

GLP-1 & SGLT-2

'Invloed BS↓ medicatie op gewicht en de nieuwe rol van de apotheker'

Ledendag 26 nov 2021

Anne-margreeth Krijger



KDOO
KENNISCENTRUM DIËTISTEN
OVERGEWICHT EN OBESITAS

Even voorstellen...



Anne-Margreeth Krijger

- Apotheker bij Academische apotheek Stevenshof & voor Pharmacy Practice and Policy (Leiden)
- Projectleider diabetypering en leefstijl als medicijn (DLAM)pilot (2019/2020).
-> A&L award: 'leefstijl professional 2020'
- Focus op diabetes & leefstijl: onderwijs en nascholing, richtlijnen, NDF ronde tafel leefstijlinterventies bij DM2, WAR DF
- Mede auteur handleiding A en L 'pak hypertensie aan' & kennisdocumenten MDR polyfarmacie 'minderen en stoppen met medicatie'.

Geen 'conflict of interest' mbt farmaceutische industrie



‘ZO GEZOND
ALS
MOGELIJK,

MET ZO MIN
MOGELIJK
PILLEN’

Indeling presentatie

PROGRAMMA 10.40-11.30

- 1. opfrissen klassen & werkingsmechanisme BS ↓ gnm
- 2. selectieve insuline resistentie en hyperinsulinemie
- 3. nieuwe plaats GLP-1 en SGLT-2 in NHG standaard
- 4. Aandachtspunten voor dietisten
- 4. take home messages
- 5. vragen

Let op, tussendoor vragen:
via chat beantwoorden!



Indeling presentatie

PROGRAMMA 10.40-11.30

- 1. **opfrissen klassen & werkingsmechanisme BS ↓ gnm**
- 2. selectieve insuline resistentie en hyperinsulinemie
- 3. nieuwe plaats GLP-1 en SGLT-2 in NHG standaard
- 4. Aandachtspunten voor dietisten
- 4. take home messages
- 5. vragen

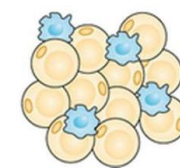
Let op, tussendoor vragen:
via chat beantwoorden!



Behandelopties DM2

Verschillende benaderingen:

1. insuline resistentie verminderen



↑ Lipolysis
↑ Inflammation (M1)
Morphological remodelling
↓ Insulin sensitivity



↑ Glucose production
NAFLD/NASH
Inflammation



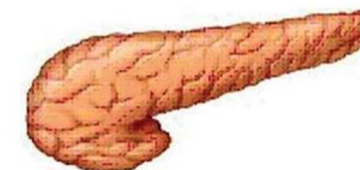
↓ Efficiency
glucose uptake

2. voorkómen stijging (postprandiale) bloedglucose e/o bevorderen uitscheiding glucose



3. insuline secretie bevorderen en/of insuline toedienen

Pancreas



Bloedglucose verlagende middelen

Metformine

Sulfonylureum
derivaten

Insulines

Bloedglucose verlagende middelen

Metformine

Sulfonylureum
derivaten

DPP₄ remmers

GLP-1
agonisten

SGLT-2
remmers

Insulines

Bloedglucose verlagende middelen

Metformine

Sulfonylureum
derivaten

DPP₄ remmers

GLP-1
agonisten

SGLT-2
remmers

Thiazolidine
dionen

Acarbose

Insulines

Bloedglucose verlagende middelen

Sulfonylureum derivaten:

Gliclazide

Glibenclamide

Glimepiride

tolbutamide

Bloedglucose verlagende middelen

Sulfonylureum derivaten:

Gliclazide
Glibenclamide
Glimepiride
tolbutamide

DPP₄ remmers:

Linagliptine (Trajenta®)
Saxagliptine (Onglyza®)
Sitagliptine (Januvia®)
Vildagliptine (Galvus®)

Bloedglucose verlagende middelen

Sulfonylureum derivaten:

Gliclazide
Glibenclamide
Glimepiride
tolbutamide

DPP₄ remmers:

Linagliptine (Trajenta®)
Saxagliptine (Onglyza®)
Sitagliptine (Januvia®)
Vildagliptine (Galvus®)

GLP-1 agonisten:

Dulaglutide (Trulicity®)
Exenatide (Byetta®)
Liraglutide (Victoza®)
Lixisenatide (lyxumia®)
Semaglutide (Ozempic/Rybelsus®)

Bloedglucose verlagende middelen

Sulfonylureum derivaten:

Gliclazide
Glibenclamide
Glimepiride
tolbutamide

DPP₄ remmers:

Linagliptine (Trajenta®)
Saxagliptine (Onglyza®)
Sitagliptine (Januvia®)
Vildagliptine (Galvus®)

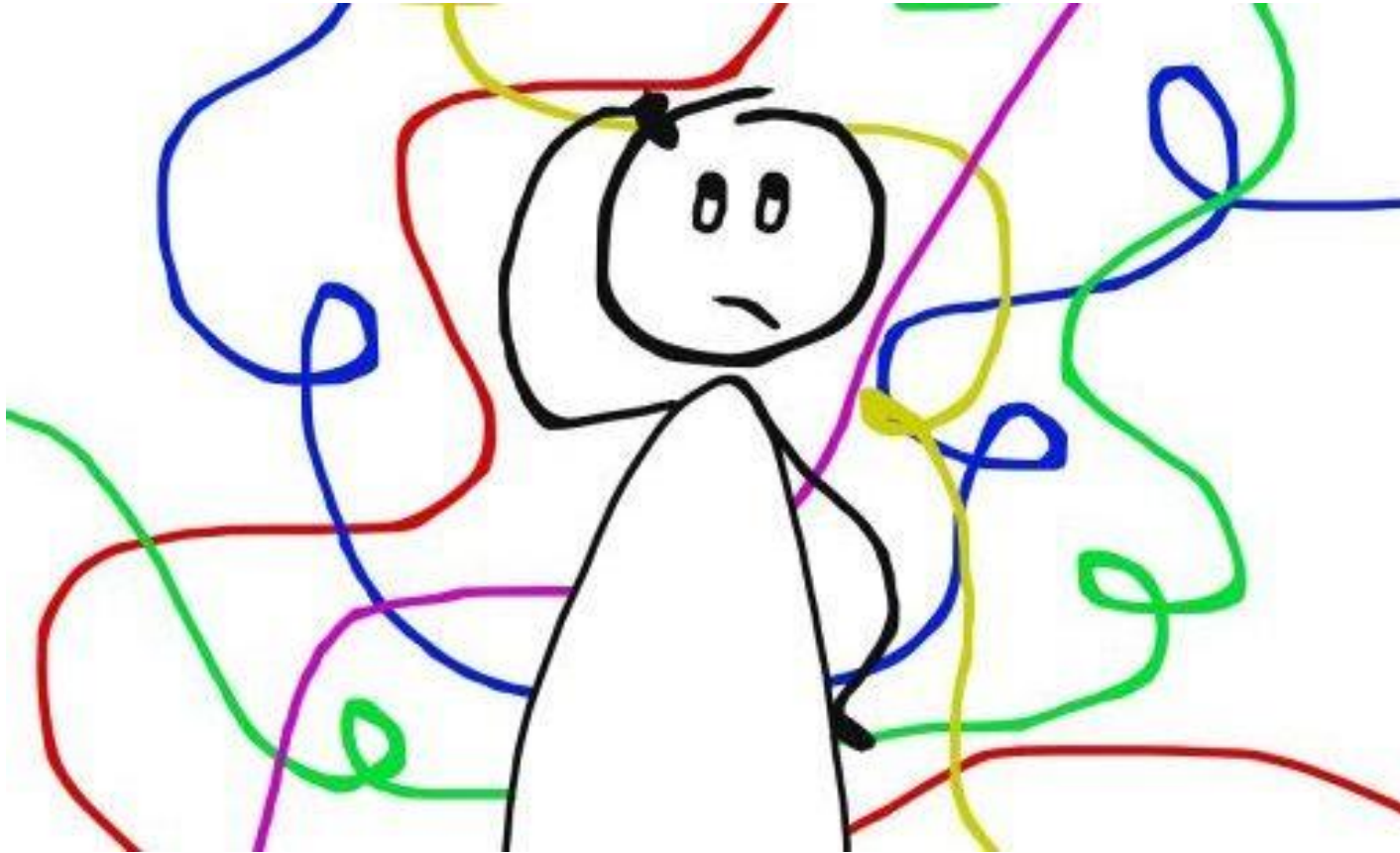
GLP-1 agonisten:

Dulaglutide (Trulicity®)
Exenatide (Byetta®)
Liraglutide (Victoza®)
Lixisenatide (lyxumia®)
Semaglutide (Ozempic/Rybelsus®)

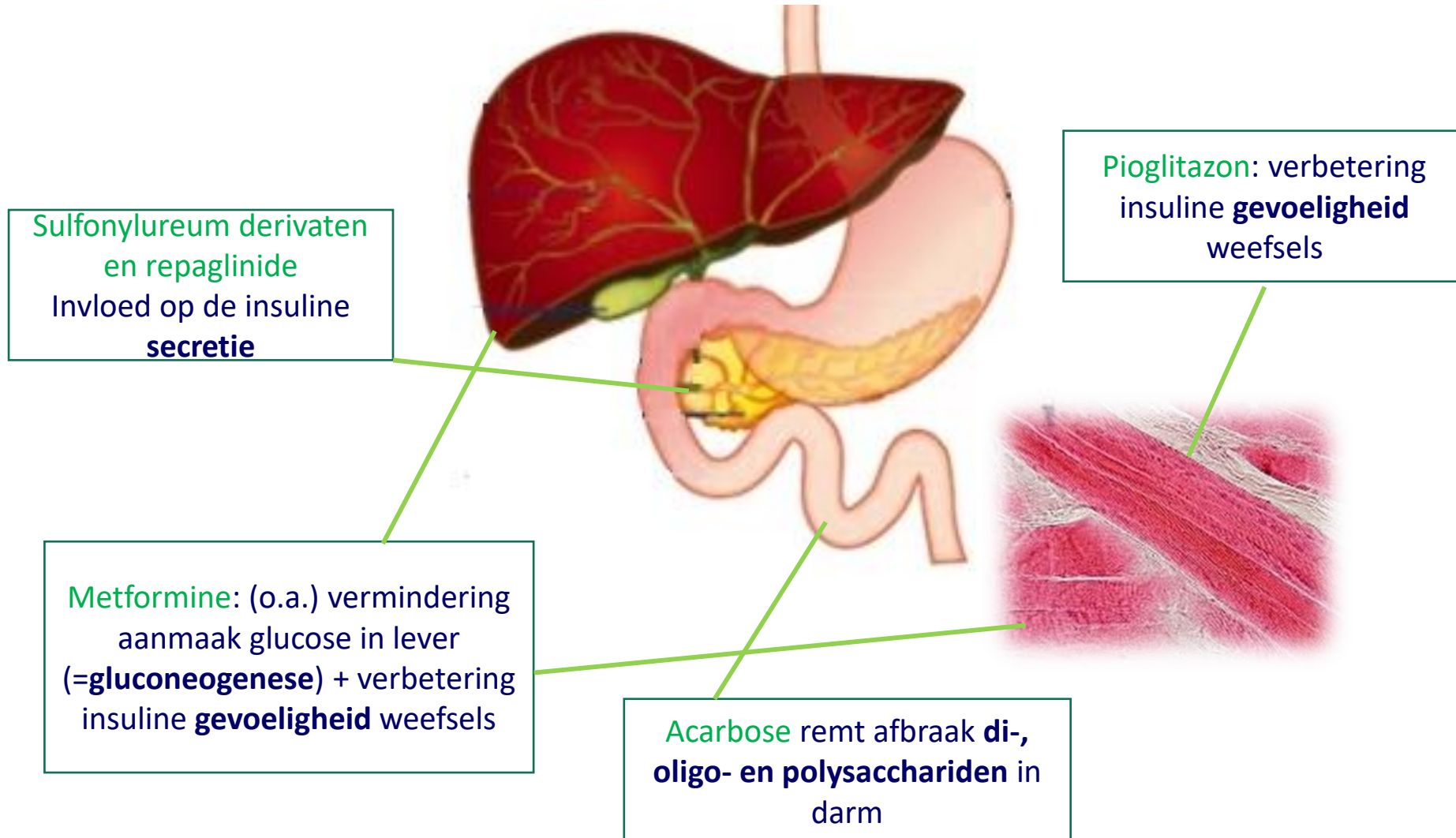
SGLT-2 remmers :

Canagliflozine (Invokana®)
Dapagliflozine (Forxiga®)
Empagliflozine (Jardiance®)
Ertugliflozine (Steglatro®)

En hoe werken ze allemaal?

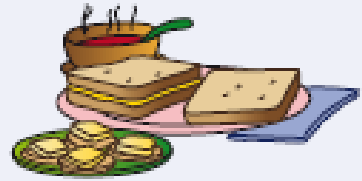


Werking orale middelen

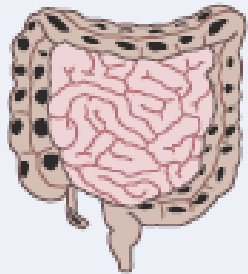


Incretines - darmhormonen → glucoseregulatie via de pancreas

inname van voeding



darmen

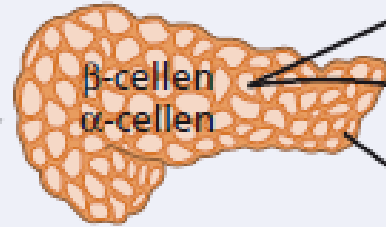


Bij obesitas/DM2:
verminderde GLP-1
afgifte

afgifte van
darmhormonen
'incretines'

actief
GLP1 en GIP

pancreas



β-cellen
α-cellen

glucoseafhankelijk
↑ insuline
vanuit β-cellen
(GLP1 en GIP)

↑ glucose-
opname en
opslag in
spieren en
vetweefsel



normoglykemie

↓ glucagon
vanuit α-cellen (GLP1)
glucose-afhankelijk

glucose-
afgifte
aan
bloedbaan
door lever

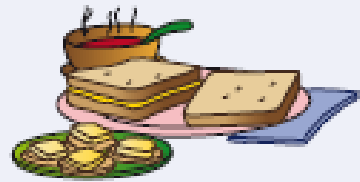


GLP1: L-cellen (ileum/colon)
GIP: K-cellen (duodenum)

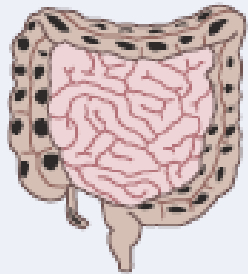
Afbraak binnen
enkele minuten
door enzym DPP4

Incretines - darmhormonen → glucoseregulatie via de pancreas

inname van voeding



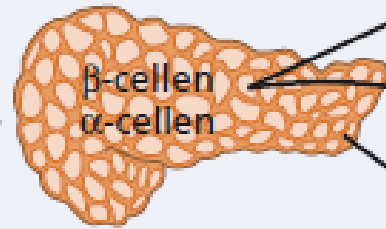
darmen



afgifte van darmhormonen 'incretines'

actief
GLP1 en GIP

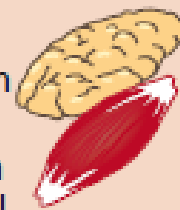
pancreas



β -cellen
 α -cellen

glucoseafhankelijk
↑ insuline
vanuit β -cellen
(GLP1 en GIP)

↑ glucose-opname en opslag in spieren en vetweefsel



normoglykemie

↓ glucagon
vanuit α -cellen (GLP1)
glucose-afhankelijk

↓ glucose-afgifte aan bloedbaan door lever



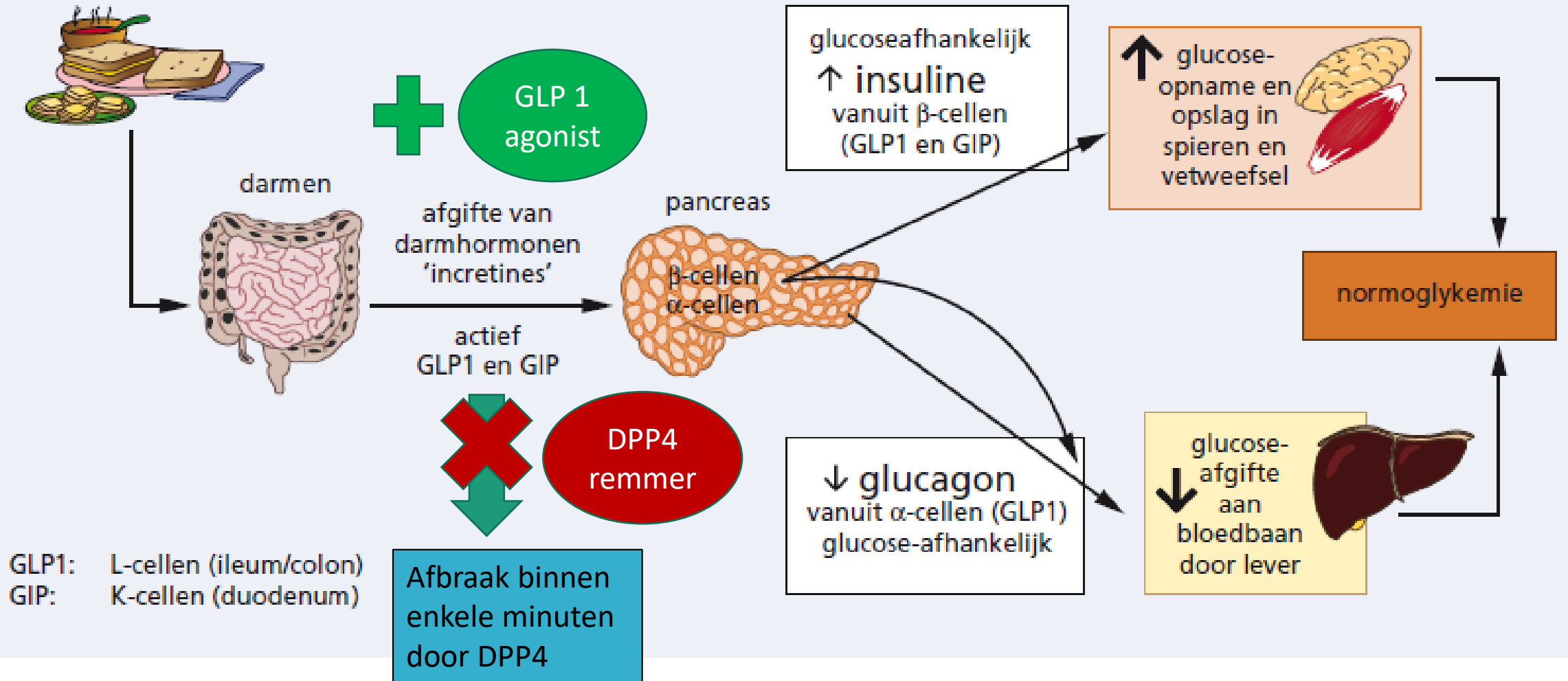
DPP4 remmer

Afbraak binnen enkele minuten door DPP4

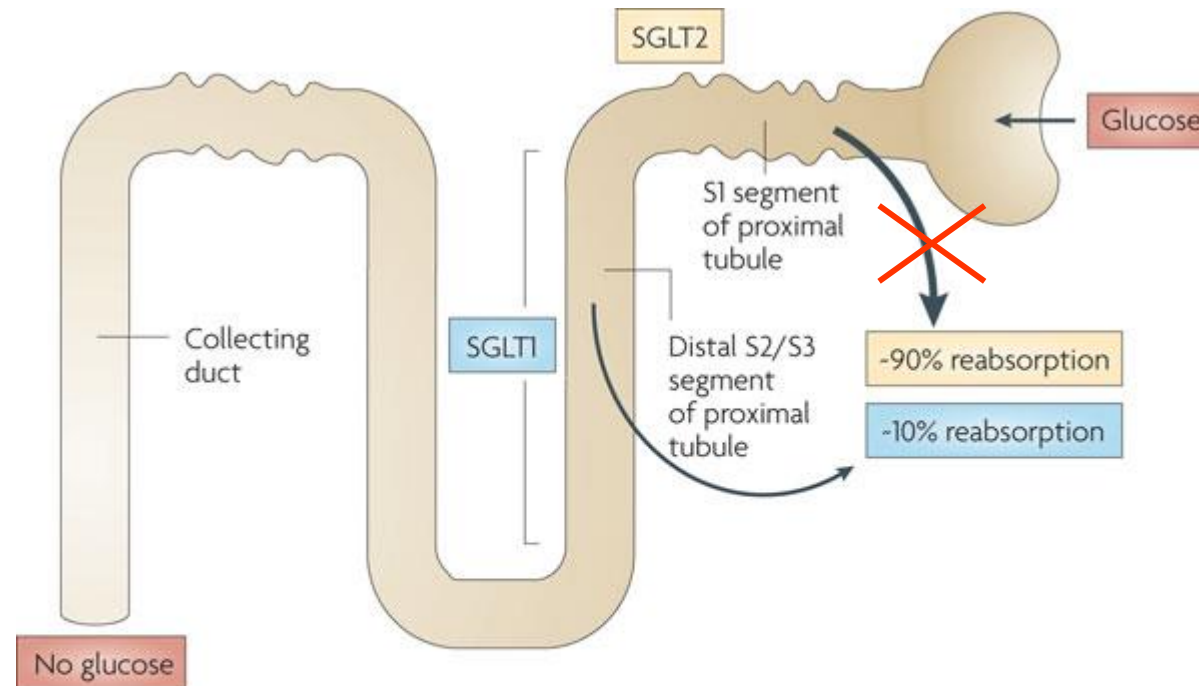
GLP1: L-cellen (ileum/colon)
GIP: K-cellen (duodenum)

Incretines - darmhormonen → glucoseregulatie via de pancreas

inname van voeding



BG ↓ working SGLT-2 remmers



Sodium-**GL**ucose co**T**ransporter

Nature Reviews | **Drug Discovery**

Resumé behandelopties DM2

1. insuline resistentie (= oorzaak) verminderen

2. (endogene) insuline secretie bevorderen

3. voorkomen stijging bloedglucose

of bevorderen secretie glucose



Resumé behandelopties DM2

1. insuline resistentie (= oorzaak) verminderen
 - **Beweging/spiermassa ↑, afvallen, stress↓, goed slapen, niet roken,**
 - **metformine, (pioglitazon), 'GLP-1 receptor agonist', 'SGLT-2 remmers'**
2. (endogene) insuline secretie bevorderen
3. voorkomen stijging bloedglucose
of bevorderen secretie glucose



Resumé behandelopties DM2

1. insuline resistentie (= oorzaak) verminderen
 - **Beweging/spiermassa ↑, afvallen, stress↓, goed slapen, niet roken,**
 - *metformine, (pioglitazon), 'GLP-1 receptor agonist', 'SGLT-2 remmers'*
2. (endogene) insuline secretie bevorderen
 - **Afvallen,** Sulfonylureum derivaten, repaglinide, DPP₄-remmers, GLP-1 receptor agonisten
 - + *uiteindelijk exogeen insuline toedienen*
3. voorkomen stijging bloedglucose
of bevorderen secretie glucose



Resumé behandelopties DM2

1. insuline resistentie (= oorzaak) verminderen
 - **Beweging/spiermassa ↑, afvallen, stress↓, goed slapen, niet roken,**
 - metformine, (pioglitazon), 'GLP-1 receptor agonist', 'SGLT-2 remmers'
2. (endogene) insuline secretie bevorderen
 - **Afvallen,** Sulfonylureum derivaten, repaglinide, DPP₄-remmers, GLP-1 receptor agonisten
 - + *uiteindelijk exogeen insuline toedienen*
3. voorkomen stijging bloedglucose
 - **Voeding, beweging/spiermassa,** metformine, acarbose
 - of bevorderen secretie glucose -> SGLT-2 remmers



Zijn hier nog vragen over?



VRAAG

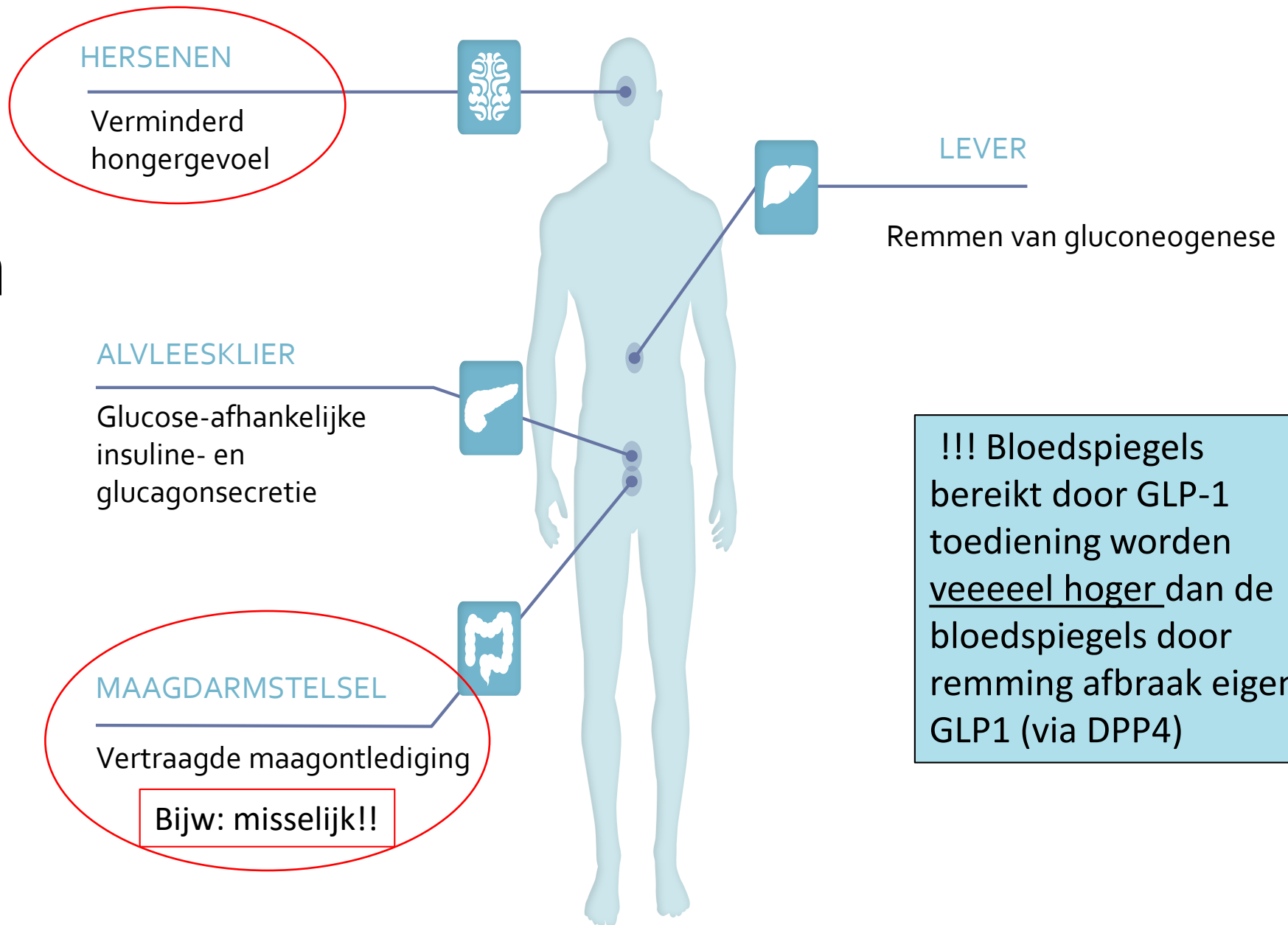


Waarom val je bij gebruik GLP-1 agonist wel af en niet bij DPP4 remmer? (2 antw goed)

- a. DPP-4 geeft toename eetlust
- b. DPP-4 geeft minder afgifte insuline
- c. GLP-1 vertraagt maaglediging
- d. GLP-1 geeft afname eetlust

CHAT!

GLP-1 effecten



Indeling presentatie

PROGRAMMA 10.40-11.30

- 1. opfrissen klassen & werkingsmechanisme BS ↓ gnm
- 2. **selectieve insuline resistentie en hyperinsulinemie**
- 3. nieuwe plaats GLP-1 en SGLT-2 in NHG standaard
- 4. Aandachtspunten voor dietisten
- 4. take home messages
- 5. vragen

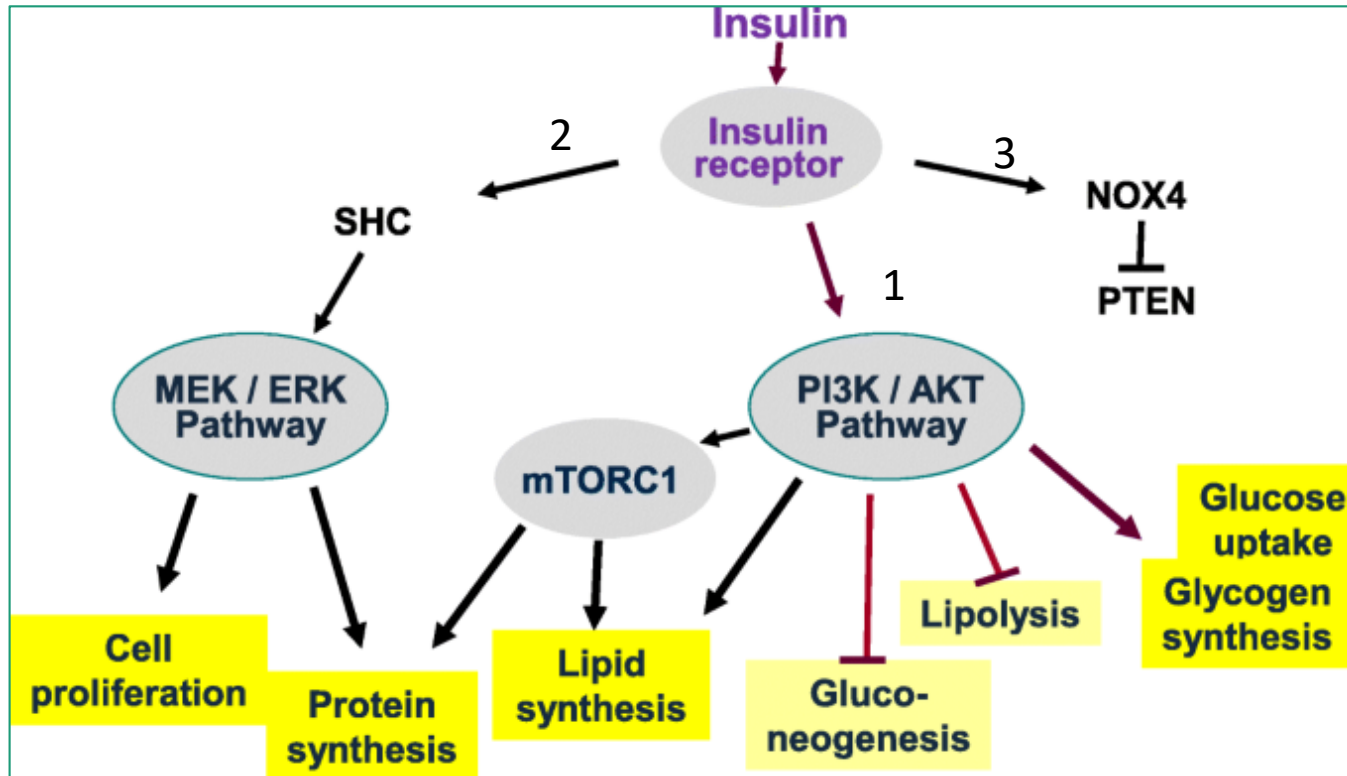
Let op, tussendoor vragen:
via hand opsteken beantwoorden!



Even opfrissen:
Wat is de invloed van insuline?



Metabole signaalwerking insuline: via 3 routes



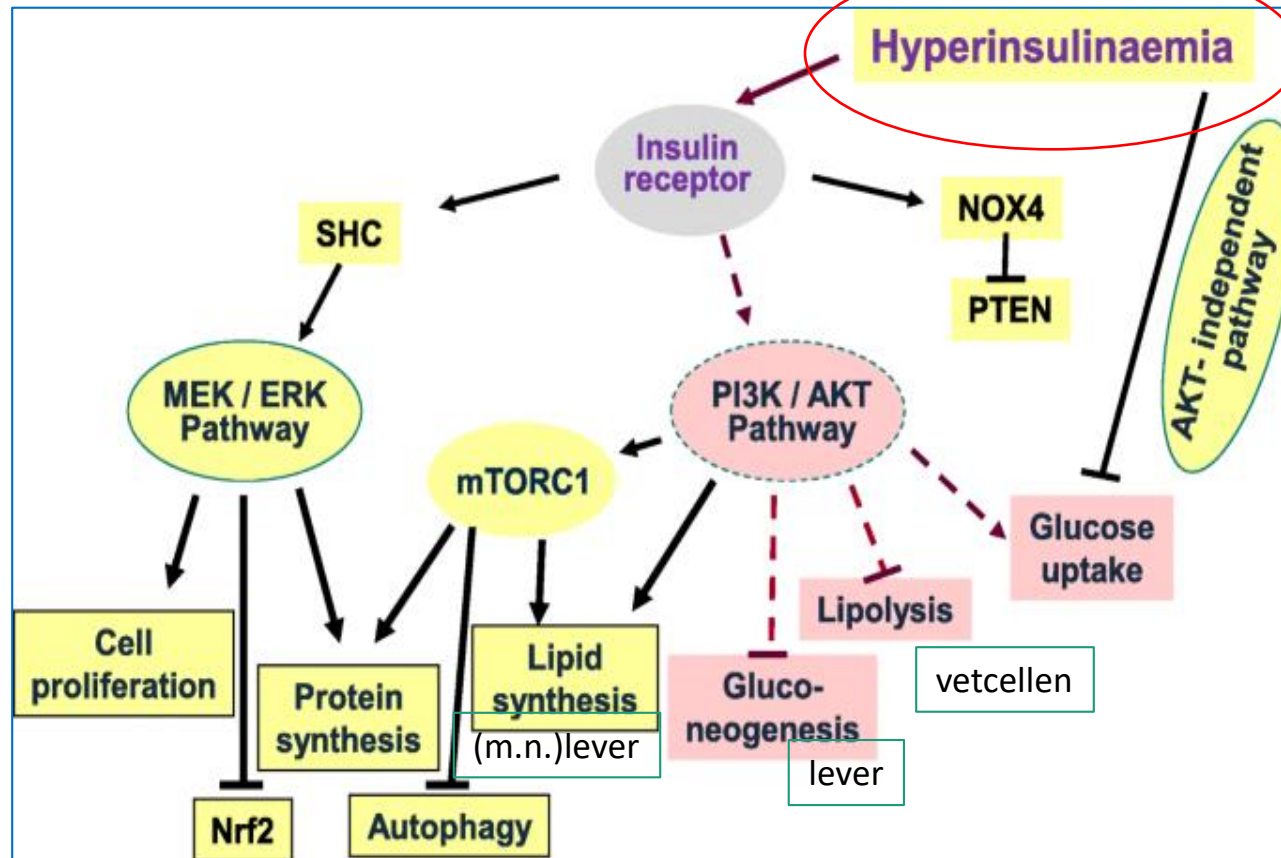
Signaal routes insuline:

1: **stimulatie glucose opname**, glycogenese en lipogenese + remming lipolyse & gluconeogenese

2: stimulatie cel proliferatie en eiwit synthese (ook route 1)

3: via remming PTEN -> remming route 1 !

Insuline resistentie blijkt selectief te zijn: SEIRR!



Signaal routes & IR:

Route 1 wordt gedeeltelijk verstoord bij IR => verminderde glucose opname in spieren en vetweefsel (o.a. via GLUT-4), verminderde remming gluconeogenese & lipolyse.

Behouden blijven (o.a.):

stimulatie lipogenese,
proteïnsynthese en
celproliferatie

**Hyperinsulinemie
stimuleert bep routes
extra.....**

Even opfrissen: Wat is de invloed van insuline?

Hoge(re) insuline spiegels (endogeen of exogeen) icm IR resulteert in ...



Bloedglucose verlagende middelen en invloed op gewicht

Sulfonylureum
derivaten ↑

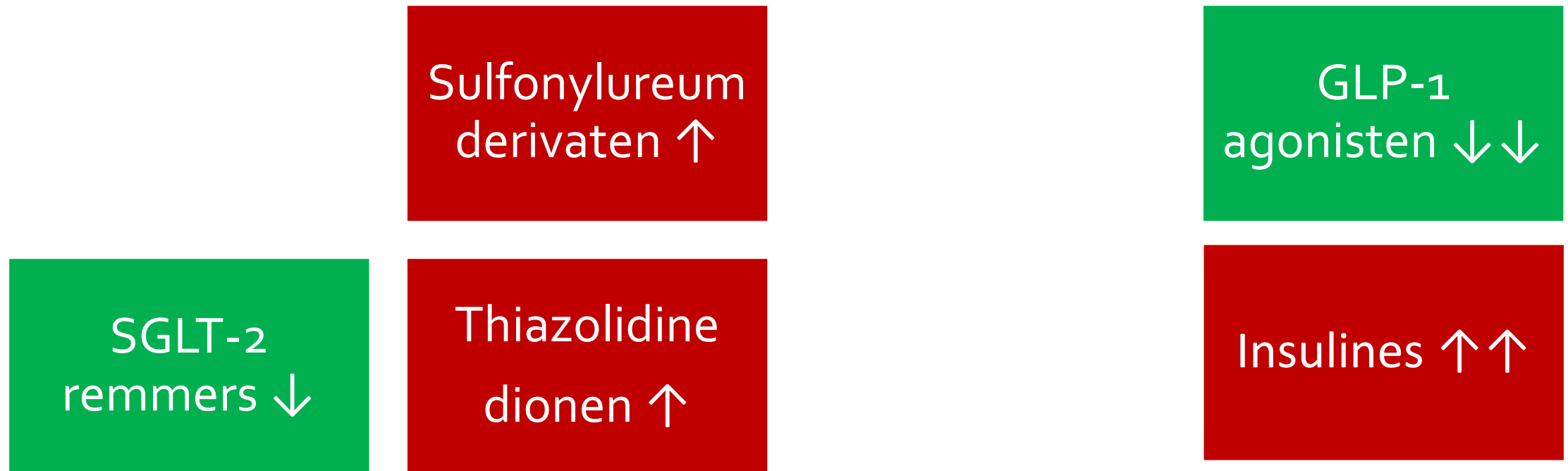
Thiazolidine
dionen ↑

Insulines ↑↑

gewichtsverhogend

Let op het werkings
Mechanisme!!

Bloedglucose verlagende middelen en invloed op gewicht



gewichtsverhogend

Afname gewicht

Let op het werkings
Mechanisme!!

Bloedglucose verlagende middelen en invloed op gewicht

Metformine

Sulfonylureum
derivaten ↑

DPP₄ remmers

GLP-1
agonisten ↓↓

SGLT-2
remmers ↓

Thiazolidine
dionen ↑

Acarbose

Insulines ↑↑

Gewichts'neutraal'

gewichtsverhogend

Afname gewicht

Let op het werkings
Mechanisme!!

Zijn hier nog vragen over?



Indeling presentatie

PROGRAMMA 10.40-11.30

- 1. opfrissen klassen & werkingsmechanisme BS ↓ gnm
- 2. selectieve insuline resistentie en hyperinsulinemie
- 3. **nieuwe plaats GLP-1 en SGLT-2 in NHG standaard**
- 4. **Aandachtspunten voor diëtisten**
- 5. nieuwe rol apotheek
- 6. take home messages + vragen



November 2021: Addendum stappenplan NHG standaard diabetes

Selecte patiëntgroep: eerder doorgemaakt HVZ, chronische nierschade met matig tot sterk verhoogd CV risico, hartfalen (HFrEF ejectionfractie LV < 40%) ->

- Stap 1 Start* met een SGLT2-remmer (indien CI: start GLP1- receptoragonist **)
- Stap 2 Voeg metformine toe
- Stap 3 Overweeg toevoeging van een GLP1- receptoragonist*

*Of voeg toe
Aan bestaande
BS↓ medicatie

* BMI voorwaarde (>30 kg/m²) of HbA1c daling (>15 mmol/mol) geldt niet voor deze spec. groep

Waarom deze wijziging in de NHG?

Toevoeging van SGLT-2-remmer e/o GLP-1 agonist aan andere glucose verlagende therapie bij DM2 én eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade leidt tot:

een afname in MACE (major adverse cardiovascular events):

- **totale sterfte, eindstadium nierfalen, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte en hartfalen.**

SGLT-2 & GLP-1: Number needed tot treat

DM2 +
HVZ & CNS

Uitkomsten (5 jaar)	DM2+ + eerder aangetoonde hart- en vaatziekten en chronische nierschade				
	Gebruikelijke zorg (per 1000) [§]	Gebruikelijke zorg & SGLT2-remmer	NNT	Gebruikelijke zorg & GLP1-receptoragonist	NNT
Totale sterfte	265	40 minder - 15%	25	24 minder - 9%	42
Eindstadium nierfalen	148	38 minder - 26%	26	29 minder - 20%	34
Niet-fataal hartinfarct	190	21 minder - 11%	48	13 minder - 7%	77
Niet-fatale beroerte	190	2 meer	-*	25 minder - 13%	40
Hartfalen	235	58 minder - 25%	17	11 minder	-*
Samengestelde uitkomst[#]	1028	155 minder - 15%	6	102 minder - 10%	10



SGLT-2 & GLP-1: risico's & bijwerkingen

DM2 +
HVZ & CNS

Uitkomsten (5 jaar)	DM2+ + eerder aangetoonde hart- en vaatziekten en chronische nierschade				
	Gebruikelijke zorg (per 1000) [§]	Gebruikelijke zorg & SGLT2-remmer	NNT	Gebruikelijke zorg & GLP1-receptoragonist	NNT
Totale sterfte	265	40 minder - 15%	25	24 minder - 9%	42
Eindstadium nierfalen	148	38 minder - 26%	26	29 minder - 20%	34
Niet-fataal hartinfarct	190	21 minder - 11%	48	13 minder - 7%	77
Niet-fatale beroerte	190	2 meer	-*	25 minder - 13%	40
Hartfalen	235	58 minder - 25%	17	11 minder	-*
Samengestelde uitkomst[#]	1028	155 minder - 15%	6	102 minder - 10%	10
Gastro-intestinale klachten	44	Onbekend	-	58 meer + 132%	17
Genitale infecties	73	143 meer + 196%	7	21 minder - 29%	48
Ketoacidose	2	0 meer	-*	1 minder	-*
Amputatie	94	13 meer	-*	63 minder	-*



Bijwerkingen:
Number needed
To Harm (NNH's)

Wat betekent dit voor de praktijk dietiste?

Wat betekent dit voor de praktijk dietiste?

Verwachting is een forse toename in gebruikers SGLT-2-remmers en GLP-1-agonisten

- Dieet adviezen afstemmen op gebruik specifiek middel ->

Wat betekent dit voor de praktijk dietiste?

Verwachting is een forse toename in gebruikers SGLT-2-remmers en GLP-1-agonisten

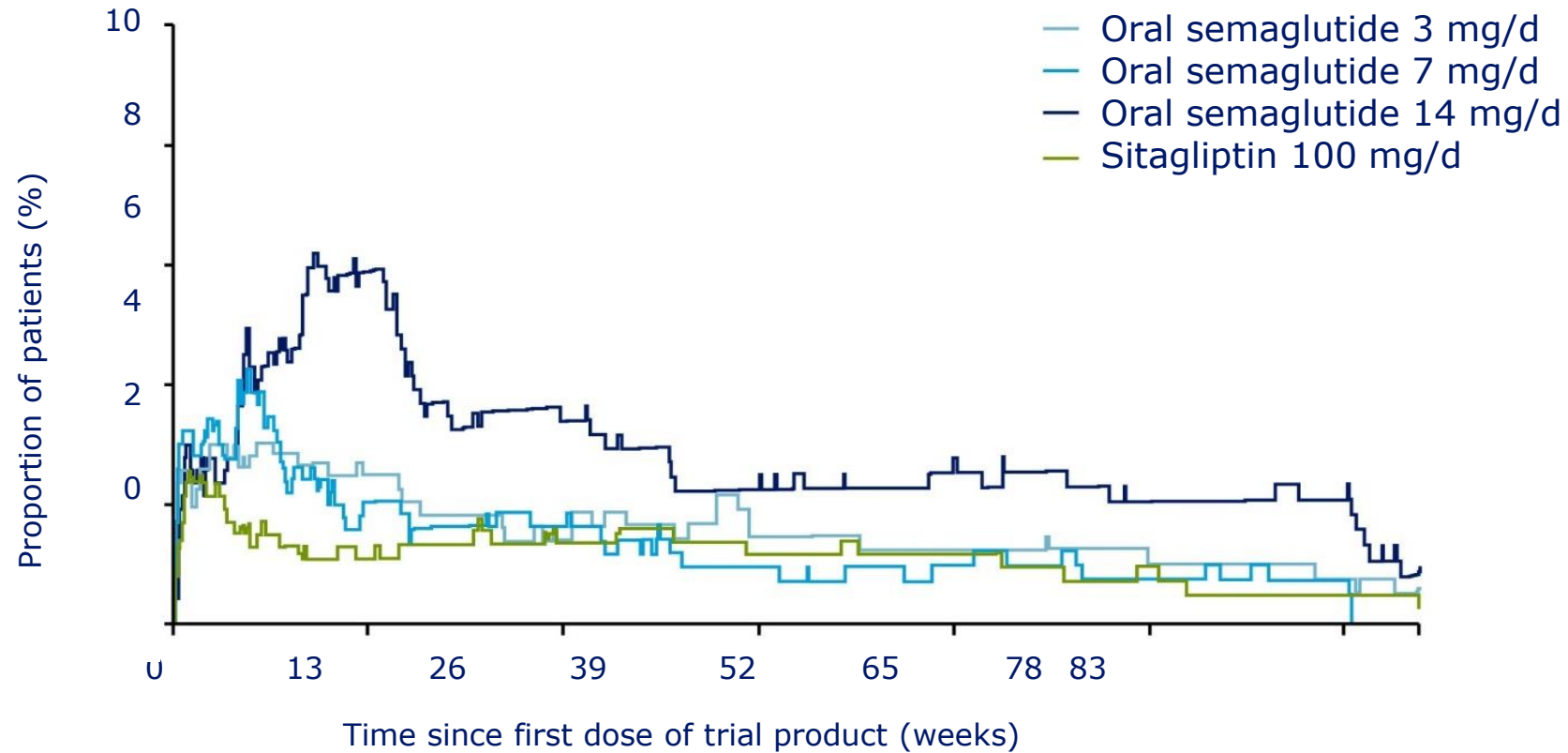
- Dieet adviezen afstemmen op gebruik specifiek middel ->
 - Bij alcoholisme, ondervoeding/voedselintake fors verminderd, intermitterend vasten of koolhydraatbeperking < 70gr/dag:
 - Advies NHG= **SGLT-2** NIET gebruiken/staken
 - Waarom? Risico ketoacidose verhoogd

Wat betekent dit voor de praktijk dietiste?

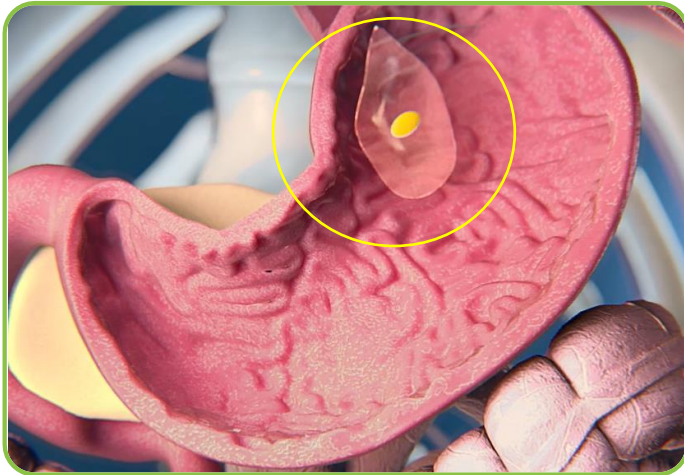
Verwachting is een forse toename in gebruikers SGLT-2-remmers en GLP-1-agonisten

- Dieet adviezen afstemmen op gebruik specifiek middel ->
 - Bij alcoholisme, ondervoeding/voedselintake fors verminderd, intermitterend vasten of koolhydraatbeperking < 70gr/dag:
 - Advies NHG= **SGLT-2** NIET gebruiken/staken
 - Waarom? Risico ketoacidose verhoogd
 - Ivm GI-bijwerkingen: bij start, dosisophoging **GLP-1->**
 - kleine porties, niet te vet (verergert misselijkheid)
 - Niet de hele dag eten (3 hoofdmaaltijden)
 - Koolhydraten beperken
 - Vol=vol: leren luisteren naar lichaam en verzadiging aanvoelen, niet blijven eten.
 - (eigen zorggroep: start GLp-1 is ook indicatie voor verwijzing naar dietist)

Misselijkheid over de tijd: GLP-1 vs DPP-4 remmer

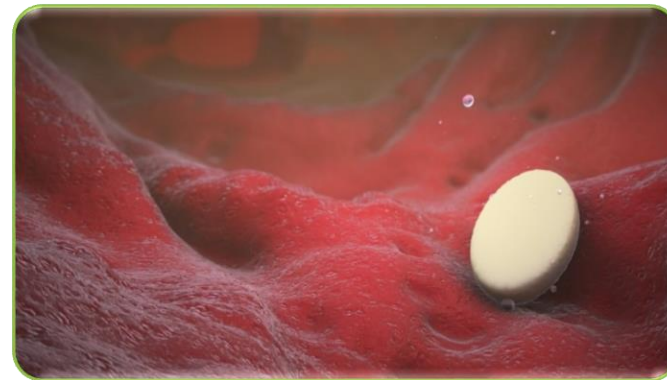


Semaglutide (Rybelsus®) in tabletvorm: hoe werkt het?



Voor absorptie van semaglutide is co-formulering met SNAC noodzakelijk

SNAC veroorzaakt een lokale verhoging van de PH, wat leidt tot een hogere oplosbaarheid van de semaglutide + bescherming tegen proteolytische degradatie.



*SNAC, Sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylate.
Buckley ST, et al. Sci Transl Med. 2018;10.*

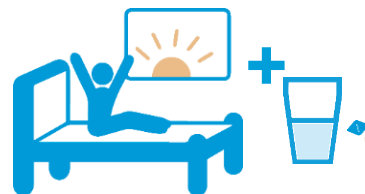
Let op:
Informatie afkomstig
van fabrikant !

Let op:
Informatie
afkomstig van
fabrikant !

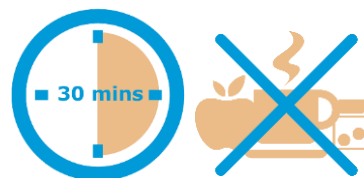
Semaglutide tabletten

Doseringinstructies

1 Neem tablet 's
morgens in op
nuchtere maag met
een half glas water
(ca 120 ml !!)



2 **Wacht ten minste 30
minuten** voordat u
gaat eten, drinken of
andere orale
medicatie innemen !



3 Neem uw eerste
maaltijd en drinken
van de dag en
neem de andere
medicatie in.



Farm kompas. Dosering oraal:

beginndosis 3 mg 1x/dag; na 1 maand moet de dosering worden verhoogd naar 7 mg 1x/dag. Na ten minste 1 maand met een dosering van 7 mg 1x/dag, de dosering zo nodig verder verhogen naar max. 14 mg 1x/dag.

Samengevat

Wees als dietiste bedacht op:

- Factoren die mogelijk risico op keto acidose vergroten bij gebruik SGLT-2 remmers
- Gastro intestinale bijwerkingen bij gebruik GLP-1 agonisten
- Overleg met apotheker (of POH/DVK/arts) bij vermoedens van bijwerkingen
- Overleg met apotheker bij gebruik comedicaatie die wellicht belemmerend kan zijn bij afvallen ! (-> bruggetje..)

Zijn hier nog vragen over?



Indeling presentatie

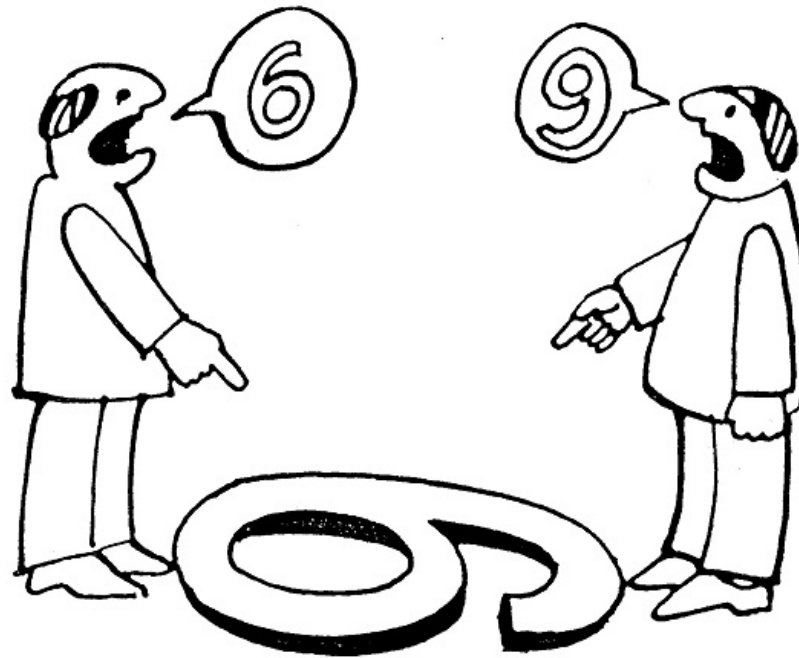
PROGRAMMA 10.40-11.30

- 1. opfrissen klassen & werkingsmechanisme BS ↓ gnm
- 2. selectieve insuline resistentie en hyperinsulinemie
- 3. nieuwe plaats GLP-1 en SGLT-2 in NHG standaard
- 4. Aandachtspunten voor diëtisten
- 5. **nieuwe rol apotheek**
- 6. take home messages + vragen



Is er een rol voor de apotheek bij leefstijl?

- *'De apotheek: daar ga je toch heen voor je medicijnen?'*
- kwestie van perspectief





“

**Leefstijl is
het beste medicijn**

LEEFSTIJLCOACH

Ron Bekker

Is er een rol voor de apotheek bij leefstijl?

Nieuwe associatie nodig: apotheek als **gezondheidsloket/-huis**

USP: laagdrempelig, in de wijk, betrouwbaar.



Is er een rol voor de apotheek bij leefstijl?

Nieuwe associatie nodig: apotheek als **gezondheidsloket/-huis**

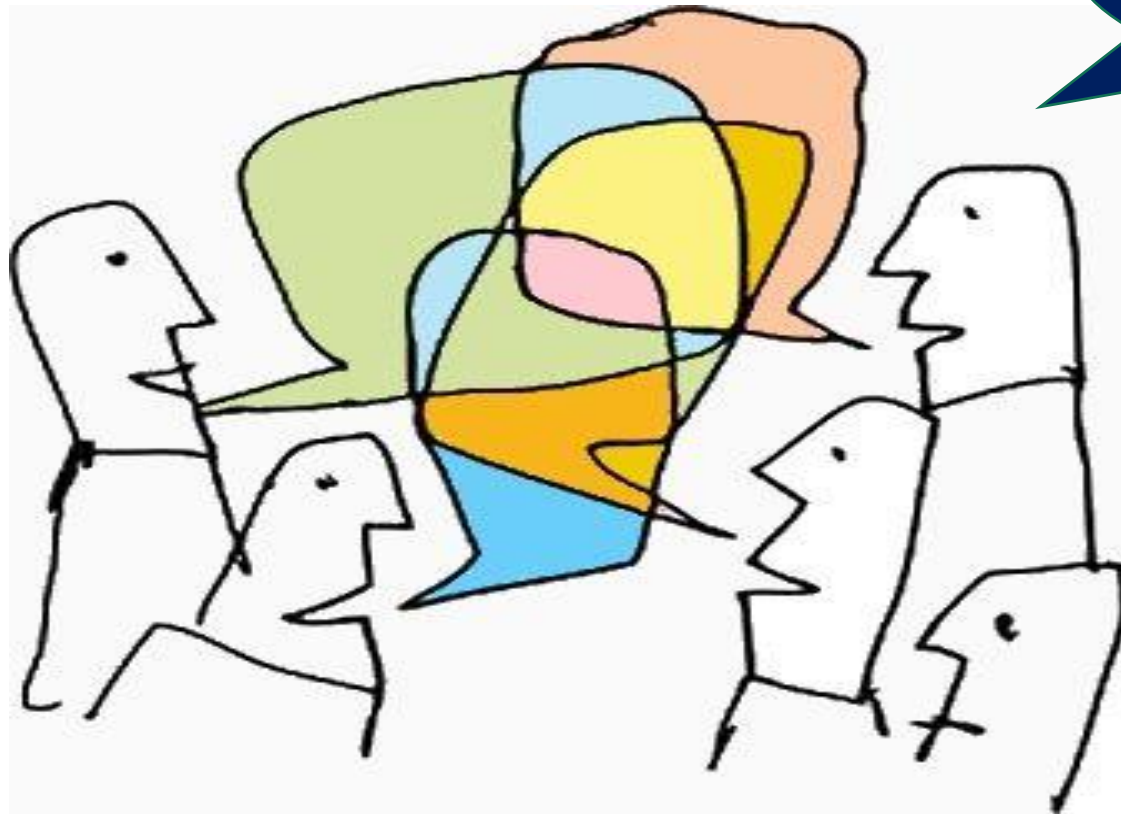
USP: laagdrempelig, in de wijk, betrouwbaar.

- Gezondheids checks (-> vgl met preventieve checks tandarts)
 - Vragenlijsten icm metingen (meten=weten)
- Evt doorverwijzingen in de wijk/regio (zorgverleners, aanbod)
- Medicatie beoordeling 'leefstijl belemmerende' gnm (protocol Leapo's)
 - Combineren met intake bij dietist? Of intake GLI?
- Begeleiding bij afbouwen van medicatie
- hulpmiddelen (& begeleiding) die ondersteunen bij leefstijlverandering
 - Scannen/kennen= plannen



(nabije) toekomst?

De apotheek? Daar
ga ik heen voor
mijn gezondheid!





**BEDANKT
VOOR
JE
AANDACHT.**

ZIJN ER NOG VRAGEN?

KeepCalmAndPosters.com