



GFO: incretinetherapie bij T2DM

Agenda

Richtlijnen 2018

Incretinetherapie: farmacodynamiek

Effectiviteit

Veiligheid

Praktische informatie

NHG 2018

Stappenplan medicamenteuze behandeling

1

Metformine

2

+ SU (bij voorkeur gliclazide)

3

+ (Middel)langwerkende insuline 1dd (bij voorkeur NPH)

*Alternatief: DPP-4 remmer of GLP-1 receptoragonist**

4

Intensieve insulinebehandeling (basaal-bolus of mix-insuline)

*Alternatief: DPP-4 remmer of GLP-1 receptoragonist**

* Op indicatie bij een HbA1c < 15 mmol/mol boven de streefwaarde

Keuze mogelijkheden stap 3 en stap 4, NHG 2018 Indien behandeling met insuline niet gewenst is

BMI <30 kg/m²

DPP-4 remmer

BMI 30-35 kg/m²[^]

1. DPP-4 remmer

2. GLP-1 receptoragonist*

BMI ≥35 kg/m²#

1. GLP-1 receptoragonist

2. DPP-4 remmer*

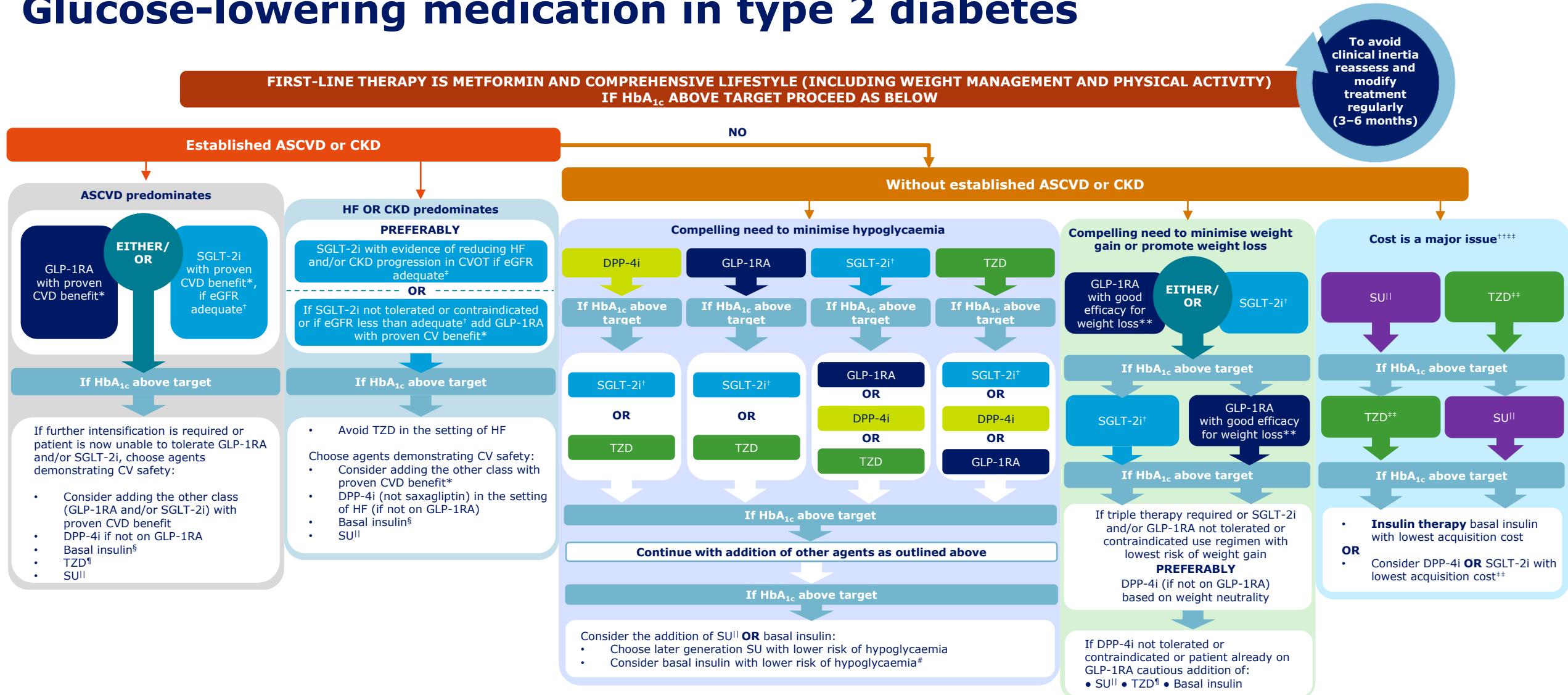
* Betrek bij de keuze naast het BMI ook andere factoren, zoals mate van gewenste HbA1c-daling, leefstijl, therapietrouw, contra-indicatie, veiligheid op langere termijn en vergoeding.

[^] DPP-4 remmers hebben de voorkeur op basis van toedieningsvorm, vergoedingsvoorraarden en kosten.

GLP-1 receptoragonisten hebben de voorkeur i.v.m. het gunstige effect op het gewicht.

ADA/EASD Consensus report 2018

Glucose-lowering medication in type 2 diabetes



*Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1RA strongest evidence for liraglutide>semaglutide>exenatide extended release. For SGLT-2i evidence modestly stronger for empagliflozin>canagliflozin; [†]Be aware that SGLT-2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use; [‡]Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs; [§]Degludec or U100 glargin have demonstrated CVD safety; [¶]Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects; ^{||}Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia; [#]Degludec / glargin U300<glargin U100 / detemir<NPH insulin; ^{**}Semaglutide>liraglutide>dulaglutide>exenatide>lixisenatide; ^{††}If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities); ^{¶¶}Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Agenda

Richtlijnen

Incretinetherapie: farmacodynamiek

Effectiviteit

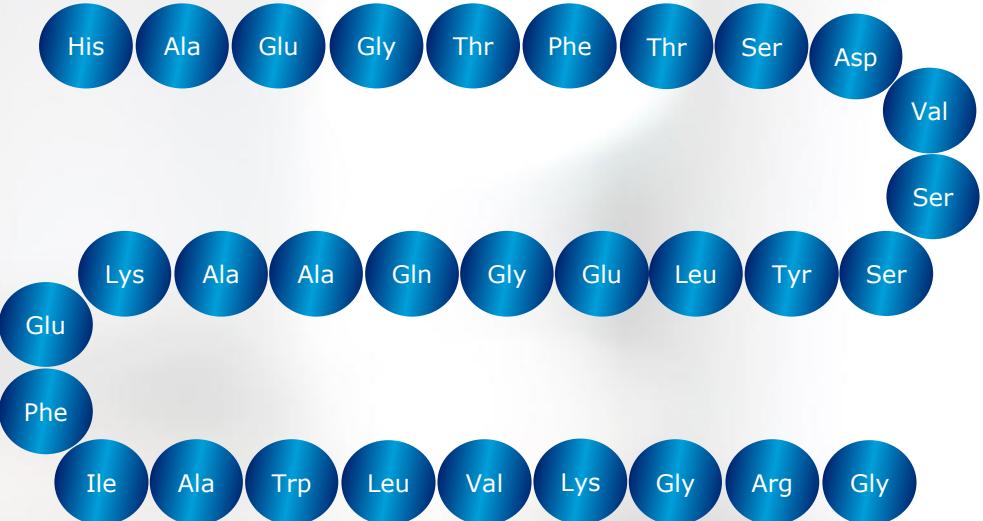
Veiligheid

Praktische informatie

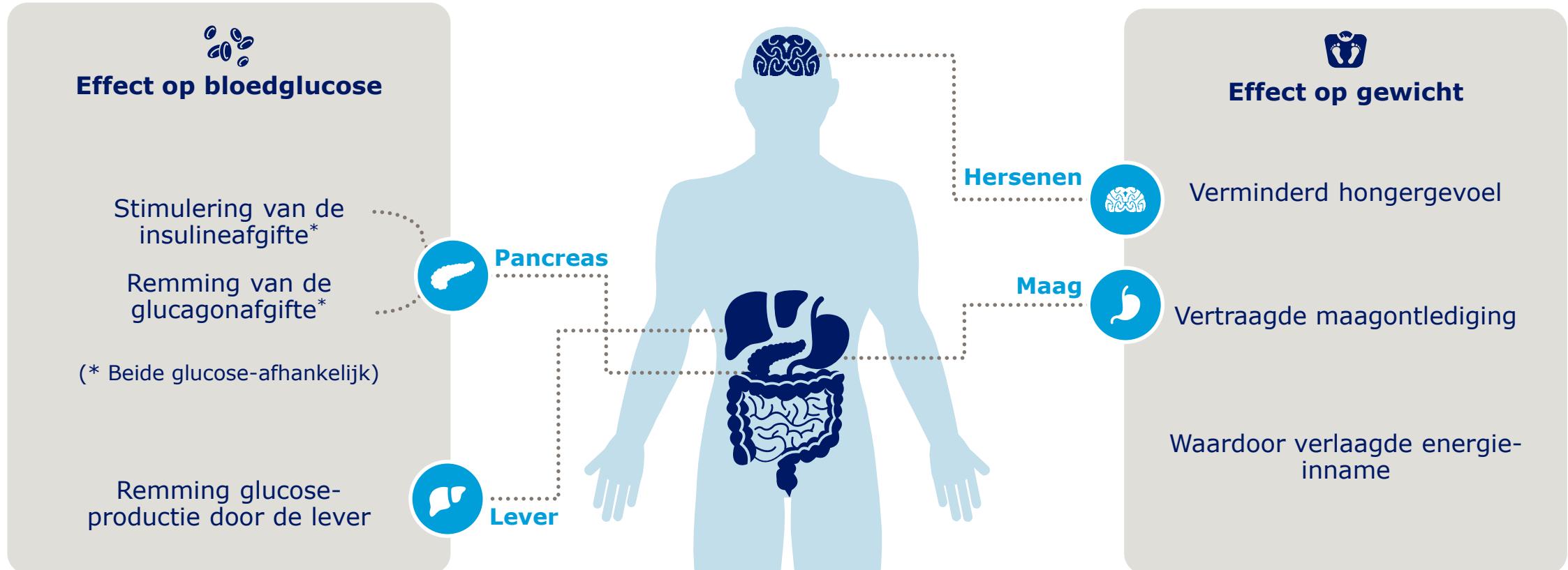
Incretines

- Darmhormonen GLP-1 (glucagon-like peptide 1) en GIP-1 (gastric inhibitory polypeptide 1)
- Uitgescheiden door cellen in de dunne darm na voedselinname
- Dragen op diverse manieren bij aan glucosehuishouding

Humaan GLP-1



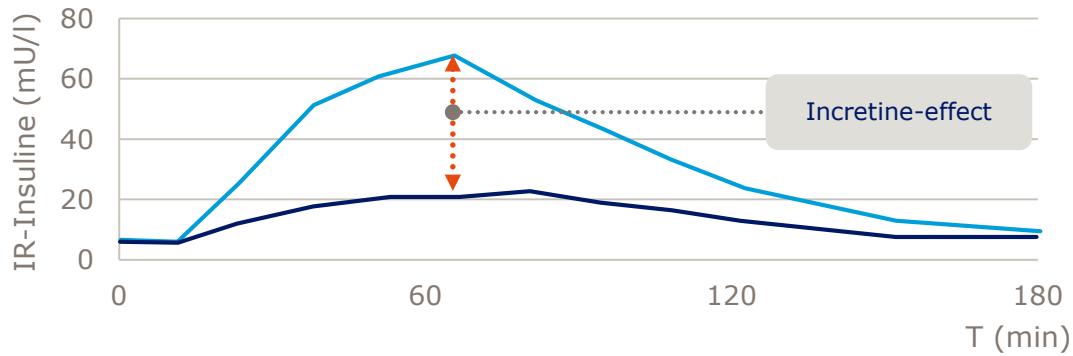
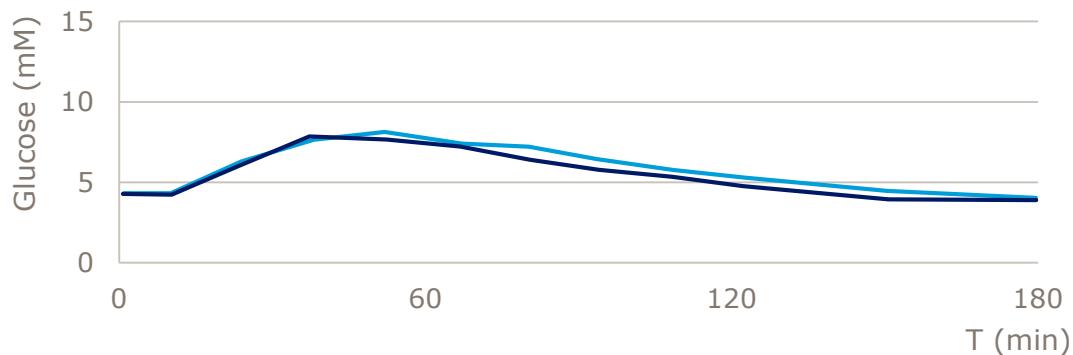
De effecten van GLP-1 in het lichaam



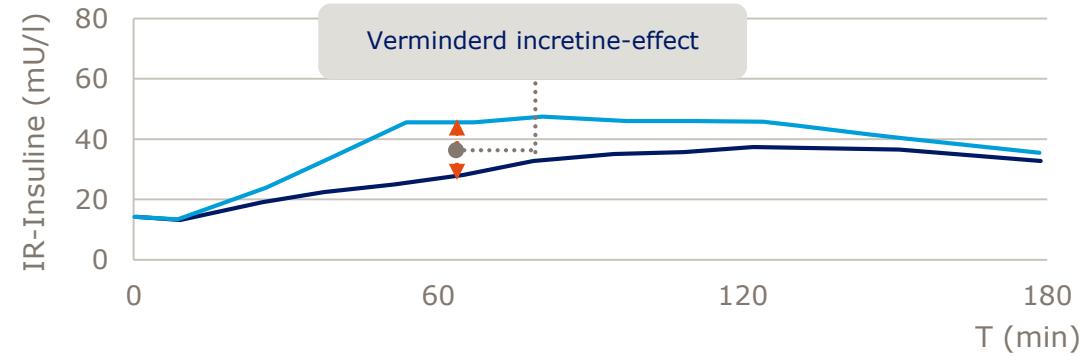
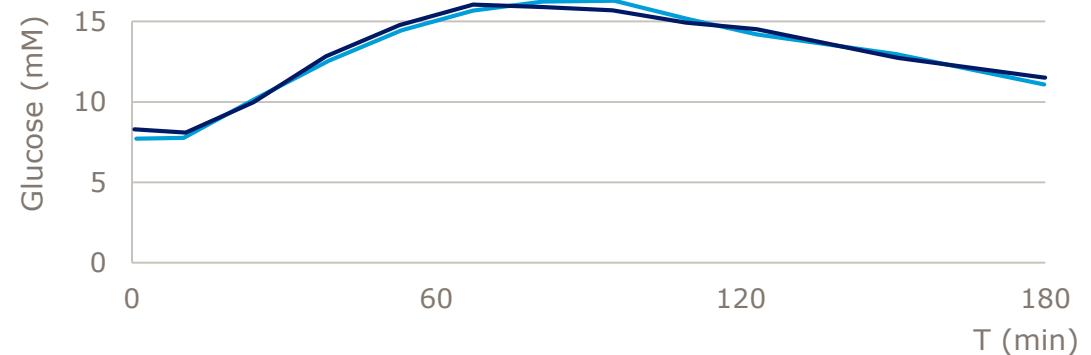
Het incretine-effect

Oraal toegediende glucose
Isoglycaemic iv glucose

Gezonde vrijwilligers

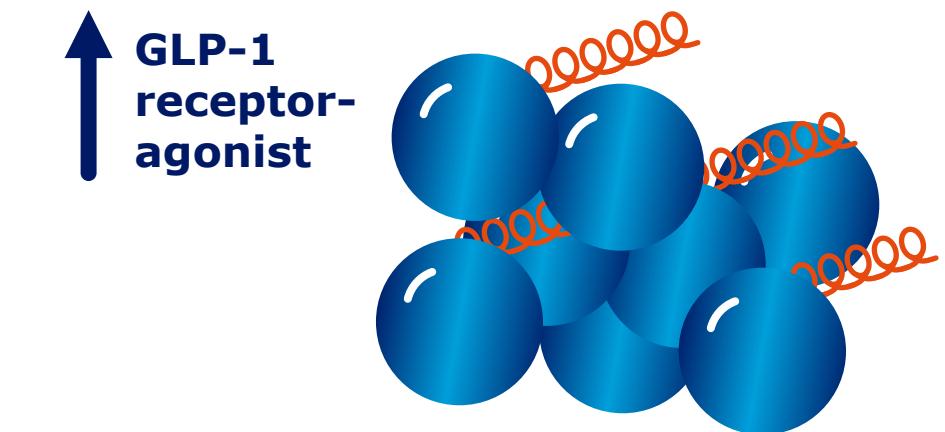
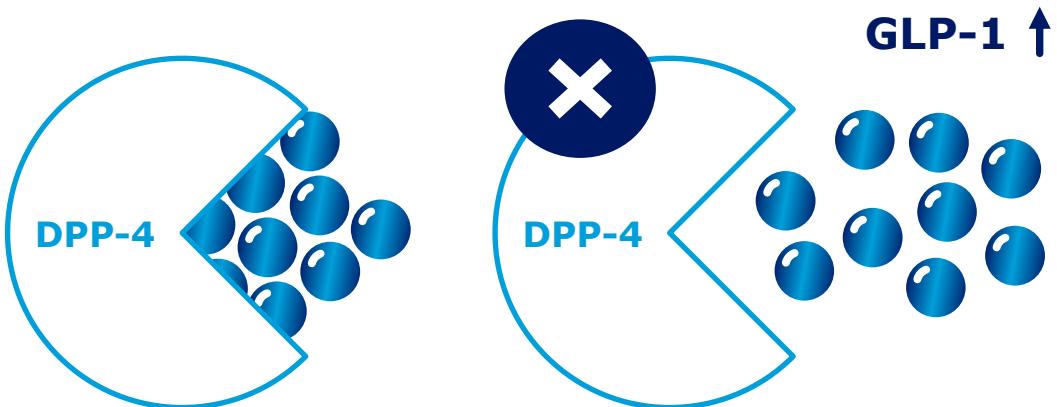


Patiënten met diabetes type 2

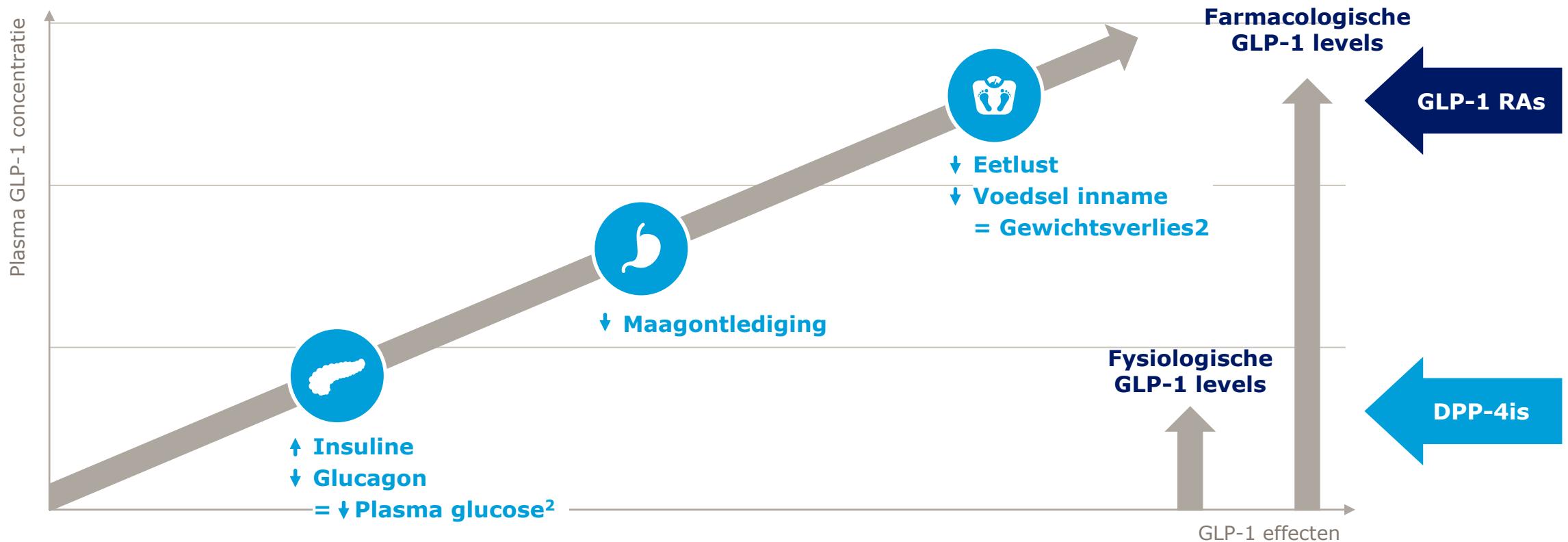


Incretine-gebaseerde therapie – DPP-4 remmers & GLP-1 RA

- Indirecte aanpak:
 - Remmen van het enzym DPP-4, leidt tot fysiologische (endogene) GLP-1 spiegel
- Directe aanpak:
 - Toedienen van DPP-4-resistente GLP-1, leidt tot farmacologische GLP-1 spiegel



Farmacologische concentratie GLP-1 leidt tot extra fysiologische effecten



Overzicht DPP-4 remmers en GLP-1 receptoragonisten

DPP-4 remmers



Linagliptine
(Trajenta®)

1x per dag



Saxagliptine
(Onglyza®)

1x per dag



Sitagliptine
(Januvia®)

1x per dag



Vildagliptine
(Galvus®)

1x per dag

GLP-1ra



Dulaglutide
(Trulicity®)

1x per week



Exenatide
(Byetta®)

2x per dag



Exenatide ER
(Bydureon®)

1x per week



Liraglutide
(Victoza®)

1x per dag



Lixisenatide
(Lyxumia®)

1x per dag



Semaglutide
(Ozempic®)

1x per week

Geen zelfcontrole van de bloedglucose nodig, ook niet bij ophogen dosis.
In combinatie met SU of basale insuline kan zelfcontrole wel nodig zijn
om de dosis van SU of basale insuline aan te passen.

Agenda

Richtlijnen

Incretinetherapie: farmacodynamiek

Effectiviteit

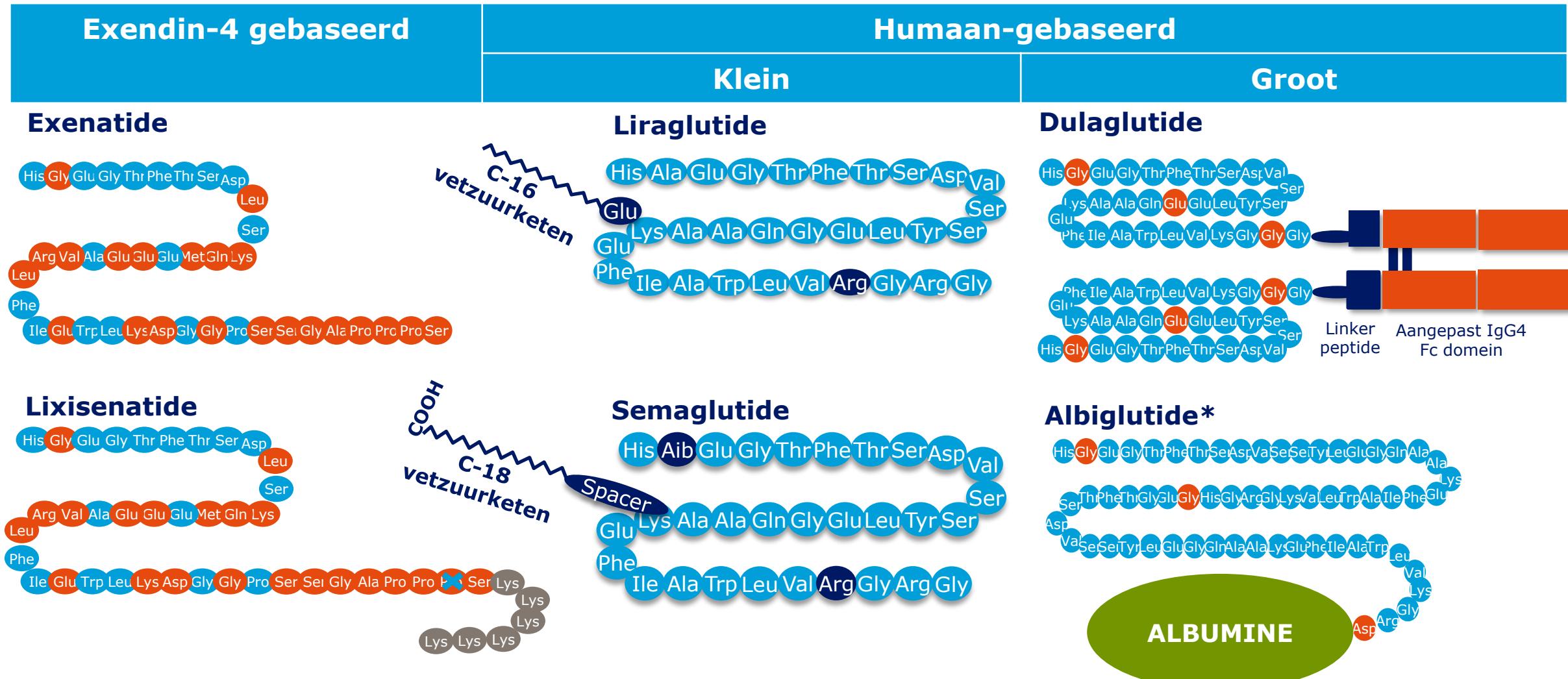
Veiligheid

Praktische informatie

Kenmerken bloedglucoseverlagende middelen

	HbA _{1c} -daling	Effect op gewicht	Bijwerkingen	Langdurige veiligheid	Kosten
DPP-4 remmer					
SGLT-2 remmer					
GLP-1 receptoragonist					

GLP-1 ra's moleculaire verschillen



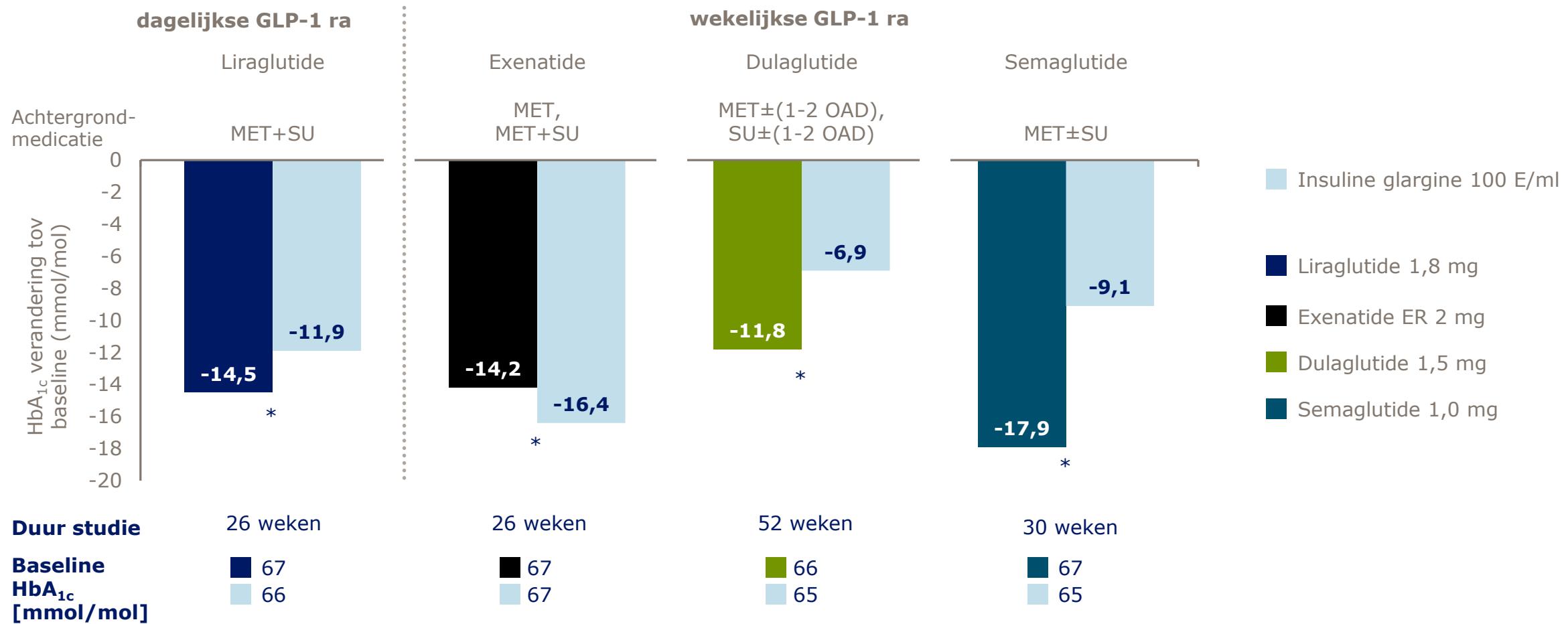
*Albiglutide wordt per juli 2018 voor commerciële redenen terug getrokken van de markt.

Farmacokinetische profielen van geregistreerde GLP-1 ra's



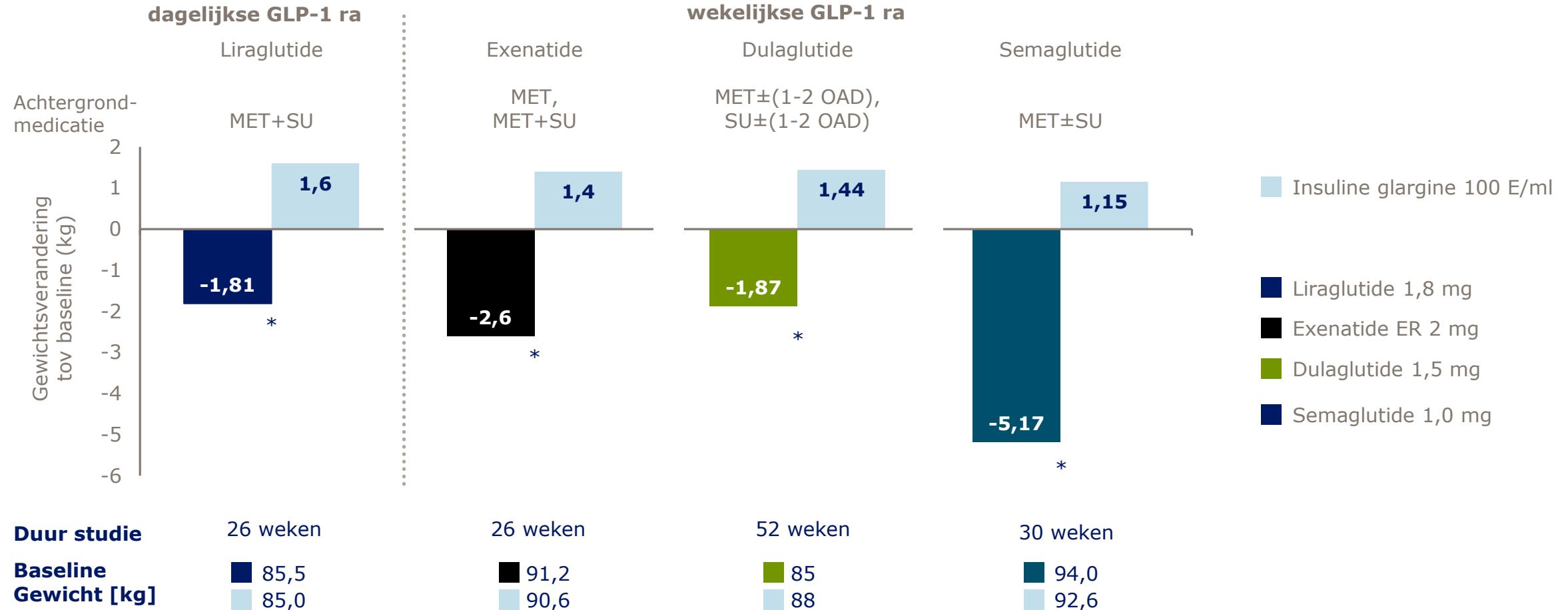
GLP-1 RA	$t_{1/2}$	t_{max}
Exenatide BID¹	2,4 uur	0,6 uur
Lixisenatide OD²	3 uur	1–3,5 uur
Liraglutide OD³	13 uur	8–12 uur
Dulaglutide QW⁴	~4 dagen	24–48 uur
Exenatide QW⁵	7–14 dagen	6–7 weken
Semaglutide QW⁶	~7 dagen	1–3 dagen

HbA_{1c}-daling: GLP-1 ra vs basale insuline



Vergelijking effectiviteit enkel tussen individuele GLP-1 receptoragonist en insuline glargine 100 E/ml.
*Alle p<0,02 vs. vergelijkende behandeling.

Verandering gewicht: GLP-1 ra vs basale insuline



Vergelijking effectiviteit enkel tussen individuele GLP-1 receptoragonist en insuline glargine 100 E/ml.

*Alle $p < 0,001$ vs. vergelijkende behandeling.

Educatie en begeleiding bij GLP-1 therapie

- Uitleg en begeleiding misselijkheid, verzadigingsgevoel, diarree, buikpijn
- Kans op hypoglykemie bij gecombineerd gebruik met SU of insuline
 - Bij het optreden van hypoglykemie: overweeg een verlaging van de dosis SU of basale insuline
- Aanpassen dieet
 - Kleinere porties eten
 - Spreiding koolhydraten
- Leren luisteren naar het lichaam en verzadiging aanvoelen
 - Vol is vol; niet blijven eten
- Coachen leefstijlverandering
- Bespreek mogelijke verandering in voedingstoffen, vitamines, mineralen (verwijzing diëtist)



Noodzaak tot het doen van CVOT's

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1822 JUNE 14, 2007 VOL. 356 NO. 24

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H.

ABSTRACT

BACKGROUND
Rosiglitazone is widely used to treat patients with type 2 diabetes mellitus, but its effect on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

METHODS
We conducted searches of the published literature, the Web site of the Food and Drug Administration, and a clinical-trials registry maintained by the drug manufacturer (GlaxoSmithKline). Criteria for inclusion in our meta-analysis included a study duration of more than 24 weeks, the use of a randomized control group not receiving rosiglitazone, and the availability of outcome data for myocardial infarction and death from cardiovascular causes. Of 116 potentially relevant studies, 42 trials met the inclusion criteria. We tabulated all occurrences of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.

RESULTS
Data were combined by means of a fixed-effects model. In the 42 trials, the mean age of the subjects was approximately 56 years, and the mean baseline glycated hemoglobin level was approximately 8.2%. In the rosiglitazone group, as compared with the control group, the odds ratio for myocardial infarction was 1.43 (95% confidence interval [CI], 1.03 to 1.98; $P=0.03$), and the odds ratio for death from cardiovascular causes was 1.64 (95% CI, 0.98 to 2.74; $P=0.06$).

CONCLUSIONS
Rosiglitazone was associated with a significant increase in the risk of myocardial infarction and with an increase in the risk of death from cardiovascular causes that had borderline significance. Our study was limited by a lack of access to original source data, which would have enabled time-to-event analysis. Despite these limitations, patients and providers should consider the potential for serious adverse cardiovascular effects of treatment with rosiglitazone for type 2 diabetes.

N ENGL J MED 356:24 WWW.NEJM.ORG JUNE 14, 2007 2457

Requirement to demonstrate that new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes are not associated with an unacceptable increase in cardiovascular risk.



Guidance for Industry

Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes

Guidance for Industry and Industry Response
U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

December 2008
Clinical/Medical

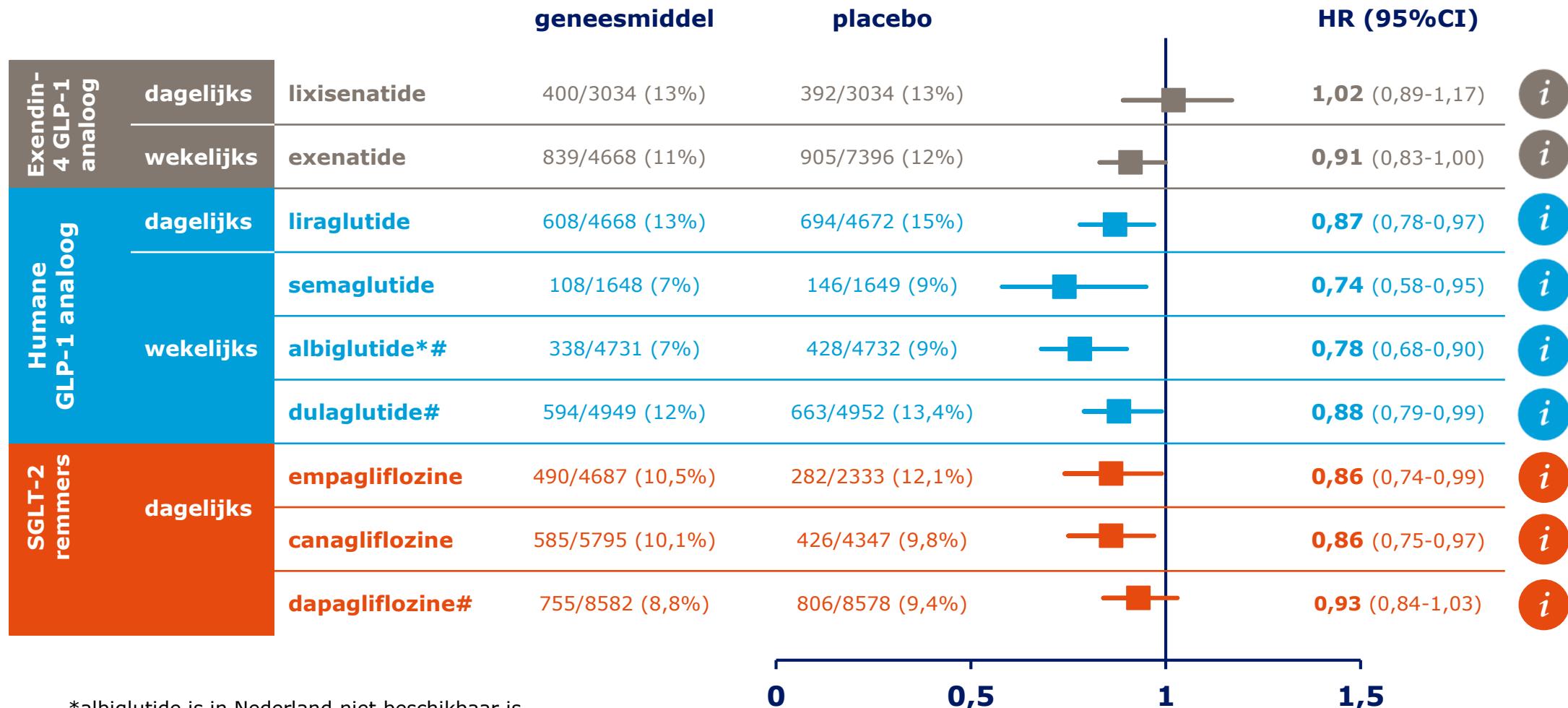
'Rosiglitazone was associated with a significant increase in the risk of myocardial infarction and with an increase in the risk of death from cardiovascular causes that had borderline significance.'

Wat zijn Major Adverse Cardiovascular Events?



Alle MACE events worden door een externe onafhankelijke commissie geblindeerd beoordeeld.

Non-inferiority MACE uitkomsten bij DM2 en hoog CV risico: GLP-1 analogen en SGLT-2 remmers



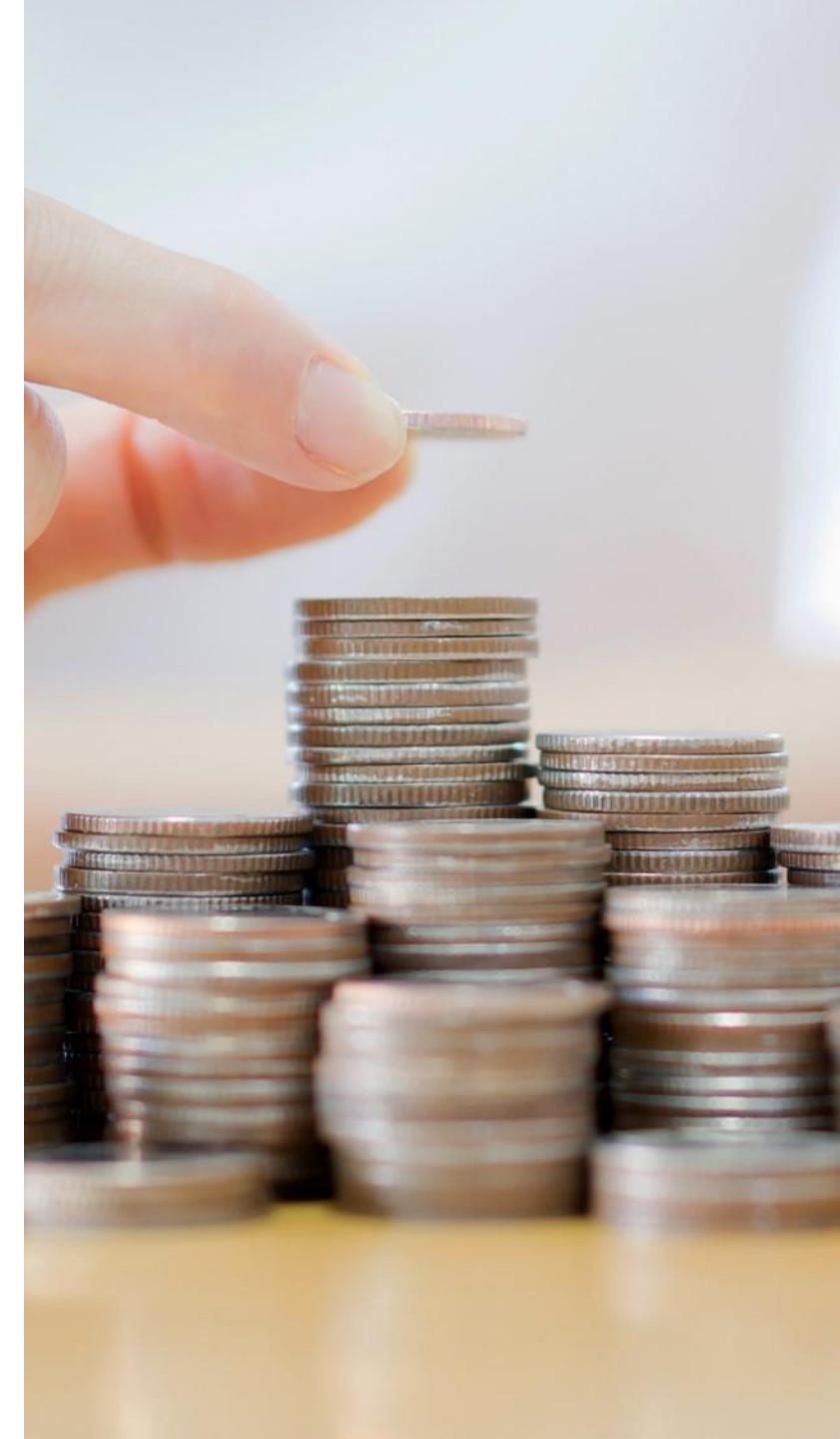
*albiglutide is in Nederland niet beschikbaar is.

uitkomsten albiglutide, dulaglutide en dapagliflozine nog niet beschikbaar ten tijde van samenstelling ADA/EASD consensus report

Vergoeding DPP-4 remmers

Voor een volwassen verzekerde met diabetes type 2

- Die niet behandeld kunnen worden met de combinatie van metformine en een SU-derivaat
- Die geen insuline gebruiken
- Die dit middel gebruiken als monotherapie of als een tweevoudige of drievalige behandeling in combinatie met metformine en/of een SU-derivaat



Vergoeding GLP-1 receptoragonisten

GLP-1 therapie wordt naar onderstaande voorwaarden volledig vergoed voor een volwassen verzekerde met diabetes type 2



Zonder basale insuline

- BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$
- Onvoldoende glykemische controle met metformine én SU-derivaat, in maximaal verdraagbare doseringen



Combinatie met basale insuline

- BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Onvoldoende glykemische controle na ≥ 3 maanden basale insuline in combinatie met metformine (al dan niet met een SU-derivaat)

Vergoeding GLP-1 receptoragonisten - recept en artsenverklaring

- Naast het recept vult de behandelaar een artsenverklaring in.
- De artsenverklaring is te downloaden via de website van zorgverzekeraars Nederland. www.znformulieren.nl



ZN Formulieren

Add-on MSZ Apotheekbereidingen Farmacie Hulpmiddelen Machtigingen Stoppen met roken

Home > Formulieren

Formulieren: GLP-1-agonist



Add-on MSZ Apotheek

12-07-2018

GLP 1 agonist artsenverklaring

12-07-2018

GLP 1 agonist apotheekinstructie

Home > Formulieren

[Download alles](#) [Download geselecteerde](#)

Formulieren: GLP-1-agonist in COMBINATIE met insuline

12-07-2018

GLP-1-agonist in COMBINATIE met insuline artsenverklaring

12-07-2018

GLP-1-agonist in COMBINATIE met insuline apotheekinstructie

[Download alles](#) [Download geselecteerde](#)

Zorginstituut Nederland – vergoeding GLP-1/basale insuline



"Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat toevoeging van GLP1-agonisten aan metformine en basaal insuline, in vergelijking met intensivering van het insuline regime met bolus insuline, een therapeutische meerwaarde heeft [binnen de gestelde vergoedingsvooraarden – red.]"

"Uit de analyses [...] blijkt dat deze behandeling dominant is ten opzichte van behandeling met bolus insuline (dus meer gezondheidswinst tegen minder kosten)."