# Diabetes type 2:

# rationeel gebruik van glycemieverlagende middelen

Dr. Frank NOBELS

endocrinologie O.L.V. Aalst

1

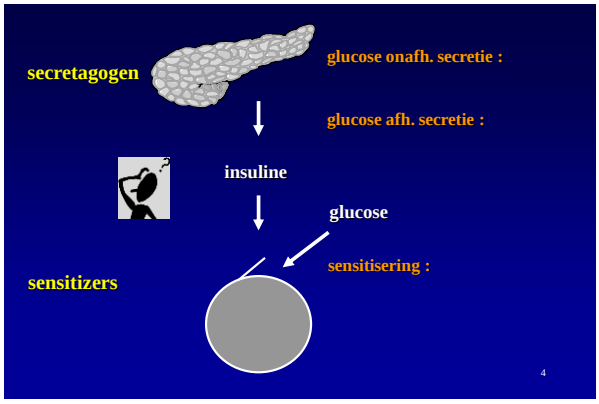
## rationeel

- evidence based
- rekening houdend met praktische haalbaarheid
- rekening houdend met kostprijs

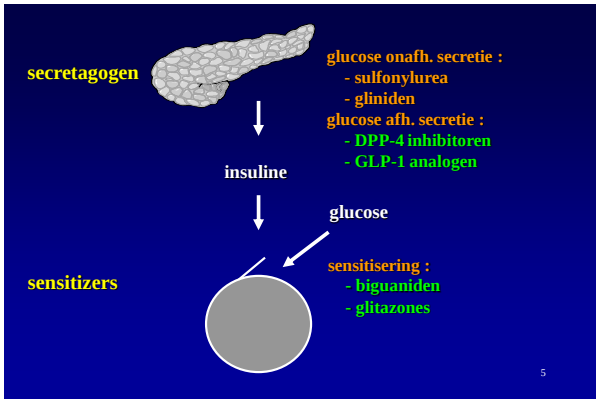
2

| klasse | generische naam | producten |
|---|---|---|
| biguaniden | metformine | Glucophage®, Metformax®, Metformine® |
| gliniden | repaglinide | NovoNorm® |
| sulphonylurea | gliclazide | Diamicron®, Gliclazide® |
| | glipizide | Glibenese®, Minidiab® |
| | gliquidone | Glurenorm® |
| | glibenclamide | Bevoren®, Daonil®, Euglucon® |
| | gliclazide L.A. | Uni-diamicron® |
| | glimepiride | Amarylle® |
| glucosidase remmers | acarbose | Glucobay® |
| glitazones | pioglitazone | Actos® |
| DPP-4 inhibitoren | sitagliptine | Januvia® |
| | vildagliptine | Galvus® |
| | saxagliptine | Onglyza® |

3



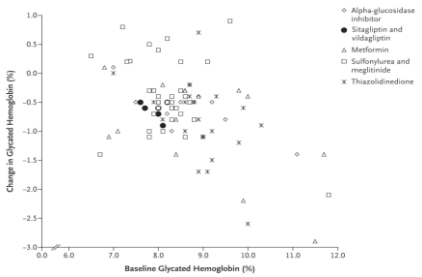

4




5

## OAD: effect op glycemie

## OAD: effect op glycemie ~ HbA1c




*Bloomgarden Z, Inzucchi S. N Engl J Med 2007;356:2219-20*

## kostprijs voor equipotente dosissen

kost aan maatschappij : € / maand

- metformine 2 x 850 mg/d : 4.1
- gliclazide 3 x 80 mg/d : 13.5
- pioglitazone 1 x 30 mg : 64.0
- sitagliptine 1 x 100 mg/d : 45.0
- exenatide 2 x 5 of 10 µg/d : 106
  liraglutide 1 x 1,2 mg/d :
- Insulatard 40 E/d : 30.1

8

## nieuwe diabetes

9

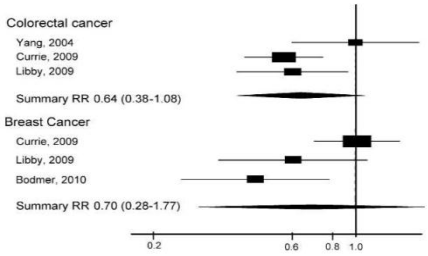
## metformine

**1ste keuze, want**

- **goedkoop**
- **geen hypo's**
- **geen gewichtstoename**
- **reduceert microvasculaire complicaties (UKPDS)**
- **reduceert macrovasculaire complicaties bij obese patiënten (UKPDS)**
- **vermindert kans op kanker**
- **overbelast de β-cel minder**

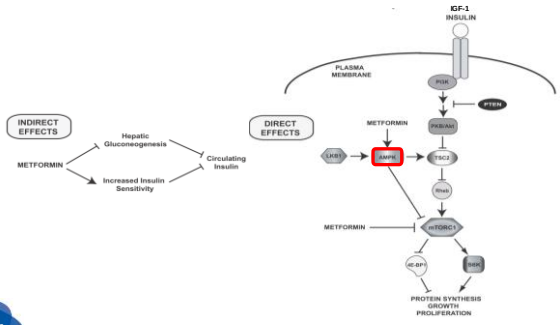
10

## metformin and CA: meta-analysis




*DeCensi A et al. Cancer Prev Res 2010;3:1451-1461*

## metformine: anti-kanker effecten




*Dowling R et al. BMC Medicine 2011;9:33*

## metformine : hoe opstarten?

- meteen bij diagnose geven ?
  mag
- wat moet je weten voor je start ?
  nier-, leverfunctie
- hoe bepalen wanneer te geven ?
  geen dagkurve nodig
  na maaltijd
- hoe dosis opdrijven : wat opvolgen ?
  zachtjes aan, tolerantie opvolgen

13

## metformine

- 1 op 20 verdraagt het niet
- veel contraïndicaties
  - nierinsufficiëntie (MDRD < 30 ml/min)
  - zeer ernstige hartdecompensatie (rec. longoedeem)
  - zeer ernstige COPD
  - zeer ernstig leverlijden

14

## metformine en nierinsufficiëntie

**Oppassen voor lactaatacidose !**

- zeer zeldzaam (3/100.000 patientenjaren), maar ✞ 30-50 %
- gevaar beperkt mits volgende regels worden gevolgd:
  - niet bij ernstige nierinsufficiëntie (MDRD ≤ 30)
  - voorzichtig bij verminderde nierfunctie:
    - dosis aanpassen
    - nierfunctie volgen
    - oppassen in acute situaties
  - stop tijdelijk in alle acute situaties
  - stop tijdelijk vanaf 24 u voor iv-contrast en voor heelkunde

| MDRD (ml/min) | maximale dosis (mg/d) |
|---|---|
| > 60 | 3x 850 |
| 40-60 | 2x850 |
| 30-40 | 2x500 |
| < 30 | niet |

*Nathan D et al. Diabetes Care 2009;32:193–203*
*Shaw J et al.Diabet Med 2007;24:1160–1163*
*Herrington W, Levy J. Int Urol Nephrol 2008;40:411–417*

## nieuwe diabetes

metformine:
intolerantie of contraïndicaties

16

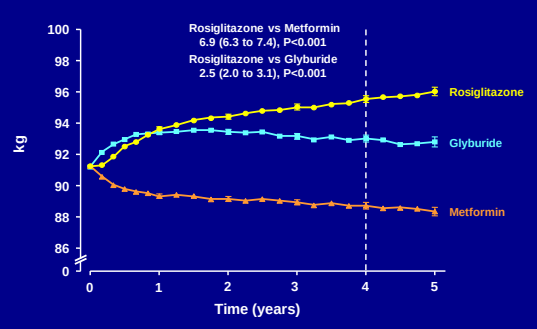
## sulfonylurea

2de keuze, want

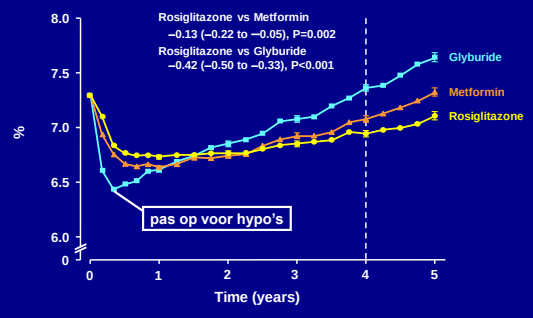
- goedkoop
- ~~geen hypo's~~
- ~~geen gewichtstoename~~
- reduceert microvasculaire complicaties (UKPDS)
- ~~reduceert macrovasculaire complicaties bij obese patiënten (UKPDS)~~
- ~~overbelast β cel minder~~

17

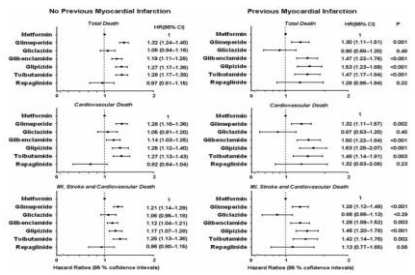
## Weight Over Time



## HbA1c Over Time



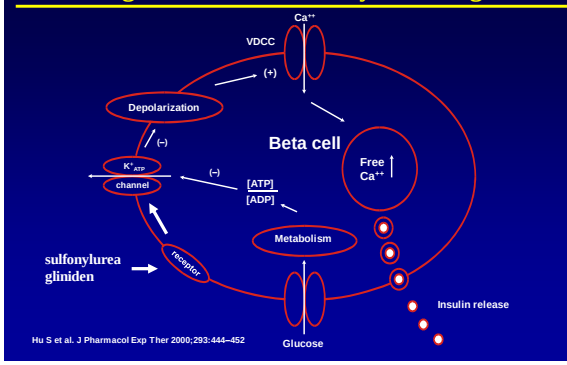

## Mortaliteit en cv risico bij secretagogen vs metformine



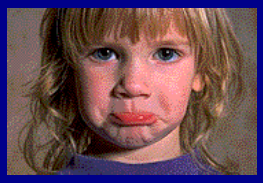

olv

*Danish Registry. Schramm T et al. European Heart Journal 2011;32:1900–1908*

## werkingsmechanisme sulfonylurea en gliniden




Hu S et al. J Pharmacol Exp Ther 2000;293:444–452



## sulfonylurea, gliniden : hoe opstarten?

- welk product kiezen ?
  afh. van risico op hypo, nierfunctie

- vroeg opstarten ?
- wat moet je weten ?
- dagkurve nodig ?
- hoe dosis opdrijven : wat opvolgen ?

23

| klasse | generische naam | producten |
|---|---|---|
| biguaniden | metformine | Glucophage®, Metformax®, Metformine® |
| gliniden | repaglinide | NovoNorm® |
| sulphonylurea | gliclazide | Diamicron®, Gliclazide® |
| | glipizide | Glibenese®, Minidiab® |
| | gliquidone | Glurenorm® |
| | glibenclamide | Bevoren®, Daonil®, Euglucon® |
| | gliclazide L.A. | Uni-diamicron® |
| | glimepiride | Amarylle® |
| glucosidase remmers | acarbose | Glucobay® |
| glitazones | pioglitazone | Actos® |
| DPP-4 inhibitoren | sitagliptine | Januvia® |
| | vildagliptine | Galvus® |
| | saxagliptine | Onglyza® |

24

## sulfonylurea, gliniden : hoe opstarten?

- welk product kiezen ?
  afh. van risico op hypo, nierfunctie
- vroeg opstarten ?
  neen
- wat moet je weten voor je start ?
  nier-, leverfunctie
- hoe bepalen wanneer te geven ?
  dagkurve: start voor maaltijd die meeste glykemieverhoging geeft
- hoe dosis opdrijven : wat opvolgen ?
  zachtjes aan, dagkurves opvolgen

25

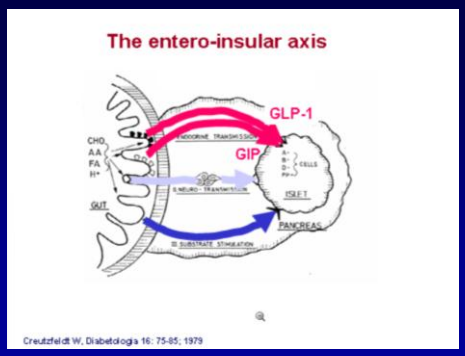
## onvoldoende controle met 1 OAD

## staat op metformine

26

| klasse | generische naam | producten |
|---|---|---|
| biguaniden | metformine | Glucophage®, Metformax®, Metformine® |
| gliniden | repaglinide | NovoNorm® |
| sulphonylurea | gliclazide | Diamicron®, Gliclazide® |
| | glipizide | Glibenese®, Minidiab® |
| | gliquidone | Glurenorm® |
| | glibenclamide | Bevoren®, Daonil®, Euglucon® |
| | gliclazide L.A. | Uni-diamicron® |
| | glimepiride | Amarylle® |
| glucosidase remmers | acarbose | Glucobay® |
| glitazones | pioglitazone | Actos® |
| DPP-4 inhibitoren | sitagliptine | Januvia® |
| | vildagliptine | Galvus® |
| | saxagliptine | Onglyza® |

27



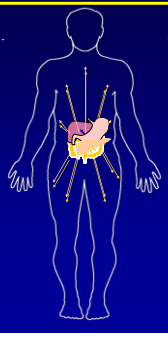

28

## GLP-1: glucagon-like peptide-1
## GIP: glucose dependent insulinotropic polypeptide

Upon ingestion of food…

GLP-1 is secreted from the L-cells in the intestine

This in turn…



- Stimulates glucose-dependent insulin secretion
- Suppresses glucagon secretion
- Slows gastric emptying
- Reduces food intake

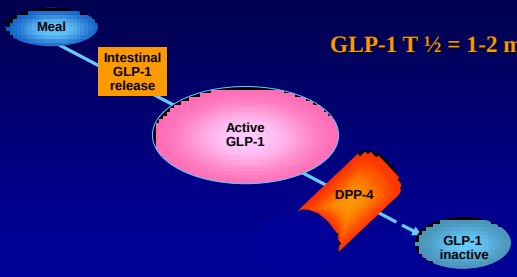
Long term effects demonstrated in animals…

- Increases beta-cell mass and maintains beta-cell efficiency

Drucker DJ. *Curr Pharm Des* 2001; 7:1399-1412
Drucker DJ. *Mol Endocrinol* 2003; 17:161-171

29

## metabolisme van GLP-1



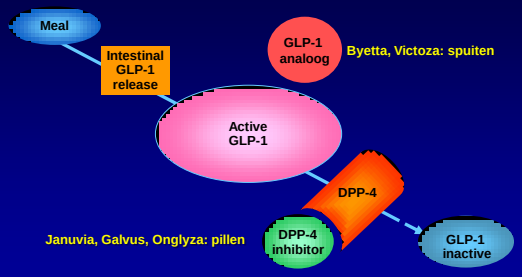

**GLP-1 T ½ = 1-2 min.**

GLP-1 = glucagon-like peptide–1; DPP-4= dipeptidyl-peptidase–4

Adapted from Rothenberg P, et al. *Diabetes*. 2000;49(suppl 1):A39.

30

## metabolisme van GLP-1




GLP-1 = glucagon-like peptide–1; DPP-4= dipeptidyl-peptidase–4

Adapted from Rothenberg P, et al. *Diabetes*. 2000;49(suppl 1):A39.

31

## DPP-4 inhibitoren (gliptines)

| | | + metformine |
|---|---|---|
| - sitagliptine : (MSD) | Januvia® | Janumet® |
| - vildagliptine : (Novartis) | Galvus® | Eucreas® |
| - saxagliptine : (Astrazeneca) | Onglyza® | |

32

## DPP-4 inhibitoren (gliptines)

**pro**

- goede glycemiedaling
- weinig hypo's → gebruiksgemak + +
- geen gewichtstoename
- vertraagt uitblussen van beta-cel
- zeer weinig neveneffecten

**contra**

- dosis aanpassen bij verminderde nierfunctie (MDRD < 50)
- kostprijs
- nog geen studies met harde eindpunten
- nog geen lange termijn gegevens over veiligheid

33

## sitagliptine: veiligheid

- gepoolde analyse van 19 RCT's
- 10.246 pat (5429 op sitagliptine)
- FU 1805 ≥ 1j , 584 2j

| | | | |
|---|---|---|---|
| Bronchitis | 4.2 | 3.8 | 0.4 (-0.4, 1.3) |
| Cellulitis | 0.8 | 1.0 | -0.2 (-0.6, 0.2) |
| Gastroenteritis | 2.0 | 1.9 | 0.1 (-0.5, 0.7) |
| Gastroenteritis Viral | 1.0 | 1.0 | 0.0 (-0.4, 0.5) |
| Influenza | 4.5 | 5.2 | -0.7 (-1.7, 0.2) |
| Nasopharyngitis | 7.7 | 7.0 | 0.9 (-0.3, 2.1) |
| Pharyngitis | 1.5 | 1.4 | 0.1 (-0.4, 0.6) |
| Sinusitis | 2.7 | 2.7 | 0.1 (-0.6, 0.8) |
| Upper respiratory tract infection | 8.6 | 9.0 | -0.3 (-1.6, 1.0) |
| Urinary tract infection | 4.1 | 4.2 | -0.2 (-1.1, 0.6) |
| Viral infection | 1.1 | 0.9 | 0.2 (-0.2, 0.7) |

34

*Williams-Herman et al. BMC Endocrine Disorders 2010, 10:7*

## sitagliptine: veiligheid

- gepoolde analyse van 19 RCT's
- 10.246 pat (5429 op sitagliptine)
- FU 1805 ≥ 1j , 584 2j

| Adverse event end-point | Treatment | n/Patient-years of exposure (100 patient-years event rate)* | Difference vs. non-exposed (95% CI)† |
|---|---|---|---|
| Pancreatitis/pancreatitis acute | Sitagliptin 100 mg | 4/4708 (0.08) | −0.02 (−0.20, 0.14) |
| | Non-exposed | 4/3942 (0.10) | |

35

*Engel S et al. Int J Clin Pract 2010;64:984–990*

## gliptines : hoe opstarten?

- welk product kiezen ?
  om het even (bij MDRD < 50 Galvus 1x/d)

- meteen bij diagnose geven ?
  neen, enkel terugbetaald als 2de OAD
- wat moet je weten voor je start ?
  nierfunctie
- hoe bepalen wanneer te geven ?
  Januvia en Onglyza 1x/d, Galvus 2x/d
  geen dagkurve nodig als combinatie met metformine
- wat opvolgen ?
  HbA1c

36

## terugbetaling gliptines

Ik, ondergetekende arts, verklaar dat de boven vermelde patiënt ten minste 18 jaar oud is en lijdt aan diabetes type 2 die onvoldoende gecontroleerd wordt na een voorafgaande behandeling met metformine aan de maximale gebruikelijke dosering gedurende minstens drie maanden. Dit was onvoldoende om het geglycosyleerde hemoglobine (HbA1c) gehalte beneden het niveau te brengen zoals aanbevolen in de Belgische richtlijnen (<7%, Consensusvergadering, 2003).

☐ Het betreft een eerste aanvraag tot terugbetaling:

Ik houd de bewijsstukken ter beschikking van de adviserend geneesheer, waaruit blijkt dat mijn patiënt zich in de verklaarde toestand bevindt.
Derhalve bevestig ik dat deze patiënt nood heeft aan een terugbetaling van de specialiteit GALVUS 50 mg 2 keer per dag, voor de behandeling in associatie met metformine gedurende een periode van 120 dagen, en vraag ik de terugbetaling aan van 4 verpakkingen van 60 tabletten van 50 mg.

☐ Het betreft een aanvraag tot verlenging van terugbetaling:

Deze patiënt heeft al de terugbetaling voor ten minste één periode van behandeling door GALVUS 50 mg 2 keer per dag in associatie met metformine.
Ik verklaar dat deze behandeling voldoende doeltreffend was, want het geglycosyleerde hemoglobine (HbA1c) gehalte is lager dan het overeenkomstige gehalte aan 150 % van de normale bovenste waarde van het laboratorium.

Ik houd de bewijsstukken ter beschikking van de adviserend geneesheer, waaruit blijkt dat mijn patiënt zich in de verklaarde toestand bevindt.
Omwille van die doeltreffendheid bevestig ik dat deze patiënt nood heeft aan een verlenging van de terugbetaling van de specialiteit GALVUS 50 mg 2 keer per dag voor een behandeling in associatie met metformine gedurende een periode van 360 dagen, en vraag ik dus de terugbetaling aan van 4 verpakkingen van 180 tabletten van 50 mg

MF
≥ 7%

4 m

< 9%

12 m

37

## onvoldoende controle met 1 OAD

## staat op sulfonylureum

38

| klasse | generische naam | producten |
|---|---|---|
| biguaniden | metformine | Glucophage®, Metformax®, Metformine® |
| gliniden | repaglinide | NovoNorm® |
| sulphonylurea | gliclazide | Diamicron®, Gliclazide® |
| | glipizide | Glibenese®, Minidiab® |
| | gliquidone | Glurenorm® |
| | glibenclamide | Bevoren®, Daonil®, Euglucon® |
| | gliclazide L.A. | Uni-diamicron® |
| | glimepiride | Amarylle® |
| glucosidase remmers | acarbose | Glucobay® |
| glitazones | pioglitazone | Actos® |
| DPP-4 inhibitoren | sitagliptine | Januvia® |
| | vildagliptine | Galvus® |
| | saxagliptine | Onglyza® |

39

## glitazone ?

40

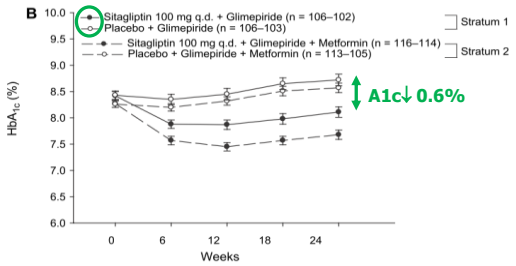
41

## glitazones: neveneffecten

- meer coronaire events en mortaliteit (rosiglitazone)
- gewichtstoename
- vochtretentie → hartdecompensatie
- atypische fracturen
- blaascarcinoom

42

## sulfonylureum + gliptine




*Hermansen K et al. Diab Ob Metab 2007:9:733–745*

## onvoldoende controle met 2 OAD

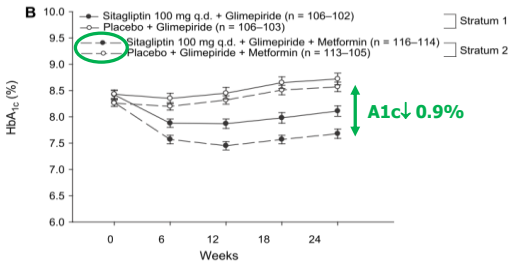
44

## onvoldoende controle op 2 OAD

- 3 OAD: triple therapie
- incretine mimeticum
- insuline

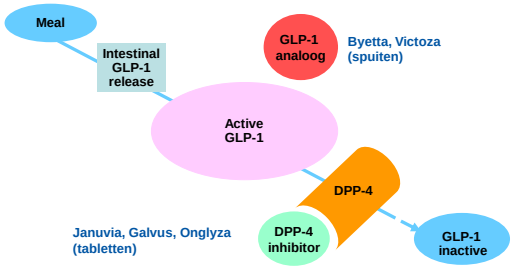
45

## metformine + SU + gliptine




*Hermansen K et al. Diab Ob Metab 2007:9:733–745*

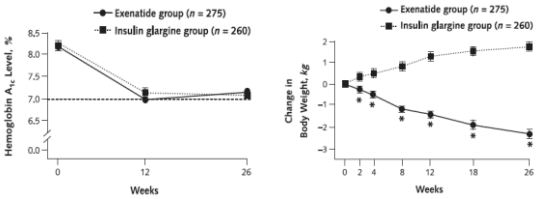
## Metabolisme van GLP-1




*Rothenberg P, et al. Diabetes 2000;49(suppl 1):A39*

## Exenatide ↔ Glargine

HbA1c bij start 8,2 ± 1,0 %

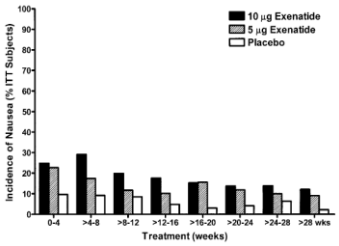



Nachtelijke hypo (n/pat/j): exenatide 0.9 ↔ glargine 2.4

*Heine RJ, et al. Ann Intern Med. 2005;143:559-569.*

## Exenatide bij pat. op metformine

- nausea




*De Fronzo et al. Diabetes Care 05;28:1092-1100*

## GLP-1 analogen ↔ trage insuline

## GLP-1 analogen ↔ trage insuline

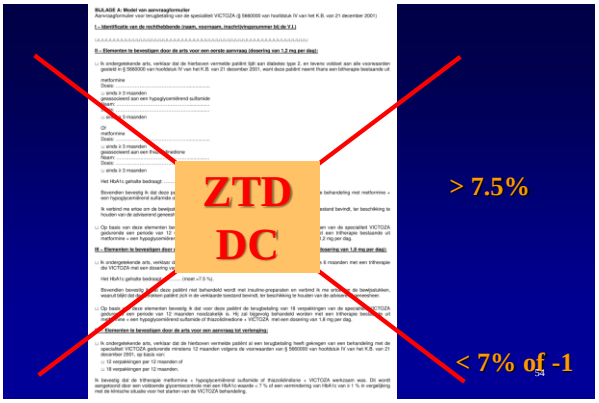
- gewicht ↓
- kwetsbare patiënt:
  - kans op hypo: klein
  - nausea/braken
  - MDRD >30 (liefst >50)
- opstart makkelijk
- langere termijn?
  - niet op voortbouwen
  - veiligheid?
- prijs + + +

- gewicht ↑
- kwetsbare patiënt:
  - kans op hypo: klein
  - geen nausea/braken
  - alle nierfuncties
- opstart makkelijk
- langere termijn?
  - op voortbouwen
  - veiligheid?
- prijs +

## Byetta®, Victoza®: praktisch

## Byetta®, Victoza®: praktisch

- patiënt:
  - op MF + SU
  - HbA1c > 7.5-10,0 %
  - MDRD > 30 (liefst > 50)
  - niet kwetsbaar
- start ZTD: zelfcontrole aanleren
- Byetta: 2 x 5 µg/d → 2 x 10 µg/d
  Victoza: 1 x 0,6 mg/d → 1 x 1,2 mg/d
- educatie:
  - vermijden nausea: ½ eten, trager eten
  - vermijden hypo: SU halveren



# samenvatting

55

## Behandelingsstappen

| | Stap 1 | Stap 2 | | Stap 3 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | mogelijke tussenstap: | | mogelijke tussenstap: | |
| **Metformine OK** | levensstijl + metformine | metformine + gliptine | metformine + sulfonylureum (of glinide) | OAD + incretine mimeticum | OAD + insuline |
| | | | | mogelijke tussenstap: | |
| **Metformine niet OK** | levensstijl | sulfonylureum (of glinide) | | OAD + incretine mimeticum | OAD + insuline |

OAD = orale antidiabetica

www.zorgtrajectenaalst.be/dw/

56

www.zorgtrajectenaalst.be/dw/

57

58