

Obesitas en de rol van GLP1-agonisten in de behandeling

dr Harold de Valk
Internist- endocrinoloog
UMC Utrecht

Topics

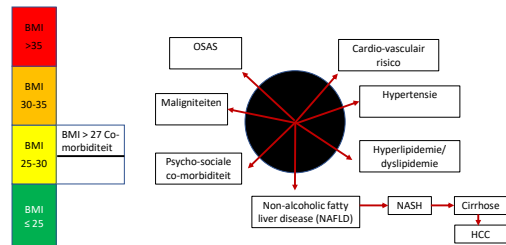
- Obesitas
- Overview GLP1-agonisten
- Werkingsmechanisme
- Welke klinische resultaten zijn bekend
- Hoe doe ik het?
- 3 eye openers

Joop

- 37 jaar
- Voelt zich wel goed
- Sport niet
- Rookt niet
- Drinkt alcohol
- Monteur bij de KPN
- Heeft het gehad met zijn obesitas
- Zijn vrouw en kinderen ook
- Nu ook type 2 diabetes....



Obesitas indeling en co-morbiditeit



Eye opener 1



- Wanneer wordt een BMI medisch relevant in verschillende ethnische groepen?
- In Nederland m.n. Hindostaanse en zwarte populaties.
- In Engeland een grotere verscheidenheid
- Goed registratiesysteem in de eerste lijn met connectie met de tweede lijn

Eye opener 1



- Alle patiënten hebben een BMI meting bij entree in de praktijk
- Verschillende ethnische groepen (mixed race mochten niet mee doen)
- BMI 15 – 50 kg/m²
- Minimaal 1 jaar follow up
- Incident type 2 diabetes
- Referentiegroep was de witte Brit:
 - Bij welke BMI is de incident in groep X even groot als bij de witte Brit?

Eye opener 1



	% verdeling	Incidentie DM2 (6,6%)	BMI bij incidentie witte Brit (30)	BMI bij incidentie witte Brit (25)
Ref witte Brit	90.6	91.3	Referentie	Referentie
Zwarte Brit	3.4	2.5	28.1	23.4
South Asian	5.2	5.8	23.9	19.2
Chinees	0.7	0.3	26.9	22.2
Arabier	0.2	0.1	26.6	22.1

Lancet Diab Endocrinol 2021; 9: 419-26

Hoe doe ik het

- Hulpvraag en achtergrond
- Co-morbiditeit/co-medicatie
- Bijkomende bonus wat betreft obesitas-gerelateerde problemen?
- Motivatie-inschatting?
- Welke stappen
 - Stappen in het echt: meer beweging
 - Anders eten: naar de diëtist
 - Behandeldoel stellen?
 - Leefstijl-interventies
 - GLI
 - DKD (Diabetes Keer Om)

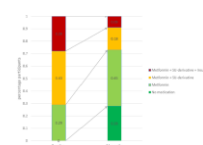
Diabetes Keer Om

Effectiviteit?

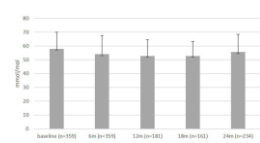
- ► DM2 met orale medicatie en/of insuline
- ► Primaire eindpunt was genruik van medicatie.
- ► 434 starters haalden 234 (25-45% met een antwoord).

Diabetes Keer Om Effectiviteit?

Medicatie-gebruik



HbA1c



Pot KK et al; BMI Nutrition, Prevention, and Health; 2020.

Als diabetes en/of obesitas niet omkeren

- Orale middelen
- **GLP-1-agonisten**
 - Met of zonder diabetes
 - Wat zijn de resultaten

Eye opener 2



- Bestaat er zoiets als de 'healthy obese person' met een BMI > 30?

BMI < 25 Geen cardio-vasc RF	BMI 25-30 Geen CV RF	BMI > 30 Geen cardio-vasc RF
BMI < 25 CV RF	BMI 25-30 CV RF	BMI > 30 CV RF

- Long-term follow-up van de ARIC-studie.

Diabetes Care 2021; 44: 1-7.

Eye opener 2



- Follow-up studie bij 9477 Amerikanen.
- Follow-up 17 jaar
- Indeling naar
 - M. healthy + normaal gewicht
 - M. healthy + overgewicht
 - M. healthy + obesitas
 - M. unhealthy + normaal gewicht
 - M. unhealthy + overgewicht
 - M. unhealthy + obesitas

Diabetes Care 2021; 44: 1-7.

Eye opener 2



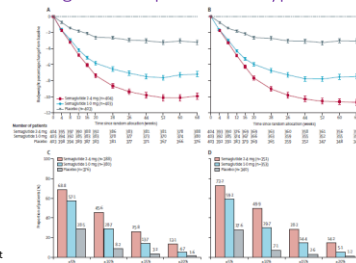
	Hazard ratio	BI
M. gezond & normaal gewichte	Referentie groep	Referentiegroep
M. gezond & overgewicht	1.07	0.89 – 1.29
M. gezond & obesitas	1.38	1.15 – 1.67
M. ongezond & normaal gewicht	1.51	1.30 – 1.76
M. ongezond & overgewicht	1.60	1.41 – 1.82
M. ongezond & obesitas	2.14	1.88 – 2.44

Diabetes Care 2021; 44: 1-7.

Wat hebben we

- Op een bedje van
 - Voedingsadviezen
 - Bewegingsadviezen
- GLI forever
- Keuze uit:
 - Liraglutide subcutaan: 0.6 mg -> 1.2 mg -> 1.8 mg elke dag
 - Semaglutide subcutaan: 0.25 mg -> 0.5 mg -> 1.0 mg 1x per week
 - Semaglutide oraal: 3 mg -> 7 mg -> 14 mg elke dag
 - Dulaglutide 1.5 mg/week -> 3 mg/week -> 4.5 mg/week
 - Exenatide 2 mg/1x per week of 5 µg/2x per dag -> 10 µg/2x per dag
 - Lixiglutide 10 µg/dag ged 14 dagen -> 20 µg/dag

Semaglutide 1x per week in type 2 diabetes



Davies et al. Lancet 2021; 397: 971-84

Semaglutide in non-diabetes obesitas

Om welke personen gaat het:

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Geen diabetes
- BMI ≥ 30 kg/m²
- Geen endocriene oorzaak van de obesitas
- Geen recente gewichtsschommeling in de afgelopen 3 maanden
- Al minimaal 1 keer geprobeerd af te vallen
- Geen aanwijzingen voor een (dreigende) depressie
- Duur studie 52 weken

Semaglutide en liraglutide in non-diabetes obesitas

Primaire uitpunt:

- Δ Gewicht in %

Secundaire uitkomsten

- Δ Gewicht minimaal 5%
- Δ Gewicht minimaal 10%
- Δ Absoluut gewichtsverlies
- Δ BMI (ook middel-omtrek en vergelijkbaar maten)
- Δ HbA1c
- Biochemische maten
- CV risicofactoren
- Depressie

Lancet 2018; 392: 637-49

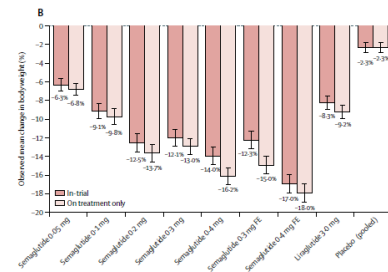
Semaglutide en liraglutide in non-diabetes obesitas

Wie doet er nou mee aan zo'n studie?

- Meer vrouwen dan mannen (2 op 1)
- Meerderheid wit
- BMI 39.1
- Middelomtrek 117 cm
- LDL-cholesterol gemiddeld 3.0 mmol/l

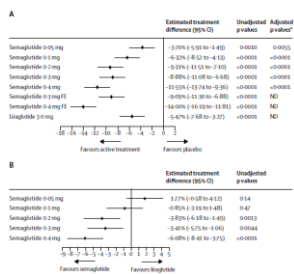
Lancet 2018;
392: 637-49

Semaglutide dagelijks vs Liraglutide dagelijks



Lancet 2018;
392: 637-49

Semaglutide dagelijks vs Liraglutide dagelijks



Lancet 2018;
392: 637-49

Semaglutide dagelijks vs Liraglutide dagelijks

Overige resultaten:

- 81% maakten de studie af
- Effect van semaglutide > 3 mg liraglutide (>0.2 mg/dag)
- Daling van de systolische bloeddruk (= 4 mm Hg)
- Geen effect op plasma cholesterol
- Wel daling triglyceriden door lagere insulineresistentie
- Adverse events:
 - ≈ 80-90 % in alle groepen
 - ≈ 10-15 % ≥ adverse event
 - ≈ 1-2% stop ivm bijwerkingen

Lancet 2018;
392: 637-49

Semaglutide wekelijks vs placebo

Wie konden mee doen:

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- BMI ≥ 30 of BMI ≥ 27 + co-morbiditeit
- Geen diabetes
- Geen bariatrische chirurgie
- Geen anti-obesitas medicatie

New Engl J Med
2021; 384: 989-1002.

Semaglutide wekelijks vs placebo

Wie doet er mee?

- Vrouwen > mannen
- 75% wit
- BMI gemiddeld 37.4
- Waist circumference 114

New Engl J Med
2021; 384: 989-1002.

Semaglutide wekelijks vs placebo

Primaire eindpunt:

- Percentage gewichtsvermindering
- Minimaal ≥ 65 jaar

New Engl J Med
2021; 384: 989-1002.

Semaglutide wekelijks vs placebo

Resultaat

- On-medication: 81.1 %
- Primaire eindpunt:
 - Op semaglutide: -14.9 %
 - Op placebo: -2.4 %
- Primaire eindpunt:
 - Op semaglutide : 86.4 %
 - Op placebo: 31.5 %

New Engl J Med
2021; 384: 989-1002.

Semaglutide wekelijks vs placebo

Bijkomende resultaten

- Significante afname van de middel-omtrek
- Verbetering in de glucose- en lipidenwaarden.

New Engl J Med
2021; 384: 989-1002.

De euro's

- Voor patiënten met obesitas die geen diabetes mellitus type 2 hebben: geen betaaloctie; eigen rekening.
- Voor patiënten met type 2 diabetes:
 - Vergoeding bij een BMI ≥ 30 kg/m²
 - Overige BMI: eigen rekening
- Grootte van het effect van semaglutide vs placebo in type 2 diabetes:
 - Semaglutide 2.4 mg (1x per week) vs placebo & vs 1.0 mg/week

-

Eye opener 3



- Er zijn meer incretines dan GLP1
- GIP (gastro-intestinal polypeptide)
- Nieuwe compounds in testfase met zowel stimulatie van de GLP1-receptor als van de GIP-receptor
- Klinisch relevant effect
- Klinisch relevante bijwerkingen
- De toekomst zal het leren.

ADA 2021

Take Home Messages

- GLP1-agonisten hebben een plaats bij de behandeling van obesitas met of zonder type 2 diabetes mellitus
- Verschillende mogelijkheden: 1x per dag, 1x per week, oraal; kan variëren al naar gelang de wens van de patient
- Altijd in combinatie met 'anders eten' en 'anders bewegen'
- Obesitas grenzen kunnen verschillend zijn per ethnische groep
- Co-morbiditeiten van obesitas
- Kosten-effectiviteit?
- Nog nieuwere middelen in aantocht?

