

Beïnvloeden GLP-1-agonisten, zoals semaglutide, de werking van vitamine K-antagonisten?

Commissie Interacterende medicatie VKA
Correspondentie: a.horikx@knmp.nl

Bij sommige VKA-gebruikers verandert de INR na starten van een glucagonachtig peptide (GLP-1-agonist zoals semaglutide (Ozempic®), liraglutide (Victoza® en Saxenda®) en dulaglutide (Trulicity®). Toch geeft het systeem van de Trombosedienst op dit moment geen signaal dat extra controle nodig is, terwijl het Farmacotherapeutisch Kompas wel een extra controle adviseert bij GLP-1-agonisten. Waarom wordt op deze geneesmiddelcombinatie op dit moment niet gecontroleerd?

GLP-1-agonisten: voor behandeling diabetes mellitus type 2 (DM2) en overgewicht

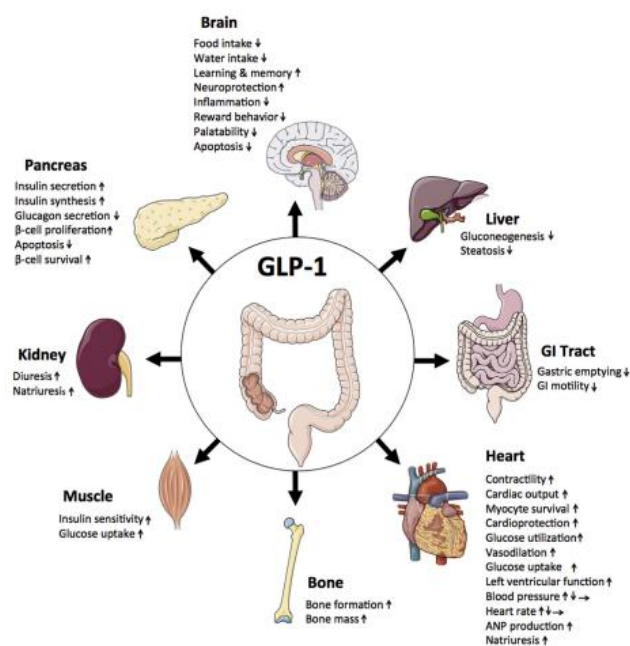
GLP-1-agonisten zijn geneesmiddelen die een vergelijkbare werking hebben als het lichaamseigen eiwit GLP-1. Het lichaamseigen GLP-1 komt vrij na inname van voedsel en zorgt voor een verhoogde insulinesecretie door de β -cellen van het pancreas. Daarnaast onderdrukt GLP-1 de glucagonafgifte, waardoor de hepatische glucoseafgifte daalt. Ook vertraagt dit eiwit de maaglediging, waardoor glucose uit voedsel langzamer in het lichaam wordt opgenomen.

Het lichaamseigen GLP-1 werkt maar enkele minuten. Door dit eiwit zo te modificeren zijn er GLP-1-agonisten ontwikkeld die langer werken dan het lichaamseigen eiwit en daarom kunnen worden gebruikt bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2). De eerste GLP-1-agonist, sinds 2005 beschikbaar, was exenatide, gevolgd door

liraglutide (2010). Deze middelen moeten één keer per dag subcutaan worden toegediend. De meest recent ontwikkelde GLP-1-agonisten, dulaglutide (2014) en semaglutide (2017), werken veel langer waardoor ze maar één keer per week subcutaan geïnjecteerd hoeven te worden.

GLP-1-agonisten worden ook toegepast bij patiënten met overgewicht. Ze werken door in verschillende hersengebieden, die zijn betrokken bij eetlustregulatie, de eetlust te verminderen en het verzadigingsgevoel te verhogen. De patiënt ervaart dan minder honger gevoel, waardoor de voedselinname vermindert.

Daarnaast hebben GLP-1-agonisten via receptoren in het hartvaatstelsel en de nieren ook gunstige effecten op plasmalipiden, de bloeddruk en de nierfunctie.



Uit: Molecular Metabolisme 2019;30:72-130

Invloed op eetpatroon

Veel patiënten die starten met een GLP-1-agonist hebben als doel gewichtsverlies. Zij zullen mede daarom hun leefstijl veranderen zoals gezonder eten en meer bewegen. Veel patiënten die starten met het gebruik melden, met name in de eerste maanden na start, gastro-intestinale klachten of veranderingen zoals een vertraagde maaglediging. Dit kan gepaard gaan met misselijk zijn, overgeven en diarree. Deze bijwerkingen treden vaker op bij patiënten met een verminderde nierfunctie.¹ Bij sommige patiënten houden de klachten aan, wat een reden kan zijn om de GLP-1-agonist te staken.

Meldingen van INR-verlaging na starten van een GLP-1-agonist

Bijwerkingencentrum Lareb heeft vanaf maart 2020 10 meldingen ontvangen van INR-wijzigingen na het starten met een GLP-1-agonist. In 8 gevallen werd een verlaging van de INR gemeld, in 1 geval een stijging en in 1 geval was het onbekend of de INR was gestegen of juist was gedaald.

In enkele gevallen meldden de patiënten expliciet dat hun eetpatroon was gewijzigd, of dat ze last hadden van misselijkheid of een verminderde eetlust.

Mechanisme(n) van INR-verandering

GLP-1-agonisten zijn eiwitachtige geneesmiddelen die in het lichaam worden afgebroken tot kleinere eiwitten door eiwitsplitsende enzymen. De afbraak van GLP-1-agonisten verloopt dus onafhankelijk van het CYP-enzymstelsel, terwijl VKA's juist wel door het CYP-enzymstelsel worden gemetaboliseerd. Omdat beide middelen via een andere weg worden afgebroken, is het niet te verwachten dat GLP-1-agonisten de afbraak van VKA's versnellen of vertragen en op die manier invloed hebben op de werking van een VKA.

De INR-wijziging is vermoedelijk het gevolg van een gewijzigd eetpatroon, zowel bij DM2-patiënten als bij patiënten die een GLP-1-agonist gebruiken voor overgewicht.

Ook het gewichtsverlies zelf kan voor een INR-verandering zorgen. Er is in een aantal studies aangetoond dat patiënten met (fors) overgewicht een hogere dosering VKA nodig hebben. Na gewichtsverlies kan de dosis VKA bij sommige patiënten afnemen.^{2,3} Echter, dit is in tegenstelling

tot wat bij het Lareb is gemeld, namelijk dat patiënten juist een hogere dosis VKA nodig hebben.

Andere factoren die van invloed kunnen zijn op de INR zijn de gastro-intestinale klachten of veranderingen die met het gebruik van GLP-1-agonisten gepaard gaan. Een vertraagde maaglediging kan in theorie invloed hebben op de absorptiesnelheid van een geneesmiddel. De absorptiesnelheid heeft doorgaans echter geen invloed op de totale hoeveelheid VKA die wordt geabsorbeerd. Het is daarom niet te verwachten dat de vertraagde maaglediging zorgt voor een INR-verandering. Diarree en braken kunnen wel zorgen voor INR-veranderingen, vanwege invloed op de opname van zowel vitamine K als van VKA's. Diarree kan aan de ene kant leiden tot een verminderde vitamine K-opname welke juist zou leiden tot verhoogde INR-waarden, maar diarree en overgeven kunnen aan de andere kant ook juist leiden tot een verminderde VKA-opname wat mogelijk een INR-verlaging kan verklaren.

Conclusie

De oorzaak van de INR-verandering bij sommige patiënten die starten met een GLP-1-agonist is dus nog niet volledig opgehelderd. Het blijft onduidelijk in hoeverre deze verandering toe te schrijven is aan het geneesmiddelgebruik of dat er andere oorzaken zijn.

Om antwoorden te krijgen op deze vragen, loopt op dit moment in het LUMC een onderzoek, onder leiding van Suzanne Cannegieter, naar de effecten van het gebruik van een GLP-1-agonist bij patiënten met atriumfibrilleren die anticoagulantia zoals een VKA gebruiken.

Zodra de gegevens en de conclusies zijn gepubliceerd, zullen de resultaten en conclusies in TTA worden opgenomen en in de commissie interacterende geneesmiddelen VKA's worden besproken. Rond de zomer 2026 wordt de publicatie verwacht.

Met dank aan

- G.J. von Kreijfelt (Lareb)

Leden van de Commissie Interacterende medicatie VKA

- H.K. de Wolf (voorzitter), klinisch chemicus
- A. Horikx, apotheker
- M.C.J. van Laarhoven- van Grinsveen, openbaar apotheker
- D. Dogan, apotheker
- N. Wiersma, arts

Referenties

- 1- Guja C, Frías JP, Suchower L, Hardy E, Marr G, Sjöström CD, Jabbour SA. Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly in Participants with Type 2 Diabetes and Stage 2/3 Chronic Kidney Disease. Diabetes Ther. 2020;11:1467-80.
- 2- Mueller JA, Patel T, Halawa A et al. Warfarin Dosing and Body Mass Index. Ann Pharmacoth 2014;48:584-8.
- 3- Soyombo BM , Taylor A, Gillard C et al. Impact of body mass index on 90-day warfarin requirements: a retrospective chart review. Ther Adv Cardiovasc Dis 2021;15:1-9.