

umcg
1

Nieuwe internationale ontwikkelingen behandeling type 2 diabetes De ADA / EASD 2012 guidelines



LDC oktober 2013



Bruce H.R. Wolffenbuttel, internist-endocrinoloog
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afd. Endocrinologie: www.umcg.net
Blog: www.gmed.nl
Twitter: @bhrw

umcg
2

Duality of interest

- Research grants, advisory boards and clinical trial participation in the field of endocrine diseases and diabetes mellitus:

| | |
|----------------|----------------------|
| ▪ Alteon Inc | AMGEN |
| ▪ Astra Zeneca | Becton Dickinson |
| ▪ Eli Lilly | Glaxo Smith Kline |
| ▪ Novartis | Novo Nordisk |
| ▪ Pfizer | Merck |
| ▪ Roche | Sanofi Aventis |
| ▪ Amylin / BMS | Boehringer Ingelheim |
- BMI 24,3 kg/m², waist circumference 98 cm
- Positive family history for T2DM

LDC oktober 2013

umcg
3

Het werd echt wel tijd voor een nieuwe NHG standaard en een beetje nascholing

10-06-2013 POHJ:1/ Dhr. wil graag trajenta. (DPP4-remmer) ipv tolbutamide: wordt daar misselijk van. Is al vanaf 2011 op de markt, zou het graag willen proberen.

- Man, 92 jaar
- Type 2 diabetes sinds zo'n 6 jaar
- Van metformine diarree (zoals 20% v.d. bevolking)
- Op 1 x 500 mg tolbutamide een HbA1c van 7.3 %
- Sinds tolbutamide 4 kg in gewicht aangekomen; geen hypo's
- Wil behandeld worden met linagliptine
- Om die reden door huisarts naar UMCG verwezen
- Mijn advies aan de patiënt: over op *gliclazide*

LDC oktober 2013

umcg
4

Naast de NHG standaard bestaan er uitstekende internationale richtlijnen

Reviews/Consensus Reports/ADA Statements

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

| | | |
|--|--|--|
| SILVIO E. INZUCCHI, MD ¹ | MICHAEL NAUCK, MD ⁶ | treatment, and smoking cessation) is likely to have even greater benefits. These recommendations should be considered within the context of the needs, preferences, and tolerances of each patient; individualization of treatment is the cor- |
| RICHARD M. BERGENSTAL, MD ² | ANNE L. PETERS, MD ⁷ | |
| JOHN B. BUSE, MD, PhD ³ | APOSTOLOU TSAPAS, MD, PhD ⁸ | |
| MICHAELA DRAMANT, MD, PhD ⁴ | RICHARD WENDLER, MD ⁹ | |
| ELI FERRANSSI, MD ⁵ | DAVID R. MATTHEWS, MD, DPHIL ^{10,11,12} | |
| | | |

LDC okt

Inzucchi S E et al. Diabetes Care 2012;35:1364-79

umcg
5

Wat gaan we bespreken ??

- Doelen glucose regulatie
- Behandel algoritme
- Insuline schemata

LDC oktober 2013

umcg
6

Are treatment algorithms really helpful in caring for individuals with T2DM ?



LDC oktober 2013

umcc
7

1

DOELN GLUCOSE REGULATIE

ACHTERGRONDEN & PATHOFYSIOLOGIE

LDC oktober 2013

umcc
8

Het spreekuur van vandaag

- 56 jarige man
- 12 jr T2DM
- BMI 31.6
- Rookt 20 sig dd
- Laserbehandeling ogen
- Hartinfarct 2jr geleden
- Polyneuropathie
- Manifeste proteinurie
- HbA1c 8.9%

- 56 jarige man
- 4 jr T2DM
- BMI 31.6
- Nooit gerookt
- Geen retinopathie
- Geen microalbuminurie
- Geen PNP
- Fietst naar zijn werk
- HbA1c 8.9%

Is voor deze mensen hetzelfde HbA1c doel verstandig ?????

LDC oktober 2013

umcc
9

Stelling 1

Er zijn heel weinig goede klinische studies die ons kunnen helpen om te besluiten wat de beste behandeling is bij welke patiënt met type 2 diabetes

LDC oktober 2013

umcc
10

Lange termijn studies

- UKPDS, bij recente diabetes
- ACCORD, ADVANCE, VADT, bij langer bestaande diabetes, vaak met HVZ

- Verschillende medicatie studies, bv
- PRO-ACTIVE, pioglitazone
- SAVOR-TIMI, saxagliptine

LDC oktober 2013

umcc
11

Diabetes is een progressieve ziekte

— Intensief, HbA_{1c} 7.0%
— Conventioneel, HbA_{1c} 7.9%

Mediaan HbA_{1c} (%)

Jaren na randomisatie

Beta-cel functie

Diëet, lich.bew. | Orale medic. | Insuline

Adapted from: UKPDS Study Group 1998

LDC oktober 2013

umcc
12

Strikte bloedglucose regulatie met sulfonyleurea* of insuline heeft zin !

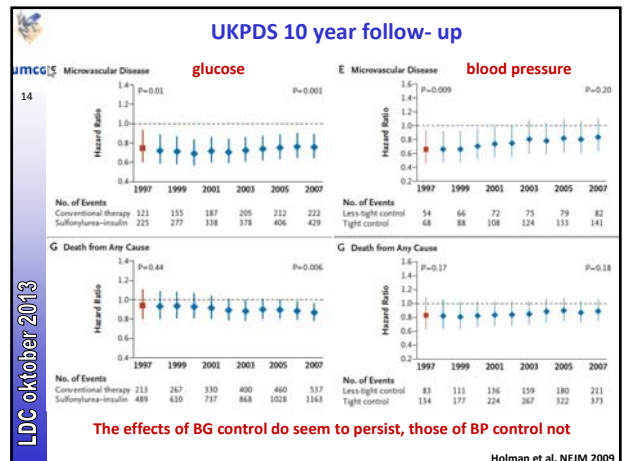
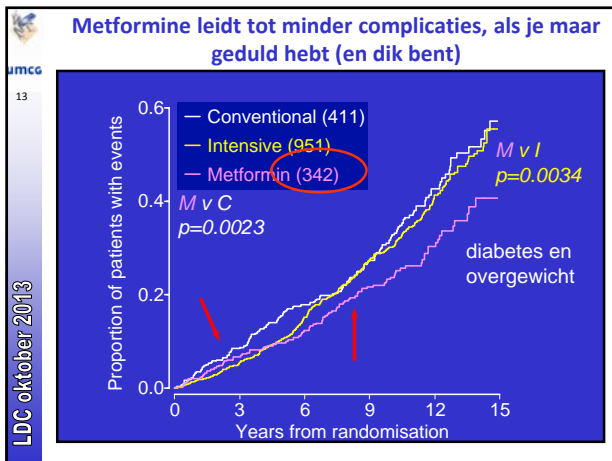
* chlorpropamide, glibenclamide !!

alle diabetes events
hartinfarct
retinopathie
albuminurie
microvasc. eindpunten

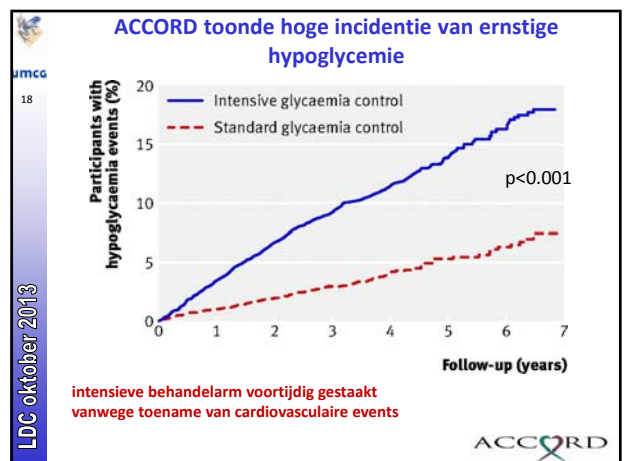
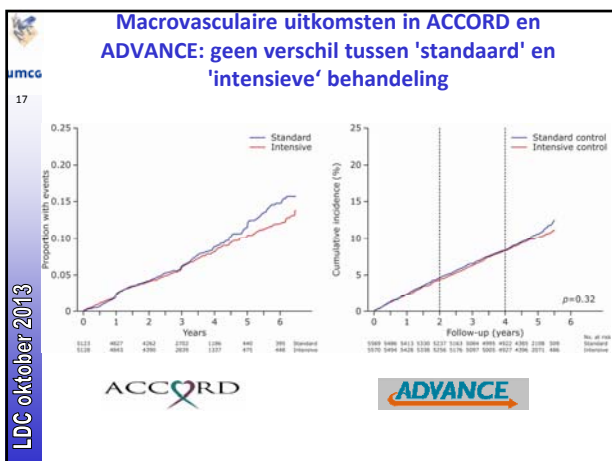
Vermindering (%)

intensief (HbA_{1c} 7.0%) vs conventioneel (HbA_{1c} 7.9%)

LDC oktober 2013



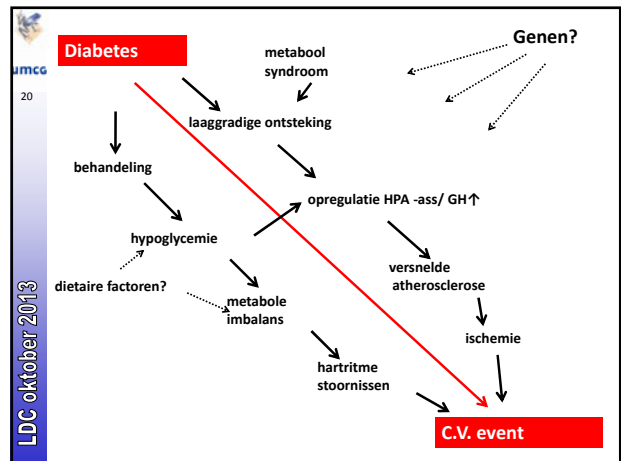
- ### Drie grote studies over intensieve therapie en HVZ
- ADVANCE:
 - geen cardiovasculair benefit, alleen *vermindering proteinurie*
 - ACCORD:
 - geen benefit op cardiovasculaire eindpunten
 - bij pat'n zonder HVZ bij aanvang iets minder niet-fatale hartinfarcten
 - 3-voudige toename ernstige hypoglycemie
 - *intensieve arm voortijdig gestopt vanwege hogere sterfte*
 - VADT:
 - geen benefit op primaire c.v. eindpunt
 - 3-voudige toename ernstige hypoglycemie
- adapted from: ADA presentations ADVANCE, ACCORD, VADT, June 2008
- LDC oktober 2013



Hypoglycemie voorspelt cardiovasculaire events

- Hypoglycemie veroorzaakt fysiologische veranderingen die het cardiovasculaire systeem negatief beïnvloeden
- Hypoglycemia kan negatieve effecten hebben op een vaatsysteem dat door diabetes reeds is 'beschadigd'
- Dit geeft een verhoogde kans op ischemie van het weefsel en het ontstaan van:
 - Hartinfarct
 - Cerebrale ischemie / beroerte

Wright RJ and Frier BM. Diab Metab Res Rev. 2008;24:353-63



Coronary Artery Calcium Score (CAC) via CT-scan

VADT studie

RACED: Risk Factors, Atherosclerosis and Clinical Events in Diabetes

Het primaire eindpunt van de VADT studie

- CAC score gemeten in 301 VADT deelnemers
- 40% had CAC score > 400
- CAC voorspelde nieuwe events
- Intensieve therapie is vooral effectief bij lage CAC score

RACED: Risk Factors, Atherosclerosis and Clinical Events in Diabetes adapted from: Reaven. ADA presentation VADT, June 2008

Diabetes duur bepaalt risico op hart- en vaatziekten tijdens intensieve (insuline) behandeling (VADT)

adapted from: Duckworth. ADA presentation VADT, June 2008

Dus

- Scherpe regulatie is van voordeel, mits direct na diagnose begonnen
- Vroeg therapie aanpassen is beter dan diabetes helemaal laten ontregelen voordat op intensievere behandeling wordt overgegaan
- Nu dit nog uitleggen aan uw patiënten

ADA / EASD samenvatting aanbevelingen voor BG verlagende behandeling

umcc 31

LDC oktober 2013

Healthy eating, weight control, increased physical activity

Metformin

High efficacy (HbA_{1c} ↓)
Hypoglycemia
Weight gain
Side effects
Costs

If needed to reach individualized HbA_{1c} target after ~2 months, proceed to two-drug combination (order not needed to be in any specific preference)

Two-drug combinations^a

Metformin + Sulfonylurea^b
Metformin + Thiazolidinedione
Metformin + DPP-4 inhibitor
Metformin + GLP-1 receptor agonist
Metformin + Insulin (usually basal)

If needed to reach individualized HbA_{1c} target after ~3 months, proceed to three-drug combination (order not needed to be in any specific preference)

Three-drug combinations

Metformin + Sulfonylurea^b + TZD
Metformin + Thiazolidinedione + SLP
Metformin + DPP-4 inhibitor + SLP
Metformin + GLP-1 receptor agonist + SLP
Metformin + Insulin (usually basal) + TZD
Metformin + Insulin (usually basal) + DPP-4
Metformin + Insulin (usually basal) + GLP-1-RA
Metformin + Insulin (usually basal) + Insulin^c

If combination therapy that includes basal insulin has failed to achieve HbA_{1c} target after 3-6 months, proceed to a more complex insulin strategy, usually in combination with use of oral non-insulin agents

Insulin^c (multiple daily doses)

Mogelijke keuzes zijn gebaseerd op 5 punten

umcc 32

LDC oktober 2013

Two-drug combinations^a

Effectiviteit (HbA_{1c} ↓)
Hypoglycemie
Gewicht
Bijwerkingen
Kosten

| | Metformin + Sulfonylurea ^b | Metformin + Thiazolidinedione |
|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Effectiviteit (HbA _{1c} ↓) | high | high |
| Hypoglycemie | moderate risk | low risk |
| Gewicht | gain | gain |
| Bijwerkingen | hypoglycemia ^c | edema, HF, Fx's ^d |
| Kosten | low | high |

Profielen van bloedglucose verlagende middelen

umcc 33

LDC oktober 2013

| | MET | DPP-4i | GLP-1 RA | TZD | AGI | SU | GLN | INSULIN | SGLT-2 |
|-----------|-------------------------------|---|--------------------------------------|----------------------------|----------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|-------------|
| HYPO | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | Moderate to Severe Risk | Moderate to Severe Risk | Moderate to Severe Risk | Neutral |
| WEIGHT | Slight Loss | Neutral | Loss | Gain | Neutral | Gain | Gain | Gain | Loss |
| RENAL/ GU | Contra-indicated Stage 3B-4.5 | Dose Adjustment May be Necessary (except Linagliptin) | Exacerbate Contraindicated CrCl < 30 | May Worsen Fluid Retention | Neutral | More Hypo Risk | More Hypo Risk & Fluid Retention | Infections | |
| GI Sx | Moderate | Neutral | Moderate | Neutral | Moderate | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral |
| CHF | Neutral | Neutral | Neutral | Moderate | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral |
| CVD | Benefit | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | ? | ? | ? | ? |
| BONE | Neutral | Neutral | Neutral | Moderate Bone Loss | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | ? Bone Loss |

ACE 2013

Legend: Green = Few adverse events or possible benefits; Yellow = Use with caution; Red = Likelihood of adverse effects

Stelling 3

umcc 34

LDC oktober 2013

De keuze van behandeling is nog nooit zo complex geweest, maar we hebben geen flauw idee wat het beste medicament voor de specifieke patiënt is

Pharmacogenomics ?

Metformine !

SU & Insuline !

Weinig kennis pharmacogenomics bij diabetes

umcc 35

LDC oktober 2013

Nu

All patients receiving same treatment

Responders

Treat with conventional drug or dose

Non-responders

Treat with alternative drug or dose

Toekomst ?

Basis principes

umcc 36

LDC oktober 2013

- Keuze is gebaseerd op karakteristieken van patient en van medicatie, met als belangrijkste doelen: glucose regulatie verbeteren; minimale bijwerkingen
- T.z.t. misschien werken met specifieke patiëntenprofielen ?
- 'Shared decision making' samen met de patiënt

Hoe wilt u dat doen als u slechts 5-10 minuten per patiënt heeft ??

En is de patiënt voldoende geïnformeerd om mee te beslissen ??

Ook metformine is niet zonder bijwerkingen

37

medpage TODAY

Endocrinology

In Some Patients Metformin Impairs Thinking

Published: Sep 9, 2013 | Updated: Sep 9, 2013

By Kristina Fiore, Staff Writer, MedPage Today
Reviewed by Robert Jasmer, MD, Associate Clinical Professor of Medicine, University of California, San Francisco and Dorothy Caputo, MA, BSN, RN, Nurse Planner

A medical news collaboration between:  medpage TODAY

CME & CE

LDC oktober 2013

Table 2—Cognitive performance in 126 patients with either type 2 diabetes or impaired glucose tolerance

| Categories, by predictor* | Model not adjusted for serum vitamin B ₁₂ levels | | | Model adjusted for serum vitamin B ₁₂ levels† | | |
|---------------------------|---|-----------|---------|--|-----------|---------|
| | OR | 95% CI | P value | OR | 95% CI | P value |
| Variables | | | | | | |
| Metformin | | | | | | |
| Yes (n = 35) | 2.23 | 1.05–4.75 | 0.037 | 1.75 | 0.81–3.78 | 0.158 |
| No (n = 91) | — | — | — | — | — | — |
| Calcium supplements | | | | | | |
| Yes (n = 44) | 0.47 | 0.22–1.02 | 0.056 | 0.41 | 0.19–0.92 | 0.030 |
| No (n = 82) | — | — | — | — | — | — |
| Model adjusters | | | | | | |
| Age (n = 1,354) | 1.08 | 1.03–1.13 | 0.001 | 1.08 | 1.03–1.13 | 0.002 |
| Sex | | | | | | |
| Male (n = 59) | 0.54 | 0.27–1.09 | 0.086 | 0.49 | 0.24–1.01 | 0.052 |
| Female (n = 67) | — | — | — | — | — | — |
| Depression | | | | | | |
| Yes (n = 40) | 0.95 | 0.45–2.00 | 0.884 | 0.96 | 0.45–2.05 | 0.916 |
| No (n = 86) | — | — | — | — | — | — |
| Level of education‡ | | | | | | |
| Tertiary (n = 28) | 0.02 | 0.01–0.08 | <0.001 | 0.03 | 0.01–0.11 | <0.001 |
| Secondary (n = 73) | 0.26 | 0.11–0.63 | 0.003 | 0.25 | 0.10–0.62 | 0.002 |
| Primary (n = 25) | — | — | — | — | — | — |

LDC oktober 2013

Moore et al. Diabetes Care, early online, Sept 5, 2013

3


INSULINE SCHEMA'S

VAN EENVOUDIG TOT COMPLEX

LDC oktober 2013

Makkelijk patronen herkennen en begrijpen

40



Druk op de snafkets Informatie (FastFacts®)

Bekijk de tabellen en grafieken

Insuline resistentie bij patiënt én arts ?? patiënten die zelfcontrole beheersen, gaan eerder over op insuline therapie

Wolffenbuttel et al. Patient Educ Couns 1993;27:117-25

LDC oktober 2013

Wat willen we bereiken met insuline therapie ?

41

- Verminderen van klachten van hyperglycemie
- Bereiken van bijna normoglycemie
- Voorkomen van complicaties
- Vermijden van hypoglycemie, speciaal bij ouderen

- Eenvoudig worden aangepast in bijzondere omstandigheden
 - autorijden, uit eten, sporten, vakantie
- Kan eenvoudig worden toegediend door verpleegkundige/ thuiszorg, bv bij opname in verzorgingshuis

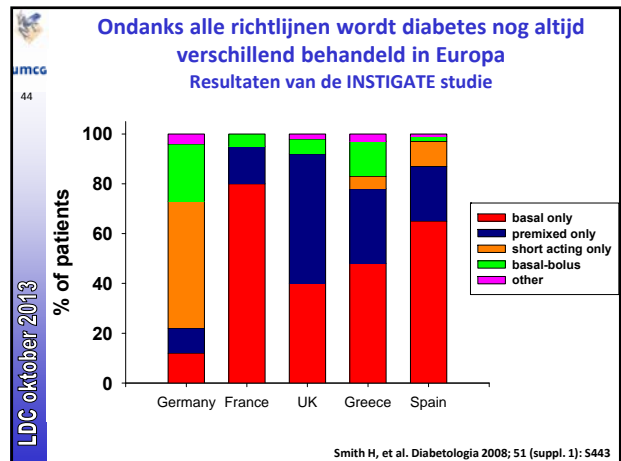
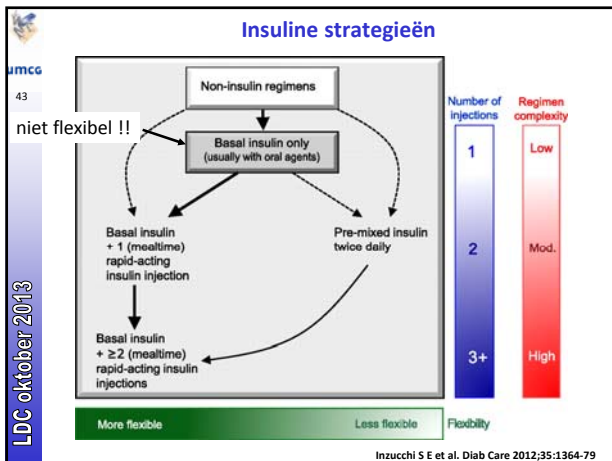
LDC oktober 2013

Succes factoren

42

- **Educatie:** bespreek met de patiënt
 - verwachtingen
 - 'insuline resistentie' en leer SMBG
 - gewichtstoename en hypoglycemie (en hoe te voorkomen)
- **Individuele afstemming:**
 - kies 2 of 3 aanvangs schema's en doe hier ervaring mee op
 - streef naar een insuline schema dat past bij de patiënt en zijn leven / leefstijl, en kan worden aangepast aan de doelen op lange termijn

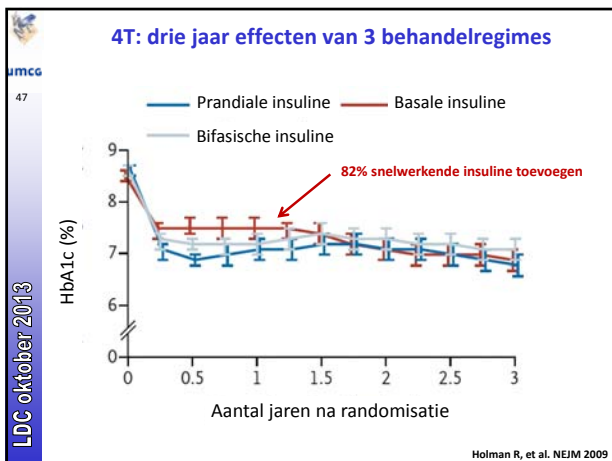
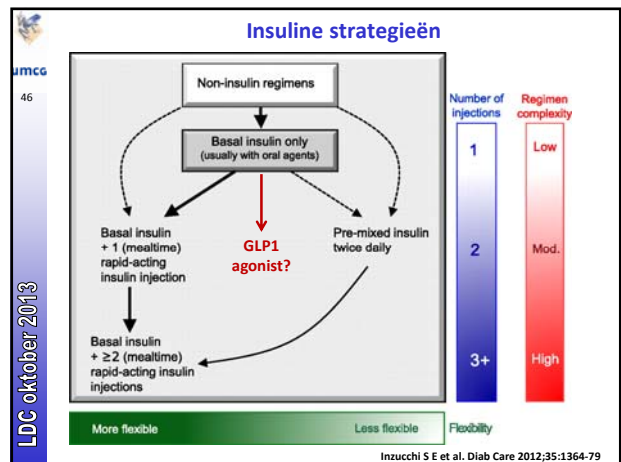
LDC oktober 2013



Evidence betreffende het effect van insuline regimes

| | Prandiaal / Basaal (basal-bolus) 3+ | Conventioneel (premixed) 2 | Basaal (NPH / langwerkend) 1 |
|--------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| HbA1c | ↓↓↓↓ | ↓↓↓ (als OBG's gecontinueerd) | ↓↓ (30-50% HbA1c ≤ 7.0%) |
| PPBG | beter | beter | slechter |
| schema | complex | moeilijk | simpel, continueer orale med's |
| hypoglycemie | +++ | ++ | + |
| ↑ gewicht | +++ | ++ | + |
| complicaties | ↓? | ? | ? |

Multiple published papers 1995-2012



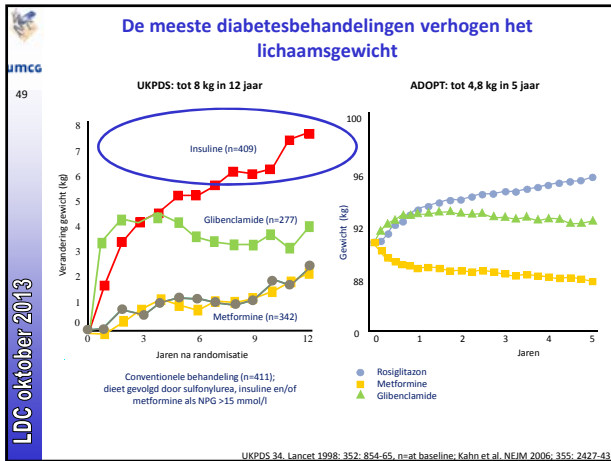
Meer intensieve insuline behandeling betekent hoger lichaamsgewicht, en meer hypoglycemie

| | Gewicht ↑ (kg) | Insuline dosis (U) | Hypo [⊗] |
|-------------|----------------|--------------------|-------------------|
| — Basaal | +1.9 ± 4.2 | 42 (28 to 72) | 2.3 |
| — Bifasisch | +4.7 ± 4.0 * | 48 (30 to 71) | 5.7 * |
| — Prandiaal | +5.7 ± 4.6 ** | 56 (34 to 78) | 12.0 ** |

⊗ Graad 2 events/patient/jaar

Is insuline ECHT het antwoord op alle problemen ??

N Engl J Med 2007; 357: 1716-30



The Journal of Medicine

REVIEW

The combination of insulin and GLP-1 analogues in the treatment of type 2 diabetes

M.M. van der Klauw^a, B.H.R. Wolfenbuttel

Department of Endocrinology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands. ^acorresponding author: tel. +31 (0)50 3613962, fax +31 (0)50 3613992, e-mail m.m.van.der.klauw@umcg.nl. Both authors contributed equally to this review

Adding GLP-1 analogues to insulin has the benefit of reducing HbA_{1c} as well as weight, while we know that the major problem with uptitrating insulin is weight gain. Further randomised trials will be needed to confirm what was found in these (mostly observational) studies.

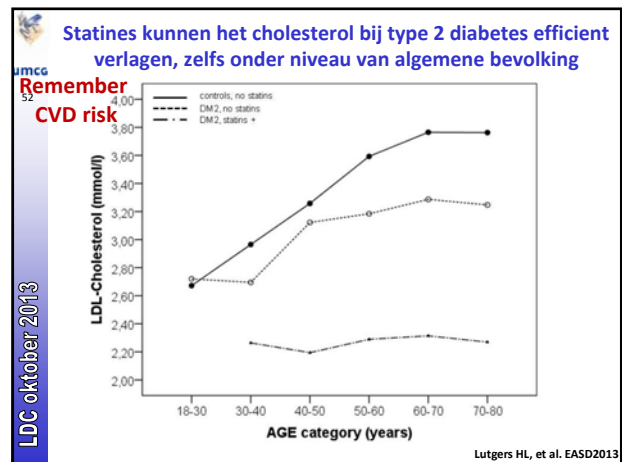
Wordt deels besproken in de workshop Neth J Med 2012; 70: 436-443

Stelling 4

90% van de klinische studies zijn van beperkte waarde, omdat zij niet een NIEUWE met een BESTAANDE behandeling vergelijken, zodat we de behandelalgoritmes niet kunnen aanpassen

Active, not recruiting The Effect of Liraglutide Versus Placebo When Added to Basal Insulin Analogues With or Without Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes

Conditions: Diabetes; Diabetes Mellitus, Type 2
Interventions: Drug: liraglutide; Drug: placebo



- Conclusies - 1**
- Doelen voor glucose regulatie: gebaseerd op leeftijd, comorbiditeit en complicaties. Pas op voor hypoglycemie !!
 - Medicatiekeuze steeds complexer: welke patiënt, welk middel ?
 - Meerdere keuzen mogelijk, geen van alle ideaal, alle hebben bijwerkingen, sommige zijn goedkoop
 - Insuline schemata kunnen complex zijn, ervaring vereist