landelijk gebruiken bijvoorbeeld zo’n zes miljoen mensen geneesmiddelen die corticosteroiden bevatten. Denk hierbij aan prednison-tabletten, inhalatiepuffers, gewrichtsinjecties, neusspray en oog- en oordruppels. Een onderzoek toonde dat zo’n 27 procent van de patiënten met obesitas versus 11 procent van de controlegroep een dergelijk ontstekingsremmend medicijn bleek te gebruiken. Zelfs van sommige lokaal aangebrachte middelen zijn er steeds meer aanwijzingen dat deze verband houden met obesitas.” Van Rossum verwijst naar de website van het Partnerschap Overgewicht Nederland (PON) waar zorgverleners een overzicht kunnen vinden van potentieel gewicht verhogende of gewicht-in-stand-houdende medicatie.

Gewicht verhogende medicatie

“Het is niet zo dat iedereen van gewicht verhogende medicatie dertig kilo aankomt”, legt Van Rossum uit. “Het is meestal een optelsom van vele kleine factoren die bijdragen. Wat we wél weten – met name bij corticosteroïde inhalatiemiddelen – is dat er een verband is met verhoogde buikomvang en ongunstige cardiometabole parameters. En

dat sommige mensen die dit soort middelen gebruiken in de gecombineerde leefstijlinterventies (GLI), moeilijker afvallen. Ik moet hierin wel voorzichtig zijn, want de meeste onderzoeken zijn associatiestudies; een causaal verband is dan niet bewezen. Onderzoek wijst echter ook uit dat sommige lokaal toegediende corticosteroiden wel degelijk systemische effecten hebben. Deze exogene corticosteroiden werken sterker dan het stresshormoon cortisol, waarvan bekend is dat bij een chronisch teveel aan cortisol vetmassa zich verplaatst naar de buik én dat het kan leiden tot een verhoogde trek in hoogcalorische voeding, ofwel ‘snacktrek’.”

Ook medicatie om obesitas-gerelateerde klachten te behandelen – denk aan bepaalde medicijnen tegen hoge bloeddruk, type 2-diabetes en depressie – kan gewicht verhogend zijn of afvallen belemmeren. “Insuline heeft bijvoorbeeld de eigenschap dat het lipolyse remt, en daardoor afvallen bemoeilijkt. Recent onderzoek toont dat met een gezonde leefstijl de insuline bij veel mensen kan worden gestopt”, vertelt Van Rossum. Medicijnen kunnen er ook voor zorgen dat eetlust toeneemt of het metabolisme vertraagt. Wat de (MDL)-arts is zo’n geval kan doen, volgens Van Rossum, is er alert op zijn of iemand bij bepaalde medicatie in gewicht snel toeneemt. Ook raadt zij aan bij aanverwante ziektes kritisch te bekijken of de medicatie nog wel nodig is en waar mogelijk medicatie af te bouwen, terwijl begeleiding bij leefstijlverbetering – zoals meer bewegen en gezonde voeding – wordt ingebouwd. De TNF-alpha-remmer is bijvoorbeeld een van de dure medicijnen voor inflammatoire darmziekten. Als je meer gaat bewegen (ook al bij matig intensief bewegen), maakt je lichaam ook zelf meer van deze zelfde ontstekingsremmers aan.”

Leefstijlorgloket

Van Rossum adviseert artsen die een patiënt met obesitas in de spreekkamer hebben, het onderwerp obesitas op een niet veroordelende manier bespreekbaar te maken. Hierbij helpt het als de arts toestemming vraagt om het over het gewicht te hebben



Liesbeth van Rossum

en als de patiënt akkoord is, de patiënt te verwijzen naar de juiste obesitaszorg. In steeds meer ziekenhuizen wordt hiervoor een Leefstijlorgloket ingericht waarheen specialisten (vooralsnog op kleine schaal) patiënten kunnen verwijzen.. Vanuit dit loket wordt iemand toegeleid naar de juiste leefstijlbegeleiding of sociale hulp buiten het ziekenhuis. “Onze eerste ervaringen zijn zeer positief. Wat wij in het Leefstijlorgloket in het Erasmus MC bijvoorbeeld doen, is dat een zorgcoördinator bekijkt welke elementen van leefstijl niet op orde zijn, welke sociale problemen er spelen – denk bijvoorbeeld aan stress door schulden –, en welke medische zaken spelen, zoals potentieel gewicht verhogende medicatie die wordt gebruikt. Vervolgens wordt de patiënt toegeleid naar bijvoorbeeld een leefstijlcoach of schuldhulpverlener, zo dicht mogelijk bij huis. Soms kan dan door leefstijlinterventie medicatie worden afgebouwd en verbetert tegelijkertijd de ziekte waarvoor iemand in het ziekenhuis behandeld wordt.”

In steeds meer gemeenten wordt deze netwerkaanpak, waarin het medische en sociale domein worden gekoppeld, nu uitgerold. “Vanuit het PON zijn we hard bezig een landelijke infrastructuur neer te

zetten, zodat artsen makkelijker kunnen verwijzen naar passende leefstijlhulp en vaak effectievere zorg kunnen leveren door leefstijl en sociale hulp onderdeel te maken van de behandeling. Voorbeeld: niet langer de hoge bloeddruk die eigenlijk komt door stress vanwege financiële schulden met medicatie behandelen maar eerst via het Leefstijlorgloket toeleiden naar schuldhulpverlening zonder dat dit substantieel extra werk in de spreekkamer kost. En soms is dan medicatie ook niet meer nodig. Naast het verbeteren van de ene aandoening waar iemand voor in het ziekenhuis was, voorkom je bovendien meteen ook andere toekomstige ziekten. Momenteel wordt met zorgverzekeraars bekeken hoe een goede financieringsstructuur hiervoor gerealiseerd kan worden.”

Vrijwel alle universitaire medische centra en meerdere perifere ziekenhuizen hebben inmiddels een leefstijlorgloket of in oprichting, weet Van Rossum. Ook wijst Van Rossum op een *web-based* tool¹ die nu in ontwikkeling is. “We hebben een prototype van een digitale vragenlijst ontwikkeld die patiënten met obesitas thuis of op de smartphone kunnen invullen – over bijvoorbeeld leefstijl, medicatie, psychosociale en hormonale factoren. Algoritmes geven de behandelend arts handvatten in de spreekkamer welke factoren aandacht behoeven en welke comorbiditeiten, zoals PCOS en slaapapneuëer (mogelijk) spelen. Vervolgens kan de arts óf zelf óf via een leefstijlorgloket doorverwijzen naar de juiste hulpverlening.

Effectiviteit

Gecombineerde leefstijlinterventies (GLI) – waarbij patiënten met obesitas niet alleen begeleiding krijgen bij voeding en beweging, maar ook bij stressmanagement, het aanpassen van geautomatiseerd (eet)gedrag, slaap en, indien nodig, hulp vanuit het sociaal domein – zijn inmiddels effectief gebleken in het langdurig aanpassen van de leefstijl. “Ook de zogenaamde ‘GLI plus’-variant, waarbij cognitieve gedragstherapie onderdeel uitmaakt van de therapie, bleek gunstige effecten te hebben: naast

¹www.obesitytool.nl



een gezondere leefstijl daalde het gewicht na anderhalf jaar gemiddeld met 5,1 procent, en -belangrijker: was bijna 10 procent afname van vetmassa te zien mét behoud van spiermassa. Daarnaast bleken er talrijke andere gunstige uitkomsten, zoals verbetering van de insuline-resistentie, lipiden, leverenzymen en het immuunsysteem, stemming en de kwaliteit van leven.”

Obesitasmedicijnen

Als een GLI onvoldoende effect heeft, dan komt farmacotherapie in zicht. “Als mensen met een BMI van 27 met co-morbiditeit of met een BMI van 30 of hoger na een jaar onvoldoende effect hebben van de GLI, dan wordt in de landelijke richtlijn – de Zorgstandaard Obesitas – geadviseerd farmacotherapie te overwegen.” Recent zijn er nu drie nieuwe middelen EMA goedgekeurd, waarvan er twee na een jaar GLI ook worden vergoed. Twee van de nieuwe obesitasgeneesmiddelen – semaglutide (verwacht in 2023 in de 2.4 mg dosis die voor obesitas is geregistreerd; nog niet vergoed) en liraglutide (vergoed) – bevatten een GLP-1-analoog, dat onder andere inwerkt op het homeostatisch eetlustsysteem. Het derde geneesmiddel, dat sinds augustus 2022 wordt vergoed, is naltrexon/bupropion, dat inwerkt op het hedonisch systeem. “Deze nieuwe medicijnen zijn geen wondermiddelen, maar kunnen waardevolle aanvullingen zijn op leefstijlinterventies”, benadrukt Van Rossum. “Vooral in de eerste weken van de behandeling zien we geregeld maagdarmbijwerkingen. Als een middel na 12 weken onderhoudsdosis niet minimaal 5 procent gewichtsafname geeft, dan wordt het weer gestaakt. Dus alleen bij de mensen bij wie het werkt, wordt het gecontinueerd. Interessant is dat er van GLP1-analogen aanwijzingen zijn dat ze ook ontstekingsremmend werken.”

Nieuwe ontwikkelingen

“In de komende jaren komen er in rap tempo nieuwe medicijnen bij die gewichtsafname geven, vertelt van Rossum. Zo worden de duo-agonisten verwacht (combinatie van GLP-1 en GIP) en komen er mogelijk daarna

nog tri-agonisten (bijvoorbeeld GIP/GLP-1/glucagon) aan. Met de huidige vergoede middelen wordt bij de meerderheid een gemiddelde duurzame gewichtsafname van minimaal 5 procent (en bij een derde 10 procent of meer) bereikt. De nieuwe middelen in ontwikkeling lijken in onderzoeken nog meer gewichtsafname van soms gemiddeld meer dan 20 procent te geven. We zullen hiervoor eerst de lopende vervolgonderzoeken moeten afwachten.”

Bariatric

Ook op het vlak van de bariatric zijn er nieuwe inzichten. “Zo worden er nauwelijks meer maagbandjes geplaatst, vanwege de lage effectiviteit en de complicaties. Wel worden met succes de *sleeve* gastrectomie en de *gastric bypass* toegepast. Beide technieken hebben zowel restrictieve en endocriene (zoals toename van het darmhormoon GLP-1) effecten. Bij de *gastric bypass* is daarnaast nog sprake van enige malabsorptie dat ook bijdraagt aan gewichtsafname.”

Van Rossum benadrukt: “Zowel farmacotherapie als de bariatric zijn *aanvullende* behandelingen op een gezonde leefstijl (met name als sprake is van een leefstijl-geïnduceerde obesitas).” Voor patiënten met een extreem hoge BMI van bijvoorbeeld boven de 50 is de bariatric de meest aangewezen behandeling, zegt zij, en ook die patiënt zal leefstijlbegeleiding moeten krijgen. “Voor obesitaspatiënten met een lagere BMI zal samen met de patiënt en mede afhankelijk van de oorzaak worden bekeken welke behandeling het beste past. Dan kan bijvoorbeeld een GLI en zo nodig obesitasmedicatie en/of bariatric als aanvullende behandeling effectief zijn. Het blijft maatwerk in de spreekkamer, en hangt af van veel individuele factoren”

Zorggerelateerde versus universele preventie

“Tot 2019 hadden we slechts één vergoede obesitasbehandeling: namelijk bariatric”, vertelt de hoogleraar Obesitas. “De huisarts verwees een patiënt met ernstige obesitas

vaak meteen door naar de chirurg voor een maagoperatie, en obesitaspatiënten met een lagere BMI kregen vaak te horen ‘u moet op dieet’. Maar enkel ‘op dieet gaan’ staat niet in de richtlijn als obesitasbehandeling. Wel de combinatie van een gezond voedings- en beweegpatroon en gedragsverandering die in samenhang wordt aangeboden, ofwel een GLI. Er ontstaat met een zeer laagcalorisch dieet namelijk vaak een jojo-effect, omdat het lichaam gaat tegenregelen. Met het uitgebreidere (maar nog niet compleet vergoede) behandelpalet voor obesitas dat we nu hebben, kunnen we in ieder geval vanuit de zorg-gerelateerde preventie, ofwel obesitasbehandeling in dit geval, inmiddels mooie stappen zetten.”

Maar er is meer nodig, betoogt Van Rossum. “De andere kant is echt de universele preventie. Ik zit zelf aan die onderhandelingsstafel bij het ministerie van VWS als voorzitter van het PON, de koepelorganisatie van 18 (para)medische beroepsverenigingen, Zorgverzekeraars Nederland en andere zorgorganisaties die betrokken zijn bij obesitaszorg en beleid. Het feit dat het Nationaal Preventie Akkoord er is, vind ik een hele mooie eerste stap, maar het is nu hoog tijd voor urgente wettelijke maatregelen. Denk aan het invoeren van de suikertaks, btw-verlaging op groente en fruit, en een verbod op reclame voor ongezond voedsel. Maar om die wettelijke maatregelen door te voeren, heb je draagvlak nodig. Dat blijkt ingewikkeld en kost tijd. Er spelen veel belangen; denk aan de voedingsindustrie. Zo richt 80 procent van de marketing zich nog steeds op ongezonde voedselproducten; ditzelfde percentage geldt voor het aanbod in de supermarkt. Het is heel erg nodig dat er hardere maatregelen komen, want de kraan staat nu wagenwijd open – er komen steeds meer mensen met overgewicht bij – én het bad is vol: de helft van de Nederlanders heeft al overgewicht! Pas als we zowel de kraan dichtdraaien (door politiek en bedrijfsleven) als het bad laten leeglopen (obesitas aanpakken door het individu en zorgverleners) kunnen we de epidemie effectief tegengaan.”