

- Ernstig overgewicht/obesitas - een introductie
- Oorzaken ontstaan ernstig overgewicht
- Ernstig overgewicht als poortziekte
- Waarom is afvallen zo uitdagend?
- Het behandelen van ernstig overgewicht en obesitas: Nieuwe richtlijn behandeling overgewicht en obesitas (PON)
- Interventies voor gewichtsverlies
 - Gecombineerde leefstijlinterventie
 - Farmacotherapie geregistreerd voor de behandeling van overgewicht en obesitas
 - **Metabole chirurgie**
- Tirzepatide (GLP-1/GIP ra) in de behandeling van overgewicht en obesitas
- Een kijkje in de (nabije) toekomst

Behandelstap op basis van GGR – Metabole chirurgie

Richtlijn overgewicht en obesitas 2023

¹ BMI KG/M ²	GEEN VERGROTE BUIKOMVANG ¹ OF COMORBIDITEIT ²	BUIKOMVANG ¹ Man ≥102 cm vrouw ≥88 cm	COMORBIDITEIT ²
≥ 25 BMI < 30 Overgewicht	Adviezen gezonde leefstijl ³	Basis GLI ⁴	Basis GLI (met aanvullende zorg) ⁴
		Bij BMI ≥ 27 kg/m ² : overweeg gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na één jaar behandeling met de geïndiceerde GLI naar oordeel van de zorgprofessional(s) ⁴	
≥ 30 BMI < 35 Obesitas klasse I	Adviezen gezonde leefstijl ³	Basis GLI ⁴	Basis GLI (met aanvullende zorg) ⁴
		Overweeg gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na één jaar behandeling met de geïndiceerde GLI naar oordeel van de zorgprofessional(s) ⁴	
		Bij DM2: indien GLI en maximale inzet gewichtsreducerende medicatie onvoldoende effect hebben, overweeg metabole chirurgie	
≥ 35 BMI < 40 Obesitas klasse II	Basis GLI	Gespecialiseerde GLI ^{4,5} (evt. basis GLI met/zonder aanvullende zorg)	Gespecialiseerde GLI ^{4,5} (evt. basis GLI met aanvullende zorg)
		Overweeg toevoegen van gewichtsreducerende medicatie na één jaar behandeling met de geïndiceerde GLI of vroeger in de behandeling naar oordeel van de zorgprofessional(s) ^{4,5}	
		Patiënt met een Aziatische of Hindoestaanse achtergrond: Overweeg metabole chirurgie	
		Overweeg metabole chirurgie	
BMI ≥ 40 Obesitas klasse III	Gespecialiseerde GLI ^{4,5}		
	Overweeg toevoegen van gewichtsreducerende medicatie vroeg in de behandeling met de geïndiceerde GLI naar oordeel van de zorgprofessional(s) ^{4,5}		
	Overweeg samen met de patiënt en een multidisciplinair behandelteam de mogelijkheid van metabole chirurgie		

Mate van Gewichtsgerelateerd gezondheidsrisico (GGR)

Licht verhoogd
 Matig verhoogd
 Sterk verhoogd
 Extreem verhoogd

Criteria metabole chirurgie

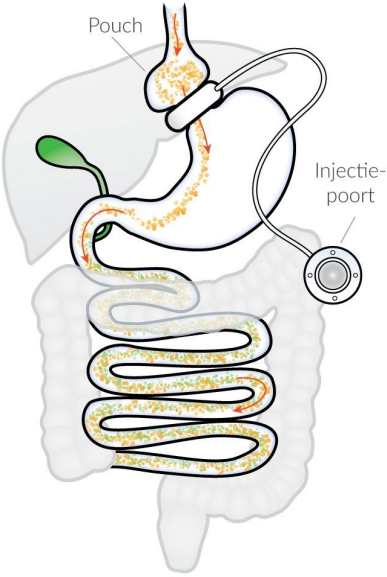
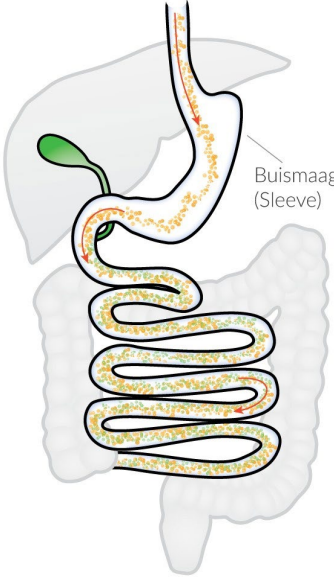
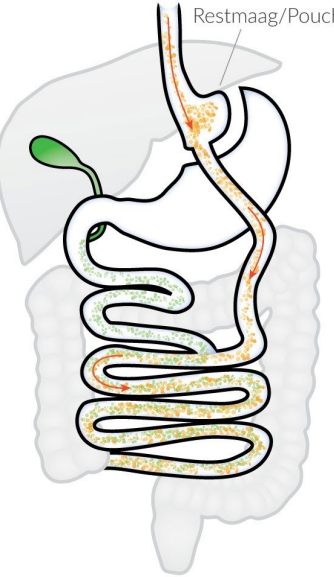
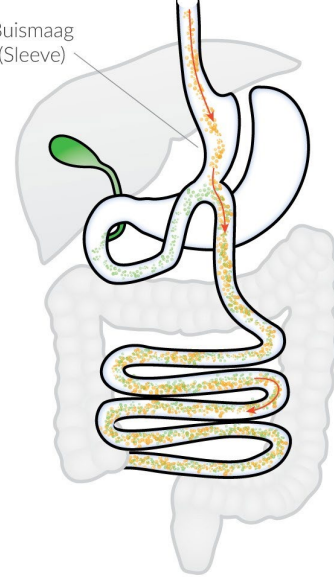
Aangehouden worden over het algemeen de onderstaande **criteria** voor metabole chirurgie:

- BMI ≥ 40 kg/m²
- BMI >35 kg/m² in combinatie met ≥ 1 gewichtsgerelateerde comorbiditeit
- BMI 30-35 kg/m² met DM2 bij wie GLI en maximale medicamenteuze behandeling door internist onvoldoende effect hebben gehad op glucoseregulatie

Verricht **geen** metabole chirurgie bij:

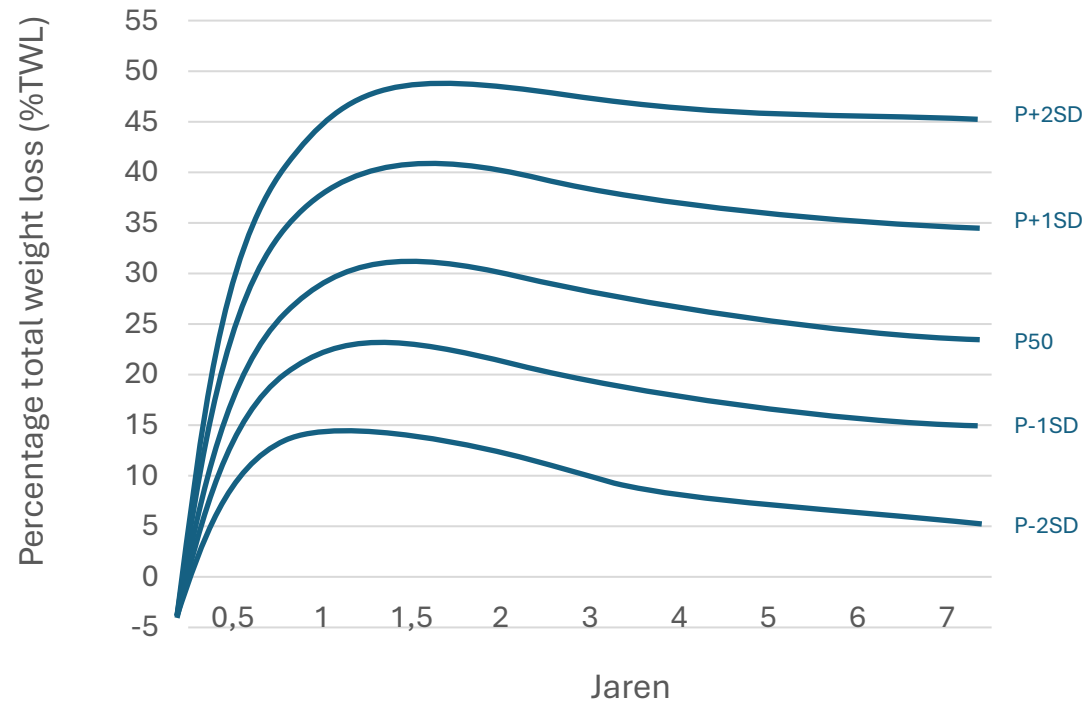
- Onvoldoende kennis over gezonde voeding, beweging en slaap
- Onvoldoende bereidheid tot gedragsverandering en een persisterende ongezonde leefstijl
- Eetstoornissen
- Bij vermoeden van een endocriene stoornis, genetische of syndromale oorzaak
- Verdenking op psychopathologie die naar beoordeling van het behandelteam de behandelresultaten in belangrijke mate kan verstoren

Metabole chirurgie – diverse technieken

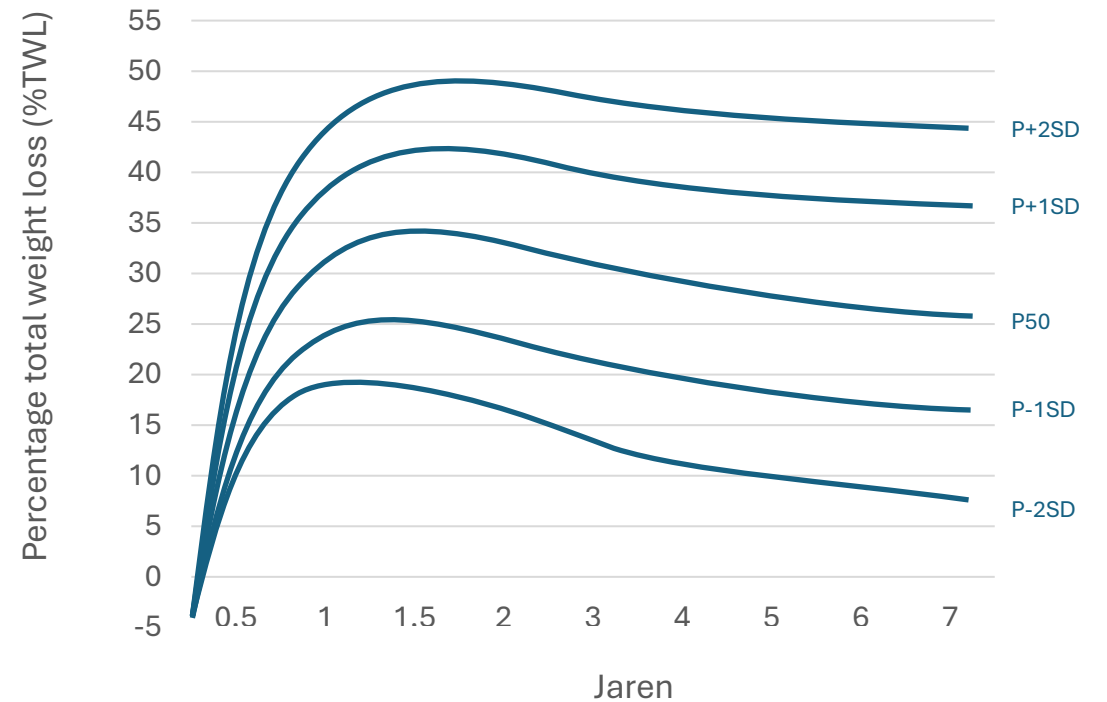
	Maagband	Sleeve gastrectomy	Roux-en-Y gastric bypass	One anastomosis gastric bypass ('mini')
Anatomie	 <p>Pouch Injectie-poort</p>	 <p>Buismaag (Sleeve)</p>	 <p>Restmaag/Pouch</p>	 <p>Buismaag (Sleeve)</p>
Type procedure	Restrictief	Restrictief	Restrictief/malabsorptief	Restrictief/malabsorptief
Hormonaal effect	Ghreline: ↑ PYY: = GLP-1: =	Ghreline: ↓ PYY: ↑ GLP-1: ↑	Ghreline: ↑ of = PYY: ↑↑ GLP-1: ↑↑	Ghreline: ↑ of = PYY: ? GLP-1: ↑↑
Gewichtseffect	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓

Bariatrische chirurgie – *The Dutch bariatric weight loss chart*

Sleeve Gastrectomy (n=3877)



RYGB (n=5516)



- P, percentiel; SD, standard deviatie.
p97.7 (p + 2SD), p84.1 (p + 1SD), p50 (mediaan), p15.9 (p - 1SD) en p2.3 (p - 2SD).
p - 1SD geeft cut-off weer voor voldoende gewichtsverlies.

- Van de Laar AW et al. Surg Obes Relat Dis. 2019;15(2):200-210.

Gewicht na metabole chirurgie

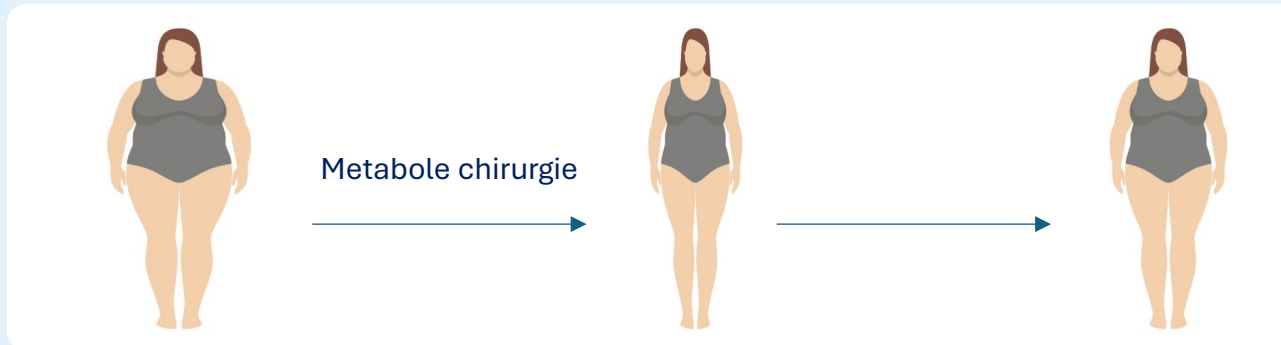
Suboptimaal gewichtsverlies

<20% gewichtsverlies**
na 1 jaar²⁻³



Patiënten (%):
~ 6% (1^{ste} jaar) - 20% (4^{de} jaar)²

Weight regain*



20-25%
van de patiënten¹
(substantiële gewichtstoename)

*verschillende definities van toepassing; **total weight loss

1. Ansari WE et al. Obesity Surgery 2021;31:1755-1766; 2. DATO Jaarrapportage 2019 (DATO-DICA); 3. Corcelles R et al. Obesity Surgery 2016;26:1794-1898

Punten van aandacht na bariatrie

Levenslange supplement gebruik na metabole chirurgie

Vit A
Vit B12
Vit D
Vit E
Vit K



Calcium

IJzer

Magnesium

Zink

Koper

Selenium

Kalium

Afhankelijk van:

- Metabole techniek
- Overige factoren

Dumping

Verskil tussen vroege en late dumping



Na 6 maanden is late dumping beschreven bij 70% van de RYGB en bij 40% van de gastric sleeve operaties

Symptomen variëren: zweten, hartkloppingen, hypotensie, moeheid, trillen, wazig zien

Reflux

Terugvloeien van maagzuur



Oorzaak:

Hoge druk de verkleinde maaga. Maagzuur en maagsappen kunnen hierdoor gemakkelijk weer omhoog komen tot in de slokdarm.

Klachten:

continu en/of acuut branderig gevoel o.a. bij plat liggen en bukken.

Behandeling:

(continueren) protonpompremmer, voedingsadviezen

- Ernstig overgewicht/obesitas - een introductie
- Oorzaken ontstaan ernstig overgewicht
- Ernstig overgewicht als poortziekte
- Waarom is afvallen zo uitdagend?
- Het behandelen van ernstig overgewicht en obesitas: Nieuwe richtlijn behandeling overgewicht en obesitas (PON)
- Interventies voor gewichtsverlies
 - Gecombineerde leefstijlinterventie
 - Farmacotherapie geregistreerd voor de behandeling van overgewicht en obesitas
 - Metabole chirurgie
- **Tirzepatide (GLP-1/GIP ra) in de behandeling van overgewicht en obesitas**
- Een kijkje in de (nabije) toekomst

Tirzepatide (Mounjaro[®])

in de behandeling van overgewicht en obesitas

Bart Jan van Riel

Manager – Medical Science Liaison – Cardiometabolic Health

Indicatie

Tirzepatide is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen bij:



onvoldoende geregleerde **diabetes mellitus type 2**, als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging,

- Als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht vanwege intolerantie of contra-indicatie
- In aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes



Gewichtsbeheersing, inclusief gewichtsverlies en gewichtsbehoud, als aanvulling op een caloriearm dieet en verhoogde lichamelijke activiteit, bij een aanvankelijke BMI van,

- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$ (**overgewicht**) die ten minste één gewichtsgerelateerde comorbide aandoening* hebben of
- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (**obesitas**)

*bijv. hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu, hart- en vaatziekten, prediabetes of diabetes mellitus type 2

Vergoeding voor DM2

Tirzepatide is opgenomen in het cluster GLP-1 receptoragonisten

The image shows a screenshot of a Dutch reimbursement form (Zorgverzekeringswet) for Tirzepatide. The form is divided into sections A, B, C, and D. Section A is for patient information, B for medical history, C for current treatment, and D for justification of the need for the medication. The form is titled 'Zonder insuline' (Without insulin).

Zonder insuline



- Bij start een BMI heeft/**had** van 30 kg/m² of hoger
- Een combinatie van metformine en een SU in de maximaal verdraagbare doseringen gebruikt(**e**)
- Bij wie de bloedglucose-waarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een SU-derivaat in de maximaal verdraagzame dosering

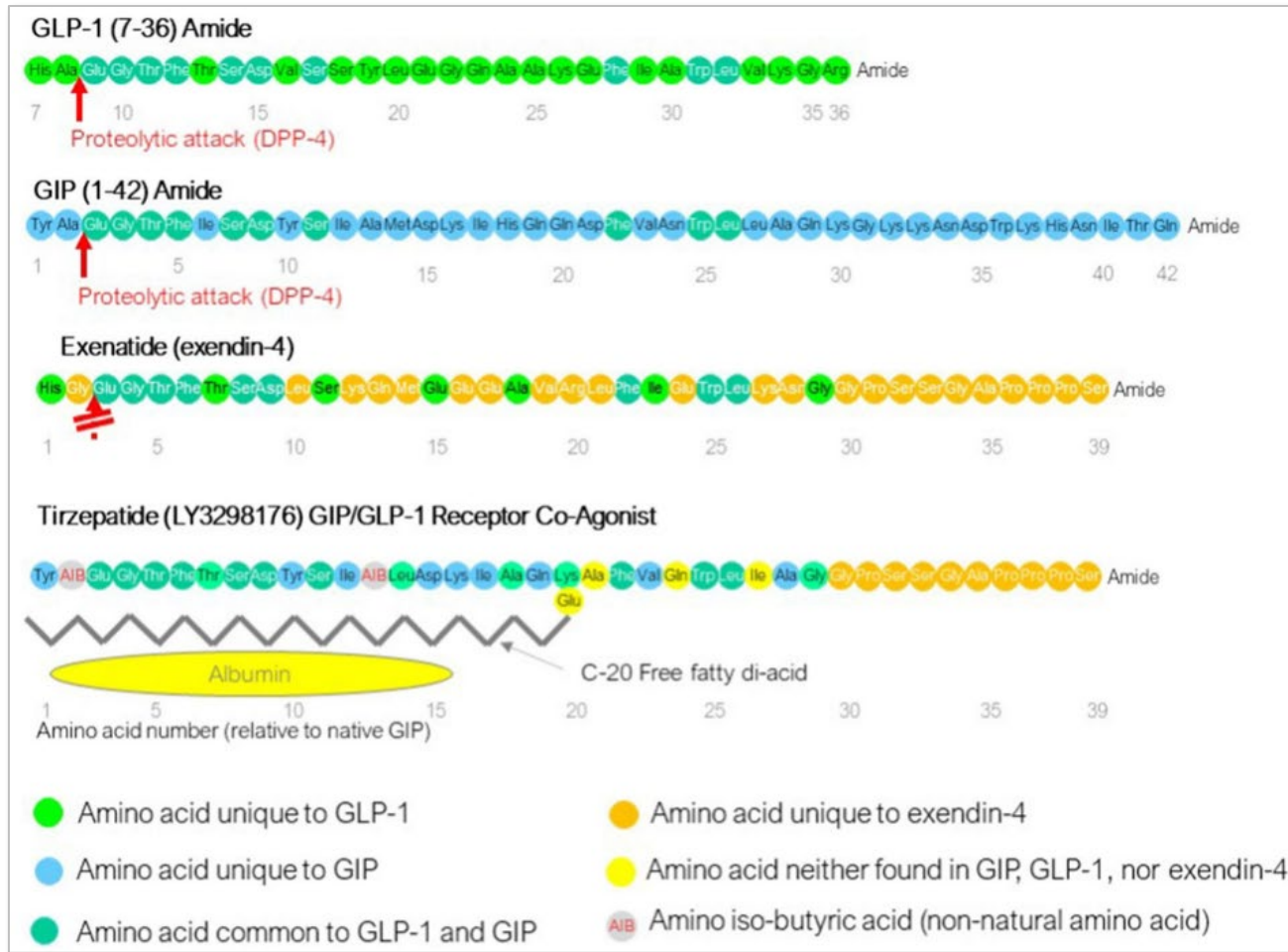
The image shows a screenshot of a Dutch reimbursement form (Zorgverzekeringswet) for Tirzepatide. The form is divided into sections A, B, C, and D. Section A is for patient information, B for medical history, C for current treatment, and D for justification of the need for the medication. The form is titled 'Met insuline' (With insulin).

Met insuline



- Bij start een BMI heeft/**had** van 30 kg/m² of hoger
- En diens bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd na ≥ 3 maanden behandeling met optimaal getitreerd basaal insuline, in combinatie met metformine (al dan niet met een SU) in een maximaal verdraagbare dosering

Tirzepatide: GLP-1/GIP receptoragonist



- ◆ Tirzepatide is **een enkel molecuul** van 39 aminozuren, met een C20 vetzuurketen
- ◆ Multifunctioneel peptide, **gebaseerd op natief GIP**, aangepast om zowel aan GIP als aan GLP-1 receptoren te binden
- ◆ Tirzepatide heeft een halfwaardetijd van ~5 dagen, dus **1x per week subcutaan doseren**
- ◆ **Dosering:** 2,5 mg (startdosering)
 5 mg
 7,5 mg
 10 mg
 12,5 mg
 15 mg

Tirzepatide - GLP-1/GIP ra

◆ Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide

GIP¹⁻⁴

Ontdekt:

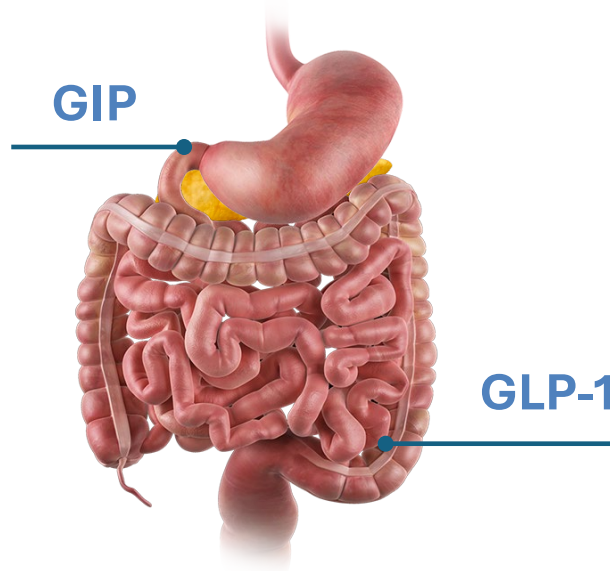
Begin jaren '70

Secretie door:

K-cellen duodenum

Gestimuleerd door:

Nutriënten in de darm



◆ Glucagon-Like Peptide-1

GLP-1^{4,5}

Ontdekt:

Begin Jaren '80

Secretie door:

L cellen dunne darm

Gestimuleerd door:

Nutriënten in de darm

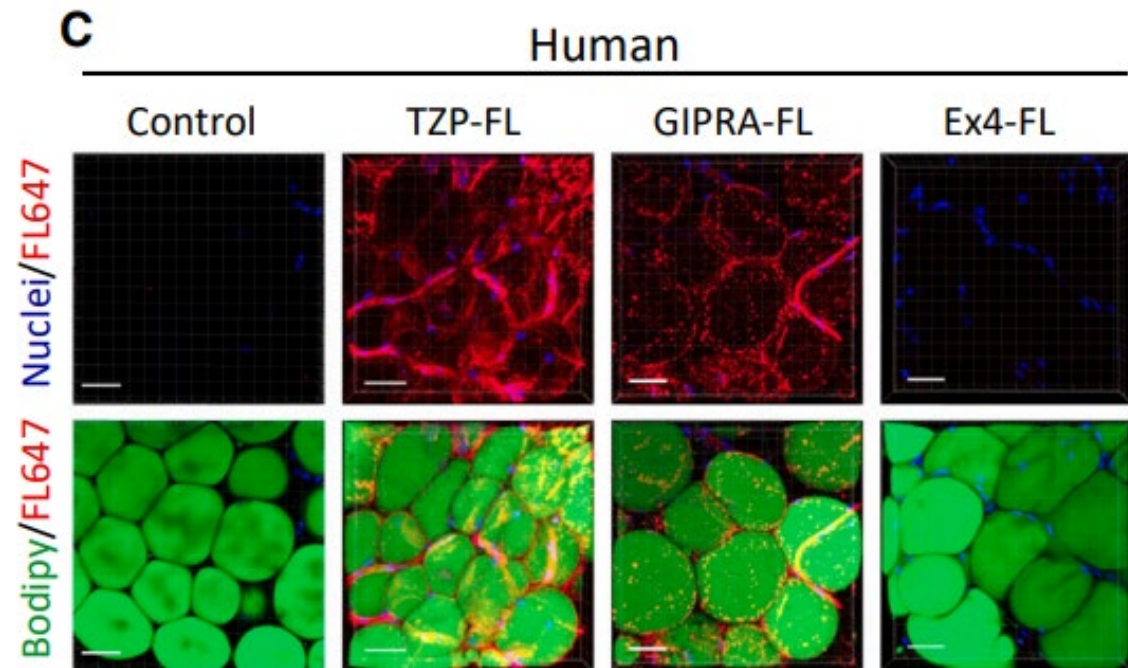
Tirzepatide: GLP-1/GIP receptoragonist

CellPress
OPEN ACCESS

Cell Metabolism

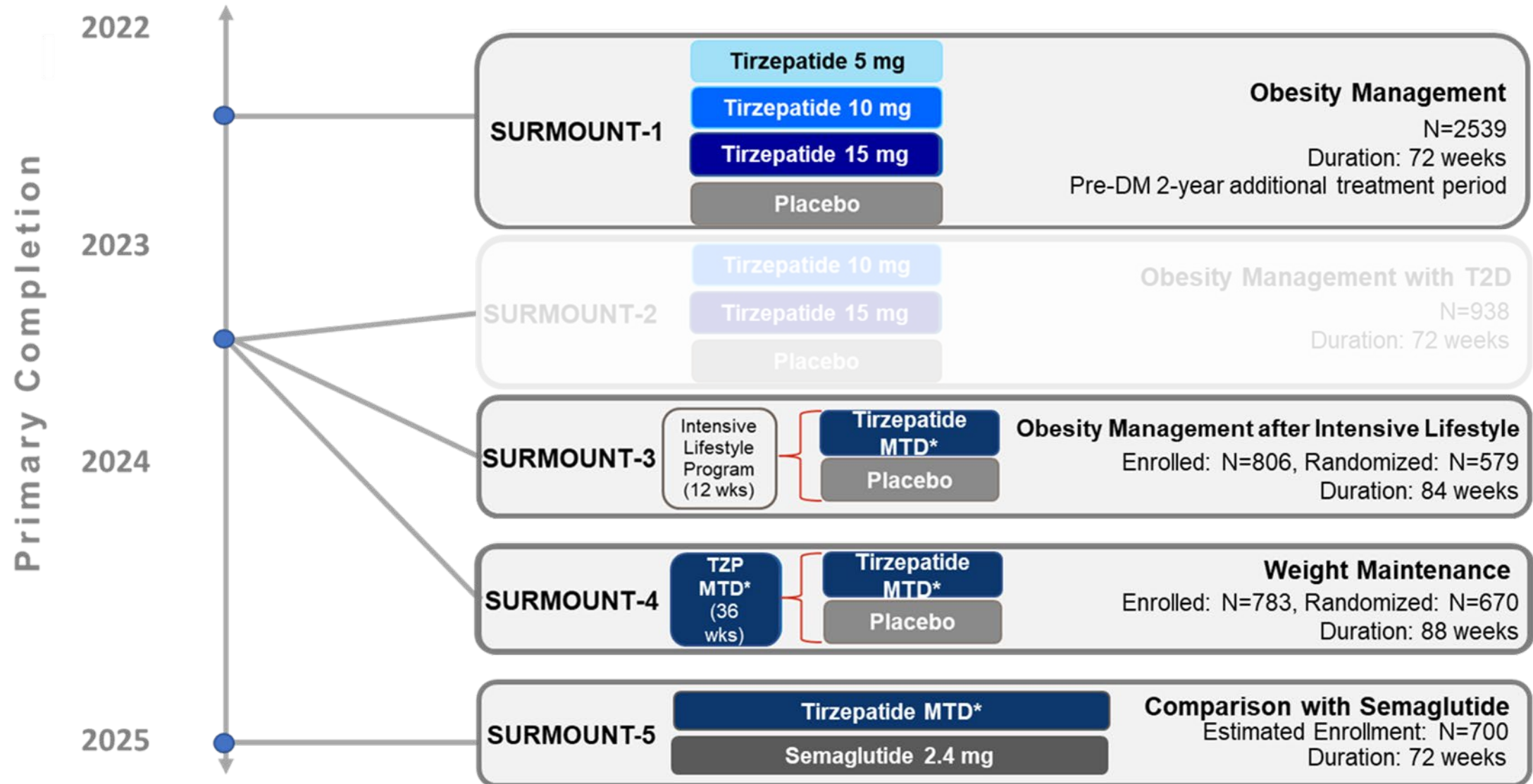
Article

Tirzepatide modulates the regulation of adipocyte nutrient metabolism through long-acting activation of the GIP receptor



- GIP receptoren, maar geen GLP-1 receptoren zijn aanwezig op vetcellen in humaan vetweefsel
- Deze bevindingen suggereren dat tirzepatide direct geassocieerd is met adipocyten in vetweefsel via binding aan GIP receptoren

Tirzepatide – SURMOUNT onderzoeksprogramma



SURMOUNT-1

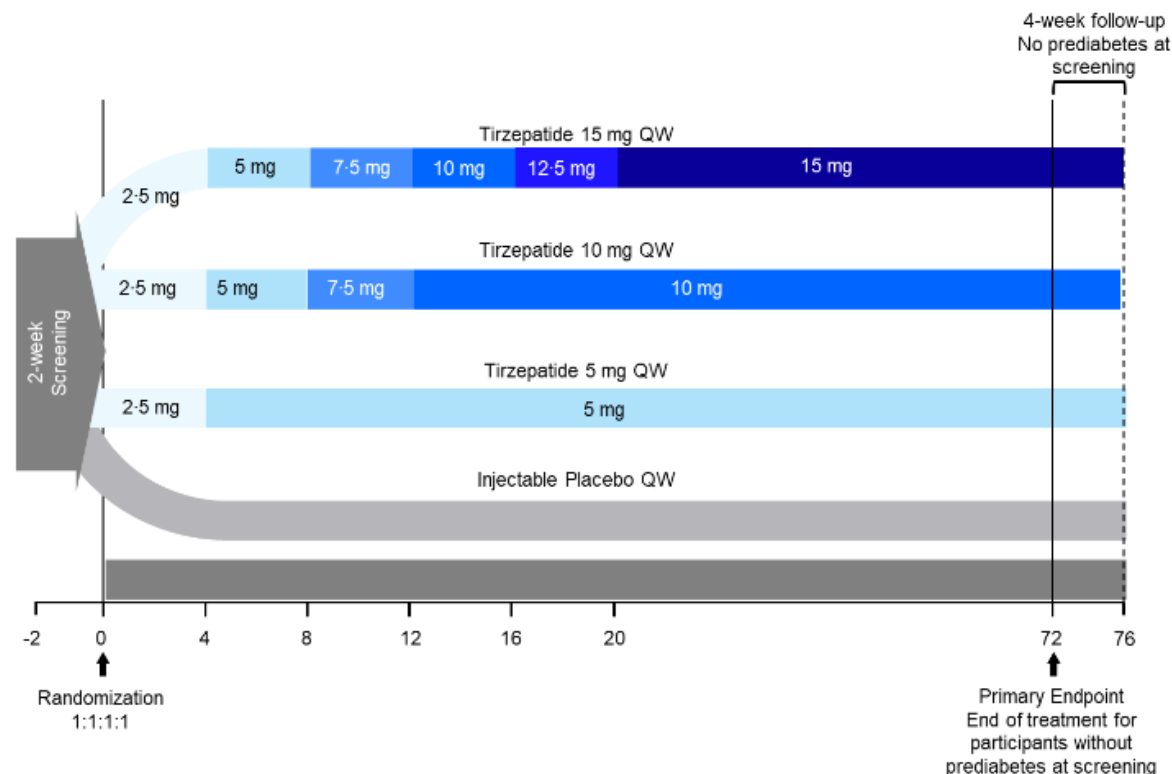
Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial at 118 sites in 9 countries
(NCT04184622)

1 Key Inclusion Criteria

- Age ≥ 18 years
- BMI ≥ 30 kg/m² or ≥ 27 kg/m² and ≥ 1 weight-related comorbidities (hypertension, dyslipidemia, obstructive sleep apnea, cardiovascular disease)
- History of ≥ 1 self-reported unsuccessful dietary efforts to lose body weight

2 Key Exclusion Criteria

- Type 1 or Type 2 Diabetes mellitus
- Change in body weight >5 kg within 3 months prior to screening
- Obesity induced by other endocrinologic disorders or monogenetic or syndromic forms of obesity
- History of pancreatitis

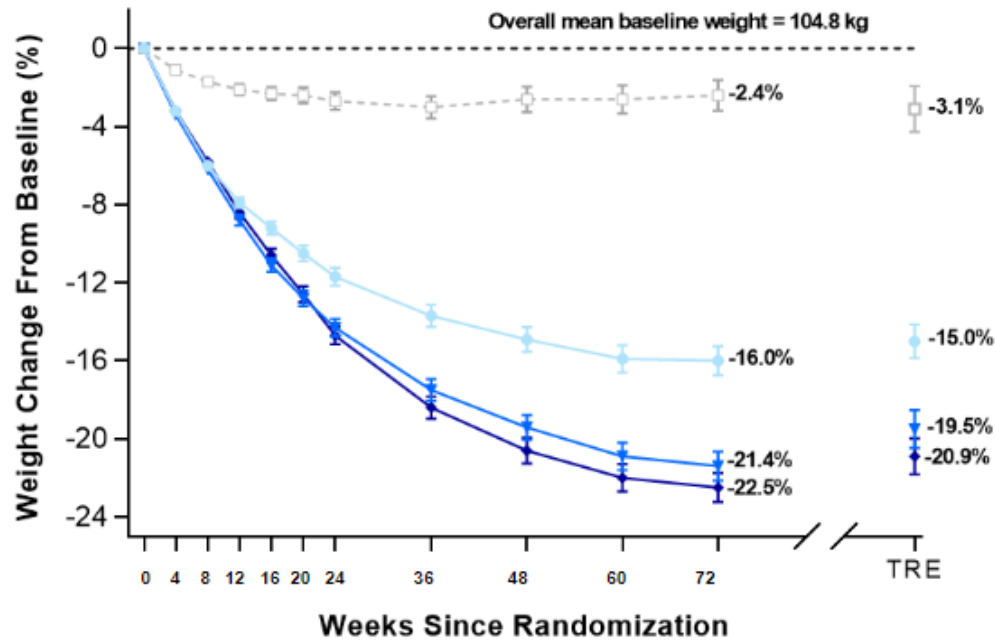


Note: Tirzepatide was administered once weekly (QW) subcutaneously as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity

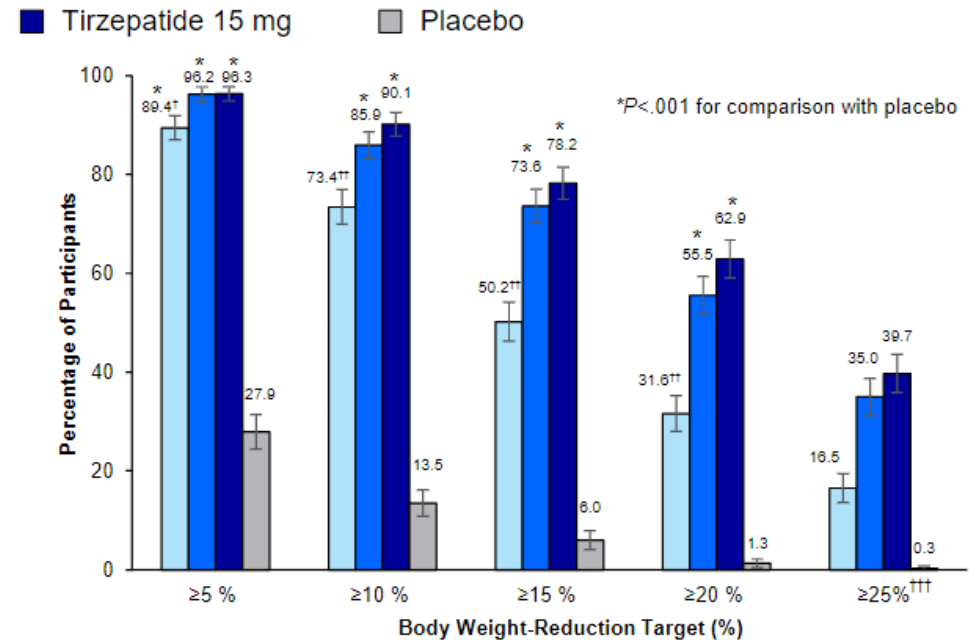
SURMOUNT-1 - Effectiviteit gewichtsreductie na 72 weken

◆ Tirzepatide 15 mg □ Placebo

	TZP 5 mg vs PBO*	TZP 10 mg vs PBO	TZP 15 mg vs PBO
ETD (%) (95% CI)	-13.5 (-14.6 to -12.5)	-18.9 (-20.0, -17.8)	-20.1 (-21.2, -19.0)
P value	<.001		



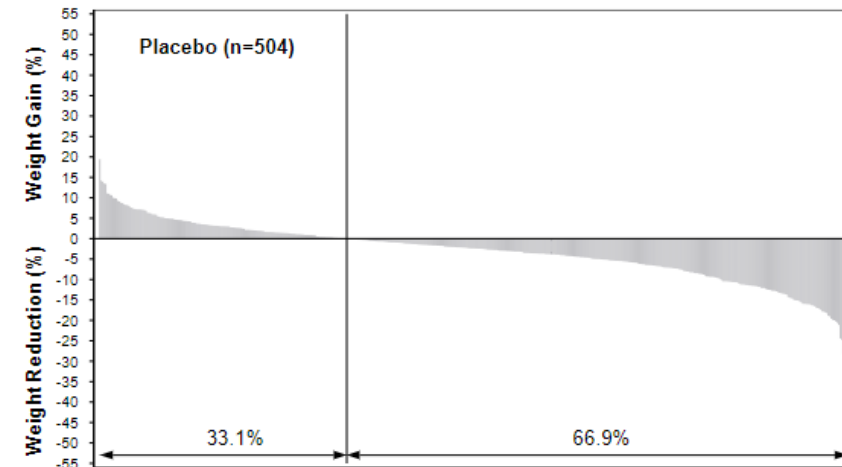
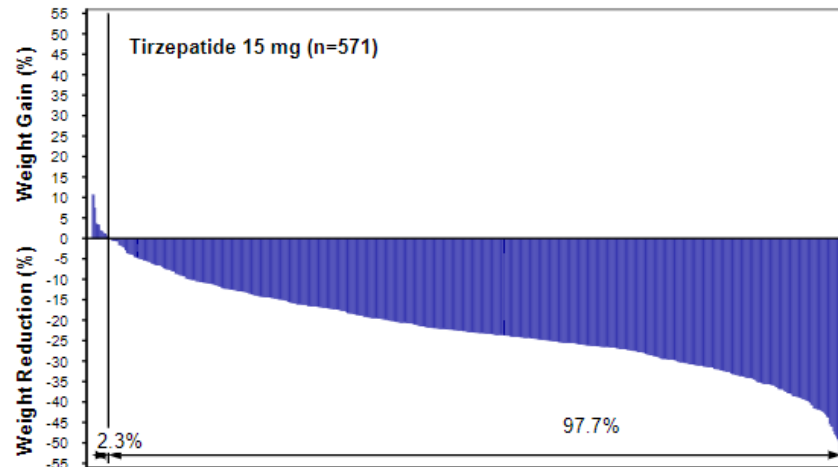
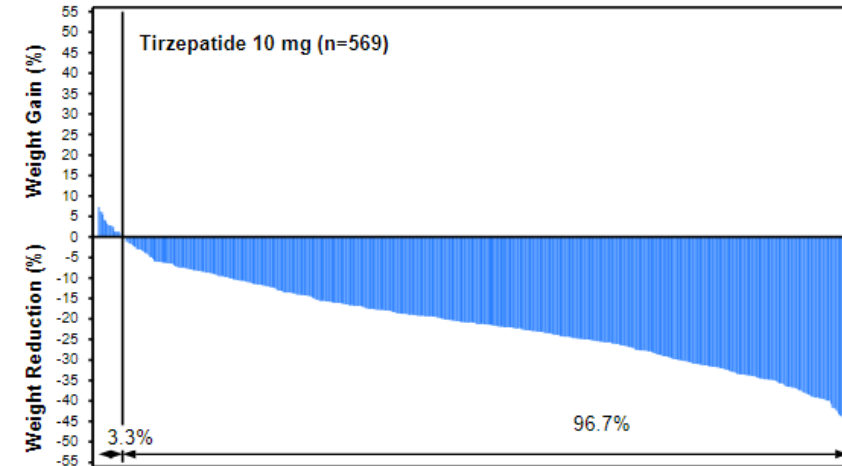
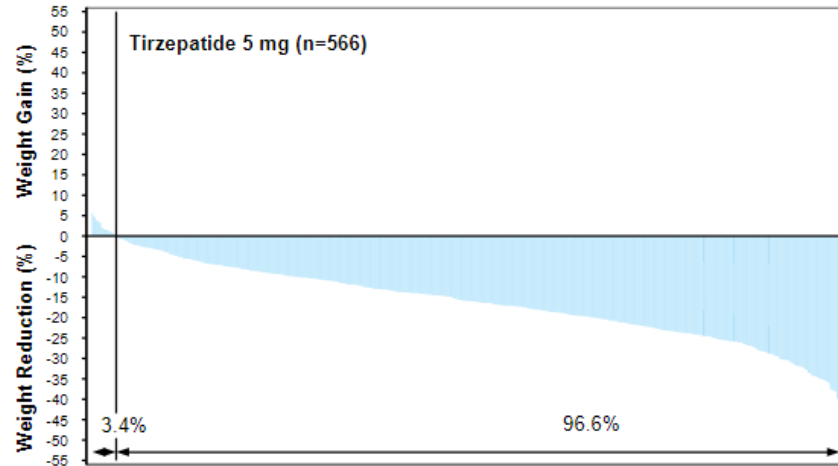
Note: Data derived from a mixed-model for repeated-measures (MMRM) analysis for the efficacy estimand; week 72 estimates for the treatment-regimen estimand are also shown; Error bars are ± standard error



Note: The percentage of participants achieving weight loss targets was obtained by dividing the number of participants reaching respective goals at week 72 by the number of participants with baseline value and at least one non-missing postbaseline value. Missing value at week 72 was predicted from MMRM analysis. Logistic regression analysis was used for all comparisons to placebo

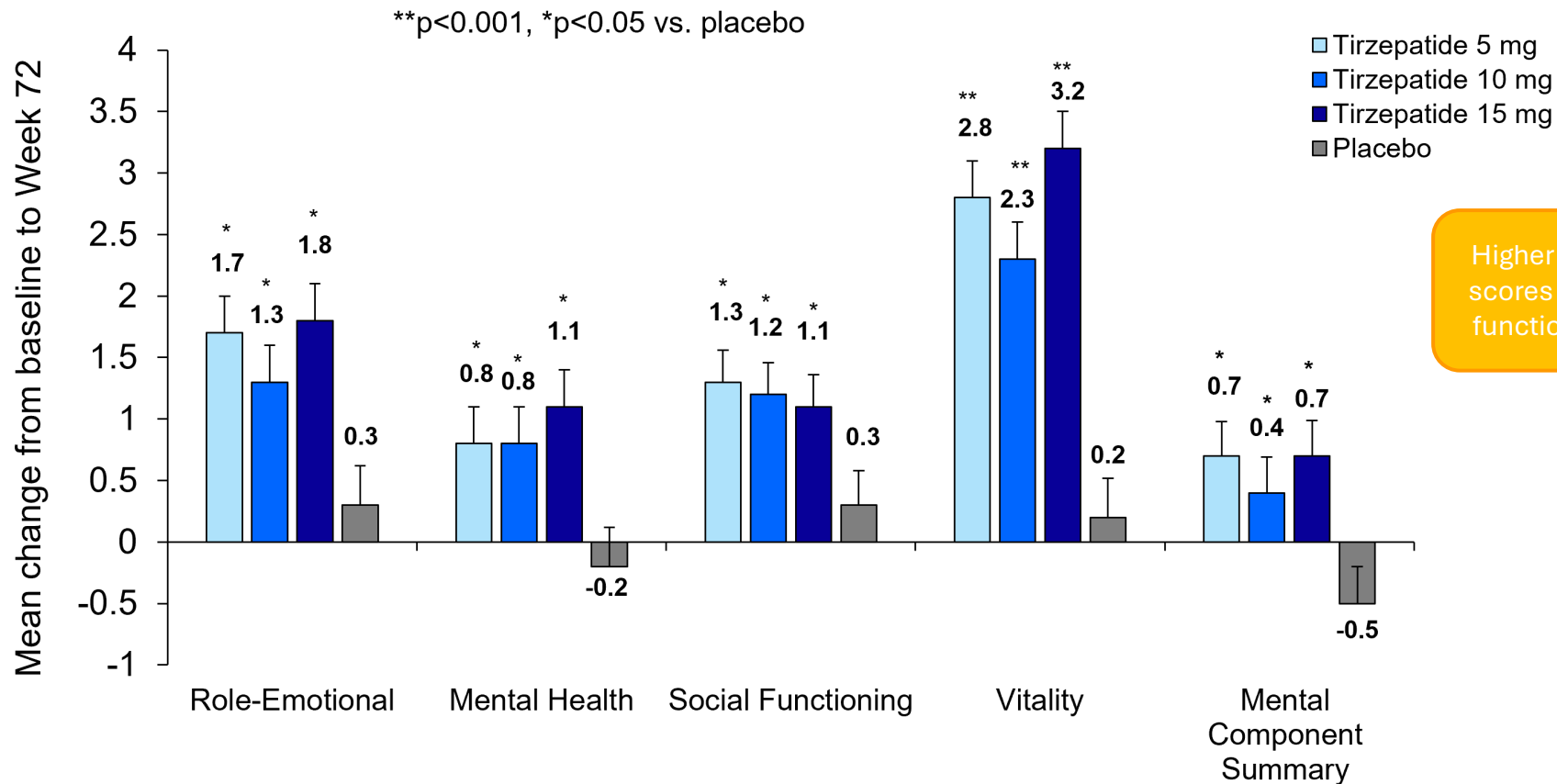
SURMOUNT-1 - Effectiviteit gewichtsreductie na 72 weken

Body weight reduction was observed in 96.6%, 96.7% and 97.7% participants of tirzepatide 5 mg, 10 mg, and 15 mg groups respectively, compared to 66.9% of participants in the placebo group



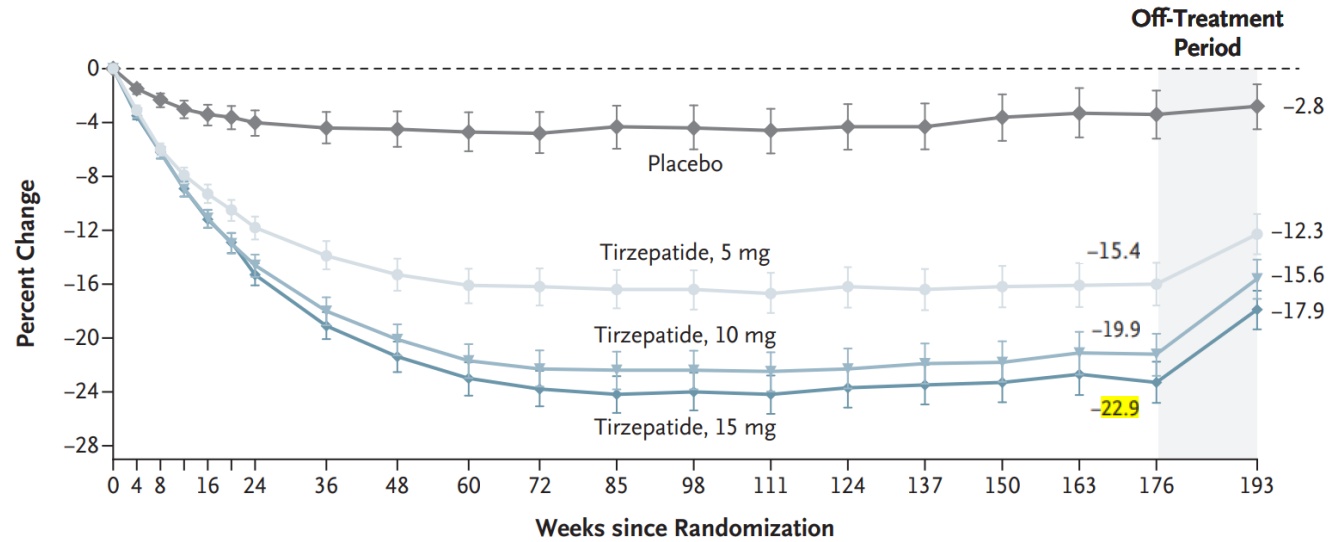
SURMOUNT 1 - Patient-Reported Outcomes

At Week 72, significant improvements in SF-36v2 domains were reported in all tirzepatide treatment groups vs. the placebo group

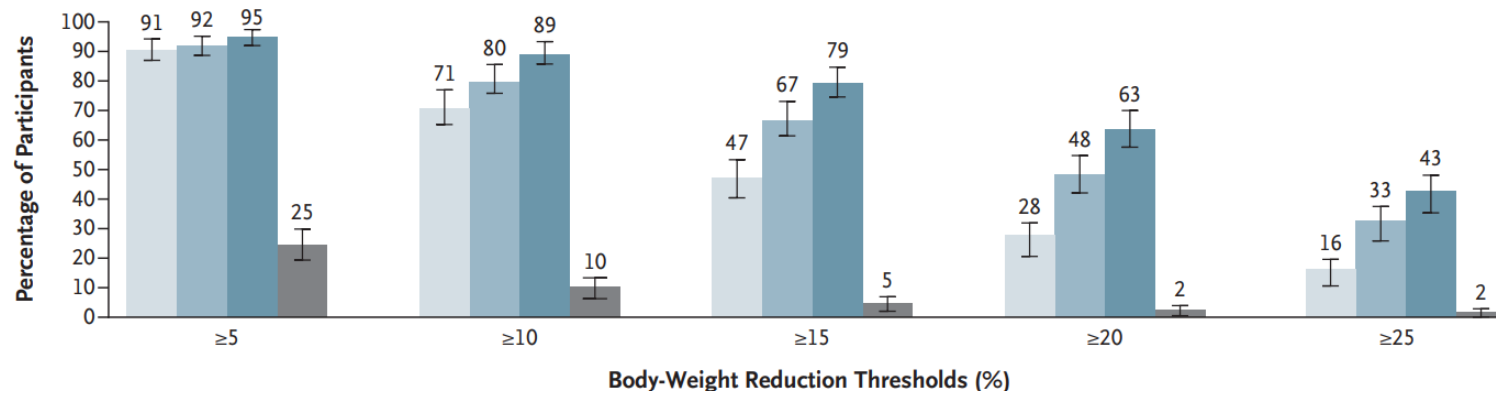


Higher domain and summary scores indicate better level of function and/or better health

SURMOUNT-1 - Effectiviteit gewichtsreductie na 3 jaar

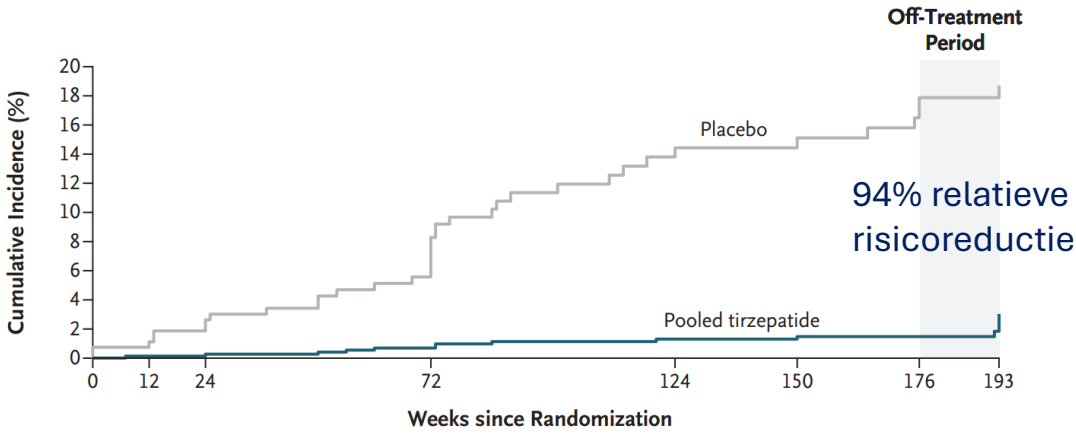


B Participants Who Met Weight-Reduction Thresholds (efficacy estimand)

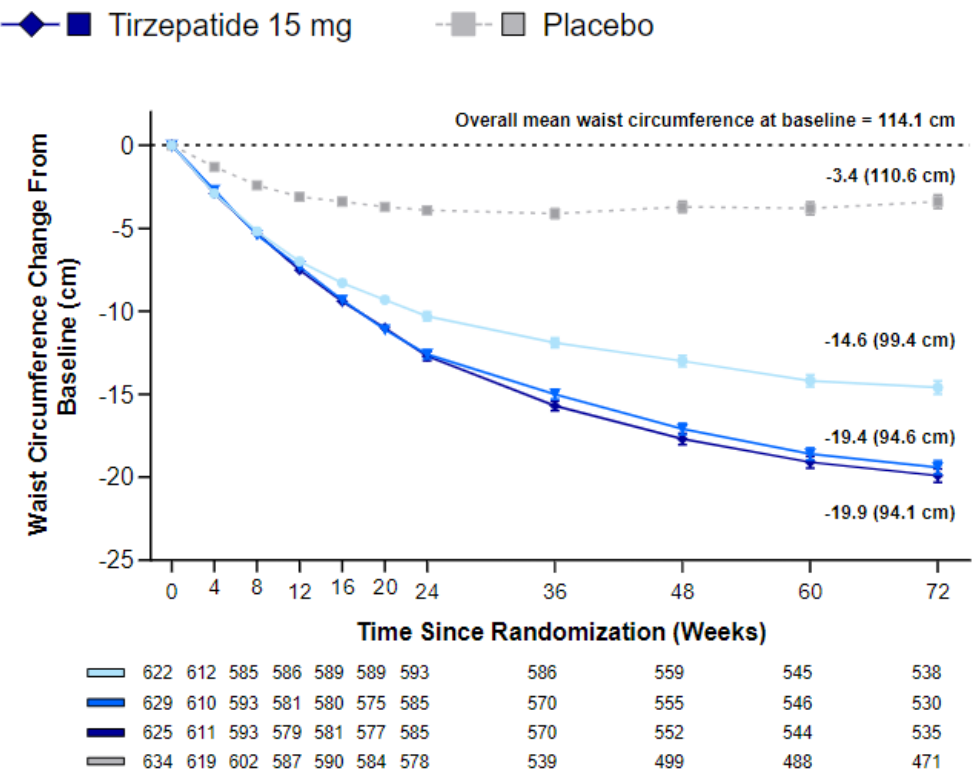


SURMOUNT-1 – Risico op voorkomen ontstaan DM2

Voorkomen ontstaan DM2



Significante reducties middelomtrek



SURMOUNT-1 – Secundaire eindpunten

	Pooled Tirzepatide LSM (95% CI)	Placebo (N=643) LSM (95% CI)	ETD versus placebo (95% CI)	P value
Change from baseline to week 20 in body weight*, kg	-12.8 (-13.1, -12.5)	-2.7 (-3.2, -2.2)	-10.1 (-10.7, -9.6)	<.001
Change in SF-36v2 physical function score**	3.6 (3.2, 4.0)	1.7 (0.8, 2.6)	1.9 (1.0, 2.9)	<.001
Change in SBP, mm Hg	-7.2 (-7.8, -6.7)	-1.0 (-2.3, -0.3)	-6.2 (-7.7, -4.8)	<.001
Percent change in**				
Triglycerides, mg/dL	-24.8 (-26.3, -23.1)	-5.6 (-10.0, -1.2)	-20.3 (-24.3, -16.1)	<.001
Non-HDL cholesterol, mg/dL	-9.7 (-10.7, -8.6)	-2.3 (-4.9, -0.2)	-7.5 (-10.1, -4.9)	<.001
HDL cholesterol, mg/dL	8.0 (6.9, 9.1)	-0.7 (-2.9, 1.5)	8.8 (6.1, 11.5)	<.001
Fasting insulin, mIU/L	-42.9 (-44.9, -40.9)	-6.6 (-15.3, 2.2)	-38.9 (-44.8, -32.4)	<.001
Prespecified subgroup analysis				
Percentage of patients reverting to normoglycemia	95.3%	61.9%	NA	NA

Note: Pooled tirzepatide refers to pooled tirzepatide 5 mg, 10 mg, and 15 mg groups, unless otherwise indicated ; *Data are for the pooled tirzepatide 10 mg and 15 mg groups

†Change from baseline in SF-36 score was assessed using analysis of covariance model with terms for baseline SF-36 PF score, treatment, and stratification factors

‡Lipid parameters and fasting insulin were analyzed using log-transformation. Data presented are model-based estimate ± SE

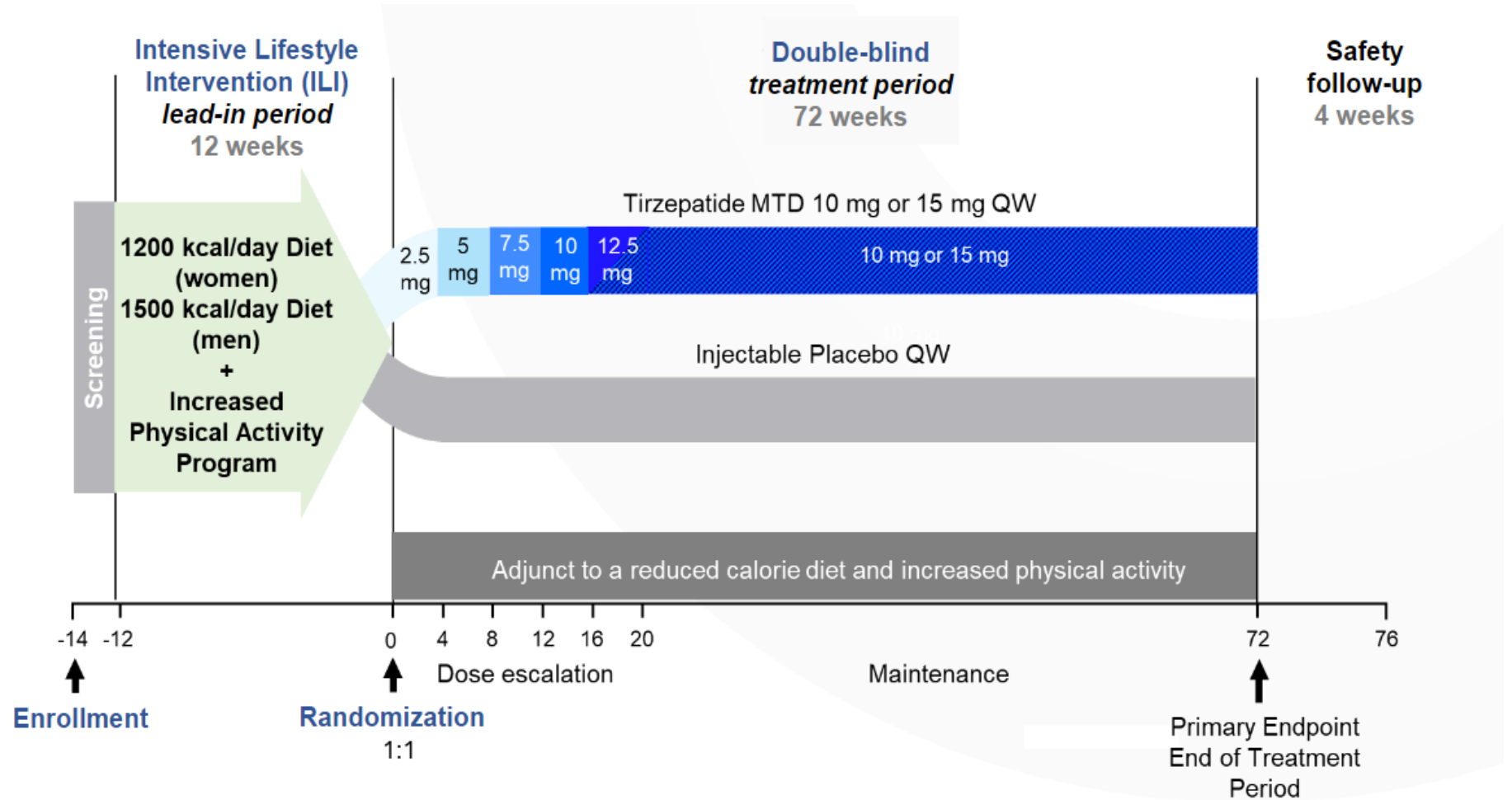
Note: All changes are from baseline to week 72, unless otherwise stated

SURMOUNT-3

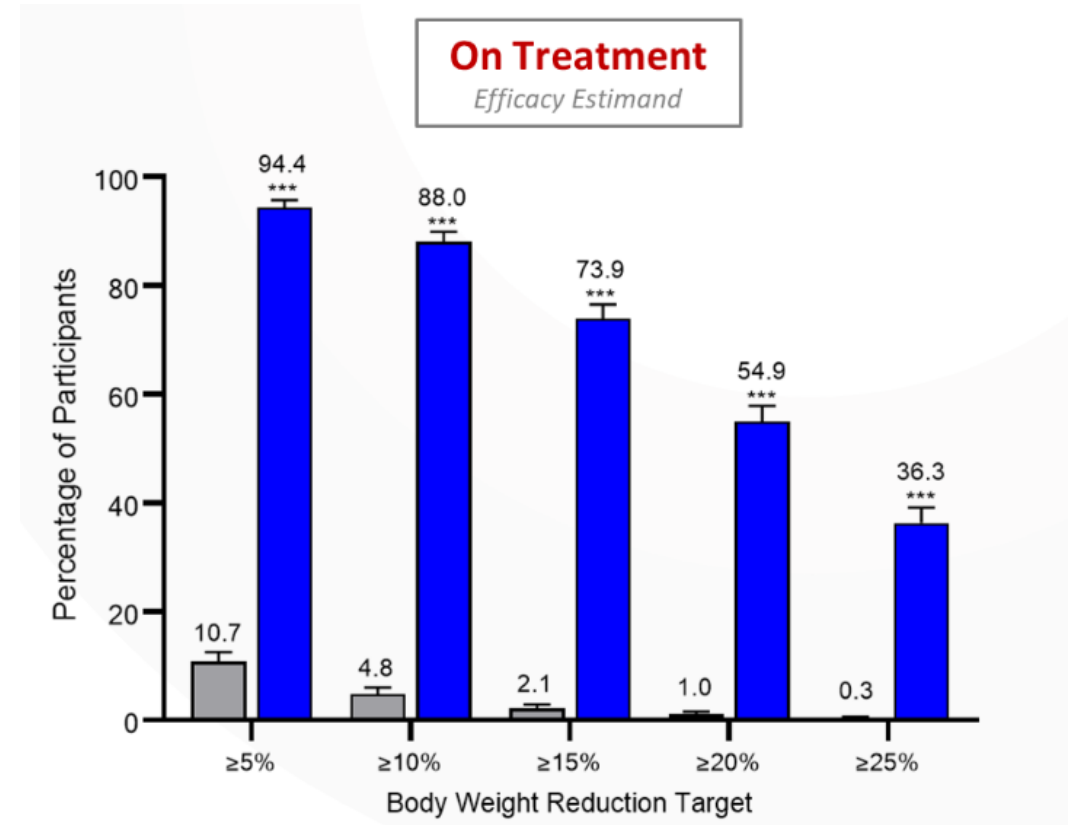
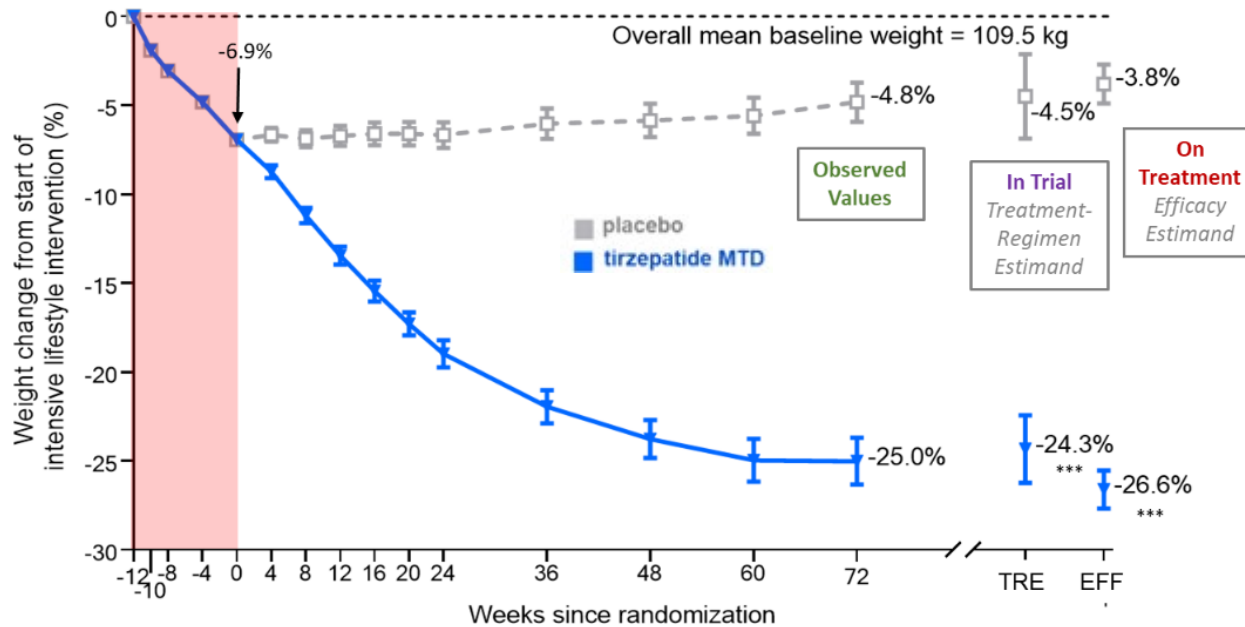
Intensive Lifestyle Intervention included:

- in-person lifestyle counseling sessions
- included up to 2 meal replacements per day
- encouraged to engage in at least 150 mins of moderate-intensity physical activity

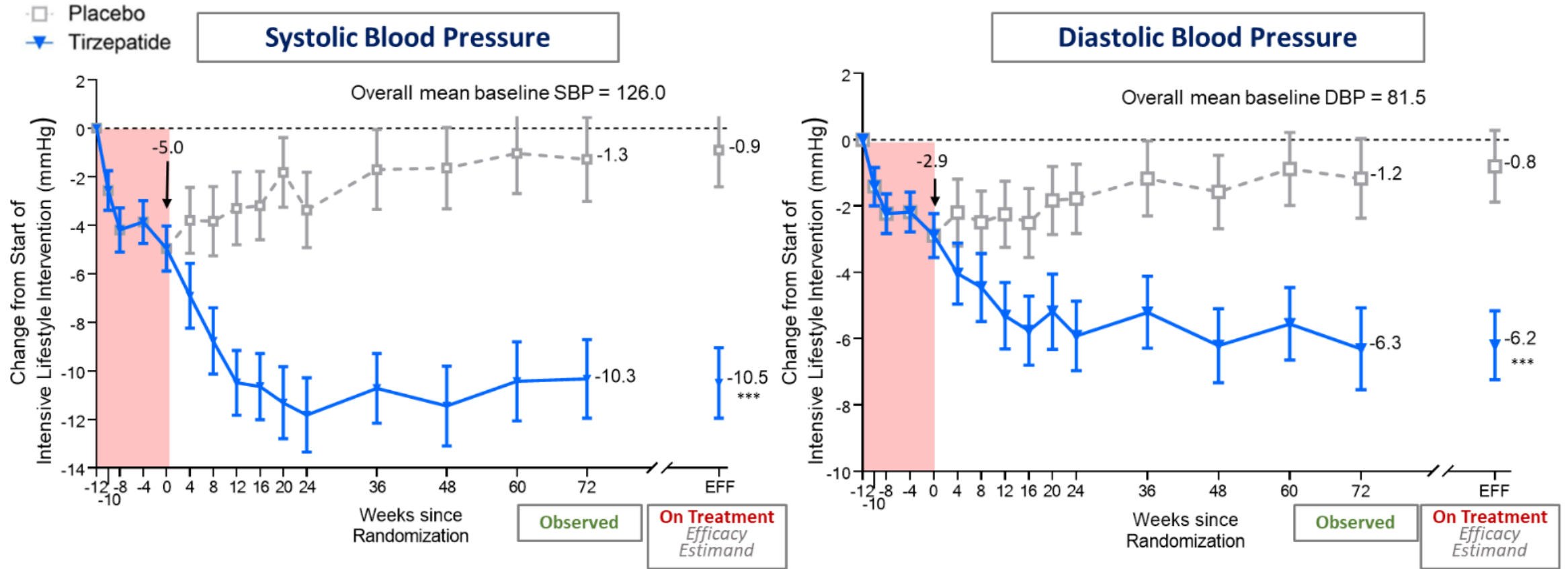
Participants who achieved $\geq 5\%$ weight reduction with ILI were randomized



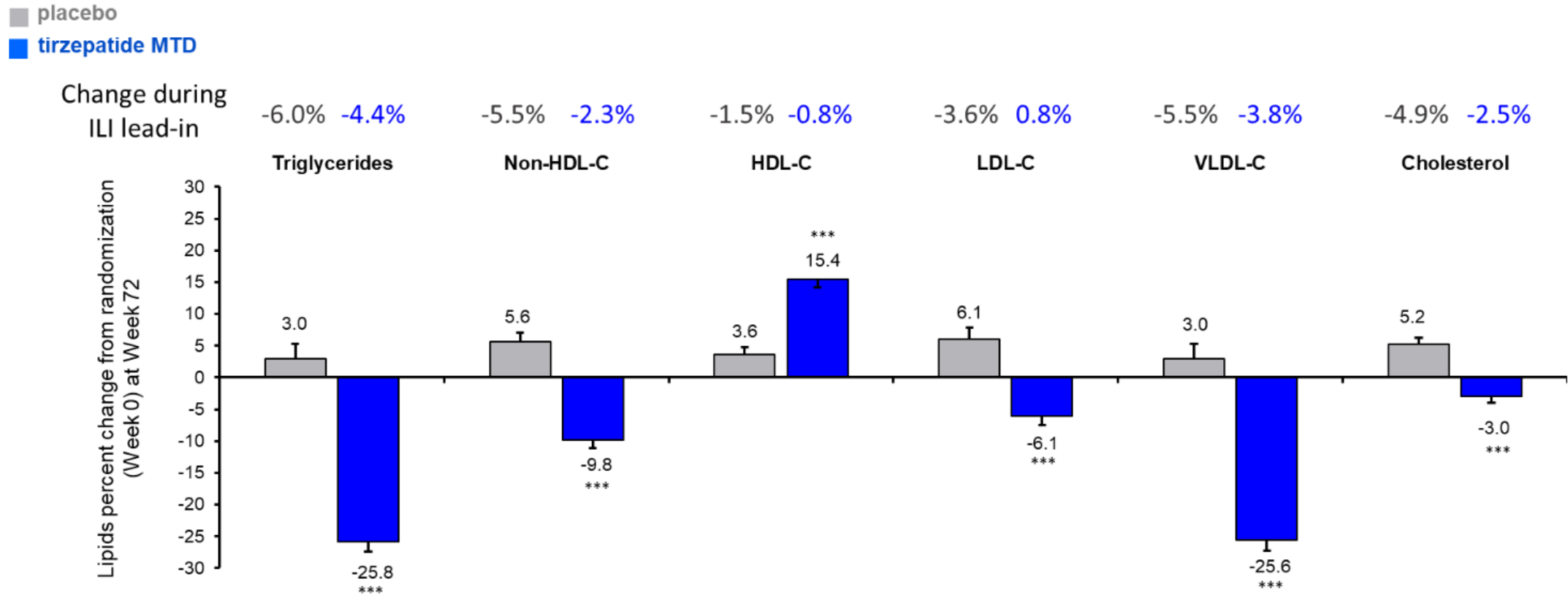
SURMOUNT-3 - Effectiviteit gewichtsreductie



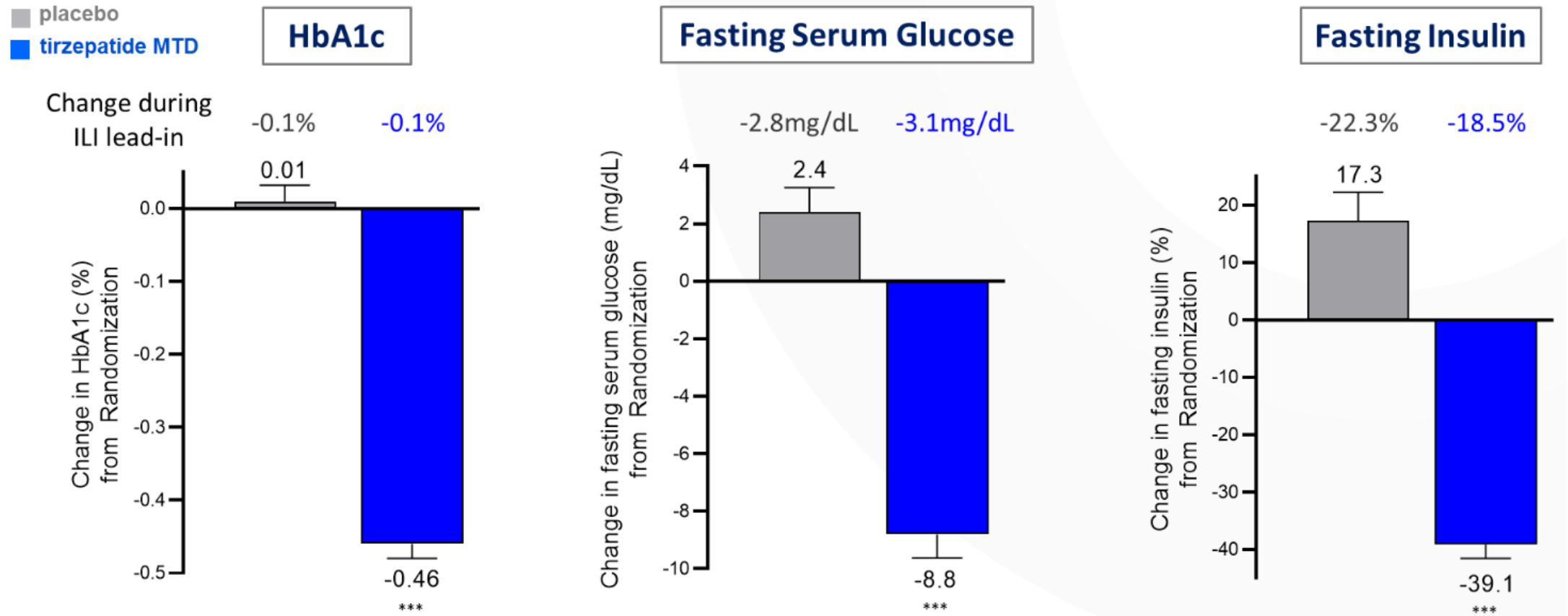
SURMOUNT-3 – secundaire eindpunten



Secundaire eindpunten - lipidenprofiel



SURMOUNT-3 – secundaire eindpunten



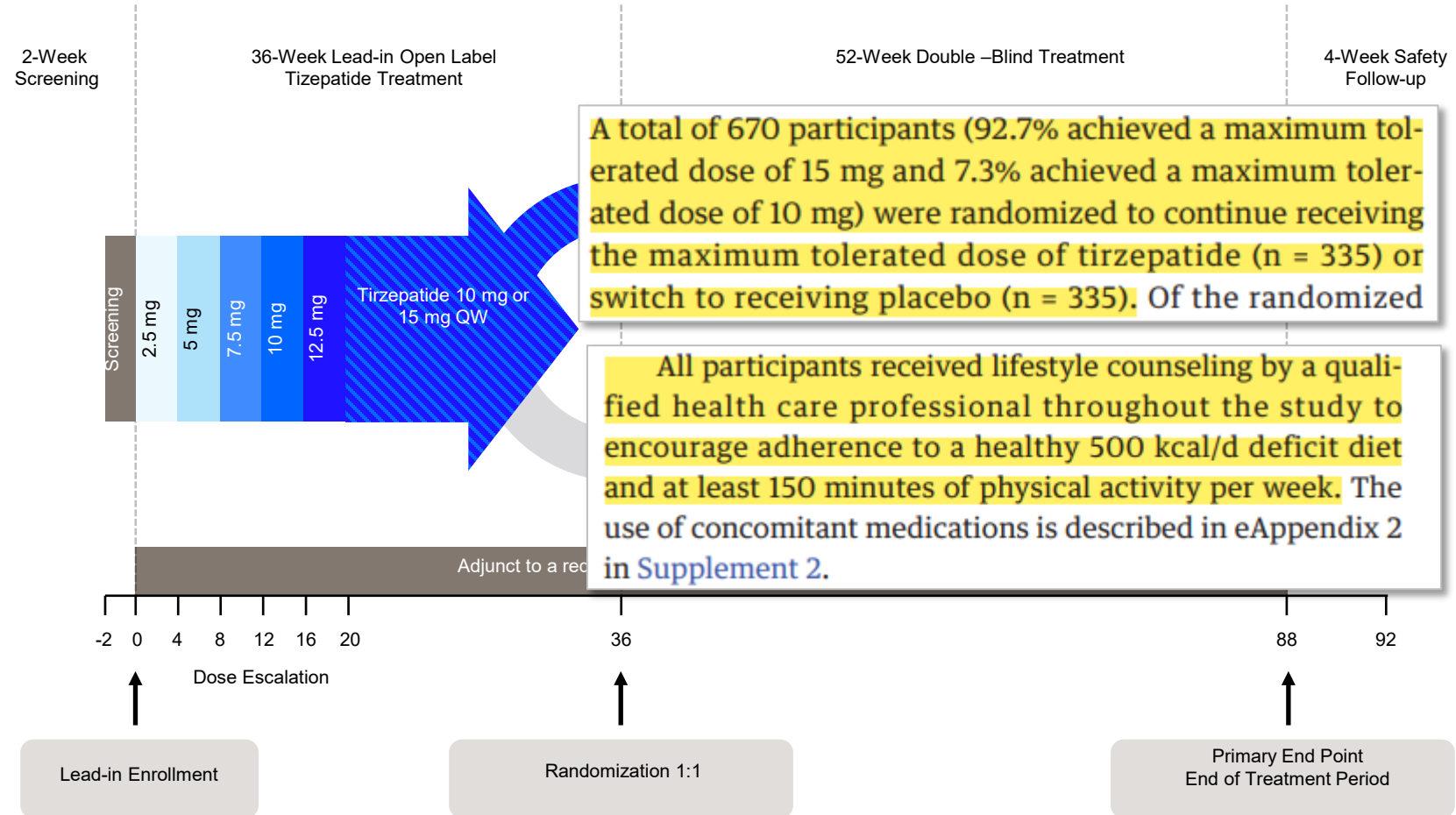
SURMOUNT-4

JAMA | Original Investigation

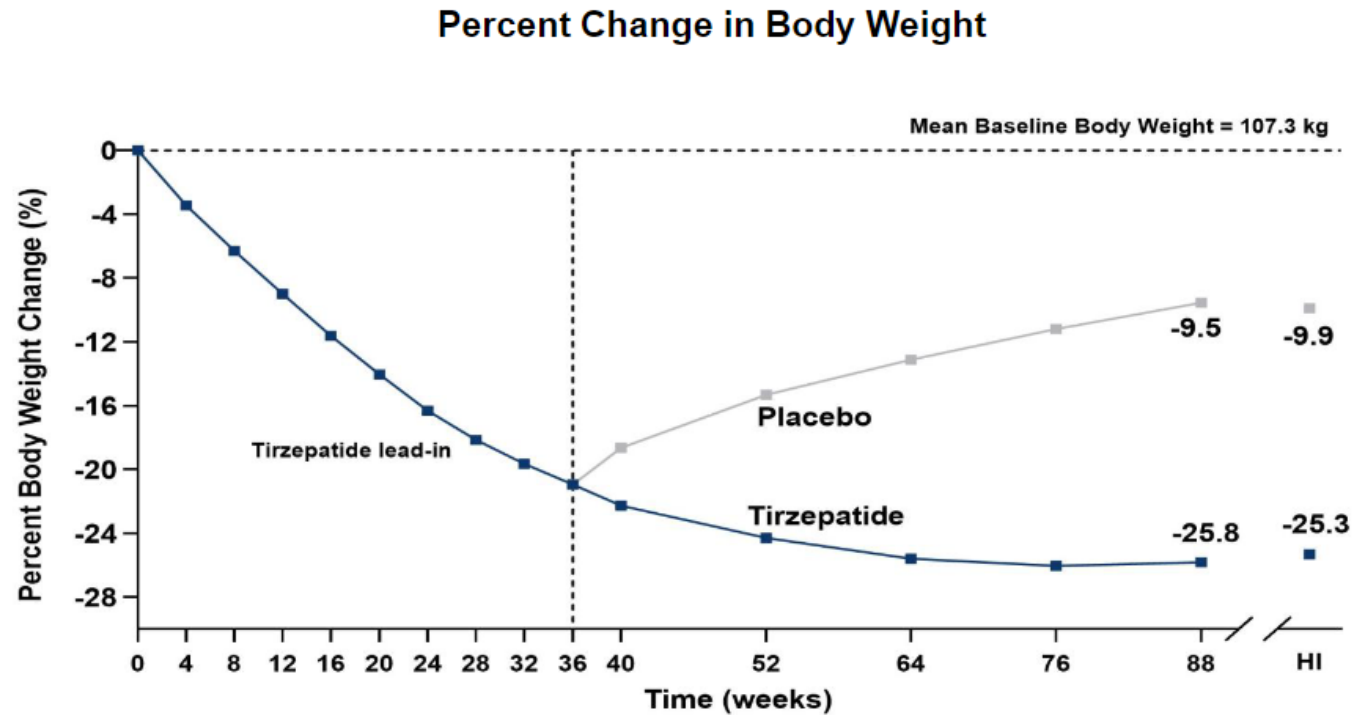
Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity
The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial

Belangrijkste baseline karakteristieken

- 670 Patiënten
- Leeftijd 48 jaar
- Duur Obesitas 15,5 jaar
- 70,6% vrouw
- HbA1c 5,54%
- BMI 38,4 kg/m²
(BMI ≥30 kg/m² of ≥27 kg/m² en ≥1 gewicht-gerelateerde comorbiditeit (hypertensie, dyslipidemie, obstructive sleep apnea, CVD))
- ≥1 zelfgerapporteerde onsuccesvolle poging tot afvallen
- Primaire eindpunt:
To demonstrate maximum tolerated dose (10 or 15 mg) once weekly is superior to placebo at 88 weeks for mean percentage change in body weight from randomization (week 36)

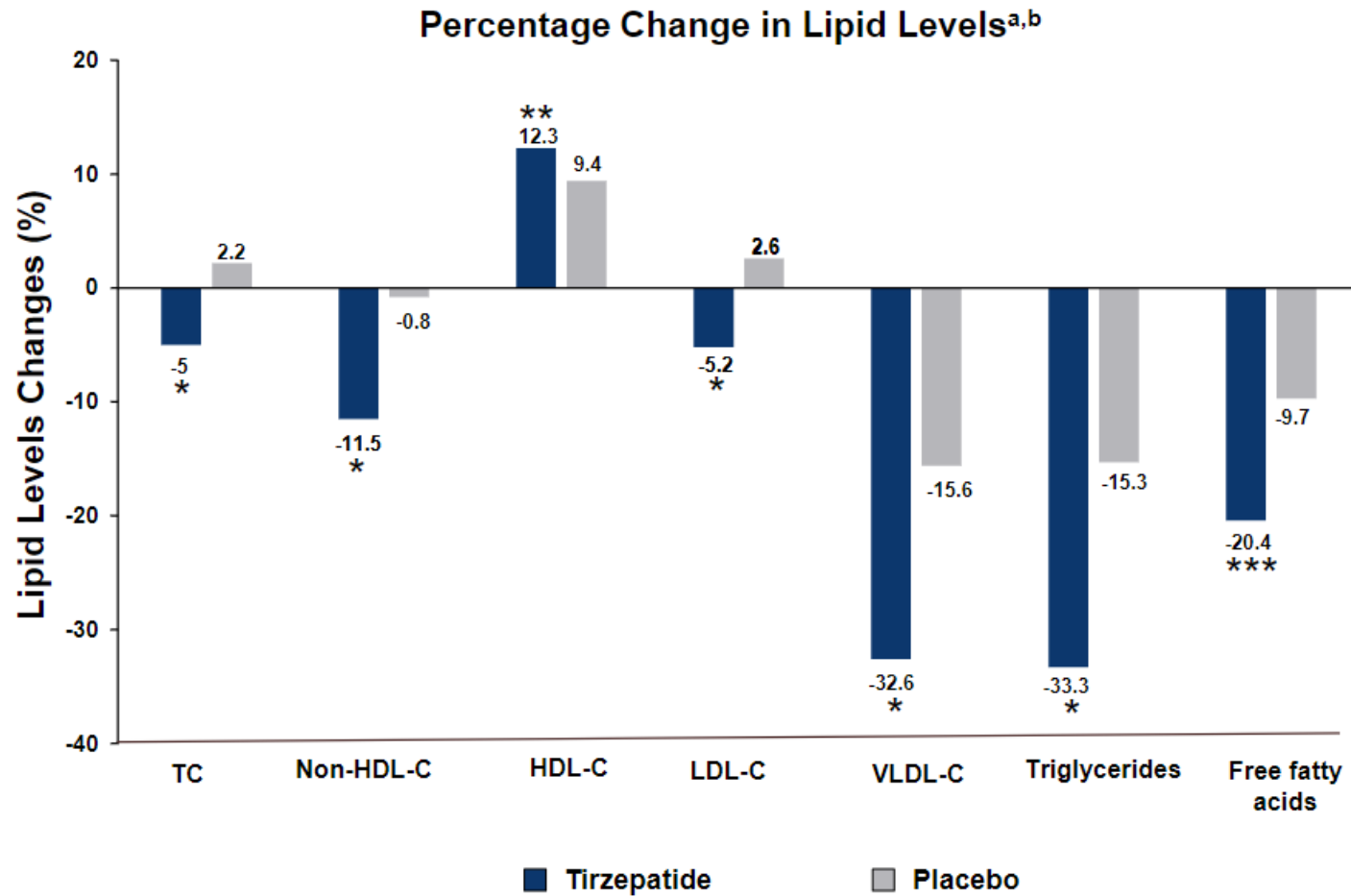


SURMOUNT-4 - Effectiviteit gewichtsreductie na 88 weken



Treatment group	Number of participants at each time point									
Tirzepatide lead-in	670	666	669	668	667	667	669	663	659	670
Tirzepatide MTD								335	333	328
Placebo								335	330	317
										317
										310
										292
										310
										289
										335

SURMOUNT-4 – secundaire eindpunten



Notes=* $P < .001$; ** $P = .064$; *** $P = .004$; Data are LSM (SE) unless specified.

^aTested for significant difference, not controlled for Type 1 error; ^bThese parameters were log-transformed before analysis to account for their skewed distribution and estimated ratio to baseline were transformed back for interpretation expressed as percent change from week 36 to week 88 or from week 0 to week 88 and estimated percent difference from placebo.

HDL-C=High-Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-C=Low-Density Lipoprotein Cholesterol; LSM=Least Square Mean; SE=Standard Error; TC=Total Cholesterol; VLDL-C=Very Low-Density Lipoprotein cholesterol.

SURMOUNT-4 – secundaire eindpunten

	Tirzepatide (N=335)	Placebo (N=335)	Difference from Placebo ^b (95% CI)	P value
Body weight, kg	-27.6 (-28.4 to -26.8)	-10.0 (-10.8 to -9.2)	-17.6 (-18.8 to -16.4)	<.001
Body weight, %	-26.0 (-26.8 to -25.2)	-9.5 (-10.3 to -8.7)	-16.4 (-17.5 to -15.4)	<.001
BMI	-10.0 (-10.3 to -9.7)	-3.6 (-3.9 to -3.3)	-6.4 (-6.8 to -6.0)	<.001
Waist circumference, cm	-22.8 (-23.8 to -21.8)	-9.1 (-10.1 to -8.1)	-13.6 (-15.1 to -12.2)	<.001
Hemoglobin A_{1c}, %	-0.57 (-0.60 to -0.54)	-0.22 (-0.26 to -0.18)	-0.34 (-0.39 to -0.29)	<.001
Fasting glucose, mg/dL	-10.6 (-11.6 to -9.6)	-1.7 (-2.8 to -0.6)	-8.9 (-10.4 to -7.4)	<.001
Fasting insulin, %^b	-54.1 (-57.2 to -51.0)	-29.8 (-34.7 to -24.9)	-34.6 (-40.6 to -27.9)	<.001
Blood pressure, mmHg				
Systolic	-9.3 (-10.5 to -8.1)	-2.4 (-3.7 to -1.1)	-6.9 (-8.7 to -5.1)	<.001
Diastolic	-5.5 (-6.4 to -4.6)	-1.7 (-2.6 to -0.8)	-3.8 (-5.1 to -2.6)	<.001

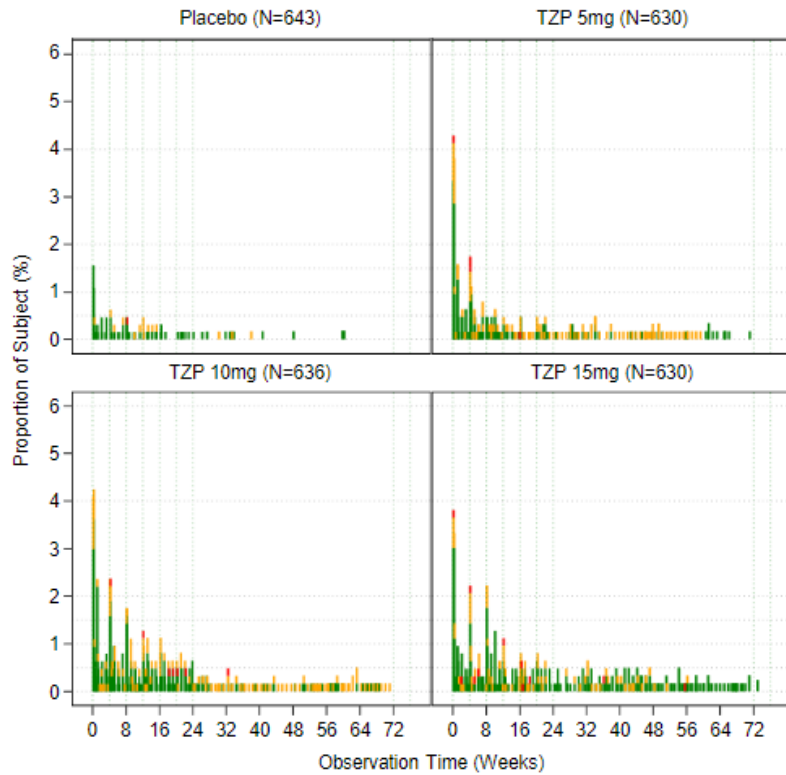
Notes=Data are LSM (SE) unless specified.

^aTested for significant difference, Not controlled for Type 1 error. ^bThese parameters were log-transformed before analysis to account for their skewed distribution and estimated ratio to baseline were transformed back for interpretation expressed as percent change from week 36 to week 88 or from week 0 to week 88 and estimated percent difference from placebo.

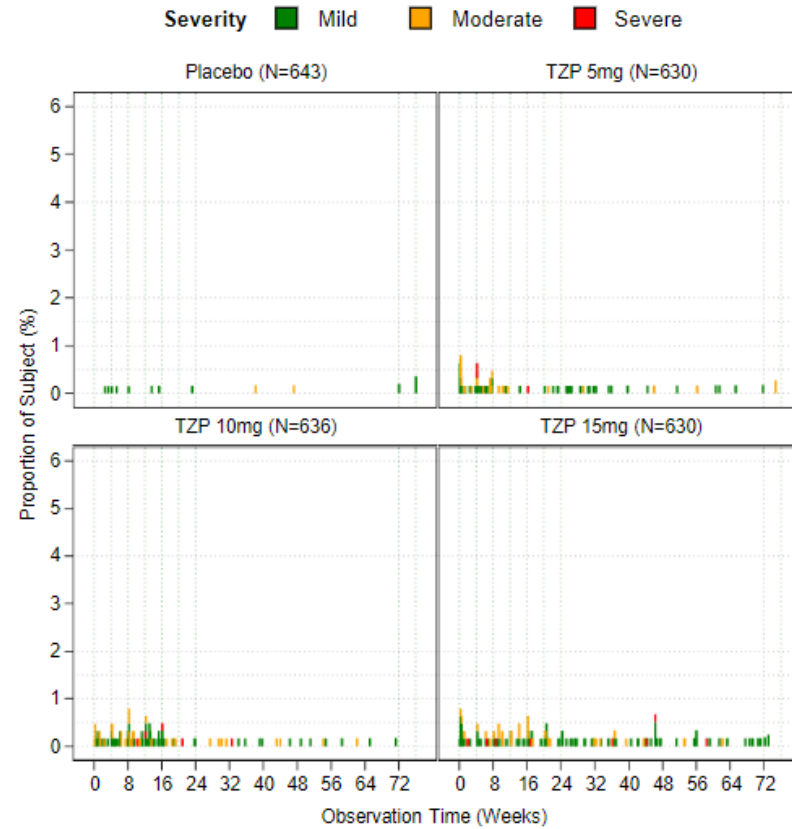
CI=Confidence Interval; BMI=Body Mass Index; LSM= Least Square Mean; SE=Standard Error.

SURMOUNT - Bijwerkingen

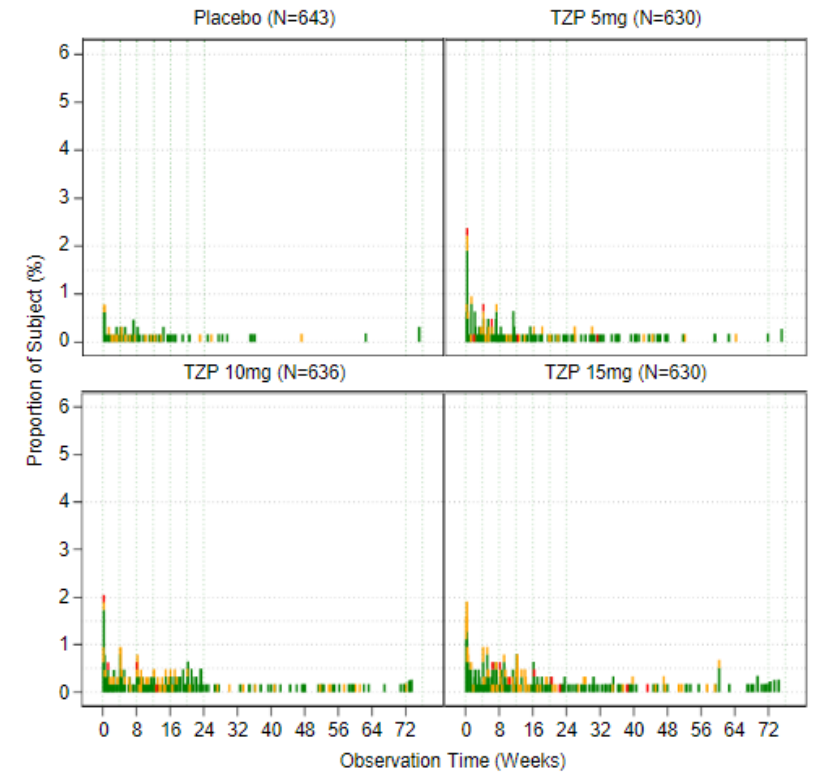
Nausea



Vomiting



Diarrhea



SURMOUNT - Bijwerkingen

Parameter	Placebo (N=292) n (%)	tirzepatide MTD (N=287) n (%)
Participants with ≥ 1 TEAE, n(%)	224 (76.7)	250 (87.1)
Nausea	41 (14.0)	114 (39.7)
Diarrhea	27 (9.2)	89 (31.0)
Constipation	20 (6.8)	66 (23.0)
COVID-19	74 (25.3)	66 (23.0)
Vomiting	4 (1.4)	52 (18.1)
Injection site reaction	3 (1.0)	32 (11.1)
Abdominal pain	7 (2.4)	30 (10.5)
Decreased appetite	12 (4.1)	27 (9.4)
Dyspepsia	9 (3.1)	27 (9.4)
Headache	22 (7.5)	27 (9.4)
Upper respiratory tract infection	21 (7.2)	25 (8.7)
Alopecia	4 (1.4)	20 (7.0)

Parameter	Placebo (N=292) n (%)	tirzepatide MTD (N=287) n (%)
Participants with ≥ 1 TEAE, n(%)	224 (76.7)	250 (87.1)
Dizziness	6 (2.1)	20 (7.0)
Fatigue	9 (3.1)	20 (7.0)
Flatulence	8 (2.7)	19 (6.6)
Gastroesophageal reflux disease	7 (2.4)	19 (6.6)
Back pain	15 (5.1)	17 (5.9)
Eructation	3 (1.0)	16 (5.6)
Influenza	25 (8.6)	12 (4.2)
Urinary tract infection	15 (5.1)	11 (3.8)
Anxiety	19 (6.5)	9 (3.1)
Arthralgia	15 (5.1)	7 (2.4)
Sinusitis	16 (5.5)	6 (2.1)

Bijwerkingen en contra-indicaties

SmPC Mounjaro April 2024

Contra-indicaties:

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstof(fen)

Bijwerkingen:

Systeem/ orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteem aandoeningen		Overgevoeligheids- reacties		Anafylactische reactie [#] , angio- oedeem [#]
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Hypoglykemie* bij gebruik met sulfonylureum- derivaat of insuline	Hypoglykemie* bij gebruik met metformine en SGLT-2-remmer, verminderde eetlust	Hypoglykemie* bij gebruik met metformine, gewichtsverlies	
Zenuwstelsel- aandoeningen		Duizeligheid ²		
Bloedvat- aandoeningen		Hypotensie ²		
Maagdarmstelsel aandoeningen	Nausea, diarree	Abdominale pijn, braken, dyspepsie, constipatie, opgezette buik, oprispingen, flatulentie, gastro- oesofageale refluxziekte	Cholelithiasis, cholecystitis, acute pancreatitis	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Haaruitval ²		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaat stoornissen		Vermoeidheid [†] , injectieplaatsreacties	Injectieplaatspijn	
Onderzoeken		Verhoogde hartslag, verhoogde lipase, verhoogde amylase	Verhoogd calcitonine in het bloed	

SURMOUNT-5

Leeftijd: ≥ 18 jaar

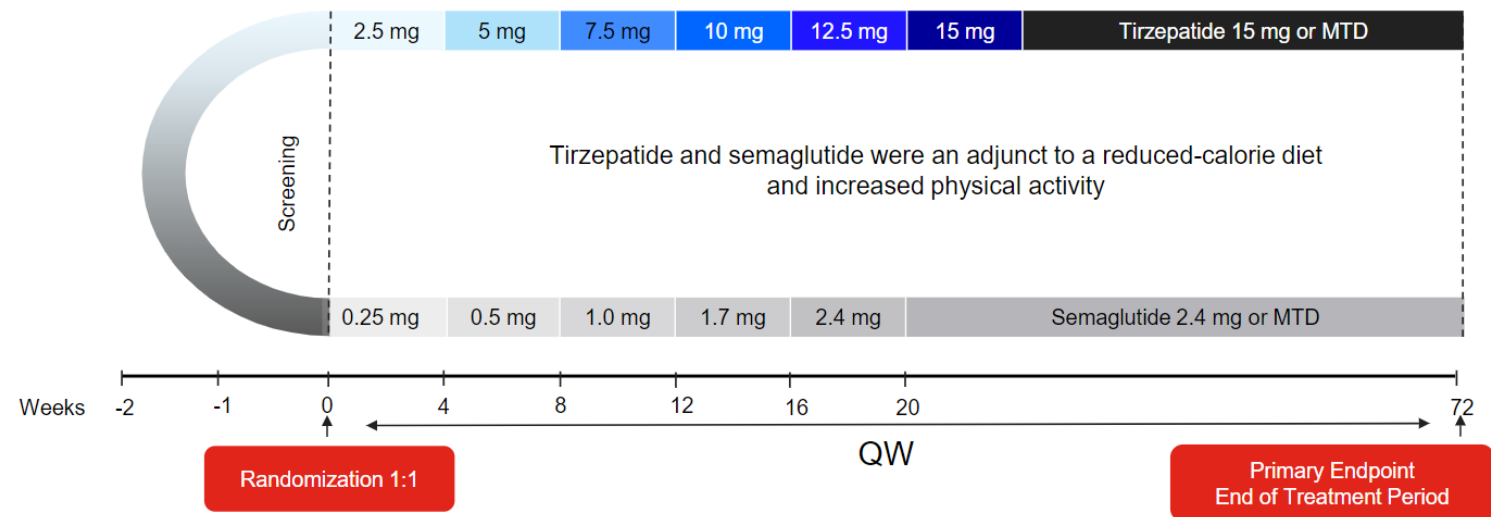
BMI: ≥ 30 of ≥ 27 icm ≥ 1
gewichtsgerelateerde comorbiditeit

Eerdere dieetpoging niet-succesvol
afgesloten

Geen DM1 of DM2

Niet meer dan 5 kg
gewichtsverandering in de 3 maanden
voorafgaand aan de studie

A Phase 3b, 72-Week, Multicenter, Randomized, Controlled, Parallel-Arm, Open-Label Trial

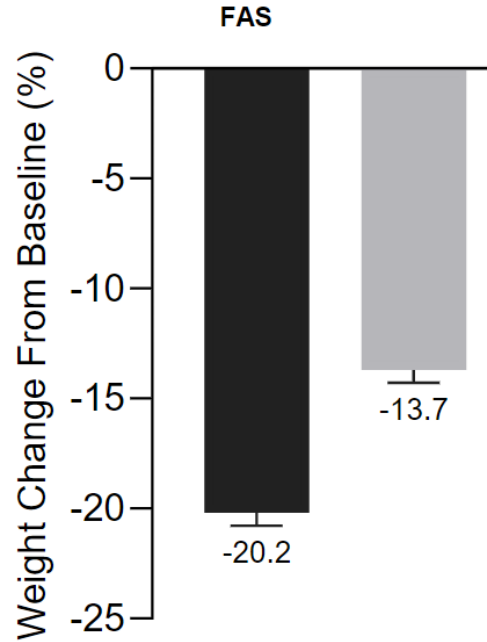


- Study conducted in the United States and Puerto Rico
- 751 participants were randomized

MTD=Maximum Tolerated Dose; QW=Once Weekly.

SURMOUNT-5 - Effectiviteit gewichtsreductie na 72 weken

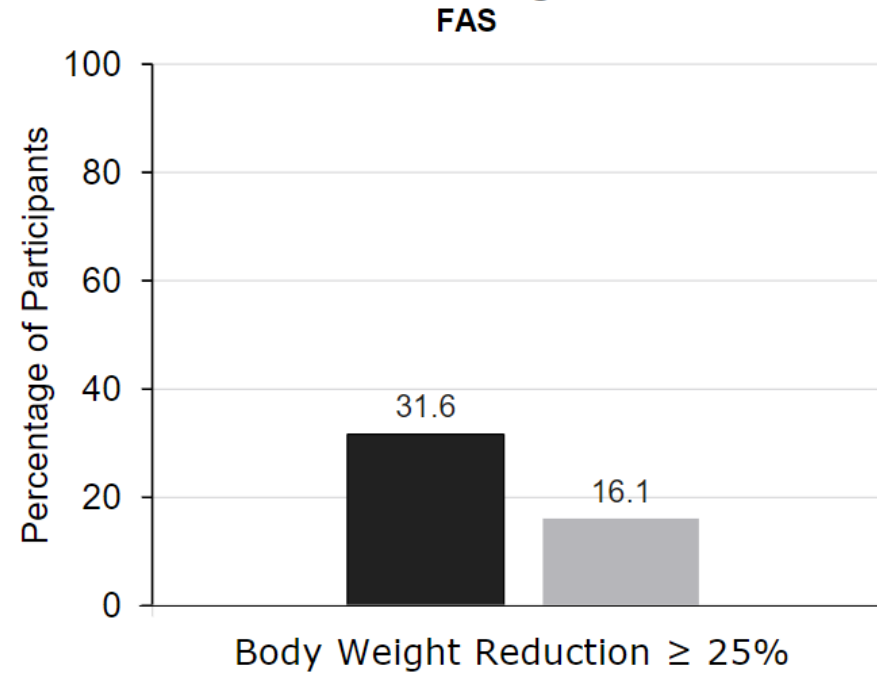
Modified Treatment-Regimen Estimand



■ Tirzepatide 15 mg or MTD ■ Semaglutide 2.4 mg or MTD

Treatment difference
-6.5%

Modified Treatment-Regimen Estimand



■ Tirzepatide 15 mg or MTD ■ Semaglutide 2.4 mg or MTD

Toedieningsysteem – Mounjaro KwikPen



START

INDIVIDUALISEER

Toedieningsysteem

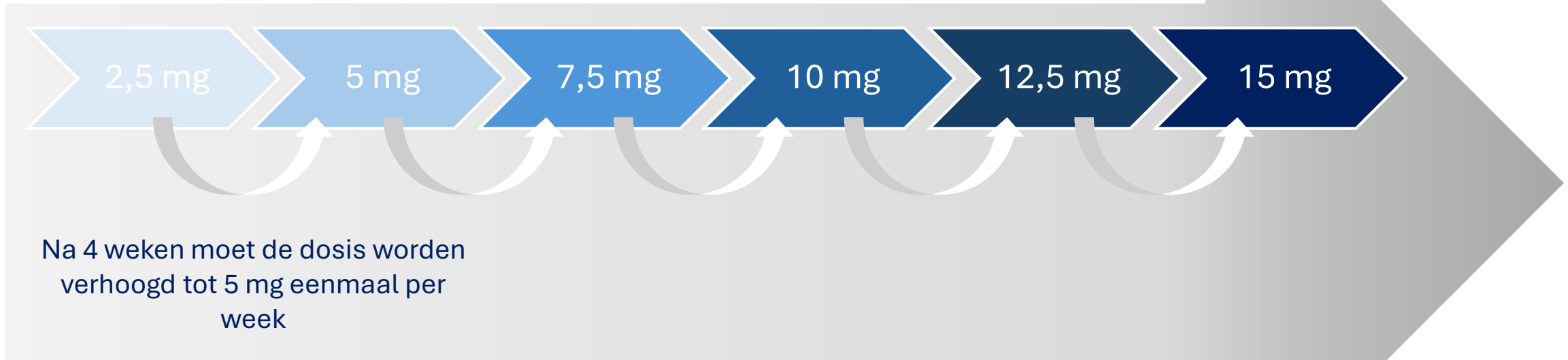


- Elke pen bevat 4 vaste doses
- Eén dosis wordt wekelijks geïnjecteerd
- Gooi de pen na 4 doseringen weg, inclusief het ongebruikte medicijn
- De pen is zo gemaakt dat geen volledige dosis meer kan worden opgedraaid nadat 4-maal de wekelijkse doses is gegeven

Starten met tirzepatide

De startdosering van tirzepatide is 2,5 mg per week

Indien nodig kan de dosis worden verhoogd in stappen van 2,5 mg na minimaal 4 weken op de huidige dosering



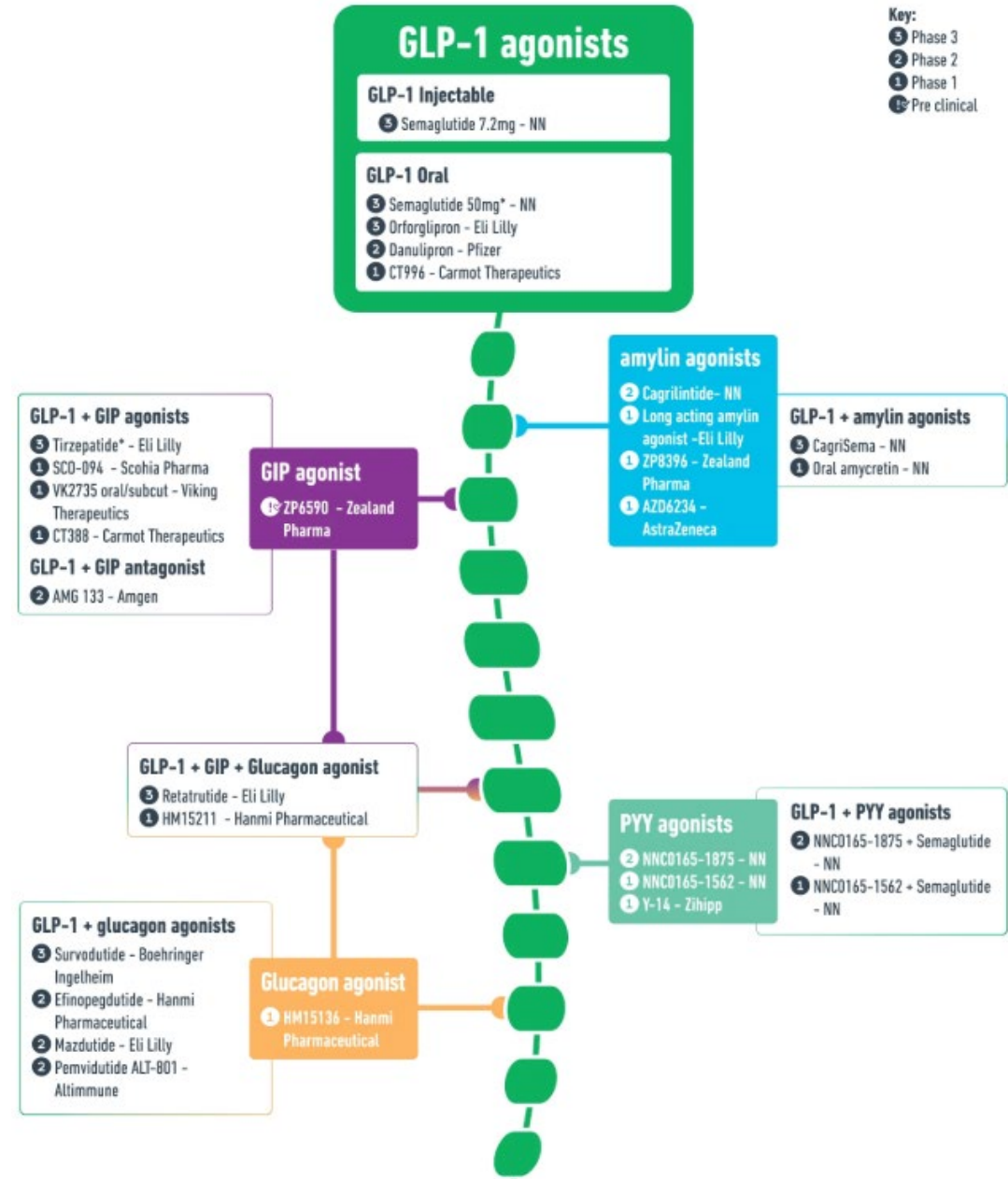
Wanneer tirzepatide wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling kan:

- De huidige dosering metformine en/of SGLT-2-remmer worden voortgezet
- Worden overwogen de dosering SU en/of insuline te verlagen om het risico op hypoglykemie te verlagen

- Ernstig overgewicht/obesitas - een introductie
- Oorzaken ontstaan ernstig overgewicht
- Ernstig overgewicht als poortziekte
- Waarom is afvallen zo uitdagend?
- Het behandelen van ernstig overgewicht en obesitas: Nieuwe richtlijn behandeling overgewicht en obesitas (PON)
- Interventies voor gewichtsverlies
 - Gecombineerde leefstijlinterventie
 - Farmacotherapie geregistreerd voor de behandeling van overgewicht en obesitas
 - Metabole chirurgie
- Tirzepatide (GLP-1/GIP ra) in de behandeling van overgewicht en obesitas
- **Een kijkje in de (nabije) toekomst**

(Nabije) medicamenteuze toekomst...

Melson E. et al. Int J Obesity 2024. DOI
10.1038/s41366-024-01473y



GLP-1 glucagon like peptide-1, GIP glucose-dependent insulinotropic polypeptide, PYY peptide YY, NN: novo nordisk, *completed phase 3 trials for obesity.

Relatieve bijdrage GI-hormonen

Gewichtverlies

Mono-agonist



~ 17%

Evenredig verdeelde duale-agonist



~ 18%

Onevenredig verdeelde duale-agonist



~ 23%

Triple agonist

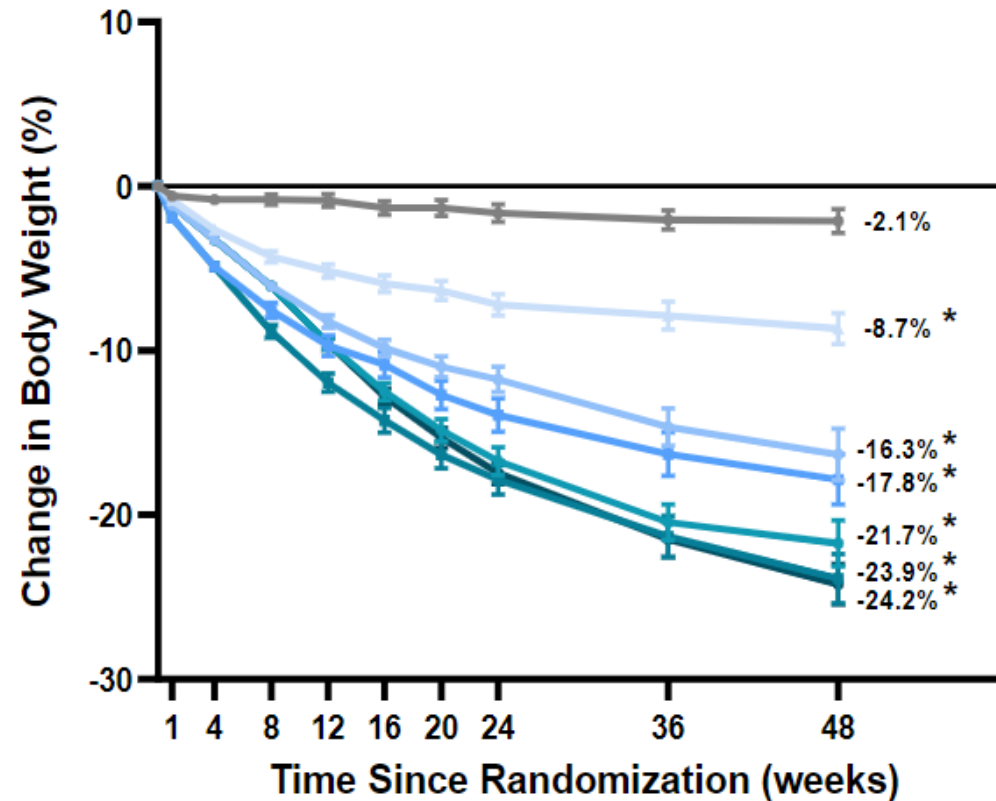


~ 28-30%

Retatrutide in de behandeling van obesitas – fase 2

— Placebo — Reta 1 mg — Reta 4 mg (ID 2 mg) — Reta 4 mg (ID 4 mg) — Reta 8 mg (ID 2 mg) — Reta 8 mg (ID 4 mg) — Reta 12 mg (ID 2 mg)

Percent Change in Body Weight From Baseline to week 48



* $P < .001$ vs. placebo.

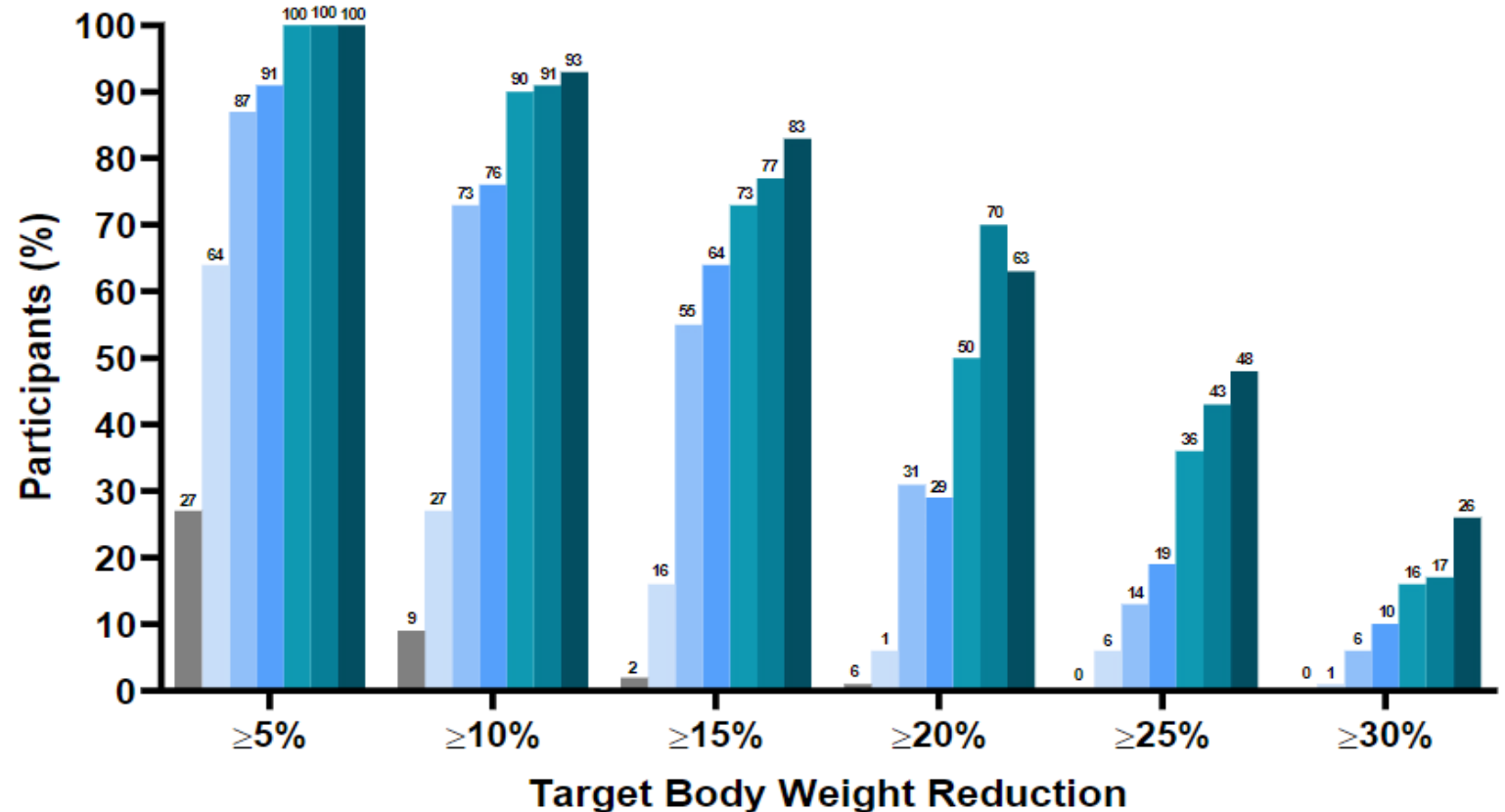
Note: Data are LSM (SE); Error bars indicate SE.

ID=Initial Dose; LSM=Least Squares Mean; Reta=Retatrutide; SE=Standard Error; T2D=Type 2 Diabetes.

Jastreboff AM, et al. *NEMJ*. 2023;(Accepted).

Retatrutide in de behandeling van obesitas – fase 2

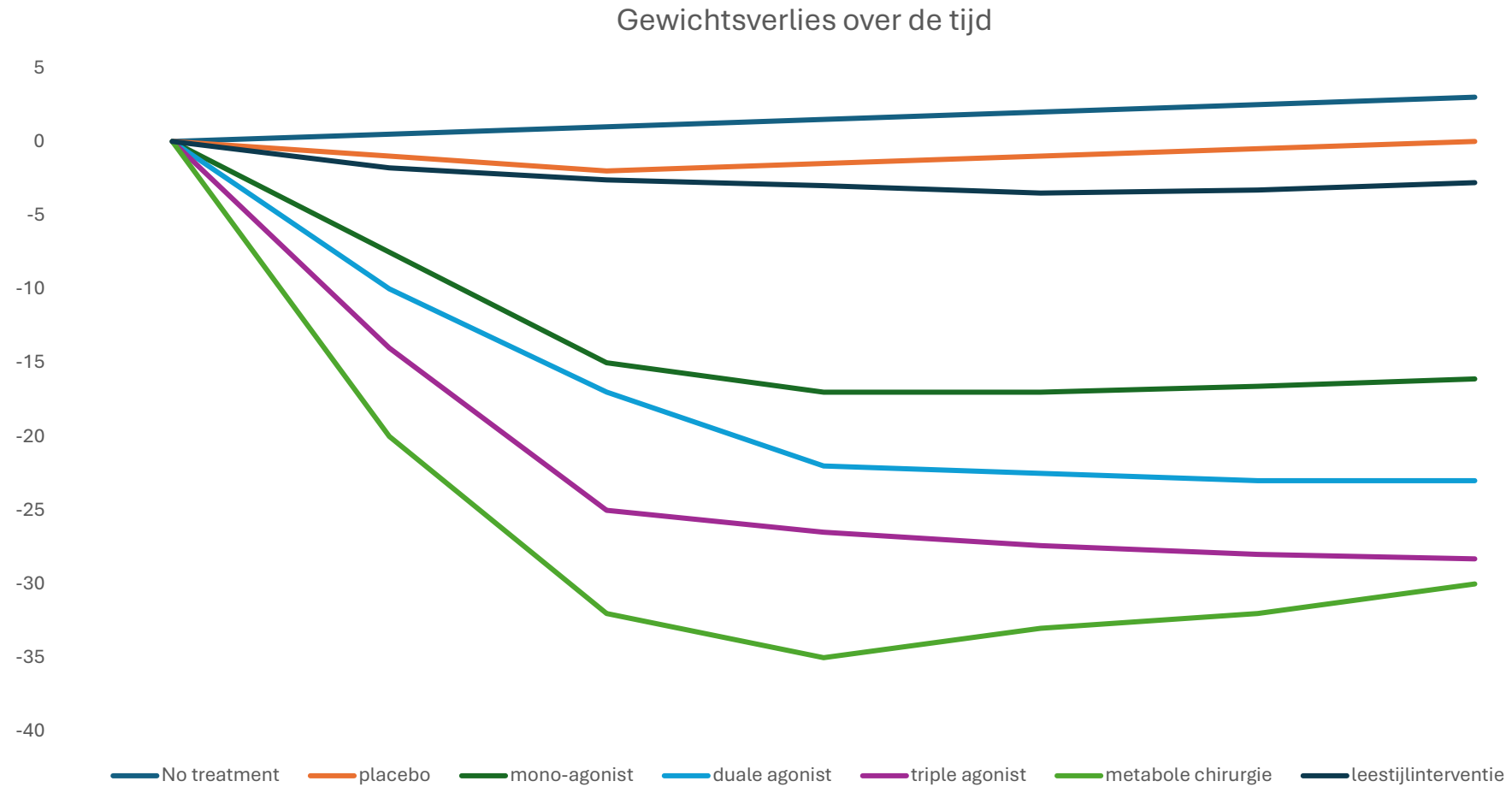
Participants Achieving Weight Reduction Targets at week 48



Placebo
 Reta 1 mg
 Reta 4 mg (ID 2 mg)
 Reta 4 mg (ID 4 mg)
 Reta 8 mg (ID 2 mg)
 Reta 8 mg (ID 4 mg)
 Reta 12 mg (ID 2 mg)

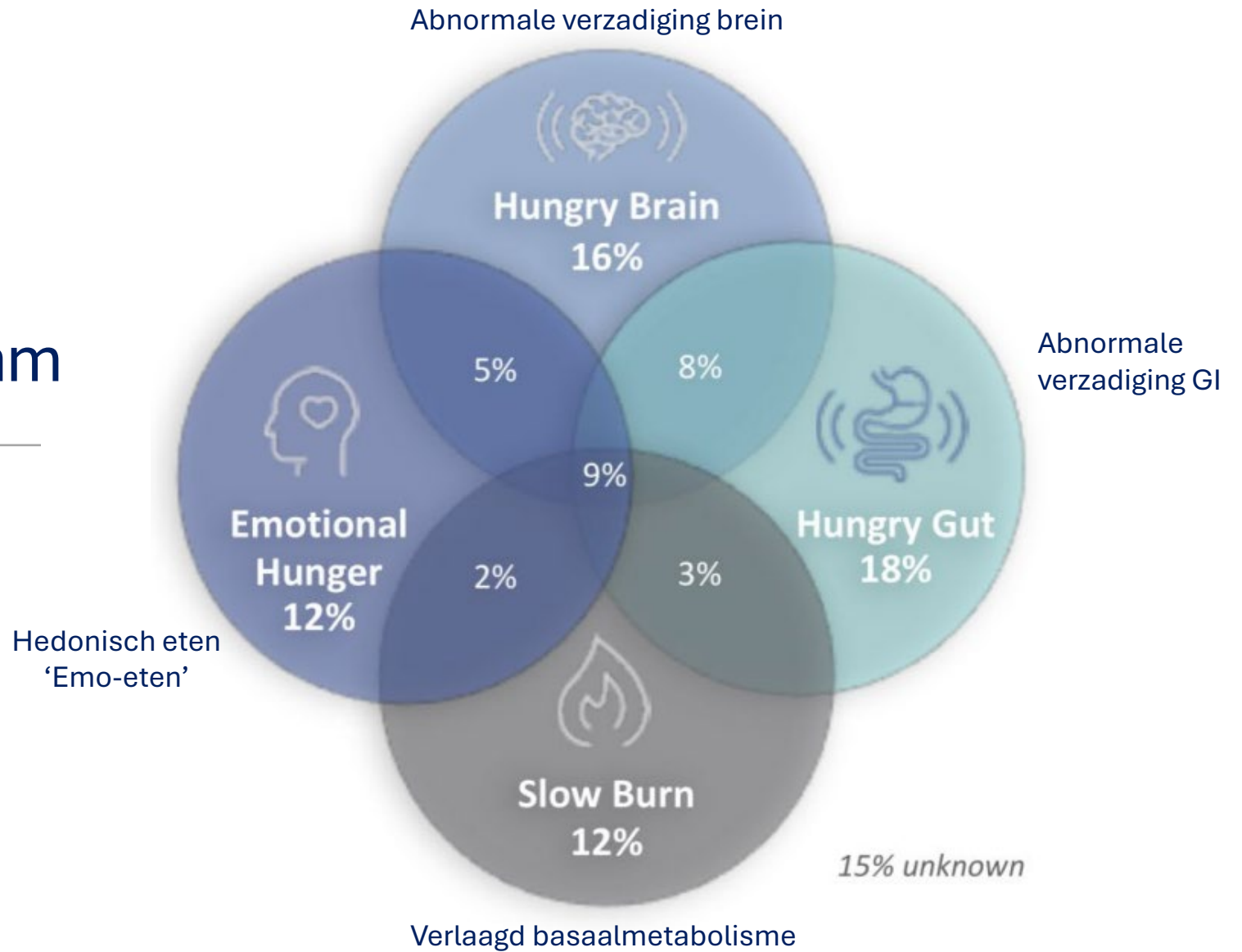
*P<.001 vs. placebo.
 Note: Data are LSM (SE); Error bars indicate SE.
 ID=Initial Dose; LSM=Least Squares Mean; Reta=Retatrutide; SE=Standard Error; T2D=Type 2 Diabetes.
 Jastreboff AM, et al. *NEMJ*. 2023;(Accepted).

Farmacotherapie – bridging the gap?



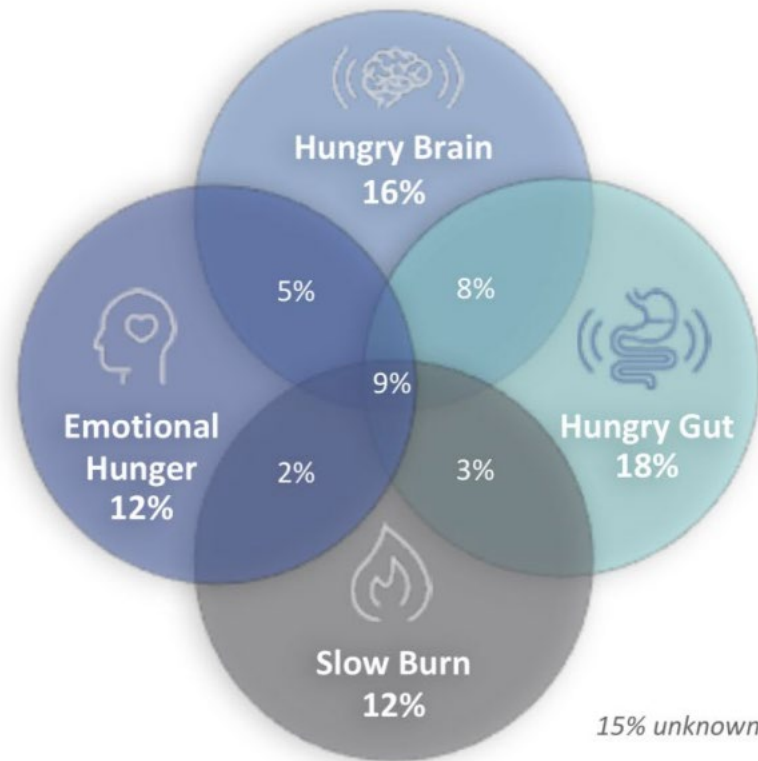
Obesitas als verzamelnaam

Acosta A. et al. Obesity (2021) 29, 662-671.

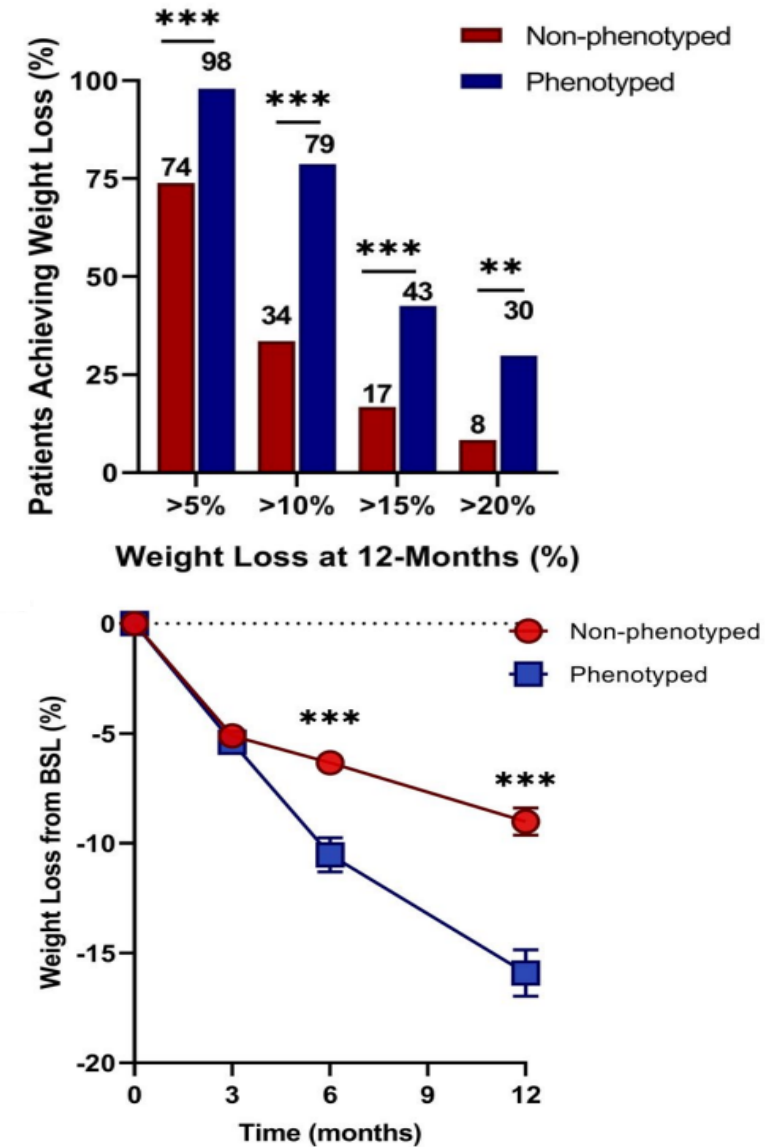


Obesitas behandeling op basis van fenotype

Acosta A. et al. Obesity (2021) 29, 662-671.



Treatment according to phenotype



Samenvattend

Ernstig overgewicht is een chronische ziekte met een toenemende prevalentie. Ca 50% van de volwassen Nederlanders kampt met overgewicht

Een overmatige vetstapeling en ongunstige vetdistributie leidt tot ontstekingsreacties welke aanleiding geeft tot een breed scala aan gezondheidsrisico's.

(Ernstig) overgewicht kent diverse oorzaken. Naast onze genen zijn die bijv. leefstijl hypothalamisch, endocrien, medicatie en psychisch. Daarnaast spelen ook de omgeving, opvoeding en sociale en economische factoren een rol.

Metabole adaptatie waarbij verzadigingshormonen en energieverbruik nemen af, terwijl hongerhormonen toenemen maken duurzaam afvallen uitdagend

Naast adviezen over een gezonde leefstijl zijn GLI, farmacotherapie en metabole chirurgie aanvullende interventies voor gewichtsverlies.

Het aanbod aan farmacotherapie voor de behandeling van overgewicht vult steeds meer het gat tussen leefstijladviezen en metabole chirurgie

We've come a long way....

EAT! EAT! EAT!
& ALWAYS STAY THIN!

NO DIET - NO BATHS - NO EXERCISE!

FAT
the ENEMY that is shortening your Life
BANISHED!

HOW?
WITH
SANITIZED
TAPE WORMS
Jar Packed

TRENDS FOR A
FAT FORM

Easy To Swallow!

No Ill Effects!

FREE

The advertisement features a central illustration of a woman in a long, flowing dress and a large, ornate hat, standing amidst a large pile of various food products. The products include boxes of 'CASWELL'S' cereal, 'ROYAL' brand items, and other packaged goods. The overall style is characteristic of early 20th-century commercial art.

Verkorte productinformatie MOUNJARO®

Naam en farmaceutische vorm: Mounjaro 2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg; 12,5 mg en 15 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen. **Samenstelling:** Elke voorgevulde pen bevat resp. 2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg; 12,5 mg en 15 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing. **Farmacotherapeutische groep:** Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, bloedglucoseverlagende middelen, met uitzondering van insulines, **ATC-code:** A10BX16. **Indicaties:** Mounjaro is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2, als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging: -als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht vanwege intolerantie of contra-indicaties of: -in aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes. Mounjaro is ook geïndiceerd als aanvulling op een caloriearm dieet en verhoogde lichamelijke activiteit ten behoeve van gewichtsbeheersing, inclusief gewichtsverlies en gewichtsbehoud, bij volwassenen met een aanvankelijke Body Mass Index (BMI) van ≥ 30 kg/m² (obesitas) of ≥ 27 kg/m² tot < 30 kg/m² (overgewicht) die ten minste één gewichtsgelateerde comorbide aandoening hebben (bijv. hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu, hart- en vaatziekten, prediabetes of diabetes mellitus type 2). **Dosering:** De startdosering van tirzepatide is 2,5 mg eenmaal per week. Na 4 weken moet de dosis worden verhoogd tot 5 mg eenmaal per week. Indien nodig kan de dosis worden verhoogd in stappen van 2,5 mg na minimaal 4 weken op de huidige dosering. De aanbevolen onderhoudsdoses zijn 5 mg, 10 mg en 15 mg. De maximale dosering is 15 mg eenmaal per week. Wanneer tirzepatide wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine en/of natrium-glucose-cotransporter (SGLT)-2-remmer, kan de huidige dosis metformine en/of SGLT-2-remmer worden voortgezet. Wanneer tirzepatide wordt toegevoegd aan een bestaande therapie van een sulfonylureumderivaat en/of insuline, kan een verlaging van de dosis van het sulfonylureumderivaat of insuline worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verlagen. Zelfcontrole van bloedglucose is noodzakelijk om de dosis van het sulfonylureumderivaat en insuline aan te passen. Een stapsgewijze dosisverlaging van insuline wordt aanbevolen. **Wijze van toediening:** Subcutane injectie in de buik, bovenbeen of bovenarm. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** Acute pancreatitis: Patiënten moeten worden geïnformeerd over de symptomen van acute pancreatitis. Als pancreatitis wordt vermoed, moet de behandeling met tirzepatide worden stopgezet. Als de diagnose pancreatitis wordt bevestigd, mag behandeling met tirzepatide niet opnieuw worden gestart. Hypoglykemie: Patiënten die tirzepatide krijgen in combinatie met een insulinesecretagoog (bijvoorbeeld een sulfonylureumderivaat) of insuline, kunnen een verhoogd risico hebben op hypoglykemie. Het risico op hypoglykemie kan worden verlaagd door een dosisverlaging van de insulinesecretagoog of insuline. Gastro-intestinale effecten: Patiënten die met tirzepatide worden behandeld, moeten worden geïnformeerd over het mogelijke risico op uitdroging, als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen. Tevens moeten patiënten voorzorgsmaatregelen nemen om vochtdepletie en elektrolytstoornissen te voorkomen. Dit moet met name overwogen worden bij ouderen, die mogelijk gevoeliger zijn voor dergelijke complicaties. Ernstige gastro-intestinale ziekte: Tirzepatide is niet onderzocht bij patiënten met ernstige gastro-intestinale ziekte, waaronder ernstige gastroparese. Tirzepatide moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt. Diabetische retinopathie: Tirzepatide is niet onderzocht bij patiënten met niet-proliferatieve diabetische retinopathie die acute behandeling nodig hadden, proliferatieve diabetische retinopathie of diabetisch macula-oedeem, en dient onder adequate monitoring en met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak ($\geq 1/10$): hypoglykemie bij gebruik met sulfonylureumderivaat of insuline, nausea, diarree; Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): overgevoelighedsreacties, hypoglykemie bij gebruik met metformine en SGLT-2-remmer, verminderde eetlust, duizeligheid, hypotensie, abdominale pijn, braken, dyspepsie, constipatie, opgezetten buik, oprispingen, flatulentie, gastro-oesofageale refluxziekte, haaruitval, vermoeidheid, injectieplaatsreacties, verhoogde hartslag, verhoogde lipase, verhoogde amylase; Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$): hypoglykemie bij gebruik met metformine, gewichtsverlies, cholelithiasis, cholecystitis, acute pancreatitis, injectieplaatspijn, verhoogd calcitonine in het bloed. Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): Anafylactische reactie, angio-oedeem. **Bewaring:** Bewaren in de koelkast (2°C–8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Mounjaro kan ongekoeld bij een temperatuur beneden 30°C in totaal 21 dagen bewaard worden en daarna moet de voorgevulde pen worden weggegooid. **Aflevering:** U.R. **Prijzen en vergoeding:** Zie Z-index. **Meer informatie:** Zie de geregistreerde SmPC-tekst. Raadpleeg vóór gebruik de bijsluitertekst. Informatie is op aanvraag verkrijgbaar bij Eli Lilly Nederland, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, telefoon 030-6025800. **Datum:** december 2023.