

**Als metformine onvoldoende is**

*Wat is wijsheid in een woelige wereld?*



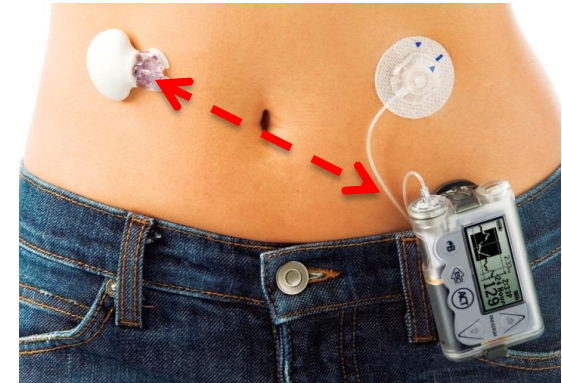
*Prof. Dr. S.Shadid*  
*internist-endocrinoloog/vasculair geneeskundige*

# Diabetes Mellitus anno 2018

## Zeer snelle ontwikkeling

- Nieuwe hulpmiddelen
- Nieuwe insulines
- Nieuwe orale medicatie

## Nieuwe richtlijnen





**Alleen oraal**

# Behandeling Type 2 diabetes mellitus



Bariatrische  
chirurgie



# Richtlijnen ADA 2018

- Initiële therapie: Lifestyle
- Vervolgens: metformine = middel van voorkeur. (A)
- Overweeg insuline bij
  - symptomatische DM
  - en/of HbA1c > 10%
  - en/ of glucose > 300mg/dL (16.7mmol/L) (E)
- Overweeg duale therapie bij HbA1c > 9%



# Richtlijnen ADA 2018 (2)



Indien HbA1c binnen 3 mnd niet on target ondanks mono- **of**  
**duotherapie**

## Geen CVD

Keuze volgende middel obv 'drug-specific and patient factors'

- Effectiviteit
- Risico op hypoglycemie
- Bijwerkingen, mn op gewicht
- Effecten op nieren
- Toedieningswijze
- **Kosten**
- **Voorkeur van patiënt**
- **Andere co-morbiditeit**

## Wel CVD

- Eerst 'drug-specific and patient factors' overwegen
- Toevoegen middel met bewezen CV voordeel
  - Liraglutide (Victoza®)
  - Empagliflozine (Jardiance®)

# Drug specific factors

- Effectiviteit: allemaal vergelijkbaar
- Kosten?



# Prijs per dag (max dagdosis)

Excl remgeld

Prijs per dag	Goedkoopste	Duurste	NL
<b>Metformine</b>	0,24	0,30	0,06
<b>SU</b>			
Unidiamicron	0,27	0,58	0,06
Amarylle	0,76	....	0,06
Daonil	0,49	0,51	0,14
<b>TZD</b>			
Actos (Pioglitazon) 30 mg	0,87	1,16	0,07
<b>GLP-1</b>			
Victoza 1,2 mg	3,52	3,52	3,40
Lyxumia	2,88	2,88	3,16
Trulicity	4,00	4,00	4,55
Bydureon	3,26	3,26	3,93





# Andere voor- en nadelen



# Sulfonylureumderivaten

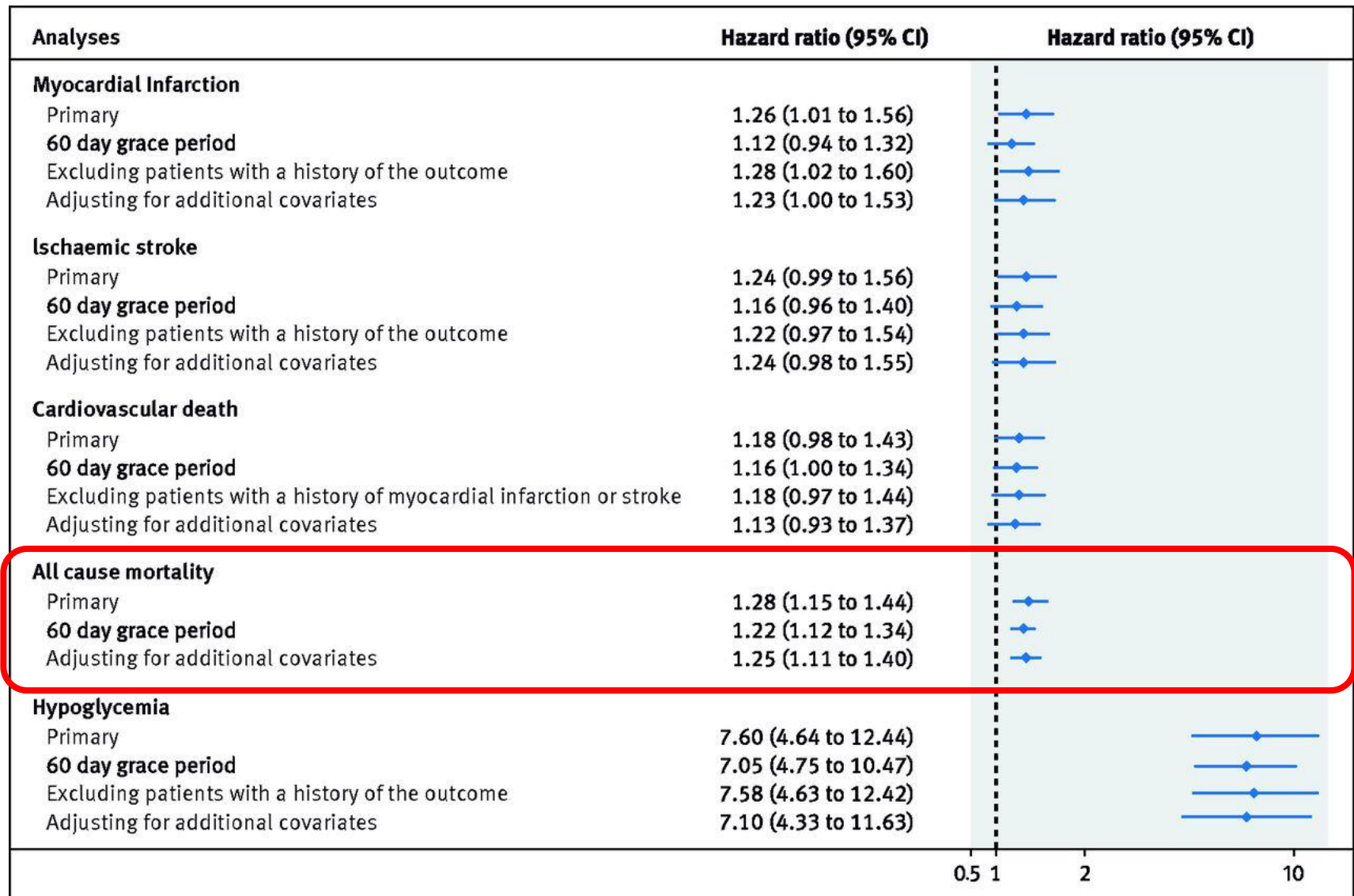
## PRO

- Goedkoop
- Goed verdragen
- Als enige: ↑ insulineafgifte pancreas

## CON

- Als enige: hypo's
- Langdurig! (Glibenclamide (Daonil®))
- Gewichtstoename
- Geen beïnvloeding IS
- ↑ (CV) Mortaliteit/morb tov metformine? (als monotherapie)

Forest plot summarising the primary analysis and all sensitivity analyses: **switch naar SU vanaf metformine geeft meer MI .**



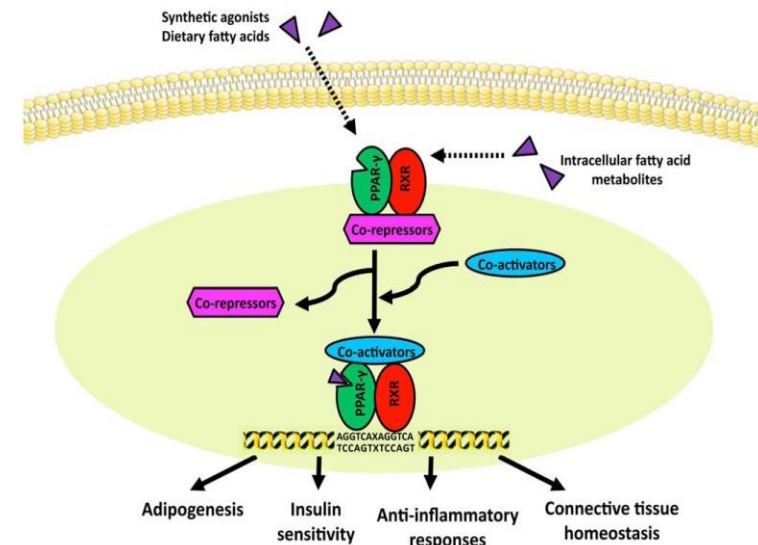
# SU Niet gebruiken?

- Jawel, mn bij slank, MODY, weinig IR
- Voorzichtig indien:
  - Ouder
  - Cardiovasculair gecompromiteerd
  - Fysiek zeer actief
  - Beroepschauffeurs



# Thiazolidinediones 'glitazones'

- Stimulieren peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) type  $\gamma$  (en  $\alpha$ )
  - $\uparrow$  Perifere insuline gevoeligheid (direct)
  - Pioglitazone (Actos<sup>®</sup>) enige over

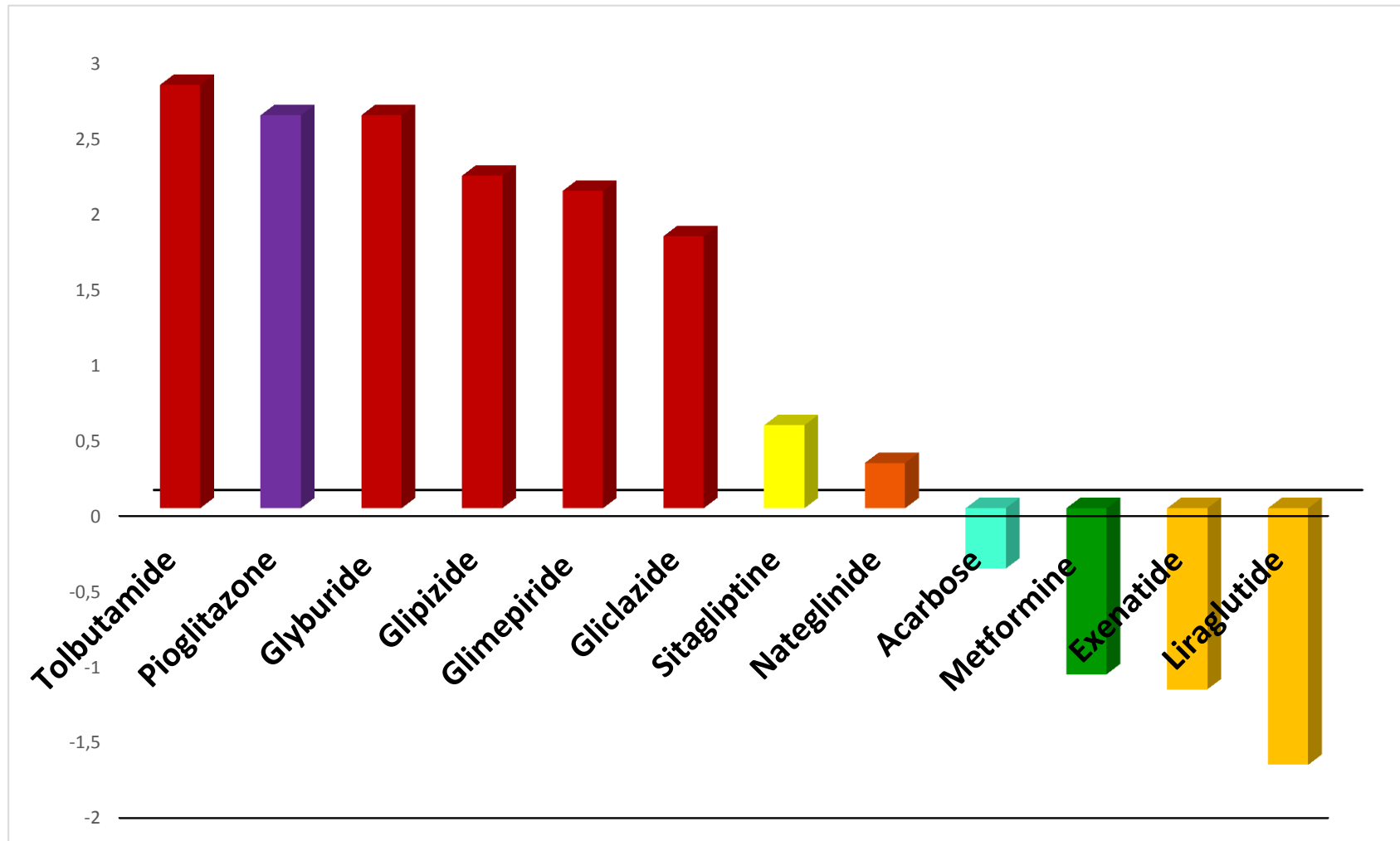


# Thiazolidinediones controversie

- Directe insulin sensitizers
- HbA1c 1-1,2% ↓
- Pleiomorfe effecten
- Suggestie UG maligniteiten → 'onterecht'
- Botfracturen: enig ↑ risico (4% vs 2%)
- Gewichtstoename



# Gewichtstoename vergeleken met andere preparaten





# Thiazolidinediones controversie

- Gewichtstoename (cf SU's)
  - Vet
  - Vochtretentie
- ↑ Risico Decompensatio Cordis
- Myocardinfarcten (rosiglitazone)? → onterecht

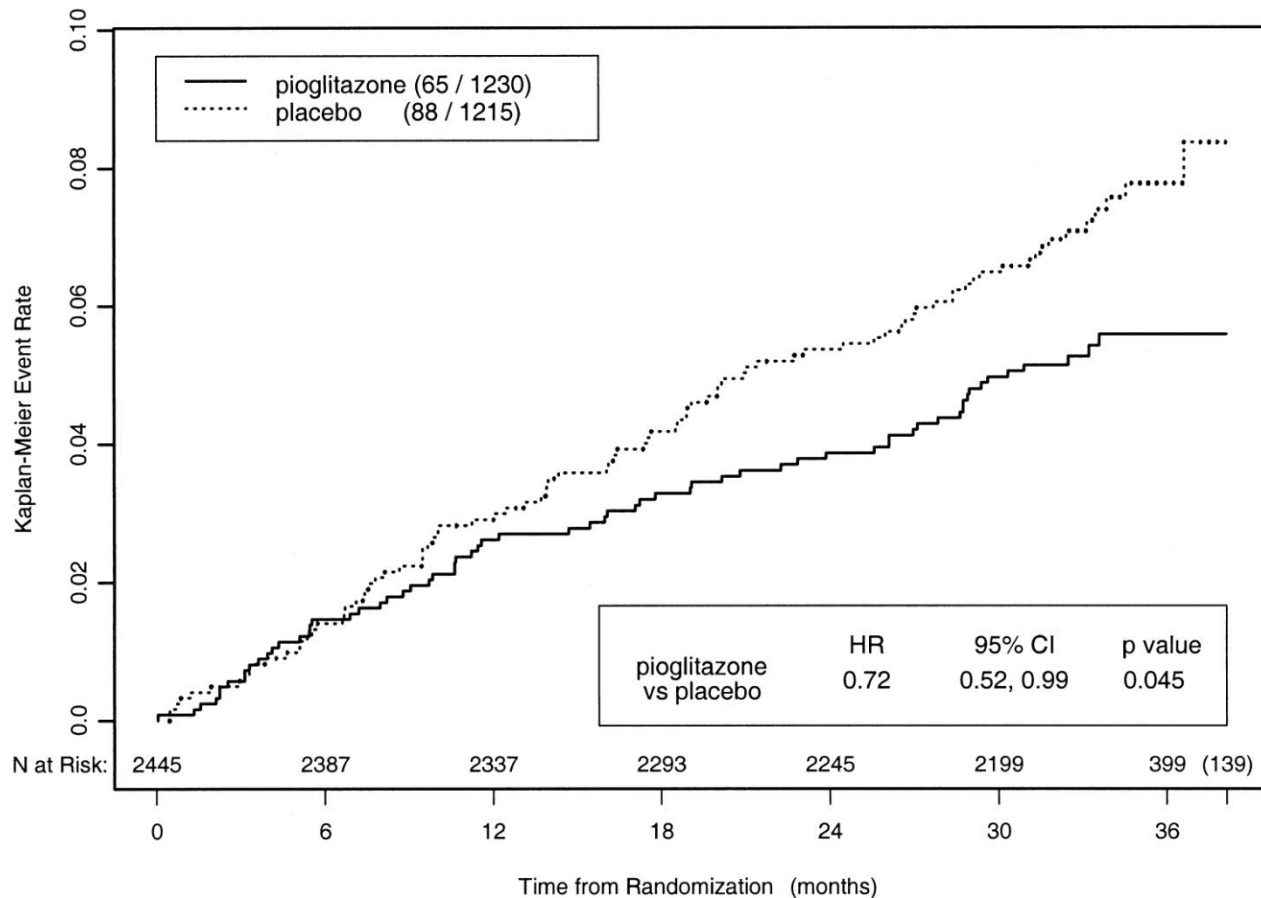


# PROactive trial

## ptn met MI

↓ 28% risico op nieuw MI

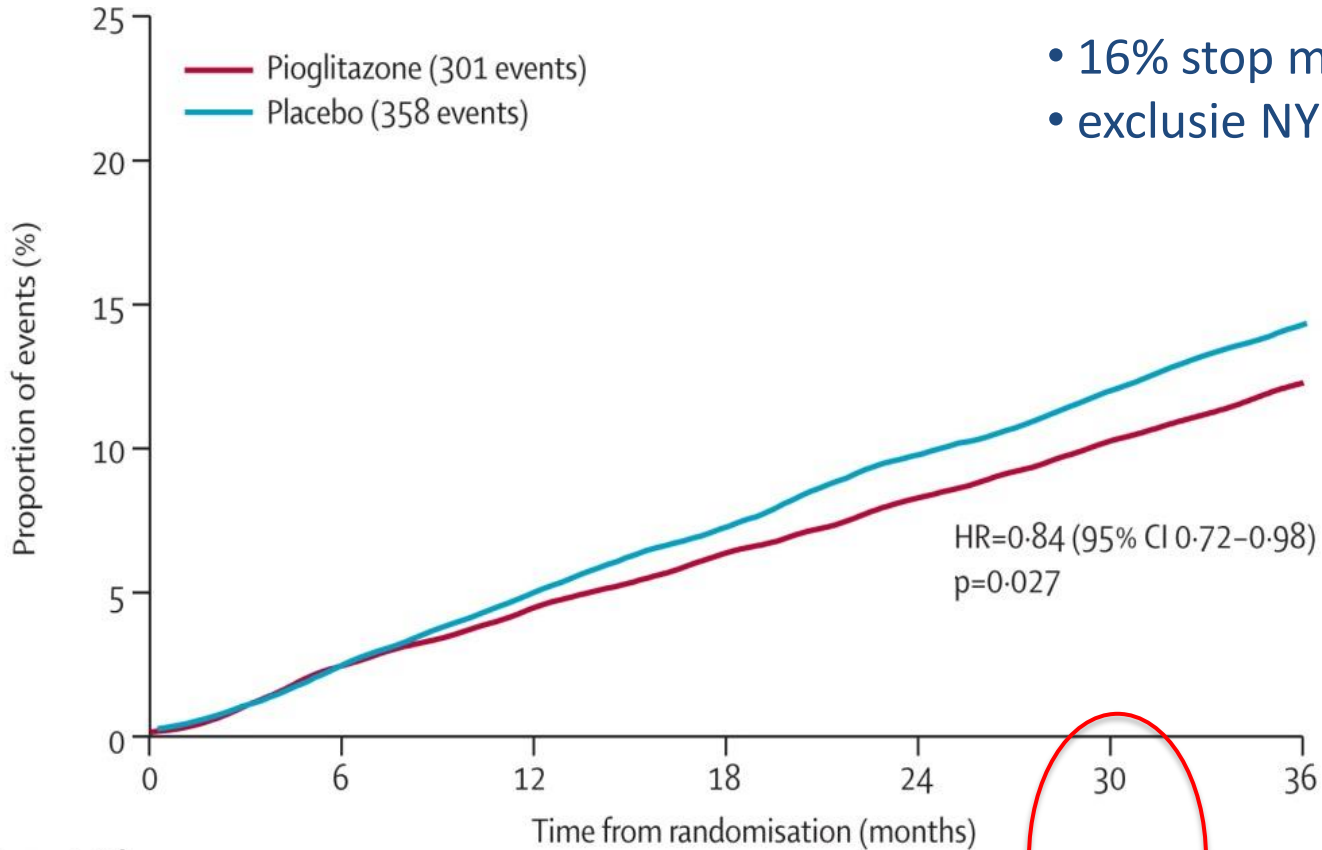
Time to Fatal/Nonfatal MI (Excluding Silent MI)



# PROactive trial

## 2005; T2DM en vasculair lijden

↓ 16% death, myocardial infarction, stroke (composite end point)



- 16% stop med (FU 96%)
- exclusie NYHA  $\geq 2$

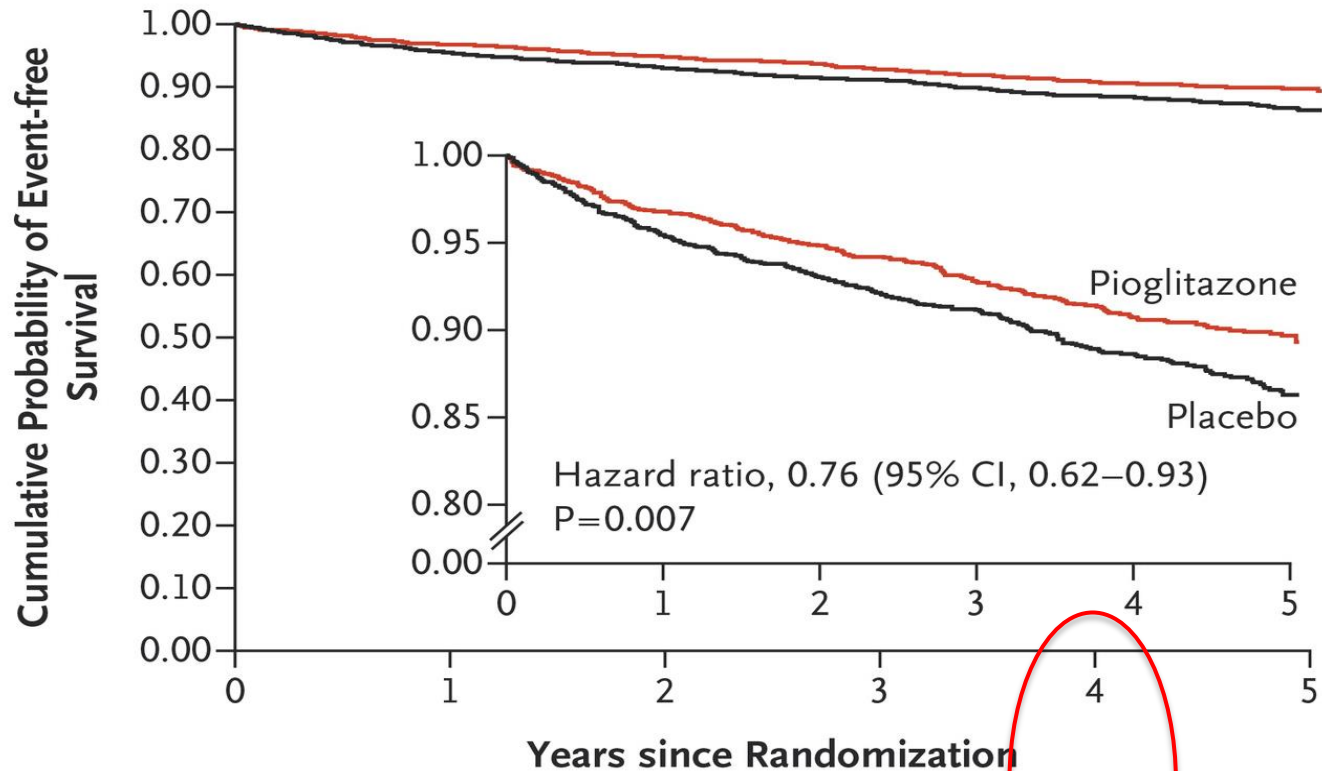
### Numbers at risk

	0	6	12	18	24	30	36
Pioglitazone	2536	2487	2435	2381	2336	2336	396
Placebo	2566	2504	2442	2371	2315	2315	390



# IRIS trial (niet-DM, wel IR, CVA)

↓ 24% (non)fatal myocardial infarction, stroke (composite end point)

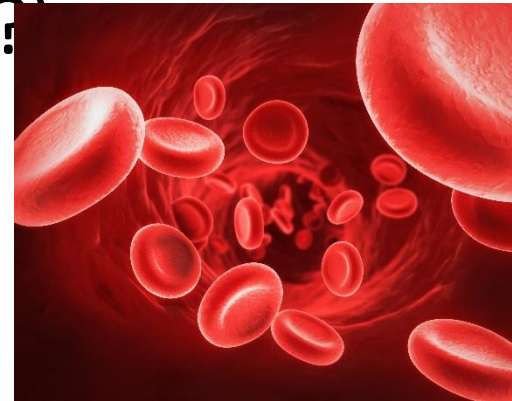


### No. at Risk

Pioglitazone	1939	1793	1701	1491	1196	481
Placebo	1937	1778	1690	1476	1182	459

# TZD: pleiotrope effecten

- ↓ Leversteatose!
- ↓ Vrije vetzuren / TG
- Dementie, depressie
- Behoud v pancreasreserve(?)
- Hoge durability



# Durability orale anti-DM

- Retrospectieve cohort studie (2016)
- 1<sup>e</sup> lijn
- 20,070 patienten, HbA1c  $\geq$  7.5%, 5 yrs
  - Add SU, DPP4 or TZD to metformin
  - time to treatment failure



# Treatment failure: TZD, DPP-4, SU

**Table 2.** Rates, hazard ratios of dual therapy failure and glycaemic and weight changes.

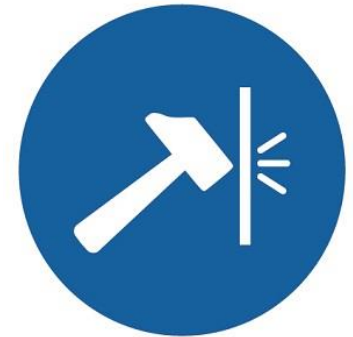
	MET + SU	MET + DPP-4i	MET + TZD
Person-years	36.643	4964	4823
Average time to treatment failure (years)	2.4 (1.7)	1.6 (1.3)	3.3 (1.7)
Unadjusted failure rate (95% CI)			
Year 1	0.15 (0.14–0.16)	0.23 (0.22–0.25)	0.08 (0.07–0.10)
Year 2	0.26 (0.25–0.27)	0.38 (0.37–0.41)	0.12 (0.10–0.14)
Year 3	0.36 (0.35–0.37)	0.51 (0.48–0.53)	0.17 (0.15–0.19)
Year 4	0.45 (0.44–0.46)	0.61 (0.59–0.64)	0.23 (0.21–0.26)
Year 5	0.90 (0.88–0.91)	–	0.64 (0.56–0.72)
Adjusted hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>	1.0 [Reference]	1.58 (1.48–1.68)	0.45 (0.41–0.50)
Mean (SD) HbA1c at endpoint (%)	7.8 (1.7)	7.7 (1.5)	7.3 (1.4)
Mean (SD) HbA1c change, % <sup>b</sup>	–1.3 (2.4)	–0.9 (1.6)	–1.2 (1.9)
(mmol/mol)	–14 (26)	–10 (18)	–13 (21)
Year 1	–1.0 (2.0)	–0.6 (1.4)	–0.6 (1.7)
	–11 (22)	–7 (15)	–7 (19)
Year 2	–1.2 (2.3)	–0.8 (1.6)	–0.9 (1.9)
	–13 (25)	–9 (18)	–10 (21)
Mean (SD) Weight change, kg <sup>b</sup>	–0.2 (6.7)	–1.8 (6.3)	+1.8 (8.8)
Year 1	–0.4 (5.1)	–0.7 (3.9)	+0.2 (4.7)
Year 2	–0.1 (5.8)	–1.1 (4.8)	+0.5 (6.1)

MET (metformin); SU (sulphonylurea); DPP-4i (dipeptidylpeptidase-4 inhibitor); TZD (thiazolidinedione); SD (standard deviation); HbA1c (glycated hemoglobin).

<sup>a</sup>Adjusted for all baseline covariates and propensity score.

<sup>b</sup>Overall change in absolute value (values are running average).

# Durability SGLT-2 en GLP-1



- GLP-1: ?
- SGLT-2: glycemic control maintains up to 18 months
- weight loss rebounds after 6 months, back to baseline at 18 months



# TZD Heilig?

- Allesbehalve
- Voorkeur bij IR, steatose, CVA, depressie, (HVZ)
- Contraindicaties:
  - Decompensatio cordis!
  - Blaascarcinoom
- Kijk uit bij:
  - Serieuze Anemie
  - Osteoporose



# Selectieve remming natrium-glucose- cotransporter 2 (SGLT-2)

# SGLT-2 & CVOT

<b>Study</b>	<b>EMPA-REG<sup>4</sup></b>	<b>CANVAS</b>	<b>DECLARE</b>	<b>NCT01986881</b>
comparator	placebo	placebo	placebo	placebo
	empagliflozin	canagliflozin	dapagliflozin	ertugliflozin
N	7.000	4.400	17.000	3.900
CV prevention	Sec	Prim + Sec	Prim + Sec	Sec
(start-) end	(2010-) <b>2015</b>	(2009-) <b>2017</b>	(2013-) <b>2019</b>	(2013-) <b>2020</b>

ORIGINAL ARTICLE

## Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

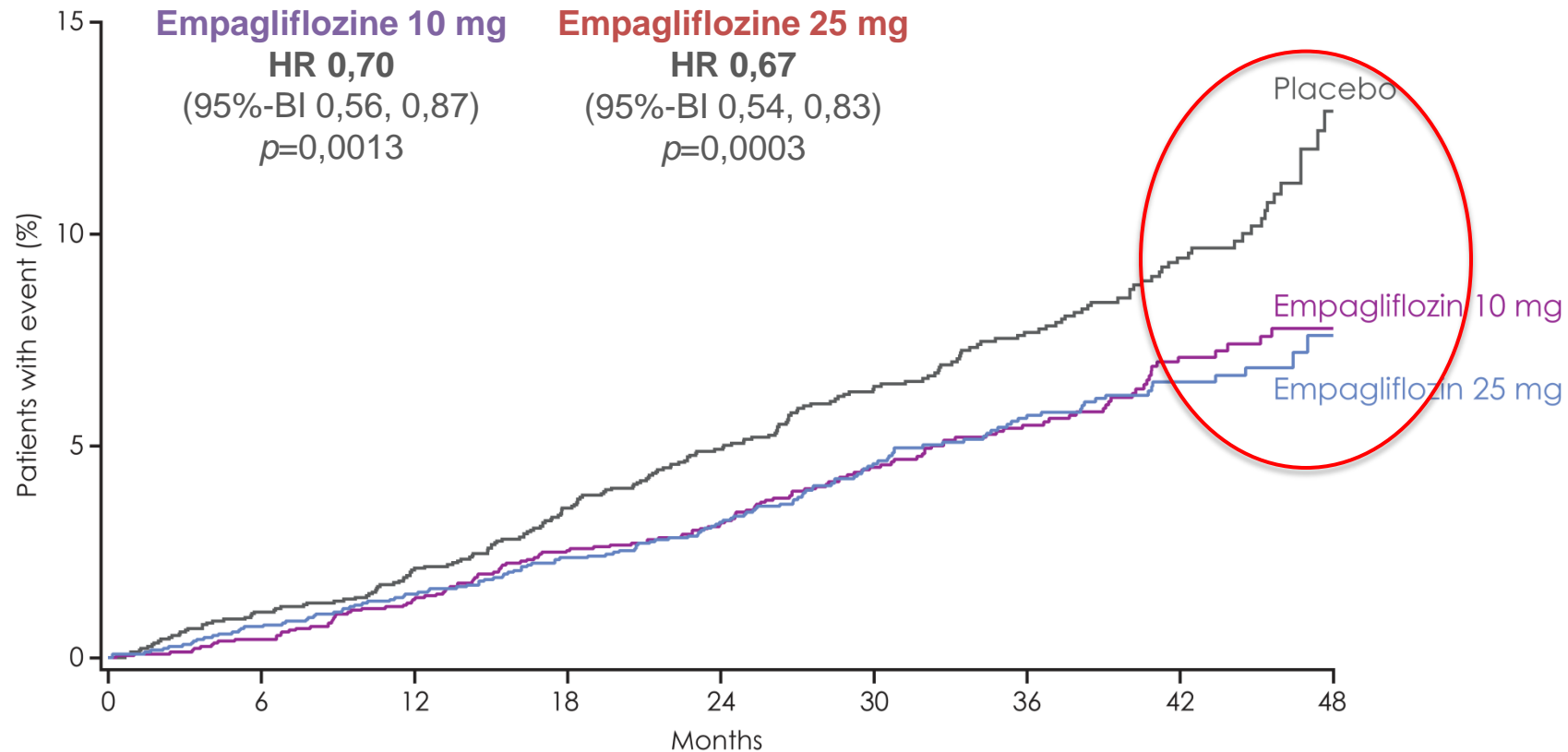
Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,

September 17, 2015, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

- Empa-Reg: ~ 7000 Volwassenen diabetes type 2
- Vastgestelde hart- en vaatziekte
- eGFR > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- HbA1c 7–10%\*
- Add-on standaard behandeling



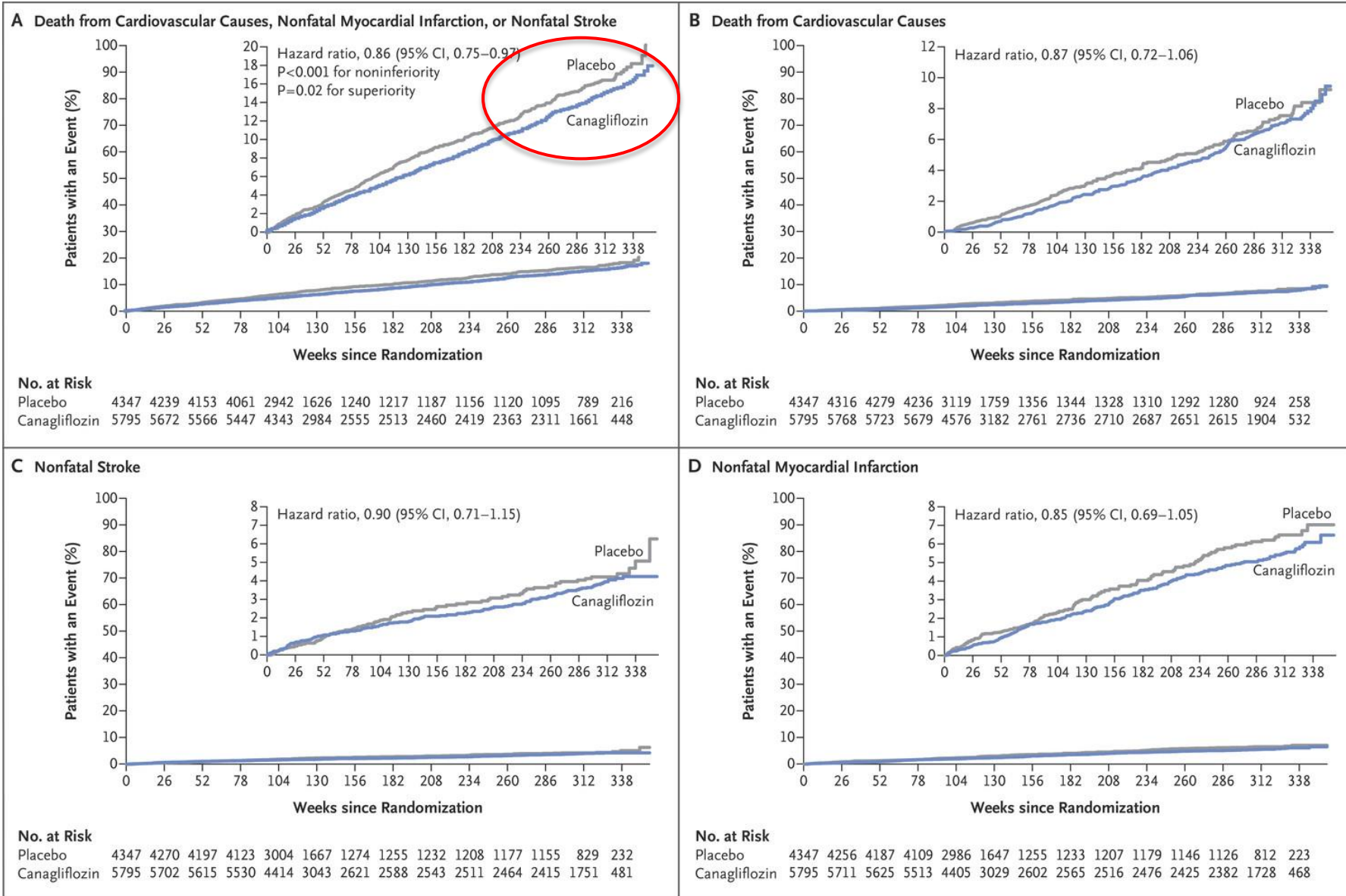
# Mortaliteit door alle oorzaken



No. of patients

Empagliflozin 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
Empagliflozin 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

# Cardiovascular Outcomes in the Integrated CANVAS Program.



# EmpaReg

- Onafhankelijk van DM regulatie
  - Diuretisch effect?
- ↓ progressie nierlijden
- ↓ progressie microalbuminurie
- ↓ ‘clinically relevant renal events’ vs placebo  
(Wanner et al N Engl J Med 2016; 375:323-334)



# Bijwerkingen SGLT-2's

- ↑ Urineweginfecties
- 'Alleen' Canagliflozine:
  - ketoacidose
  - ↑ amputatie risico
    - CANVAS: 6.3 vs 3.4 per 1000 person-years
    - Chang et al , JAMA 2018 (2 miljoen) :
      - Adjusted hazard ratio: 1.50 cf DDP-4i
      - 2.12 cf andere OAD
    - Observe 4D: niet
  - Botfracturen: (CANVAS: 15.4 vs. 11.9 in placebo per 1000 patient-years; hazard ratio, 1.26. EmpaReg niet)





# SGLT-2 *altijd* voorkeur?

- Vooral bij microalbuminurie
- Bij CV lijden met reeel decompensatie (risico)
- Niet
  - als primaire preventie!
  - Bij nierinsufficiëntie (?!\*)
  - Dehydratie (gevaar)
  - Urogenitale infecties
  - Perifeer vaatlijden (canagliflozine)
  - Botfracturen

**PREFERRED**

# DPP-4 remmers ('-gliptines')

- Alogliptine (Vipidia<sup>®</sup>)
- Linagliptine (Trajenta<sup>®</sup>)
- Saxagliptine (Onglyza<sup>®</sup>)
- Sitagliptine (Januvia<sup>®</sup>)
- Vildagliptine (Galvus<sup>®</sup>)



# DPP-4 Remmers

## PRO

- Oraal
- Veel keuze
- Goed verdragen

## CON

- Lage durability
- Geen voordeel CVOTs

# DPP-4 & CVOT

Study	SAVOR <sup>1</sup>	EXAMINE <sup>2</sup>	TECOS <sup>3</sup>	CAROLINA	CARMELINA
	saxagliptin	alogliptin	sitagliptin	linagliptin	linagliptin
	onglyza <sup>®</sup>	vipidia <sup>®</sup>	januvia <sup>®</sup>	trajenta <sup>®</sup>	trajenta <sup>®</sup>
comparator	placebo	placebo	placebo	glimepiride	placebo
N	16.500	5.400	14.000	6.000	8.300
CV prevention	Prim + Sec	Sec	Sec	Prim + Sec	Sec
Mean duration	2.5 yrs	1.5 yrs	2.6 yrs		
(start-) end	(2010-) <b>2013</b>	(2009-) <b>2013</b>	(2008-) <b>2014</b>	(2010-) <b>2018</b>	(2013-) <b>2018</b>

Geen ↓ CVrisico

# DPP-4 Niet gebruiken?

- Jawel, mn als add-on, mn bij
  - Hypogeveaar
  - Niet willen/kunnen spuiten
  - Laag cardiovasculair risico
  - (relatieve) contra-indicatie voor andere orale anti-diabetica
- Kijk uit bij: pancreatitis



# GLP-1 analoga

## Dagelijks



Exenatide (2dd)  
Byetta®



Liraglutide  
Victoza®



Lixisenatide  
Lyxumia®

## Wekelijks



Exenatide  
Bydureon®  
*Duration*



Dulaglutide  
Trulicity®

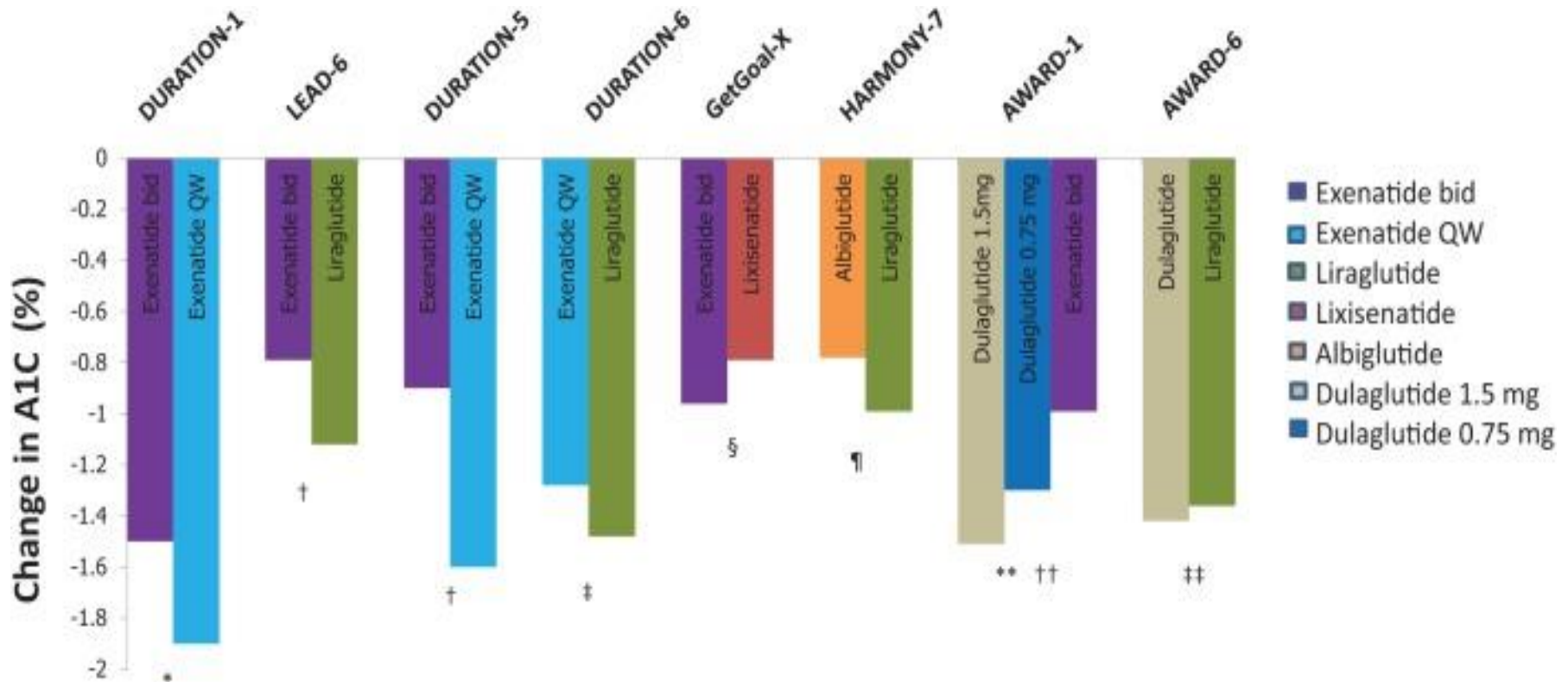


Albiglutide  
Eperzan®



Semaglutide  
Ozempic®

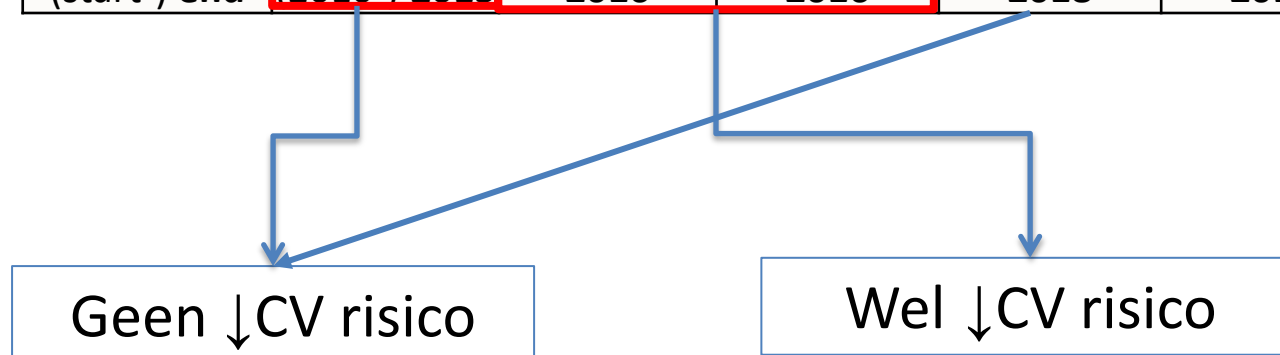
# Verschillen: HbA1c



*p*-values are for statistical superiority unless otherwise noted as noninferiority; \**p* < 0.0025, †*p* < 0.0001, ‡*p* = 0.02, §*p* = not significant, noninferiority *p*-value not reported (95% confidence interval 0.033–0.297, meeting predefined noninferiority margin), ¶ noninferiority *p*-value = 0.846 (not meeting predefined noninferiority margin), \*\**p* < 0.001 for both doses of dulaglutide versus exenatide bid, ††*p* = not significant, noninferiority *p*-value < 0.0001 (meeting predefined noninferiority margin).

# GLP-1 & CVOT

Study	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	REWIND
	lixisenatide	liraglutide	semaglutide	exenatide LAR	dulaglutide
comparator	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo
N	6.000	9.300	3.000	14.000	9.600
CV prevention	Sec	Prim + Sec	Sec	Prim + Sec	Prim + Sec
(start-) end	(2010-) <b>2015</b>	(2010-) <b>2016</b>	(2013-) <b>2016</b>	(2010-) <b>2018</b>	(2011-) <b>2019</b>





# CVOT Liraglutide: LEADER

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

- LEADER: >9000 Volwassenen diabetes type 2
- HbA1c  $\geq 7.0\%$
- $\geq 50$  years + CVD of chronic renal failure
- $\geq 60$  years + risk factors CVD
- Add-on standaard behandeling
- Vs placebo

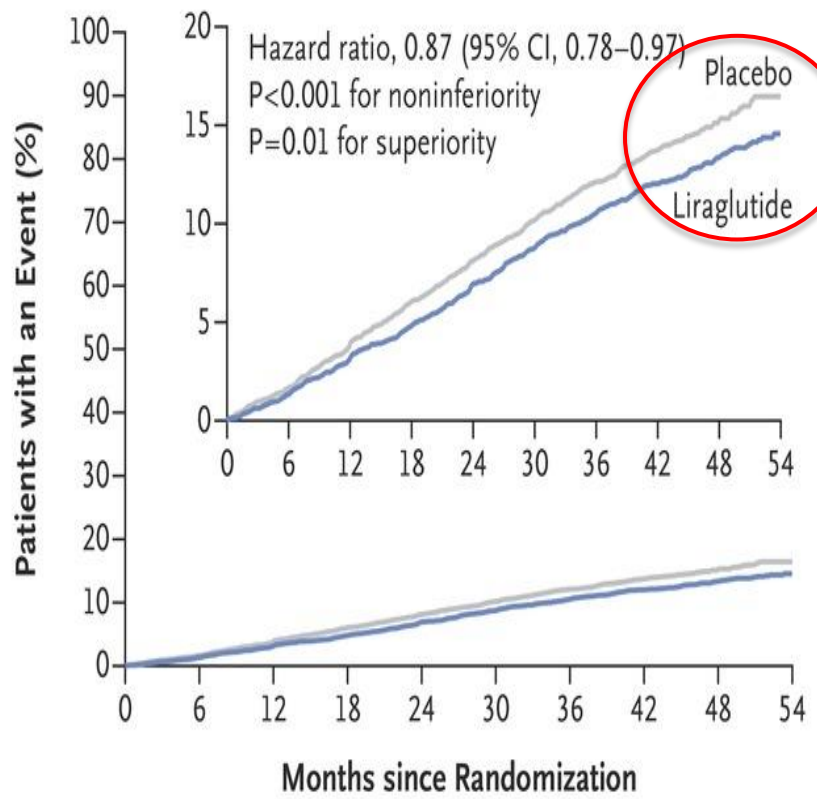


# Cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke

**13%**

**22%**

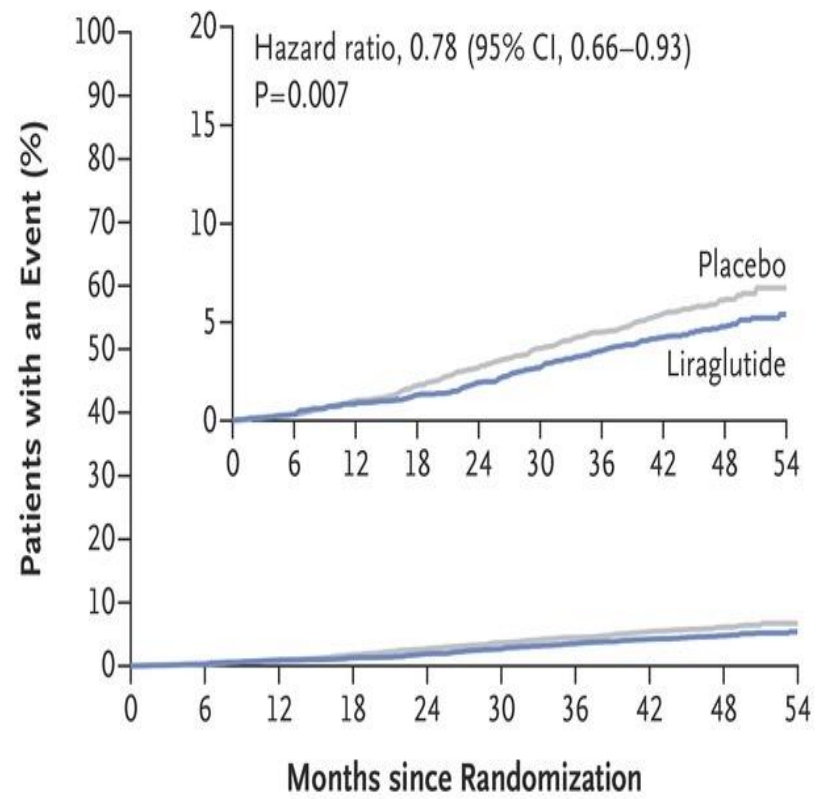
**A Primary Outcome**



**No. at Risk**

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

**B Death from Cardiovascular Causes**

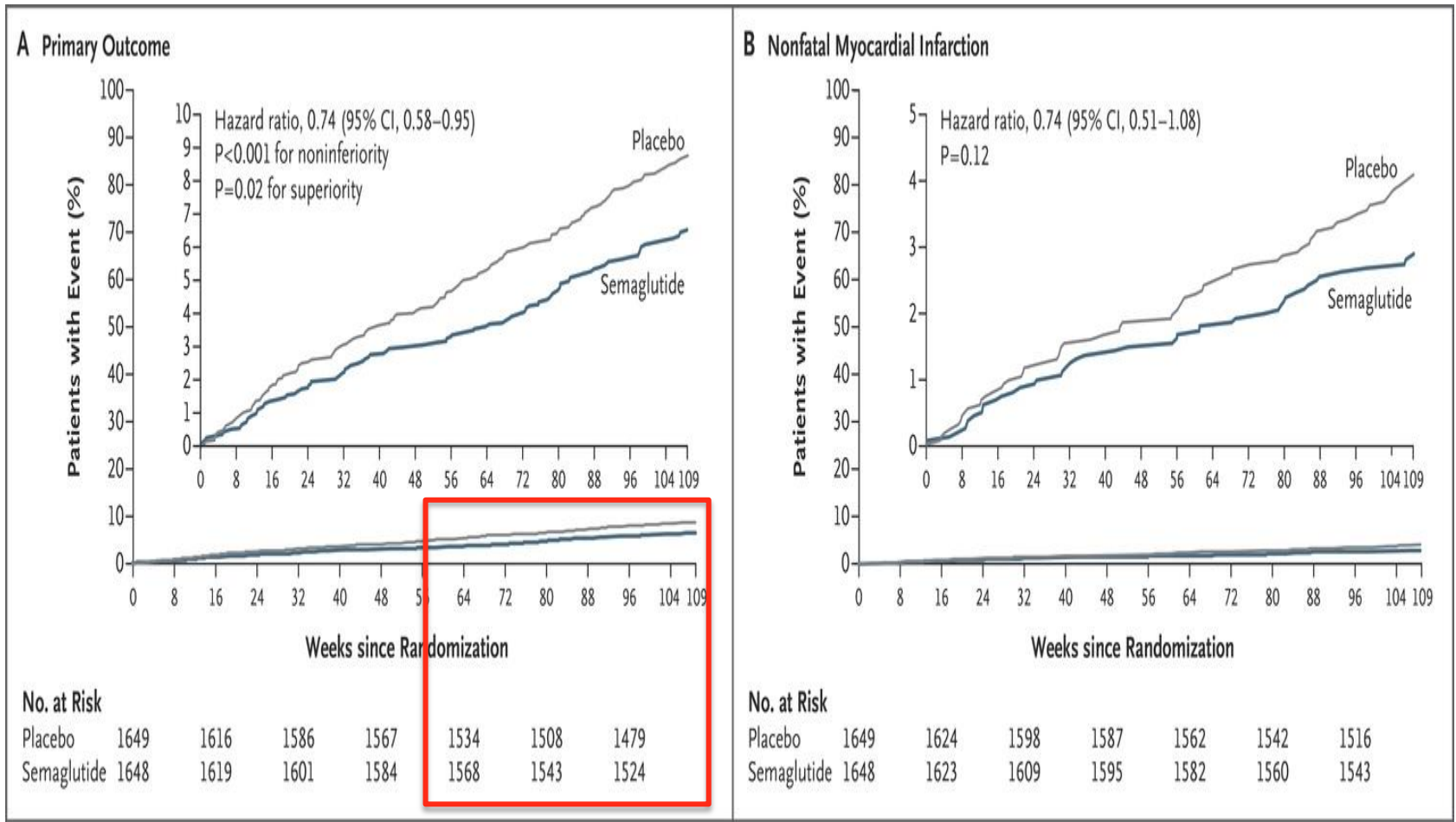


**No. at Risk**

Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4267	1709	465

# CVOT: Once weekly: Semaglutide

Cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke

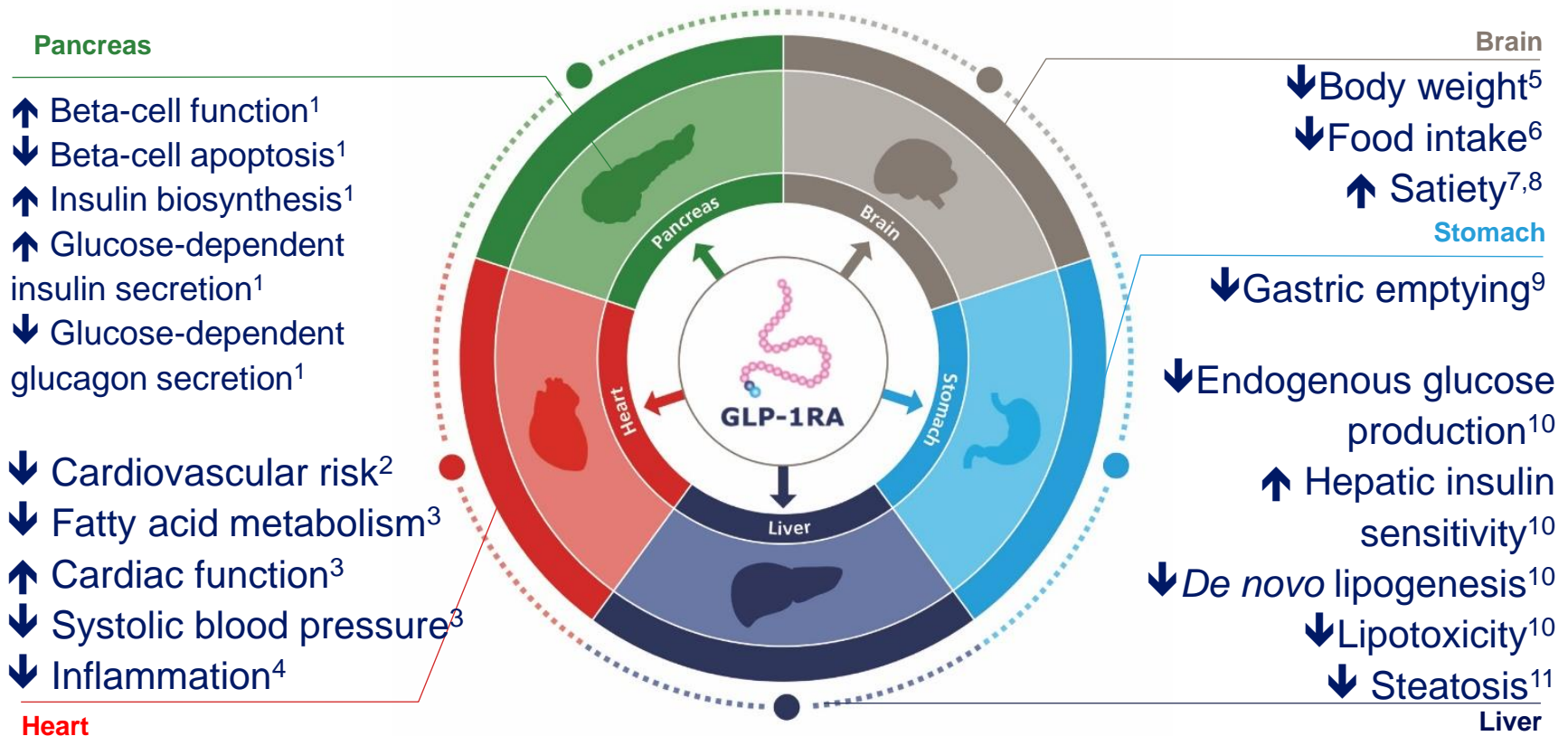


# GLP-1 en CVOT

- Liraglutide (Victoza<sup>®</sup>) en semaglutide positief op CV eindpunten
  - Mechanisme?
  - GLP-1 Rec zit in vasculatuur myocard
  - Vasodilatatie, endotheelfunctie, ejectiefractie
  - Bescherming tegen reperfusieschade (dieren)
- Andere GLP-1's (nog) niet



# GLP-1RAs have multifactorial effects



GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

Adapted from Campbell JE, Drucker DJ. *Cell Metab* 2013;17:819–37 and Pratley RE, Gilbert M. *Rev Diabet Stud* 2008;5:73–94. A full reference list for this slide can be found in the slide notes.

# Wanneer GLP-1?

- Bij
  - Overgewicht/ IR
  - Leversteatose (alleen Lira)
  - CV lijden (Lira en Sema)
  - Als spuiten geen probleem is
- Niet bij
  - Pancreatitiden
- Duur!



# Conclusies

- Keuzemogelijkheden ↑↑
- Therapeutische landschap sterk gekleurd door CVOTs
- Geen kookboek voorhanden
- Geen standaard volgorde
- Patient-oriented keuzes
- Analooq anti-hypertensiva



**THANK YOU**

**FOR LISTENING**