

Doorbraken in de farmacotherapeutische behandeling van obesitas

Dr. Jan Steven Burgerhart

Internist-vasculair geneeskundige, BovenIJ ziekenhuis, Amsterdam



Is obesitas een ziekte?

'Obesity is a chronic relapsing disease, which in turn acts as a gateway to a range of other non-communicable diseases, such as diabetes, cardiovascular diseases and cancer'

Actuele definitie van de
European Association for the Study of Obesity (EASO),
overgenomen door de Europese Commissie
op World Obesity Day, 4 maart 2021

Diagnostiek

- Aan behandeling dient goede diagnostiek naar onderliggende oorzaken en bijdragende factoren vooraf te gaan
- Dat kan zowel in 1e als 2e lijn
- Zie partnerschapovergewicht.nl/stappenplan

Diagnostiek van onderliggende oorzaken en gewicht verhogende of in stand houdende factoren bij obesitas

Anamnese/lichamelijk onderzoek	<p>Ongezond eetpatroon Te weinig matig- of hoogintensieve lichamelijke activiteit Chronisch slaaptkort Snurken of apneus Ploegendiensten Crashdiëten Timing van maaltijden Sedentaire leefstijl Alcoholgebruik Stoppen met roken Sociaal culturele achtergrond Sociaal economische status</p>	<p>Financiële zorgen Niet meer (zelfstandig) kunnen deelnemen aan samenleving Overlijden of ernstige ziekte partner/ familie, verlies van werk, minimum inkomen Moeite met lezen, schrijven, rekenen, begrip</p>	<p>Depressieve klachten Chronische stress Eetbuien met of zonder inadequaat compensatiegedrag (braken) Kindermishandeling (fysiek of emotioneel) /seksueel misbruik in de voorgeschiedenis</p>	<p>Gewichtstoename na het starten of verhogen van medicatie met een potentieel gewicht verhogende bijwerking Actueel gebruik van medicatie met een potentieel gewicht verhogende bijwerking</p>	<p>Acne Hirsutisme Irregulaire menses Acanthosis nigricans Erectiele disfunctie Status na zwangerschap Menopauze</p>	<p>Obstipatie, droge huid, bradycardie, koude-intolerantie Spierzwakte, bol gelaat, 'buffalo hump', ecchymosen, roodpaarse striae Voorgeschiedenis van ernstig hoofdtrauma, craniale radiotherapie of operatie</p>	<p>Voorgeschiedenis van ernstig hoofdtrauma, craniale radiotherapie of operatie Neurologische afwijkingen Hyperfagie Verminderde visus</p>	<p><i>Monogenetisch:</i> Obesitas va jonge kinderleeftijd ≤10jr Hyperfagie Opvallend gewichtsverschil met gezinsleden Rood haar, hypopigmentatie i.c.m. bijnierschorsinsufficiëntie Onvoldoende effect van een bariatrische ingreep</p>	<p><i>Syndroomaal:</i> Obesitas vanaf jonge leeftijd (pubertair) <20jr Hyperfagie Opvallend gewichtsverschil met gezinsleden Dysmorphe kenmerken of aangeboren afwijkingen Mentale of motorische ontwikkelingsachterstand Autisme of ADD (Poly-)syndactylie Retina-afwijkingen Ernstige myopie Congenitale doofheid</p>
Oorzaak	1. Leefstijl	2. Sociaal economisch	3. Psychisch	4. Medicamenteus	5. Hormonaal	6. Hypothalaam	7. (Mono)genetisch of syndroomaal		
Voorbeelden	<p>Obstructieve-slaap-apneusyndroom Overmatig alcoholgebruik Hoogcalorische of nachtelijke voedingsinname Jojo-effecten (door crashdiëten) Immobiliteit (trauma, ziekte, pijn) Armoede Ongezonde leefomgeving</p>	<p>Schulden Eenzaamheid Psychosociale klachten Armoede Laaggeletterdheid</p>	<p>Depressie Eetbuisoornis ('Binge eating disorder') Boulimia nervosa Andere specifieke eetstoornissen</p>	<p>Corticosteroiden (lokaal, oraal of injecties)* Antihypertensiva: bètablokkers, alfablokkers Antidepressiva: mirtazapine, citalopram, paroxetine Antipsychotica: olanzapine, risperidon, lithium (Zenuw)pijnstillers: pregabaline, amitriptyline Diabetesmedicatie: insuline, glimepiride Anti-epileptica: carbamazepine, valproïnezuur, gabapentine</p>	<p>Polycysteus ovariumsyndroom Hypogonadisme Postpartum behoud van zwangerschaps-gewichtstoename Postmenopauzale status</p>	<p>Hypothyreoïdie (Cyclische) syndroom van Cushing Groeihormoon-deficiëntie</p>	<p>Hypothalame schade na radiotherapie, operatie Hypothalame tumor Malformatie</p>	<p>MC4R-deficiëntie POMC-deficiëntie Leptine- of leptine-receptordeficiëntie PCSK1-deficiëntie</p>	<p>Prader-Willi syndroom Bardet-Biedl syndroom Temple syndroom 16p11.2 deletie syndroom Pseudohypoparathyreoïdie Alström syndroom</p>

Doorbraken in de farmacotherapie

- Over welke medicamenten hebben we het?
- De praktische toepassing van de nu beschikbare middelen
- Obesitasbehandeling als primair behandeldoel

Welke medicamenten?

- Met name de GLP1-agonisten
- Ander beschikbare middelen zijn naltrexon/bupropion en orlistat
- Nota bene: veel eerder beschikbare middelen verdwenen van de markt:
fenfluramine, sibutramine en rimonabant

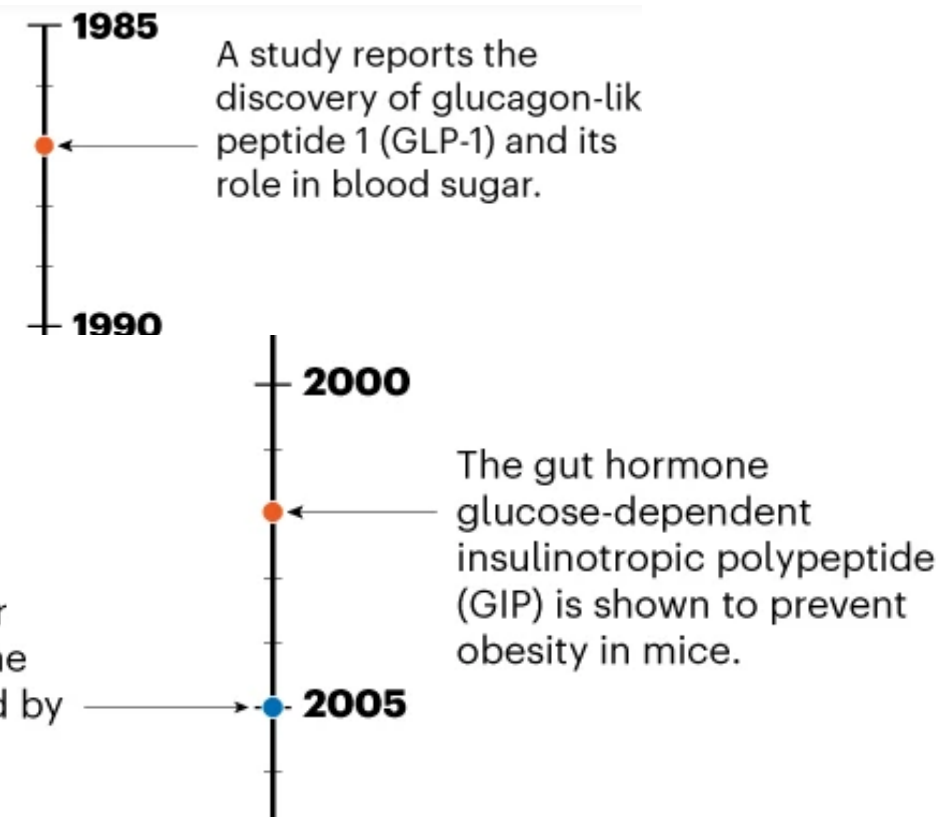
Incretines

Deze 'darmhormonen':

- Stimuleren insulinesecretie
- Remmen glucagonafgifte
- Vertragen maaglediging
- Verminderen de eetlust

- Research and trials
- Drug approvals

Exenatide, the first drug for type 2 diabetes to target the GLP-1 receptor, is approved by the US Food and Drug Administration (FDA).



Prillaman, The 'breakthrough' obesity drugs that have stunned researchers

Nature Jan 2023

Incretines

A new GLP-1 drug, semaglutide, gains FDA approval for type 2 diabetes.

A new GLP-1 drug, semaglutide, gains FDA approval for type 2 diabetes under the brand name Ozempic.

Semaglutide is approved for weight loss after trial participants lose 15% of body weight.

15% of body weight.

Trials show that tirzepatide can prompt loss of 21% of body weight.

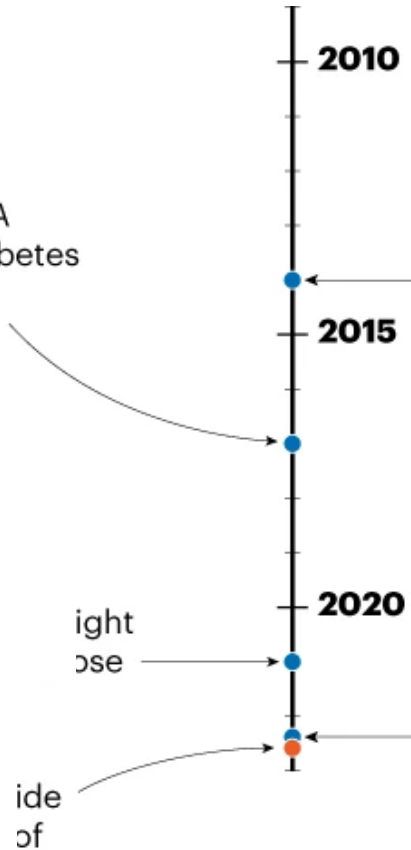
The FDA approves the first drug targeting GLP-1 for weight loss, liraglutide.

Trial participants lose around 8% of body weight.

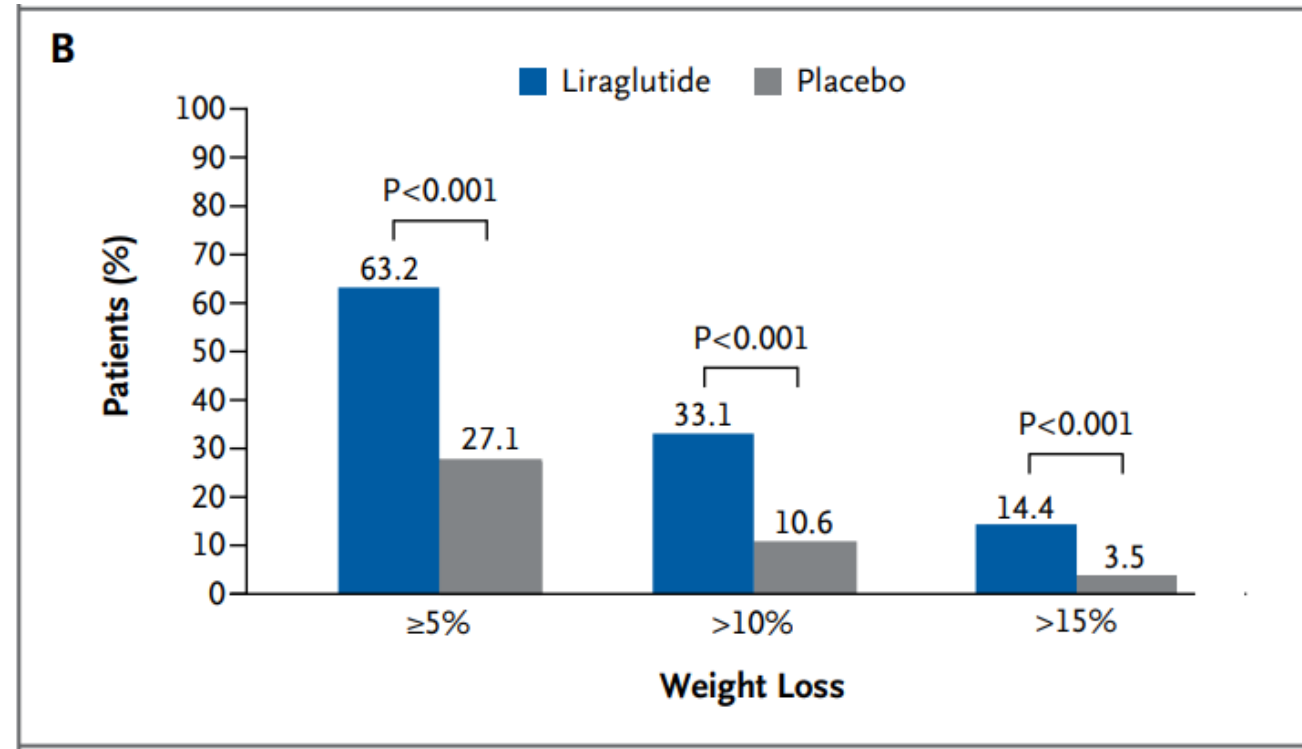
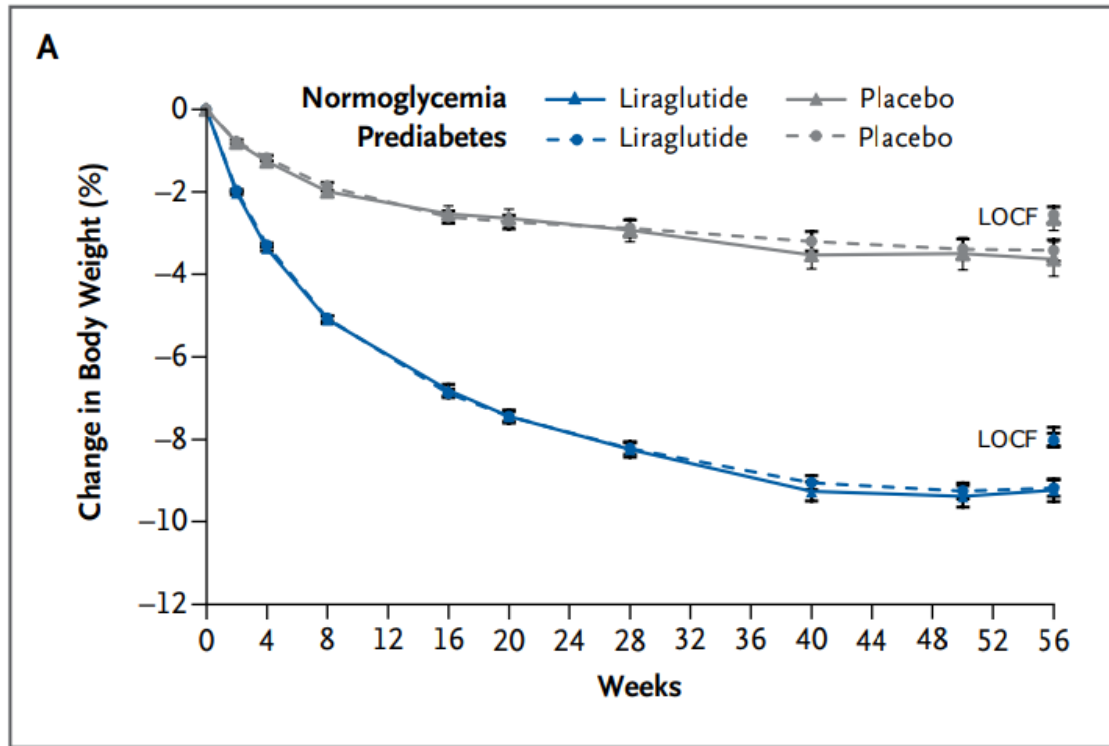
The drug for weight loss, liraglutide (Saxenda). Trial participants lose around 8% of body weight.

Tirzepatide, a drug that targets GLP-1 and GIP, is approved for type 2 diabetes.

Tirzepatide, a drug that targets GLP-1 and GIP, is approved for type 2 diabetes.



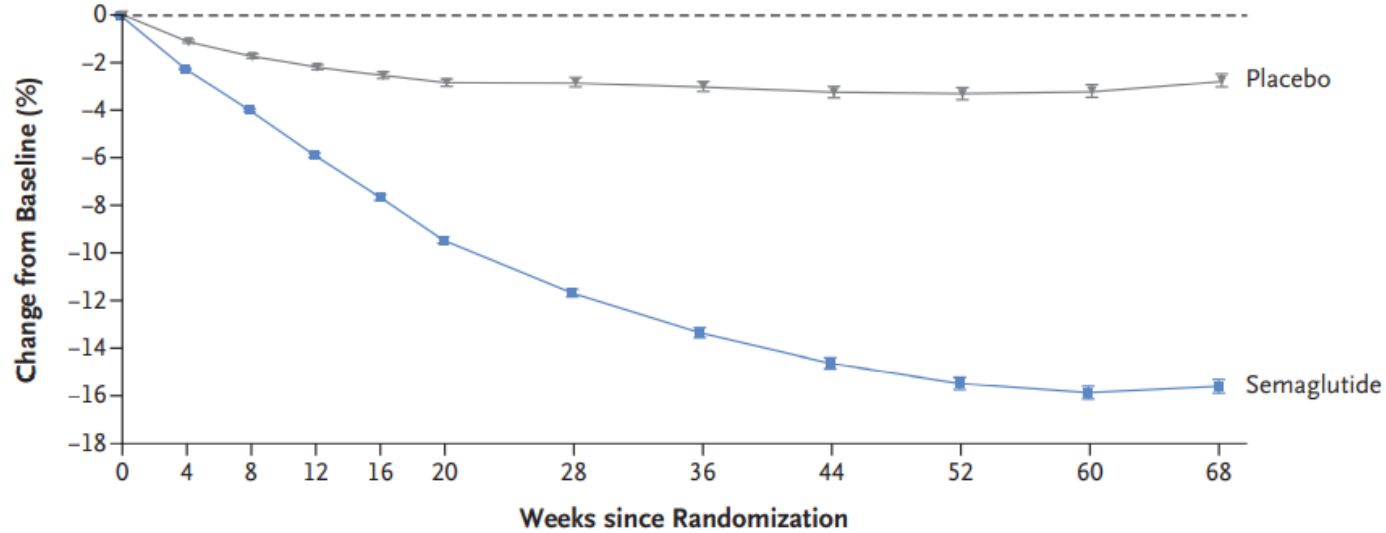
Liraglutide 3.0 mg



Pi-Sunyer, N Engl J Med March 2015

Semaglutide 2.4 mg

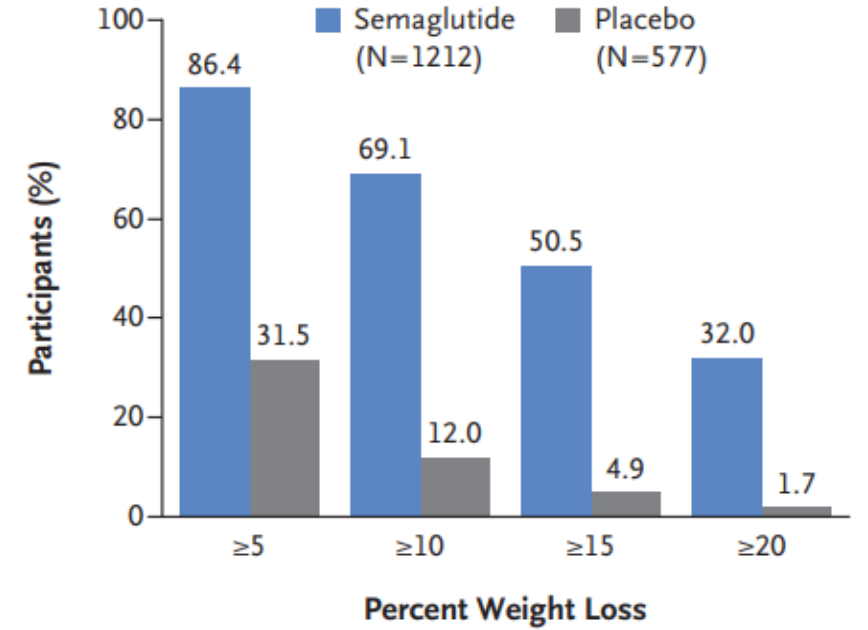
A Body Weight Change from Baseline by Week, Observed In-Trial Data



No. at Risk

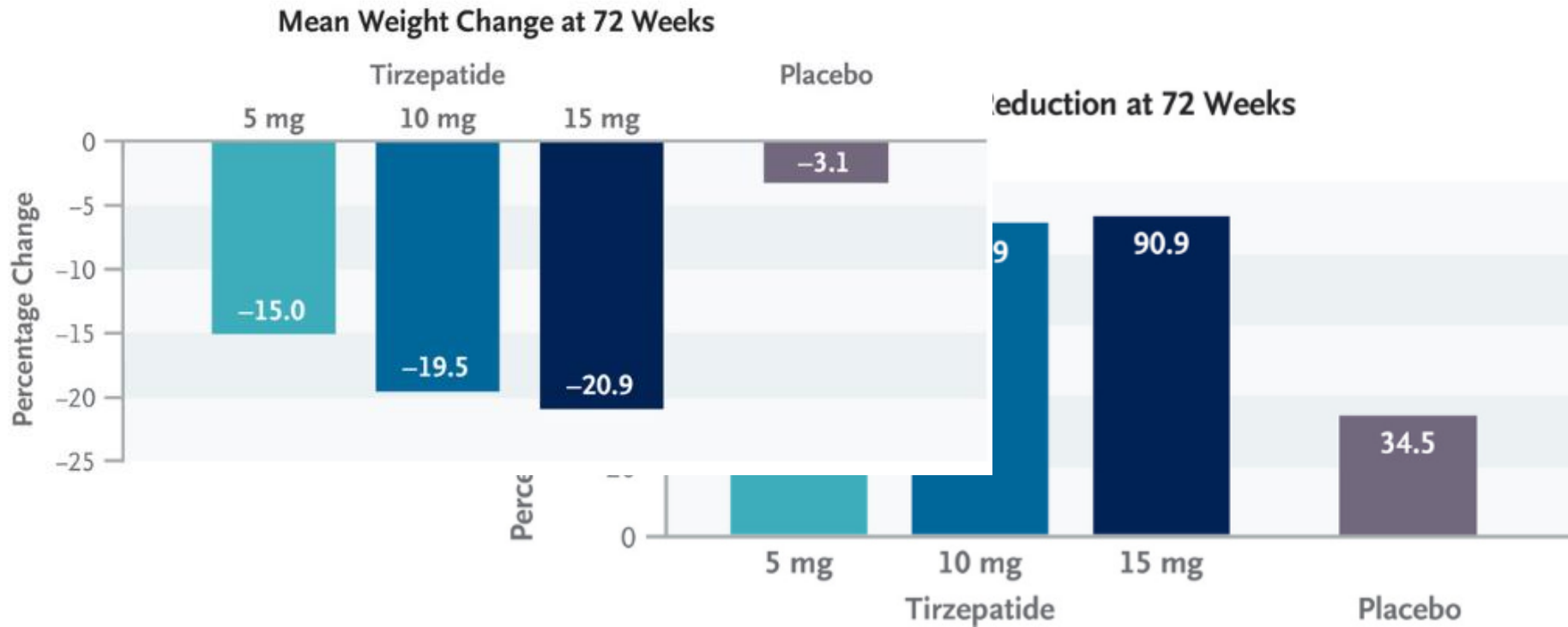
Placebo	655	649	641	619	615	603	592	571	554	549	540	577
Semaglutide	1306	1290	1281	1262	1252	1248	1232	1228	1207	1203	1190	1212

C In-Trial Data at Wk 68



Wilding, N Engl J Med March 2021

Tirzepatide (dual GLP-1 / GIP agonist)



Jastreboff, N Engl J Med July 2022

Ervaringen met hooggedoseerd liraglutide

- 54 patiënten, 50 ♀ / 4 ♂
- Leeftijd: 48 [21-71] jaar
- Gewicht: 115.8 [83-245] kg
- BMI: 40.1 [29.4-64.1] kg/m²
- Follow up: 14 [3-22] mnd

Insulineresistentie / pre-diabetes	39%
Hypertensie	26%
Obstructief slaapapneu	17%
Gon- en/of coxartrose	17%
Overige gewrichtsklachten	15%
Steatosis hepatis	11%
Hypercholesterolemie	7%
Polycysteus ovariumsyndroom	4%
Geen	48%

Evaluatie bij 6 weken en 4 maanden

Misselijkheid	28%	(name)	38 / 54	70%
Obstipatie	20%	(tsafname)	12 / 54	22%
Refluxklachten	9%			
Braken	7%		2 / 54	4%
Diarree	4%		2 / 54	4%
Buikpijn	2%			
Algehele vermoeidheid	7%			
Geen	48%			

Responders bij 4 maanden

- Gewichtsafname in 4 mnd van 112.7 naar 101.3 = 11.3 kg (10.2%)
- Tussen 4 en 12 mnd stoppen 2 deelnemers
- Verder follow up met 36 patiënten

Responders bij 12 maanden

- 26 patiënten met >12 maanden follow up: -14,3 kg (12.8%)
- 10 patienten met <12 maanden follow up: -11.1 kg (10%)

Gewichtsafname	Aantal patiënten	Percentage van het totale cohort
< 10 %	15	28%
10 – 15 %	12	22%
> 15 %	6	11%
> 20 %	3	6%

Responders bij 12 maanden

Bij 44% duidelijke verbetering comorbiditeiten:

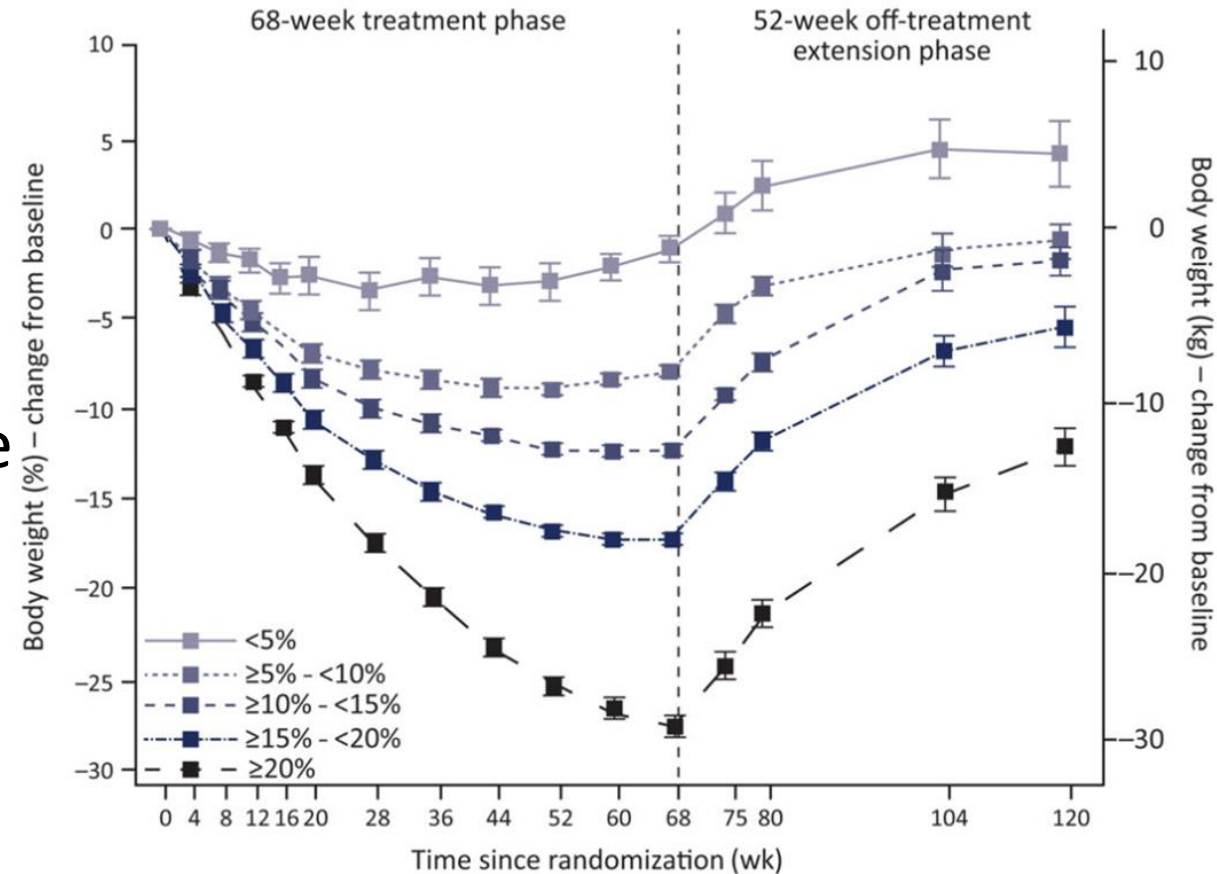
- ✓ minder of geen medicatie meer voor hypertensie
- ✓ kunnen stoppen met CPAP bij slaappneu
- ✓ verbeteren leververvetting
- ✓ minder gewrichtsklachten van artrose

Non responders

- Kwart van de patiënten, en van tevoren is dat niet te voorspellen
- Na 4 maanden gemiddeld 2.3% gewichtsafname
- Iets vaker hinderlijke bijwerkingen
- Minder vaak maximale dosis van 3 mg (42% vs 24% bij responders)

Praktische dilemma's

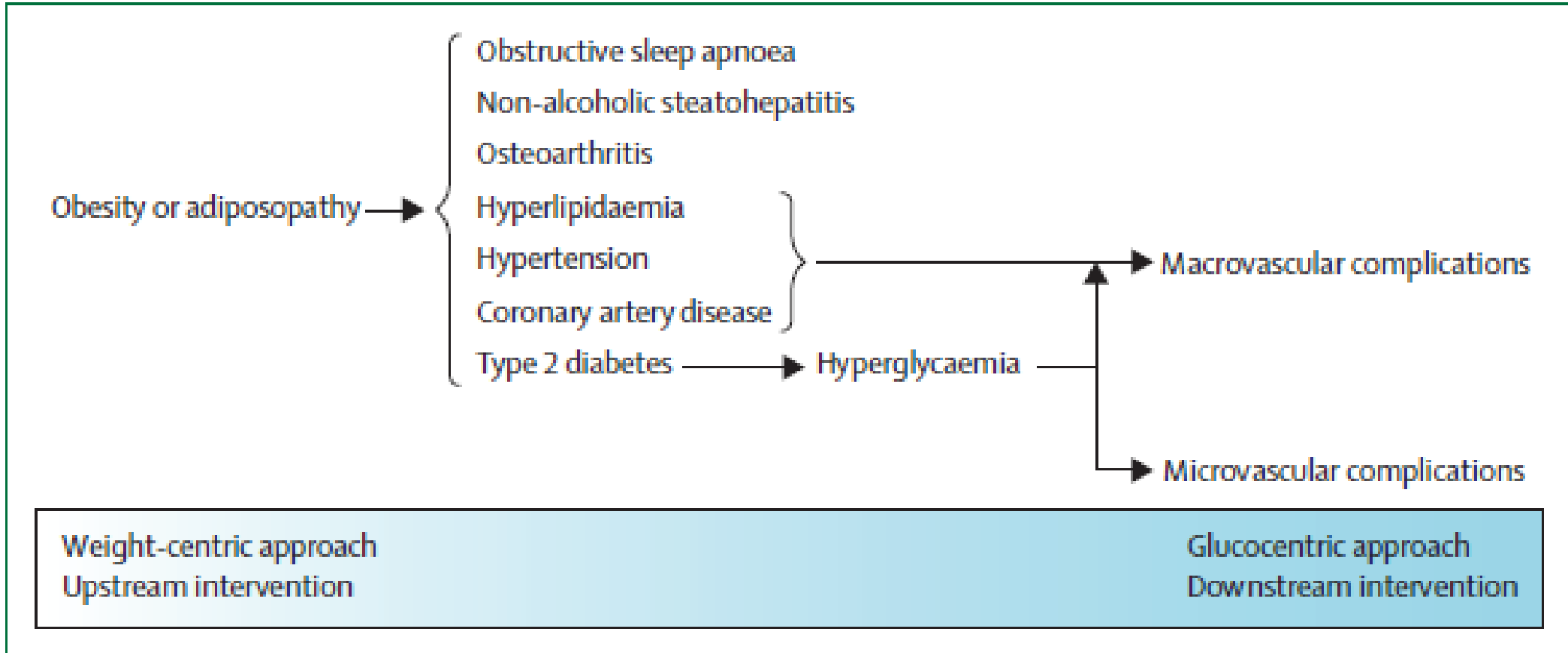
- Kosten: 3000 € / jaar
- Het werkt goed, maar niet bij iedereen
- Blijvend gebruik lijkt noodzakelijk
 - maar welke dosis dan?



Vergoeding

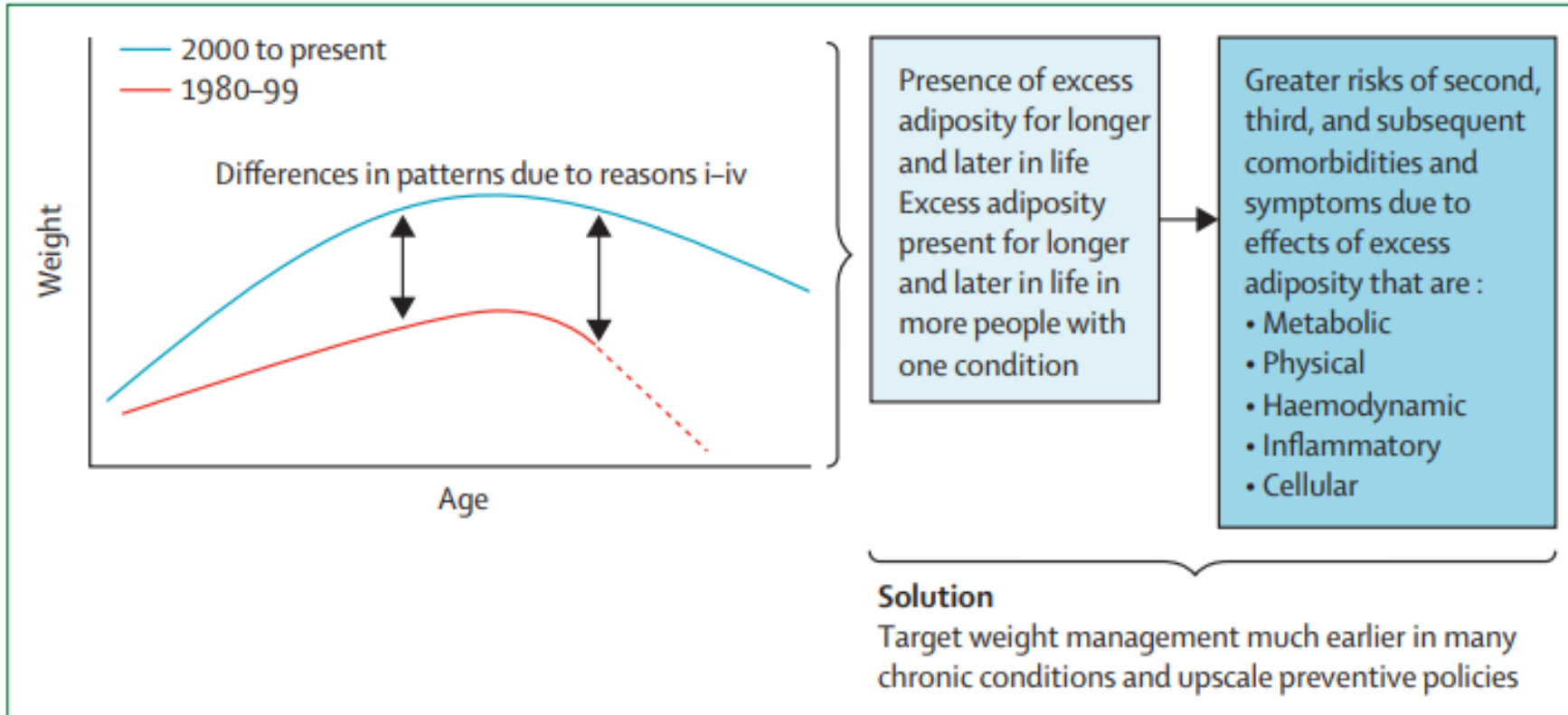
- Vanuit de basisverzekering als er noodzaak is het toe te voegen na een jaar deelname aan een gecombineerde leefstijlinterventie (GLI):
 - ✓ Liraglutide bij BMI ≥ 40 of ≥ 35 kg/m² met comorbiditeit
 - ✓ Naltrexon/bupopron bij BMI ≥ 30 of ≥ 27 met comorbiditeit

Obesitasbehandeling als primair behandeldoel



Lingvay et al, *Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation*
Lancet Jan 2022

Chronische ziekten en obesitas



Toename van obesitas, ook bij jongere mensen

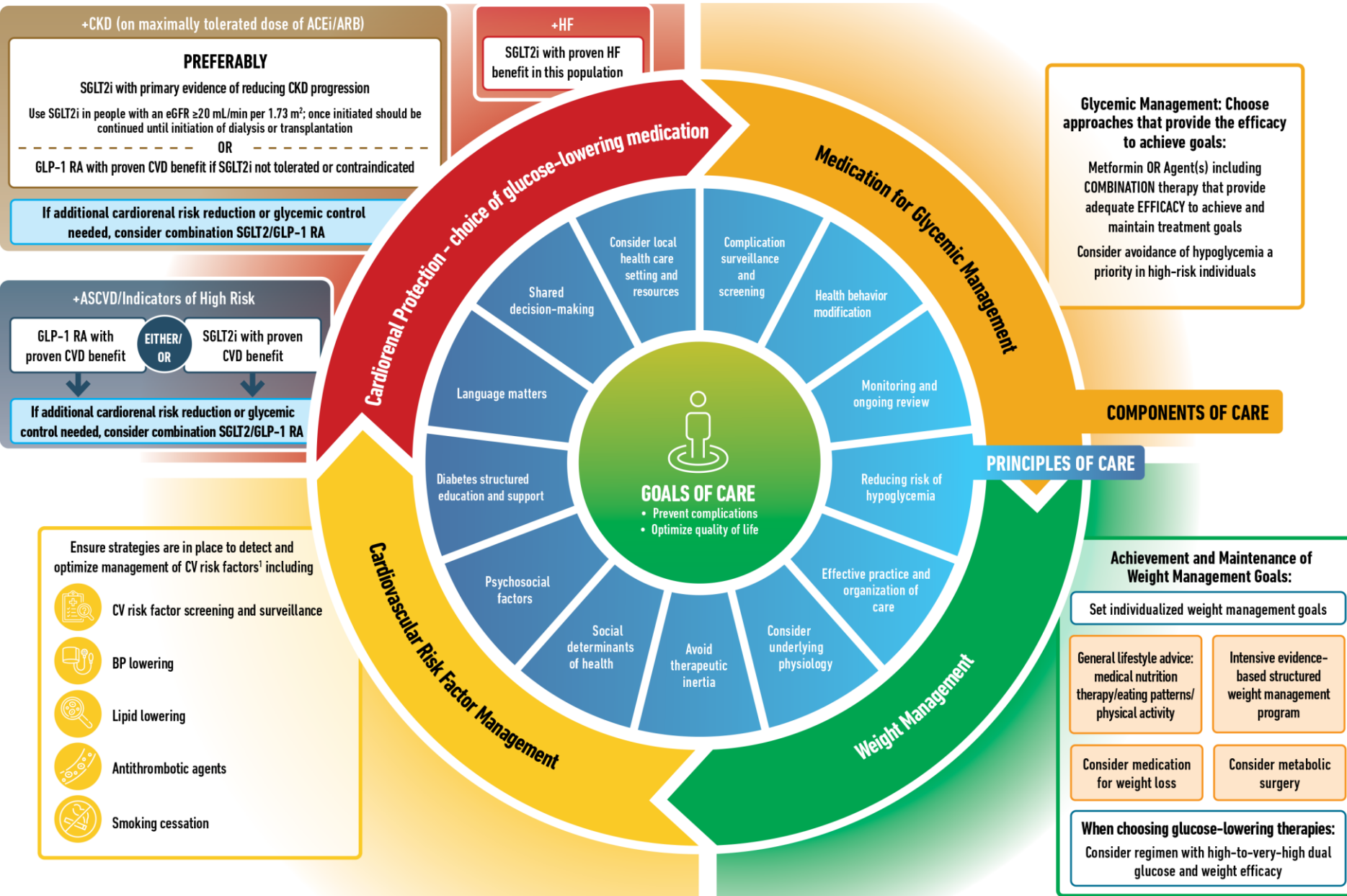
Door minder roken wordt obesitas belangrijkere risicofactor

Hogere levensverwachting door betere behandeling chronische aandoeningen

Sterfte door hart-/vaatziekten afgenomen

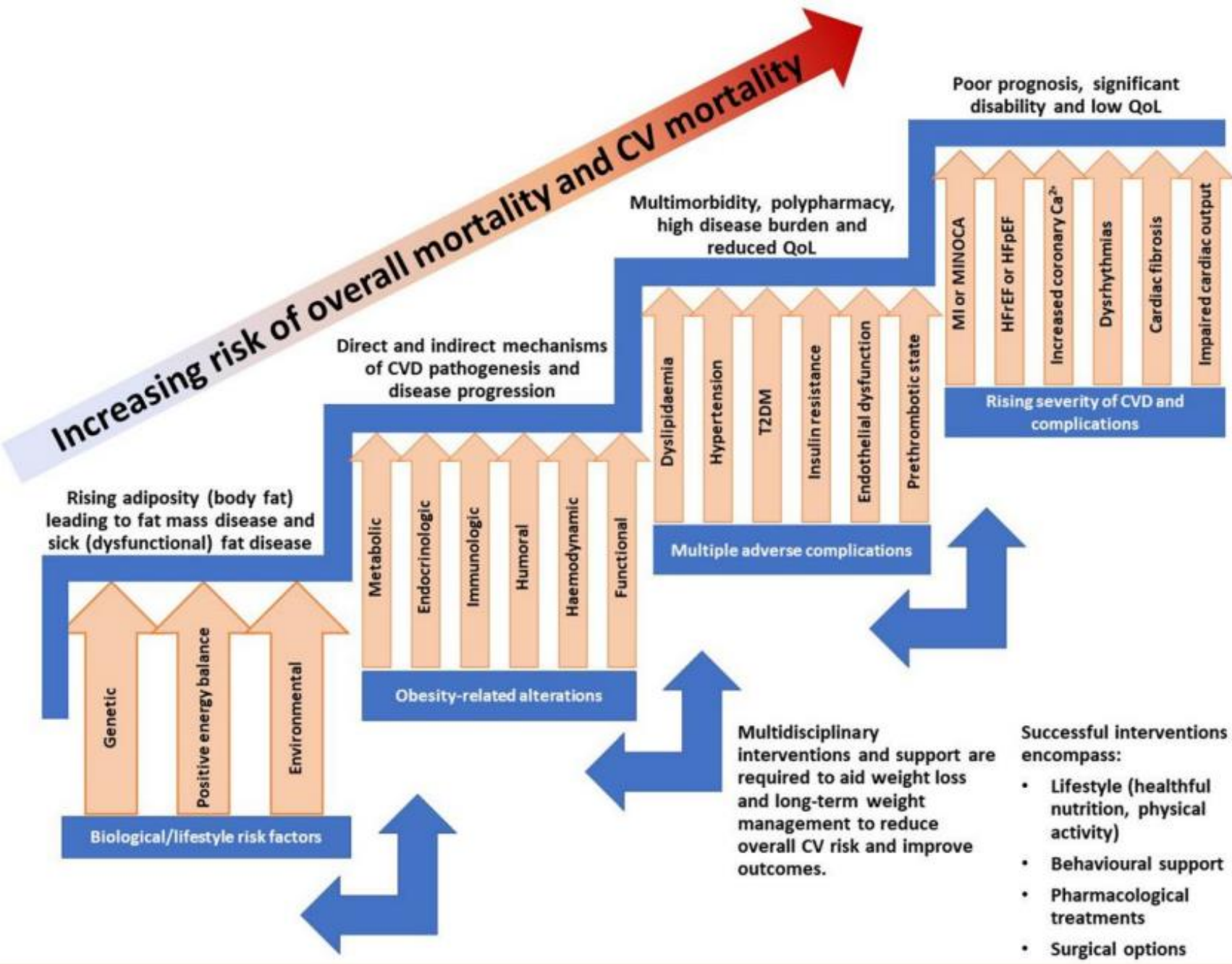
Sattar et al, *Treating chronic diseases without tackling excess adiposity promotes multimorbidity*, Lancet Diab Endocrinol Nov 2022

HOLISTIC PERSON-CENTERED APPROACH TO T2DM MANAGEMENT



Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the ADA and the EASD

Diabetes Care Sept 2022



Lopez-Jimenez et al, *Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies*. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation

Eur J Prev Cardiol Dec 2022

Conclusie en discussie

- De huidige en nog te verwachten obesitasmedicatie werkt echt goed, maar niet bij iedereen
- Zorgvuldig gebruik is voorwaarde voor duurzaam effect, er zijn nog tal van praktische dilemma's
- Moeten we ons niet veel meer focussen op het behandelen van de obesitas van onze patiënten?

