

WILLEM KOERT



De haken en ogen van afslanken met semaglutide

Semaglutide, de actieve stof in medicamenten als Ozempic en Wegovy, heeft van de farmaceutische producent Novo-Nordisk een machtig en vermogend bedrijf gemaakt. Volgens sommige artsen is dat volkomen terecht. Zij zien semaglutide als ‘de’ oplossing voor het almaar groter wordende probleem van overgewicht en obesitas. Andere artsen zijn voorzichtiger. Zij wijzen erop dat nog niet duidelijk is wat de bijwerkingen van semaglutide op de langere termijn zullen zijn.

“Wat ziet iedereen er toch geweldig uit”, zei de Amerikaanse komiek Jimmy Kimmel tijdens de uitreiking van de Oscars in 2023.

“Als ik de zaal in kijk, vraag ik mezelf onwillekeurig of ikzelf ook Ozempic zou moeten gebruiken.”¹

Kimmel refereerde aan de berichten op sociale media en allerhande roddelsites over celebrities die Ozempic, een medicament met semaglutide als actieve stof, als afslankmiddel gebruikten.

Na de uitreiking knalden in de directiekamers van de Deense farmaceut Novo-Nordisk ongetwijfeld de champagnekurken van de flessen. Een betere publiciteit was nauwelijks denkbaar. En dat terwijl Ozempic helemaal niet bedoeld was om af te slanken.

NoVo-Nordisk had semaglutide eigenlijk ontwikkeld als diabetesmedicijn voor type-2-diabeten. Het was bedoeld voor patiënten die niet meer goed reageren op orale diabetesmedicijnen als metformine. Eigenlijk zouden die patiënten dagelijks moeten gaan injecteren met insuline, maar dankzij het nieuwe middel kunnen ze volstaan met een wekelijkse injectie met semaglutide. De marktnaam voor de versie van semaglutide die voor deze groep patiënten is bedoeld, is Ozempic. Novo Nordisk heeft ook een semaglutide in pilvorm op de markt gezet. Die heet Rybelsus. Rybelsus is bedoeld voor dagelijks gebruik.

Semaglutide bleek echter ook een ongewoon effectief afslankmiddel. De optimale dosis voor afslankdoeleinden is wel hoger dan de dosis in Ozempic. Om die reden maakte Novo-Nordisk ook een speciaal semaglutide-preparaat om af te slanken. Dat heet Wegovy. In Nederlands schrijven artsen het voor aan mensen met obesitas. Zeker in een hoog-gedoseerde vorm bleek semaglutide zo'n effectief afslankmiddel dat het wetenschappelijke tijdschrift Science het medicament uitriep tot de belangrijkste wetenschappelijke doorbraak van 2023.² Op sociale media werd semaglutide in korte tijd een hype. Op TikTok injecteerden influencers zich voor de camera met semaglutide, soms uit louter nieuwsgierigheid naar de afslankende werking van het wondermiddel.³

SCHADUWCIRCUIT

In 2023 nam de hype rond semaglutide zulke vormen aan, dat de vraag naar het nieuwe afslankmiddel meer toenam dan de fabrieken van Novo-Nordisk konden produceren. Al snel meldden patiëntenverenigingen voor diabeten dat ze zich zorgen maakten. Er waren zoveel obese patiënten die om een recept voor

semaglutide vroegen, dat ook Nederlandse diabeten soms niet meer de hand konden leggen op het populaire medicament.⁴ Niet verwonderlijk doken allerlei flesjes met semaglutide opgedoken in het grijze circuit van webwinkels, salons en fitnesscentra.^{5 6} Het gaat om producten die niet zijn geproduceerd door de fabrieken van Novo-Nordisk. Ze zijn afkomstig van biotech-bedrijven in landen buiten de VS en EU, waar de patenten van Novo-Nordisk niet geldig zijn. Omdat de kwaliteit van deze grijze producten niet bekend is, adviseren inspectiediensten als de Nederlandse Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) deze preparaten niet te gebruiken.⁷ Een zorgpunt is onder meer de dosering van de clandestiene producten. Britse journalisten kochten bijvoorbeeld 12 producten op de zwarte markt, lieten die analyseren door een laboratorium en vonden in 11 producten een hogere dosis dan de etiketten van de producten vermeldden.⁸ Bij overdosering kan semaglutide bijwerkingen geven als ernstige diarree en overgeven. Tegenover die risico's staat dat clandestiene semaglutide betrekkelijk goedkoop is. Wie gaat

afslanken met deze clandestiene preparaten is op dit moment per maand ongeveer tweehonderd euro kwijt. Zorgverzekeraars moeten voor patiënten die via de reguliere kanalen semaglutide krijgen voorgeschreven een veelvoud van dat bedrag neerleggen.

KASSAKRAKER

Ondanks het opduiken van clandestiene producten legde semaglutide Novo-Nordisk geen windeieren. Economen verwachten dat Wegovy, de afslankversie van semaglutide, het bestverkochte medicijn aller tijden gaat worden.⁹ Novo-Nordisk is dankzij semaglutide nu al het meest vermogende bedrijf van Europa geworden. In Novo-Nordisk gaat op dit moment meer geld om dan in de Deense overheid.¹⁰

GLP-1

Al sinds het begin van de 21ste eeuw luiden gezondheids-wetenschappers de alarmklok over het groeiende aantal wereldbewoners dat te zwaar of ronduit obees is. Volgens de World Health Organization (WHO) is van alle volwassenen op deze planeet in 52 procent te zwaar – en stijgt dat percentage nog steeds.¹¹

Een veilig medicament dat daaraan een einde maakt, moet wel een succes worden. En wie de door Novo-Nordisk uitgevoerde of gefinancierde studies leest, kan al snel tot de conclusie komen dat semaglutide het middel is waarop de alsmaar dikker wordende wereldbevolking zit te wachten. Semaglutide is een biochemisch versleutelde variant van het lichaamseigen hormoon Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1). GLP-1 komt vrij na een maaltijd. Het laat de alvleesklier meer insuline produceren en vermindert de eetlust. Het geeft een vol en verzadigd gevoel en remt de honger. Semaglutide heeft diezelfde eigenschappen. Door de wijzigingen die biochemici hebben aangebracht in het molecuul, blijft semaglutide na injectie meerdere dagen achtereen in het lichaam circuleren.

Wie wekelijks semaglutide injecteert, taalt niet meer naar eten, laat staan naar dikmakende voedingsmiddelen met veel calorieën. Wie graag bier, wijn of andere alcoholhoudende dranken gebruikt, heeft ook daar soms geen zin meer in.¹² De inname van calorieën neemt door semaglutide met ongeveer 35 procent af.¹³

Hierdoor kan semaglutide in 6 maanden volgens een onderzoek dat op 19 september 2022 verscheen in JAMA Network Open een gewichtsverlies van 7 tot 12 kilo veroorzaken.¹⁴ Het is niet moeilijk om in de wetenschappelijke literatuur verslagen te vinden waarin semaglutide nog meer gewichtsverlies bewerkstelligt.

BIJWERKINGEN

De European Medicines Agency (EMA), die semaglutide heeft toegelaten op de Europese markt, schrijft op zijn website dat de bijwerkingen van semaglutide ‘hanteerbaar’ zijn en dat de positieve effecten van Wegovy opwegen tegen de bijwerkingen.¹⁵ De EMA voegt daaraan toe dat het de bijwerkingen van Wegovy scherp in de gaten houdt – scherper dan die van andere medicijnen. De registratieautoriteit is dus niet helemaal gerust op semaglutide.

Dat is begrijpelijk. Bijwerkingen van semaglutide en de paar andere op GLP-1 gebaseerde diabetesmedicijnen zijn allesbehalve zeldzaam. Maandelijks registreren artsen en patiënten meer dan duizend bijwerkingen van semaglutide en nog een enkele

andere op GLP-1 gebaseerde diabetesmedicijnen in de Europese databank EudraVigilance.¹⁶ Veel gebruikers van semaglutide krijgen te maken met hoofdpijn, buikpijn, verstopping, diarree, misselijkheid en overgeven. Deze bijwerkingen zijn een gevolg van de vertraging van de spijsvertering door semaglutide. Bij een kleine groep stopt de spijsvertering soms zelfs volledig – en moet om die reden het gebruik worden gestaakt.¹⁷ In de regel verminderen deze gastro-intestinale bijwerkingen door gewenning, maar ze verdwijnen vaak niet helemaal. Ze kunnen bovendien, ondanks een gewenningsproces, weer opduiken als gebruikers het ene semaglutide-preparaat inruilen voor een ander.¹⁸ Ook bij patiënten die zijn ingesteld op een preparaat kan een aanhoudend gevoel van misselijkheid op de achtergrond aanwezig blijven, waarvoor aanvullende medicatie nodig kan zijn.¹⁹ Een apart punt van zorg is de vermoeidheid en soms zelfs sufheid en duizeligheid waar gebruikers last van hebben. Sommige artsen vrezen dat deze verschijnselen bij sommige gebruikers zo prominent aanwezig zijn, dat ze beter niet kunnen

autorijden of machines kunnen bedienen. Cijfers die meer over dit risico kunnen vertellen, zijn er echter nog niet. Hoewel de frequente bijwerkingen van semaglutide uiterst vervelend kunnen zijn en – als ze niet verdwijnen – de kwaliteit van leven verminderen, zijn ze vrijwel nooit levensbedreigend. De databanken die meldingen van bijwerkingen verzamelen, hebben echter serieuzere bijwerkingen geregistreerd. In maart 2023 rapporteerde het Lareb bijvoorbeeld dat het meer dan honderd meldingen had ontvangen van ernstige bijwerkingen van GLP-1-analogen als semaglutide en het verwante liraglutide bij mensen die wilden afslanken.²⁰ Het ging daarbij om hartritmestoornissen en ontstekingen van de galblaas. Een andere mogelijke bijwerking waarop niet alle farmacologen en artsen gerust zijn, zijn ontstekingen van de alvleesklier of pancreatitis. Volgens een observationeel onderzoek dat in november 2023 verscheen in de JAMA komt pancreatitis bij gebruikers van GLP-1-achtige middelen negen keer vaker voor dan normaal.²¹

Pancreatitis is op zichzelf al ernstig, maar kan ook nog eens een voorstadium zijn van pancreaskanker.²²

Een bijwerking die de EMA met name zorgen baart, is de mogelijke verhoogde kans op depressiviteit en zelfdoding.²³ De aanleiding hiervoor zijn de vele tientallen meldingen van suïcidale gedachten die zijn binnengekomen bij diverse Europese autoriteiten. Het is nog onduidelijk wat hier precies aan de hand is. Obesitas verhoogt de kans op depressie en hoewel afslanken die kans reduceert, lijkt dit niet het geval te zijn bij afslankpogingen met farmacologische middelen.²⁴ Mogelijk hebben de meldingen dus niet direct met het gebruik van semaglutide te maken, maar met obesitas.

Farmacologen en andere wetenschappers die de geschiedenis van de farmacologische afslankmiddelen kennen, houden er serieus rekening mee dat registratie-autoriteiten als de EMA uiteindelijk perk en paal zullen stellen aan het gebruik van semaglutide als afslankmiddel. Praktisch alle afslankmiddelen die farmaceutische ondernemingen sinds het begin van de twintigste eeuw hebben gelanceerd, zijn uiteindelijk weer van de markt

verdwenen.²⁵ Ze bleken stuk voor stuk uiteindelijk te riskant.

BLIJVEN GEBRUIKEN

Het grote verschil met de meeste mislukte afslankmiddelen en semaglutide is de omvang van het gewichtsverlies. Gebruikers van semaglutide kunnen in een jaar tientallen kilo's verliezen. Dat is meer dan bij andere afslankmiddelen die niet op GLP-1 zijn gebaseerd. Dat klinkt goed, maar daarbij moeten we opmerken dat als patiënten stoppen met het gebruik van semaglutide de verloren kilo's snel terugkeren. Na een jaar is tweederde van de verloren kilo's weer terug.²⁶ Dat heeft twee oorzaken. De eerste is dat semaglutide weliswaar de eetlust vermindert, maar patiënten niet leert hoe ze hun voedingspatroon kunnen veranderen. De tweede is dat ongeveer veertig procent van het verloren lichaamsgewicht bestaat uit vetvrije massa (lees: spiermassa).¹⁹ Omdat spiermassa ook in rust energie verbruikt, betekent dit dat het energieverbruik van het lichaam in rust afneemt. Als de inname van calorieën weer op het oude niveau komt, bouwt het lichaam dus

sneller dan voorheen weer vetweefsels op. Door deze twee factoren zal afslanken met semaglutide, zonder intensieve begeleiding van de gebruikers of radicale leefstijlwijzigingen de gebruikers zelf, in de praktijk een tijdelijke zaak zijn. Om slank te blijven,

zullen patiënten zich wekelijks moeten blijven injecteren. Als een medicament ook bij levenslang continuegebruik veilig is, is dat misschien een optie. De tijd zal leren of semaglutide in die categorie valt.

REFERENTIES

- ¹ Ritschel J. Jimmy Kimmel makes Ozempic weight loss joke during Oscars monologue: 'Perfect'. The Independent, 13-3-2023.
- ² Couzin-Frankel J. Obesity meets its match. Science. 2023 Dec 15;382(6676):1226-7.
- ³ Van der Waals K. Vrolijk steekt de TikTokster een Ozempic-spuitje in haar buik. Trouw, 24-4-2023.
- ⁴ Pharmaceutisch Weekblad. Diabetesvereniging Nederland luidt noodklok over tekorten. Pw.nl, 12-1-2024.
- ⁵ Hignett K. Ozempic: U.K. Cops Crack Down On Black Market For 'Weight Loss' Drugs. Forbes, 23-11-2023.
- ⁶ Bazaraa D. The high street 'black market' cashing in on weight-loss drugs: How knock-off versions of 'skinny jab' are being sold illegally on social media and in beauty salons across Britain. Daily Mail, 15-11-2023.
- ⁷ NOS. Inspectie waarschuwt voor afslankmedicijnen: 'Doe het niet'. Nos.nl, 19-8-2023.
- ⁸ Walsh A, Rai P. Weight loss injection hype fuels online black market. BBC, 15-11-2023.
- ⁹ Van der Auwera K. 'Wondermedicijnen' Ozempic en Wegovy maken Novo Nordisk meest waardevolle bedrijf van Europa. Knack, 5-9-2023.
- ¹⁰ Bolle J. Succes van afslankmiddel Wegovy, nu ook verkrijgbaar in Verenigd Koninkrijk, maakt Deense farmaceut waardevolste Europese bedrijf. NRC, 5-9-2023.
- ¹¹ WHO. Obesity and overweight. Who.int, 9-6-2021.
- ¹² Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpsted JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab. 2017 Sep;19(9):1242-51.



- ¹³ Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2 once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Mar;23(3):754-62.
- ¹⁴ Ghosn W, De la Rosa A, Sacoto D, Cifuentes L, Campos A, Feris F, Hurtado MD, Acosta A. Weight Loss Outcomes Associated With Semaglutide Treatment for Patients With Overweight or Obesity. *JAMA Netw Open*. 2022 Sep 1;5(9):e2231982.
- ¹⁵ EMA. Wegovy. Ema.europe.eu, 13-10-2023.
- ¹⁶ Tobaiqy M, Elkout H. Psychiatric adverse events associated with semaglutide, liraglutide and tirzepatide: a pharmacovigilance analysis of individual case safety reports submitted to the EudraVigilance database. *Int J Clin Pharm*. 2024 Jan 24. doi: 10.1007/s11096-023-01694-7. Epub ahead of print.
- ¹⁷ Jensterle M, Ferjan S, Ležaič L, Sočan A, Goričar K, Zaletel K, Janez A. Semaglutide delays 4-hour gastric emptying in women with polycystic ovary syndrome and obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Apr;25(4):975-84.
- ¹⁸ Lareb. Vooral maag- en darmklachten na overstap van Ozempic op Rybelsus. Lareb.nl, 5-7-2023.
- ¹⁹ Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002.
- ²⁰ Lareb. Risico's bij bloedsuikerverlagende geneesmiddelen voor afvallen, Lareb.nl, 17-3-2023.
- ²¹ Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etminan M. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA*. 2023 Nov 14;330(18):1795-7.
- ²² Liu J, Wang Y, Yu Y. Meta-analysis reveals an association between acute pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *World J Clin Cases*. 2020 Oct 6;8(19):4416-30.
- ²³ EMA. EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists. Persbericht, 11-6-2023.
- ²⁴ Fabricatore AN, Wadden TA, Higginbotham AJ, Faulconbridge LF, Nguyen AM, Heymsfield SB, Faith MS. Intentional weight loss and changes in symptoms of depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Nov;35(11):1363-76.
- ²⁵ Geneesmiddelen Bulletin. De medicamenteuze behandeling van overgewicht. *Gebu*. 015;49(10):111-8.
- ²⁶ Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, Lingvay I, McGowan BM, Oral TK, Rosenstock J, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Aug;24(8):1553-64.

