



Incretines

Pathofysiologie

J.Heijster
Internist
21102010





• **Waarom Incretines bij type 2 diabetes**

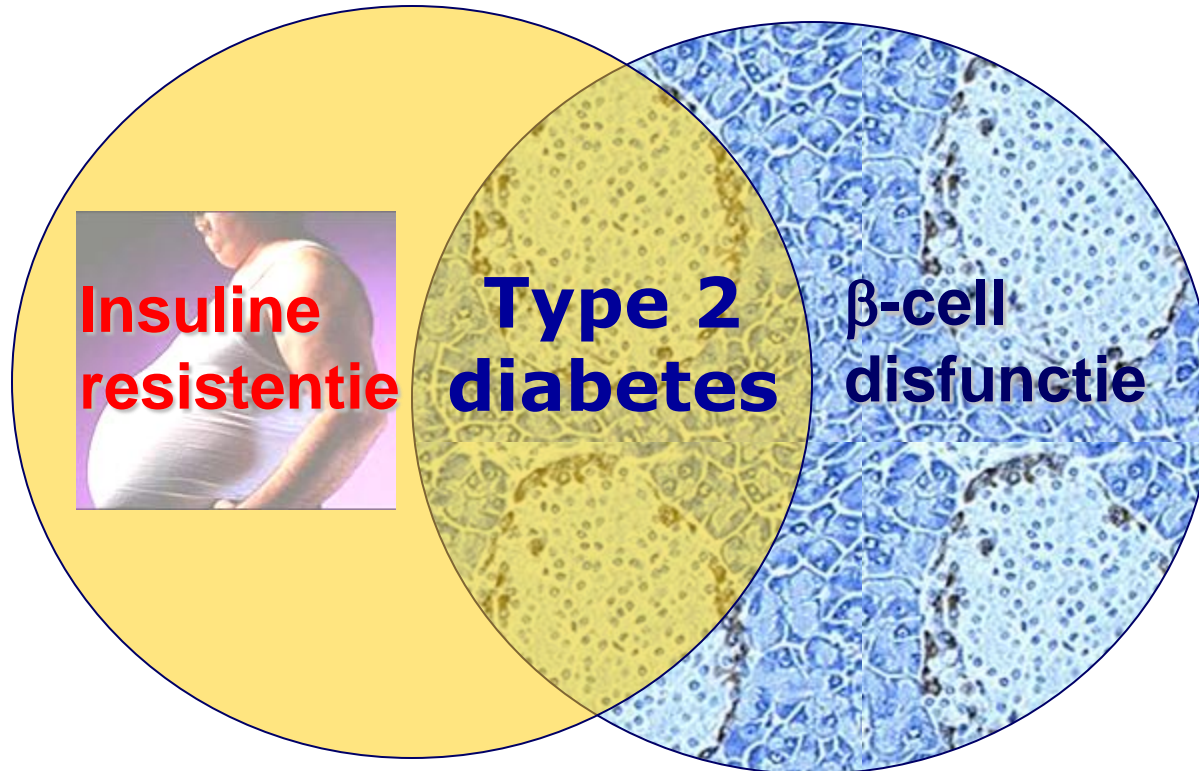
- Wat zijn incretines
 - Hoe werken incretines
 - Resultaten GLP-1
 - Bijwerkingen GLP-1
 - Samenvatting
- *Nieuwe behandelmogelijkheden;*
- ✓ *Welke patiënten?*
 - ✓ *Praktische aspecten*
 - ✓ *Welke afspraken maken we?*



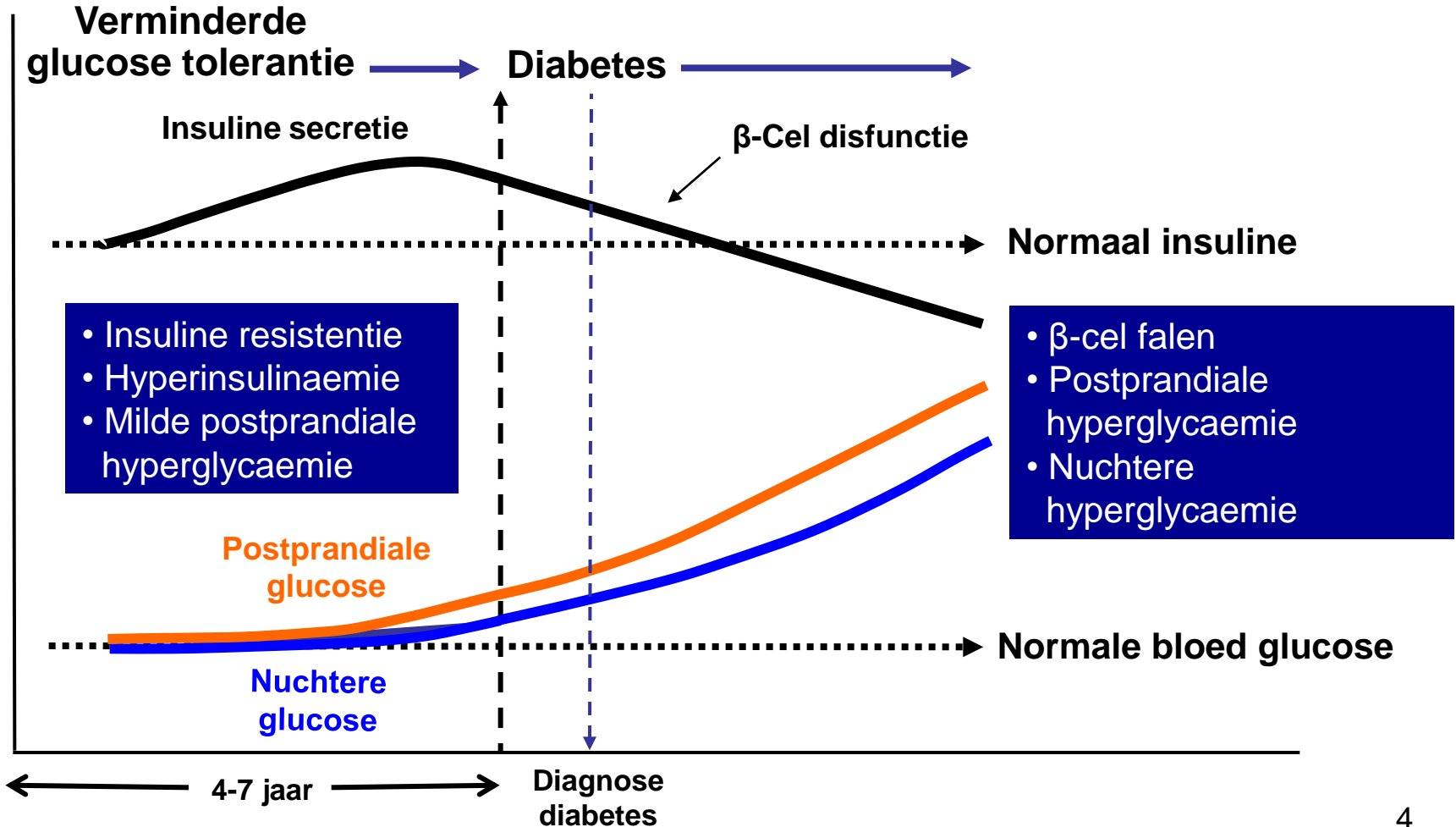
Wat is diabetes mellitus type 2?



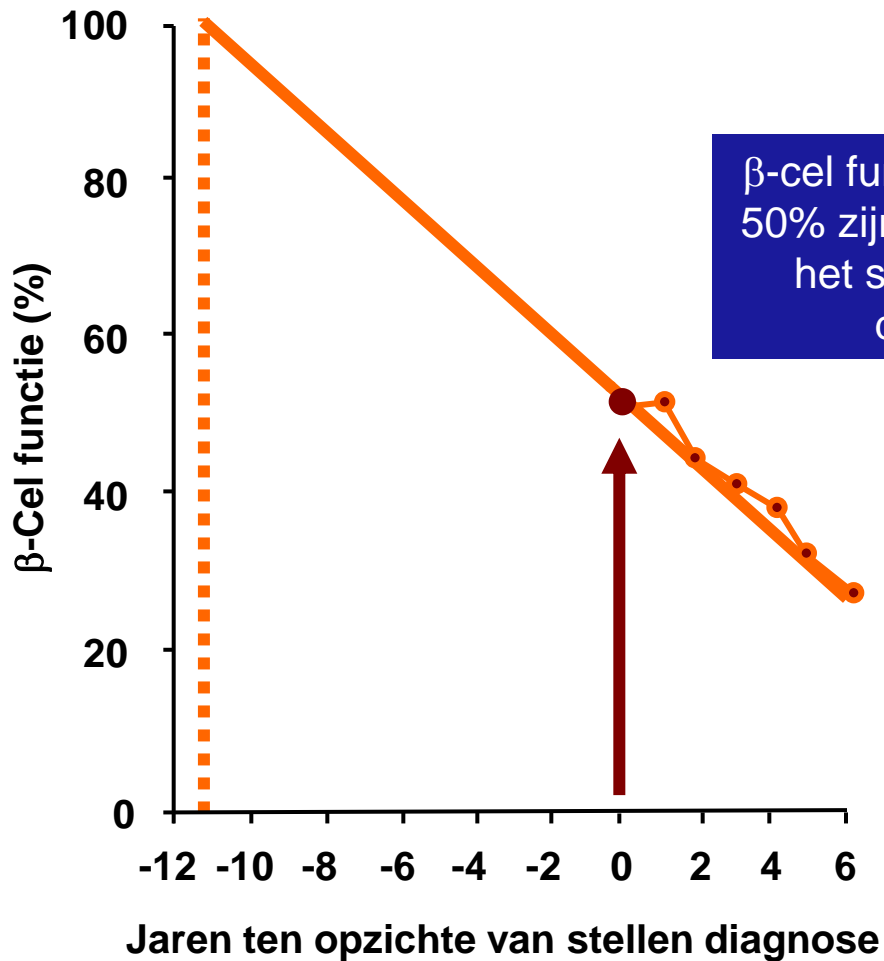
Een progressieve metabole ziekte
gekenmerkt door:



Natuurlijk beloop diabetes mellitus type 2



Afname β -Cel functie bij diabetes mellitus type 2



β -cel functie kan al met 50% zijn afgenomen bij het stellen van de diagnose

β -cel functie neemt af met ca 6% per jaar

Orale behandeling diabetes mellitus type 2 (NHG)



Acarbose
Remt opname uit darm



-



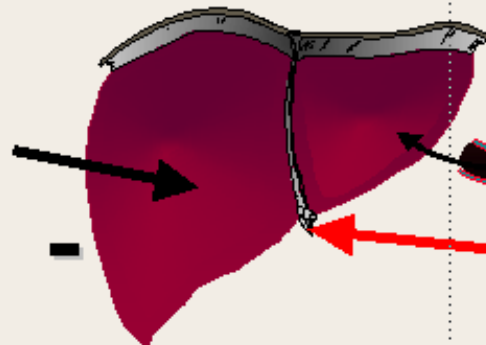
Insulin
(I)



+

Sulphonylurea
Stimuleert insuline secretie

Metformin
Afname hepatische
glucose output +
enig effect op insuline
resistentie



-

-



Thiazolidinediones
Afname Insuline Resistentie

-

+

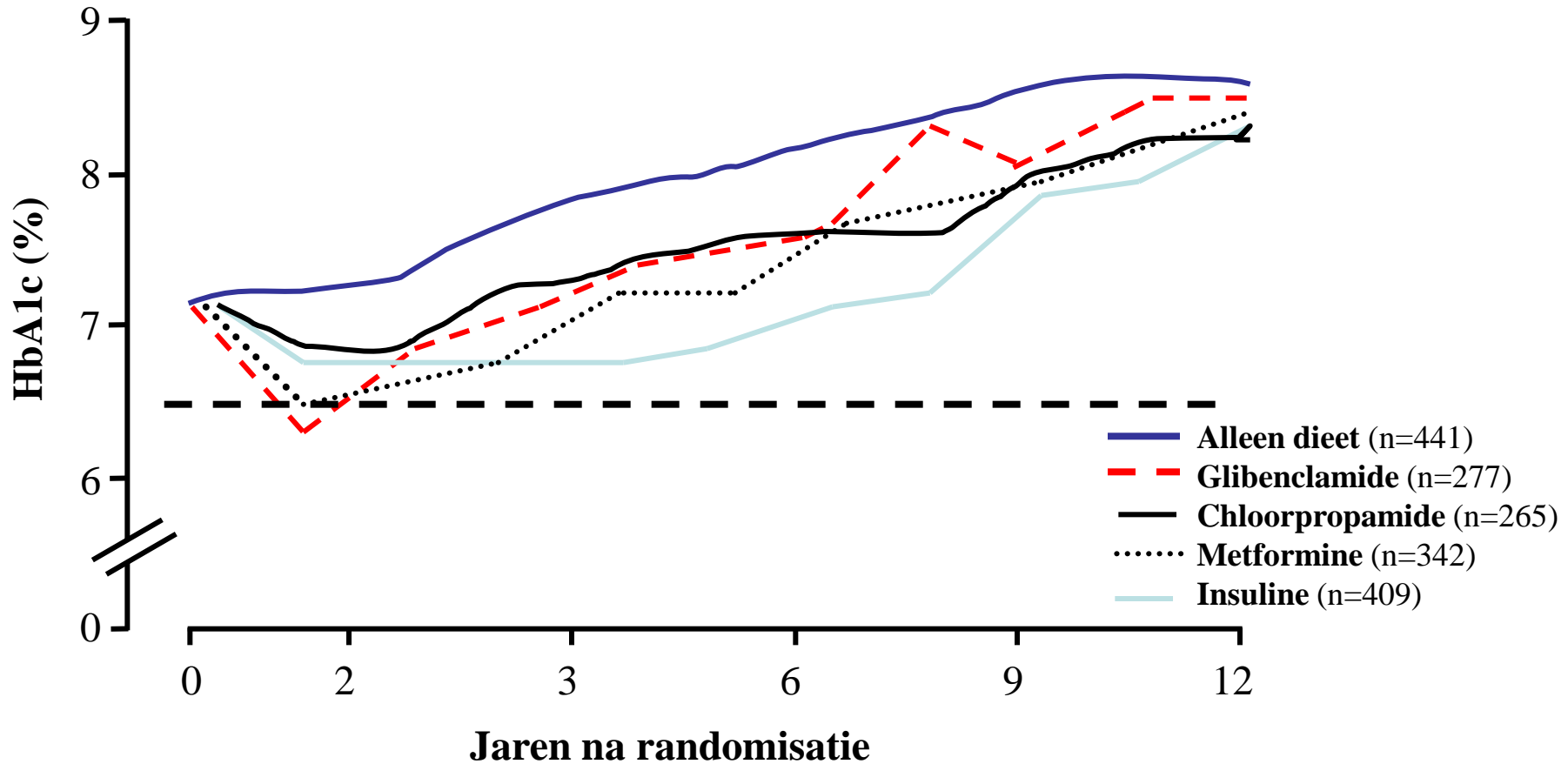




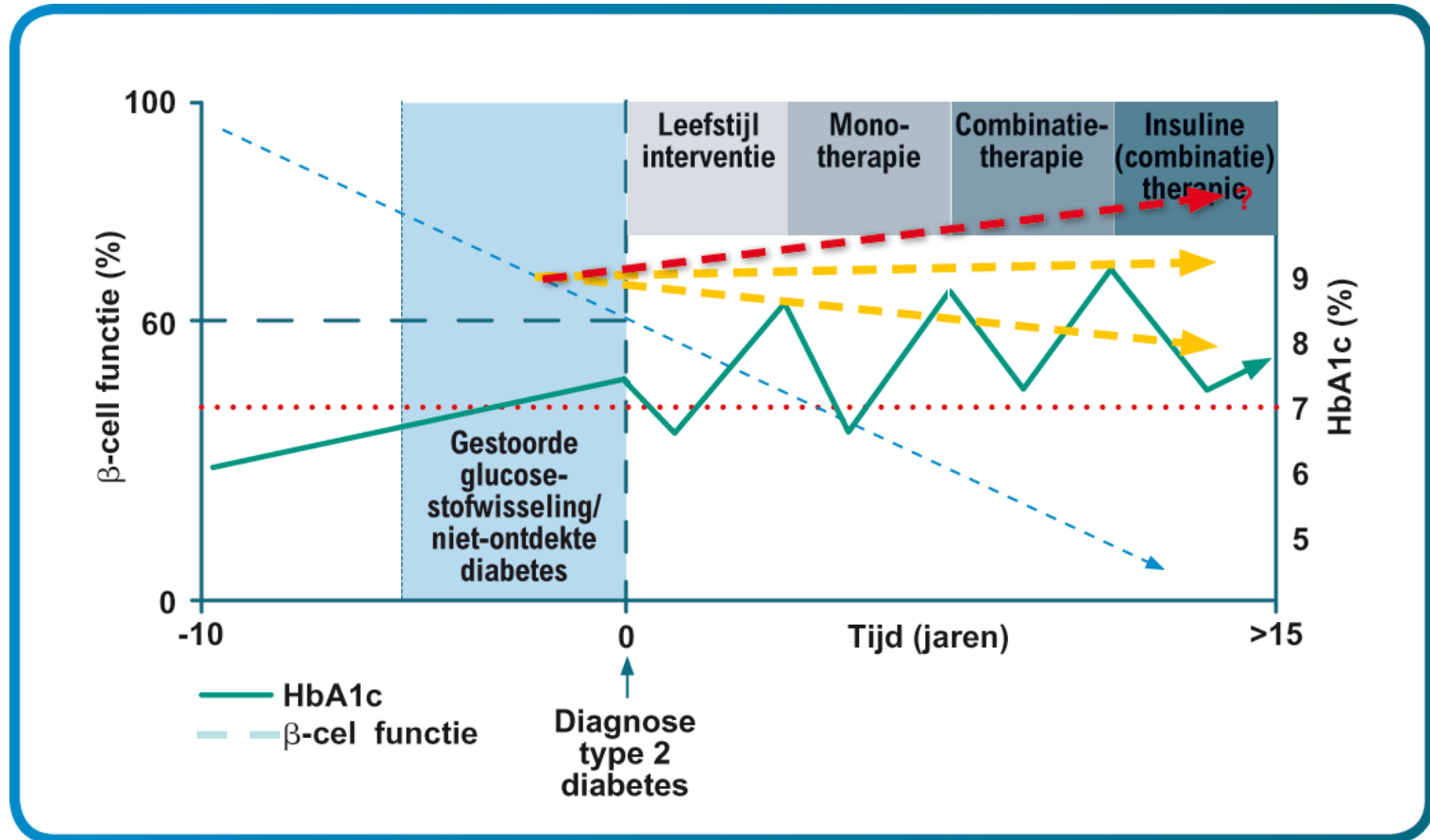
4-stappenplan NHG (vervolg)

- Stap 3 eenmaal daags insuline toevoegen
aan orale bloedglucoseverlagende
middelen
- Stap 4a tweemaal daags NPH-insuline of mix-
insuline
- Stap 4b viermaal daags insuline

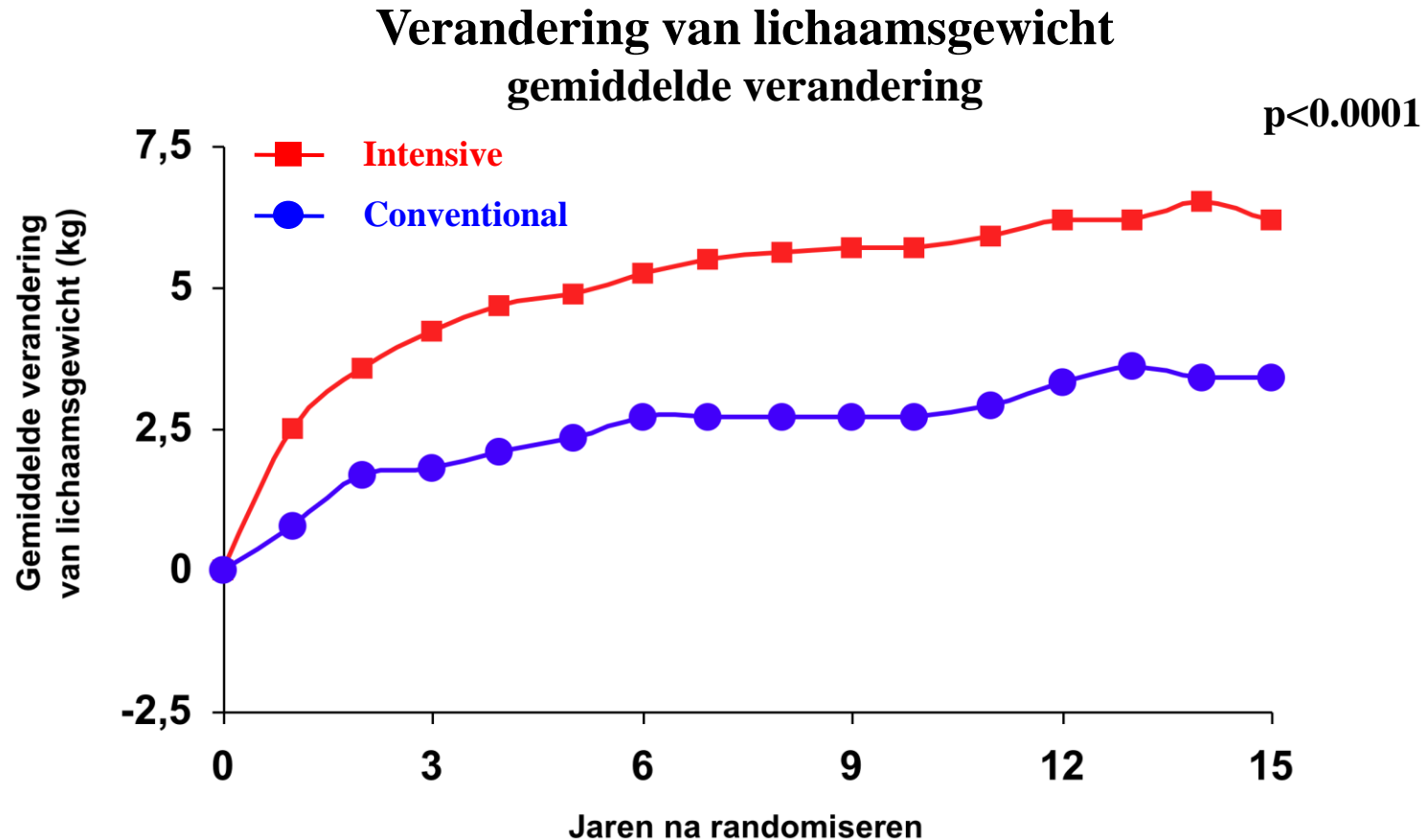
Therapie faalt bij de progressie van DM2



Progressie van β -cel disfunctie bij T2DM: implicaties en toekomst



Lichaamsgewicht neemt toe onder SU, TZD en insuline.



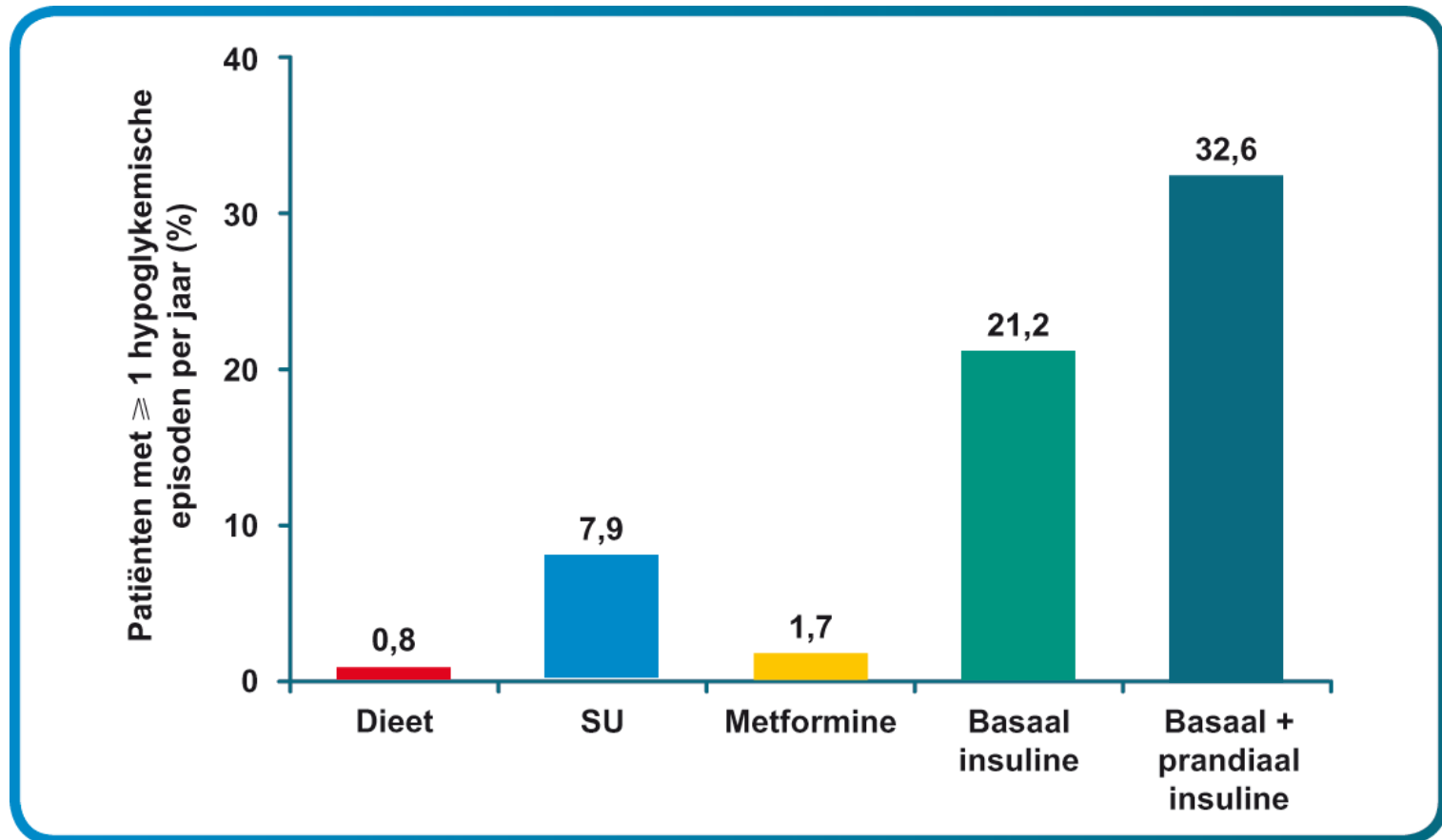
Conventionele therapie=alleen dieet; Intensieve therapie=sulfonylureum or insuline.

Adapted from UKPDS 33. *Lancet*. 1998;352:837–853.

Heller S. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;65S:S23–S27.



Risico op hypoglykemieën



Bij de progressie van Type 2 Diabetes:



HbA_{1c}, FPG en PPG verslechtert

gewichtstoename

CVD risico neemt verder toe

Bèta-celfunctie gaat achteruit

Veiligheid & Gemak (behoefte vanuit patiënt)

Wat kunnen we hieraan doen?

ADA



- Waarom Incretines bij type 2 diabetes

- **Wat zijn incretines**

- Hoe werken incretines

- Resultaten GLP-1

- Bijwerkingen GLP-1

- Samenvatting

- *Nieuwe behandelmogelijkheden;*

- ✓ *Welke patiënten?*

- ✓ *Praktische aspecten*

- ✓ *Welke afspraken maken we?*





- *Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)* en *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP)* zijn twee belangrijke incretinehormonen in het menselijk lichaam
- Beiden zijn relatief kleine eiwitten (30 en 42 aminozuren)
- Uitgescheiden in de L- en K-cellen in het darmstelsel (GLP-1: ileum, colon GIP: duodenum)
- In reactie op voedselinname (glucose-afhankelijk)
- Verantwoordelijk voor het zogenaamde “incretine-effect”





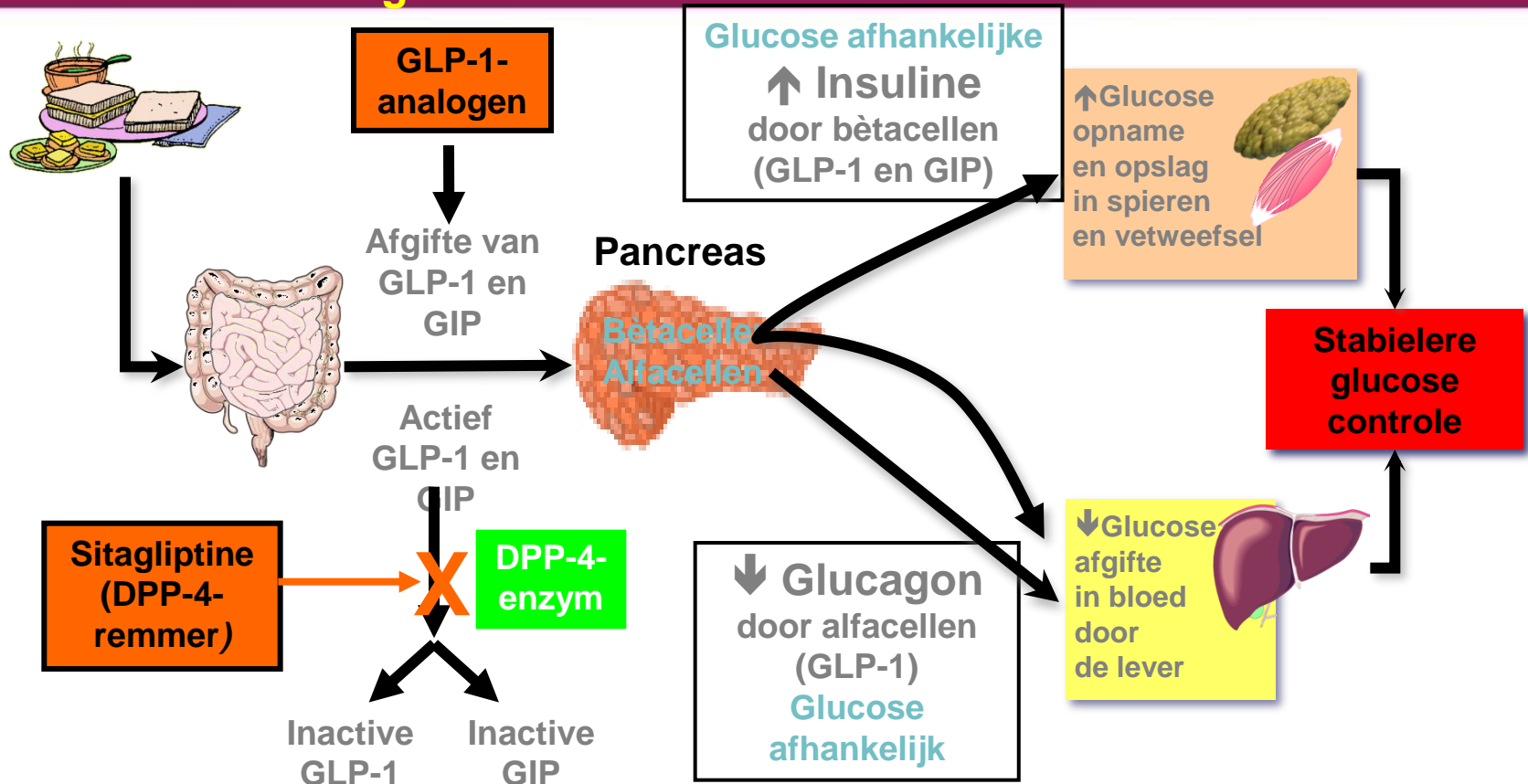
- Waaron Incretines bij type 2 diabetes
- Wat zijn incretines
- **Hoe werken incretines**
- Resultaten GLP-1
- Bijwerkingen GLP-1
- Samenvatting

- *Nieuwe behandelmogelijkheden;*
 - ✓ *Welke patiënten?*
 - ✓ *Praktische aspecten*
 - ✓ *Welke afspraken maken we?*

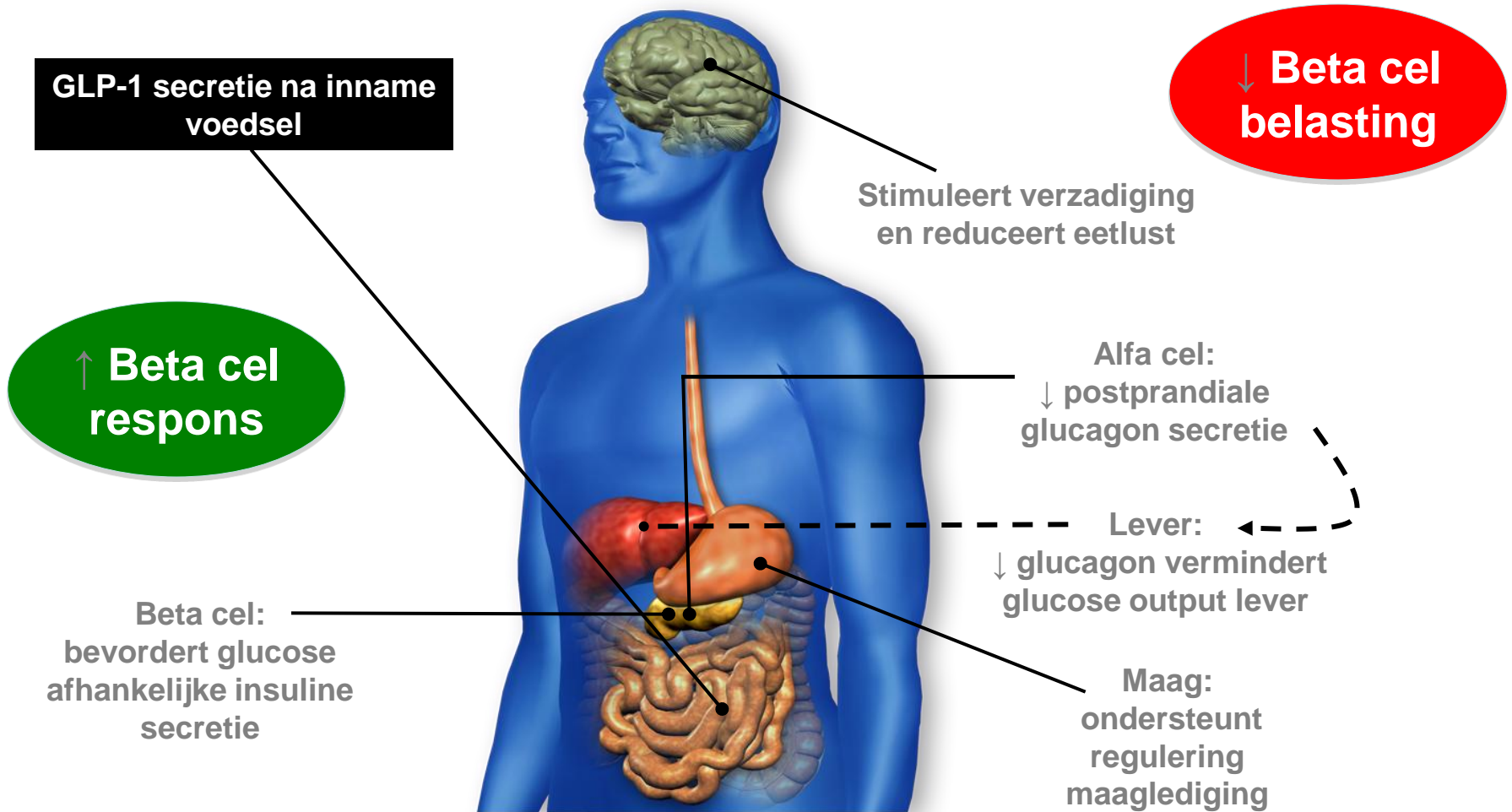
Werking van DPP-4 remmers en GLP-1 analogen



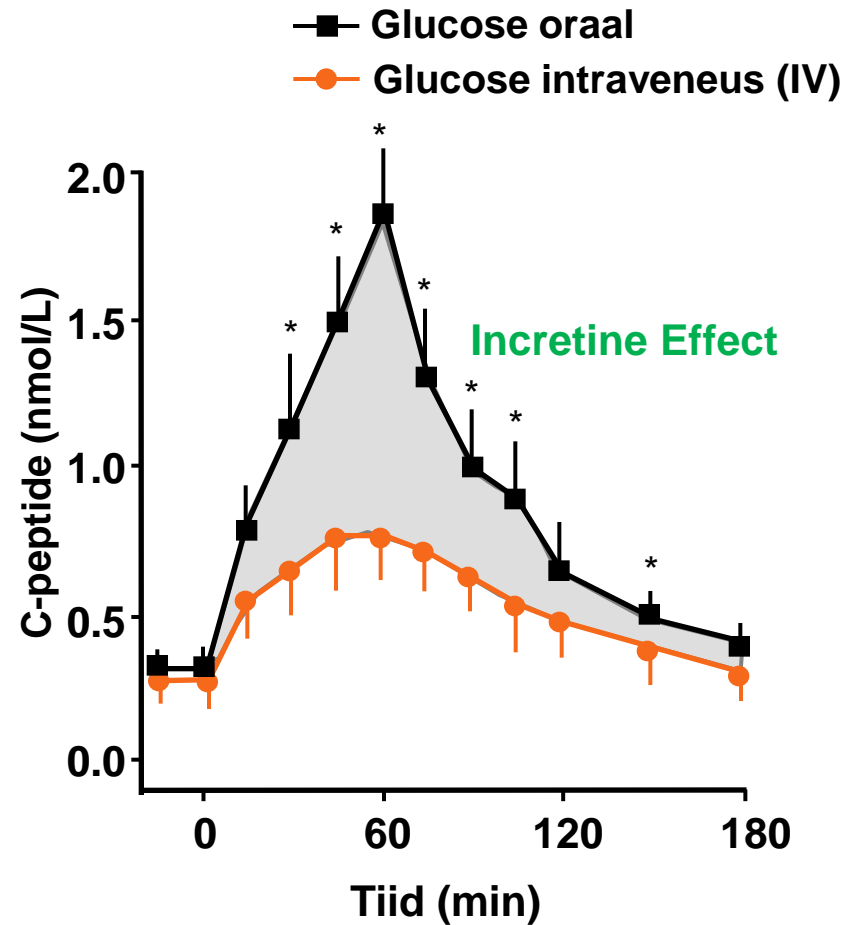
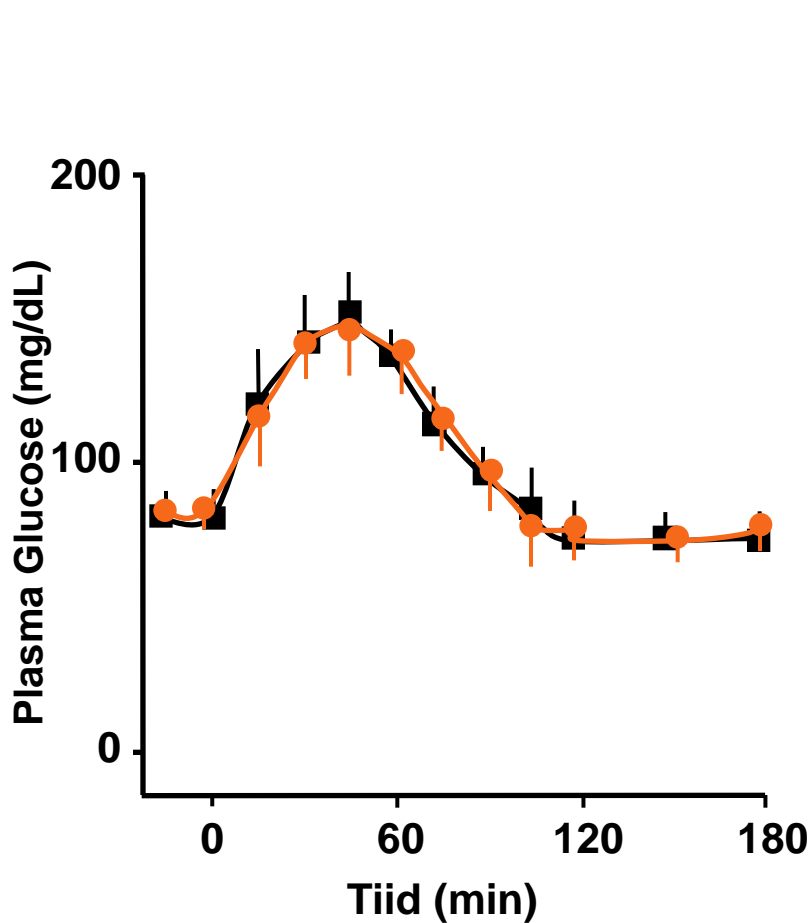
Inname van voeding



GLP-1 effect bij mensen



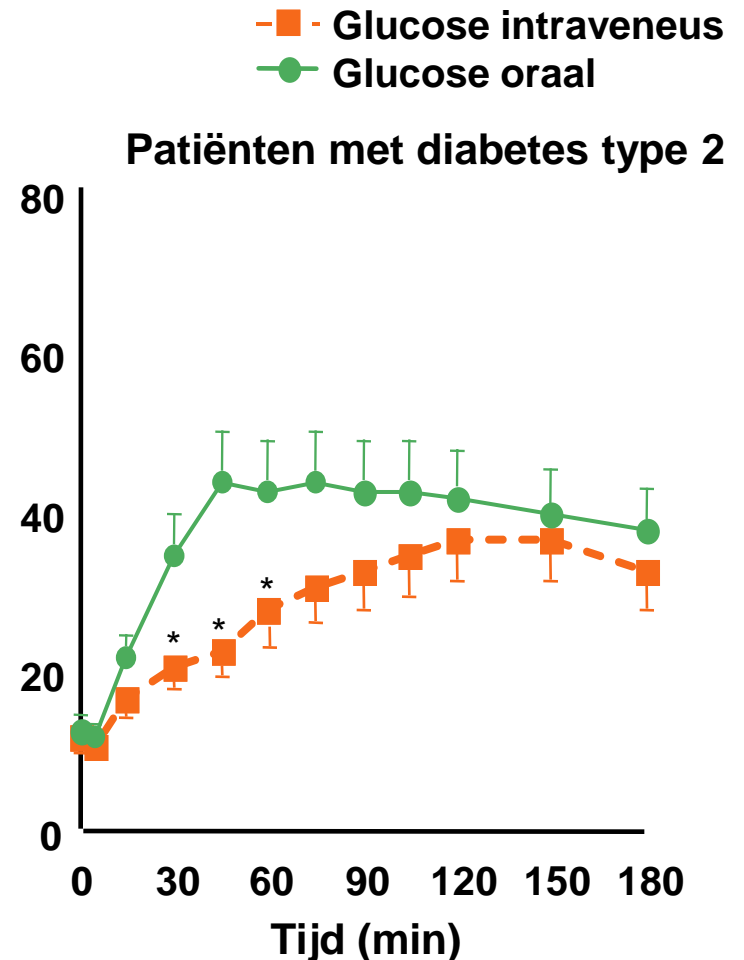
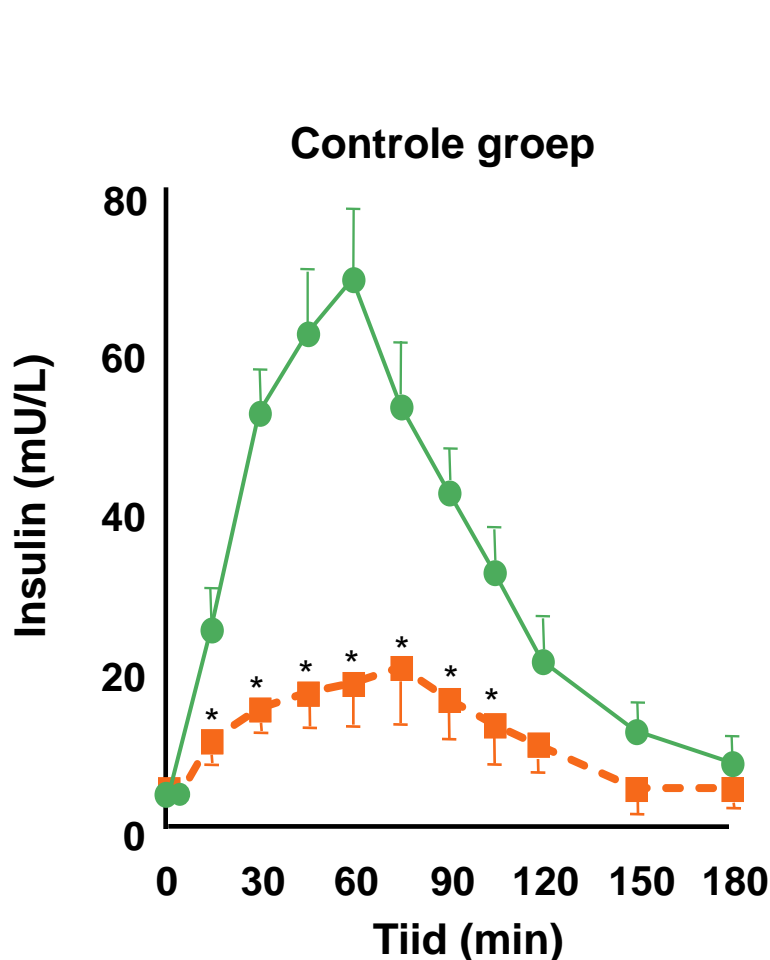
GLP-1 effect bij gezonde personen



N = 6; Mean ± SE; *P<0.05

Adapted from Nauck MA, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-498.

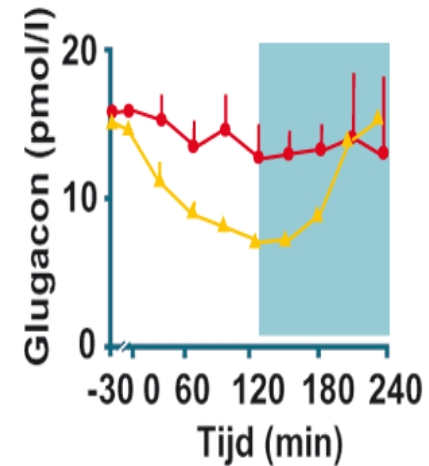
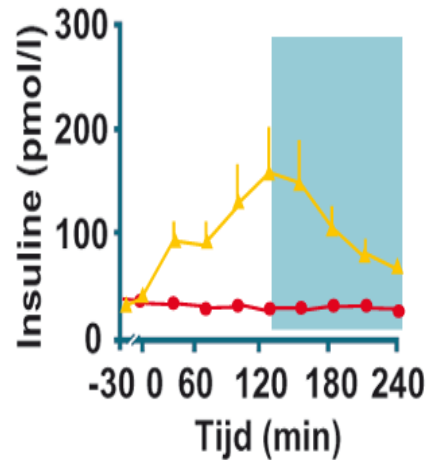
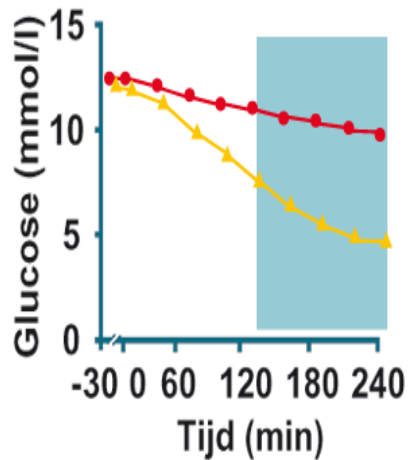
GLP-1 effect bij diabetes type 2



*p<.05 compared with respective value after oral load.

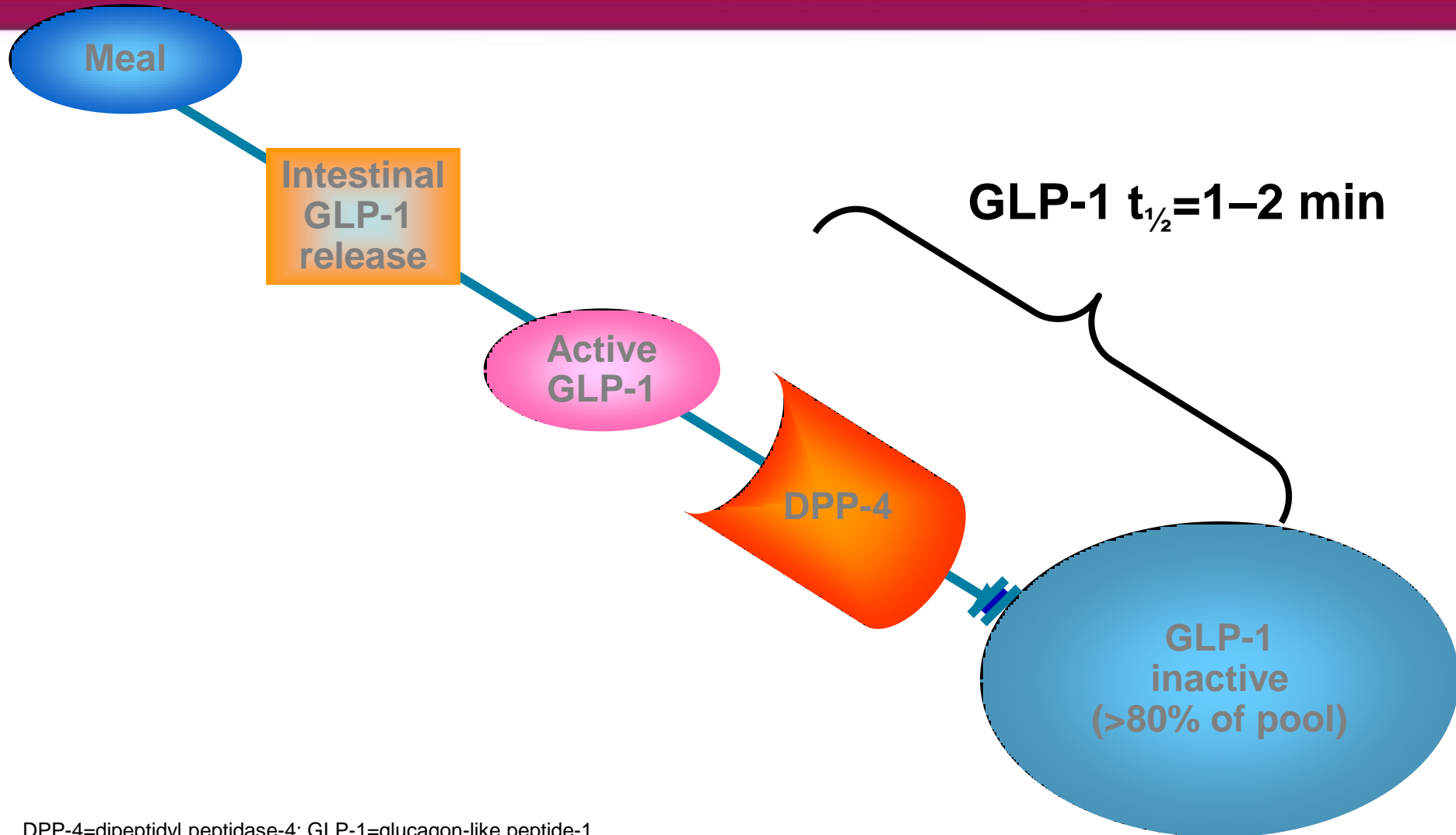
Nauck MA, et al. *Diabetologia*. 1986;29:46-52. Reprinted with permission from Springer-Verlag © 1986.

GLP-1 effect is glucose afhankelijk

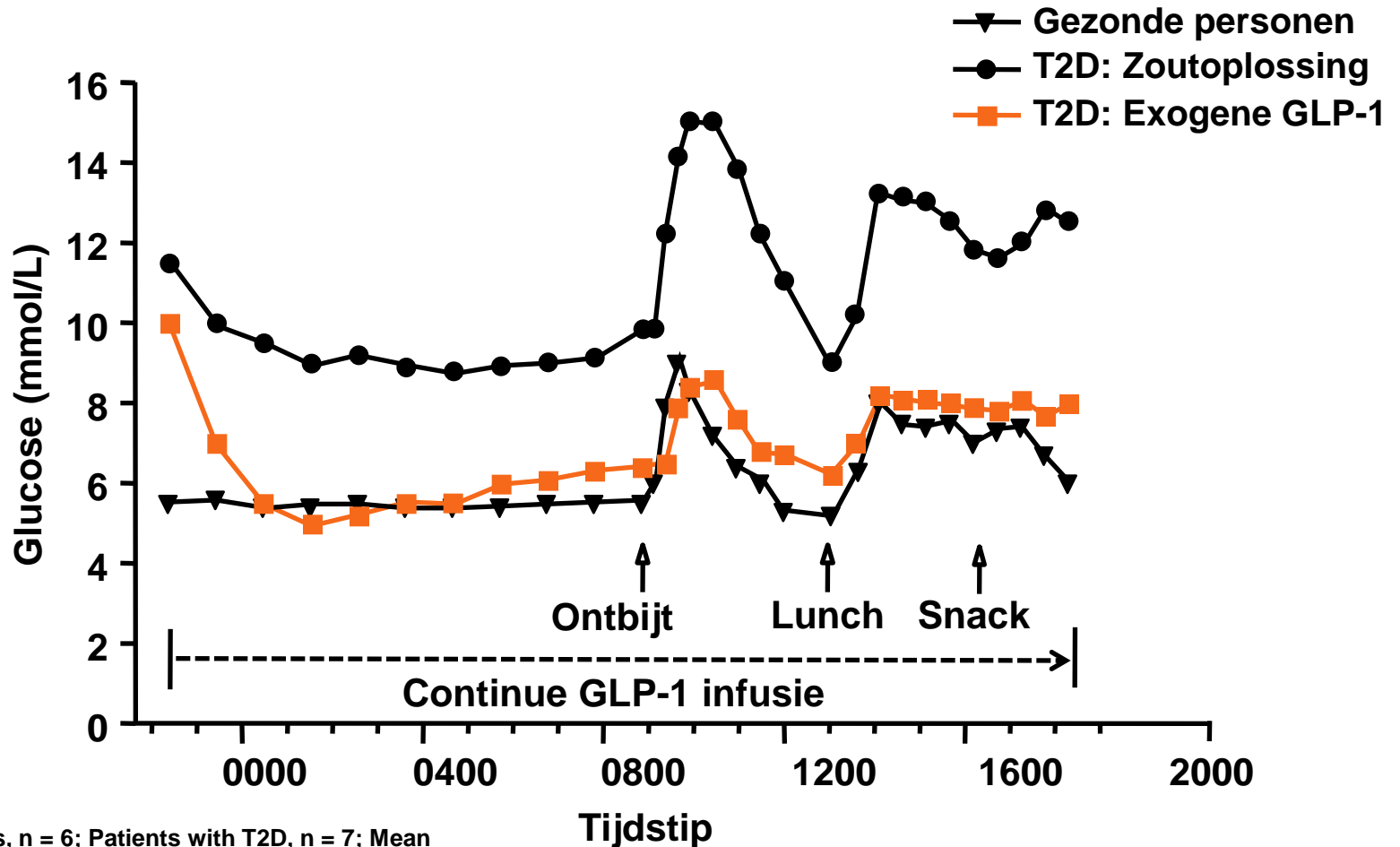


—●— Placebo infusie —▲— GLP-1 infusie

DPP-4 effect op GLP-1



Effect op glucose bij diabetes type 2 bij continue toediening van GLP-1



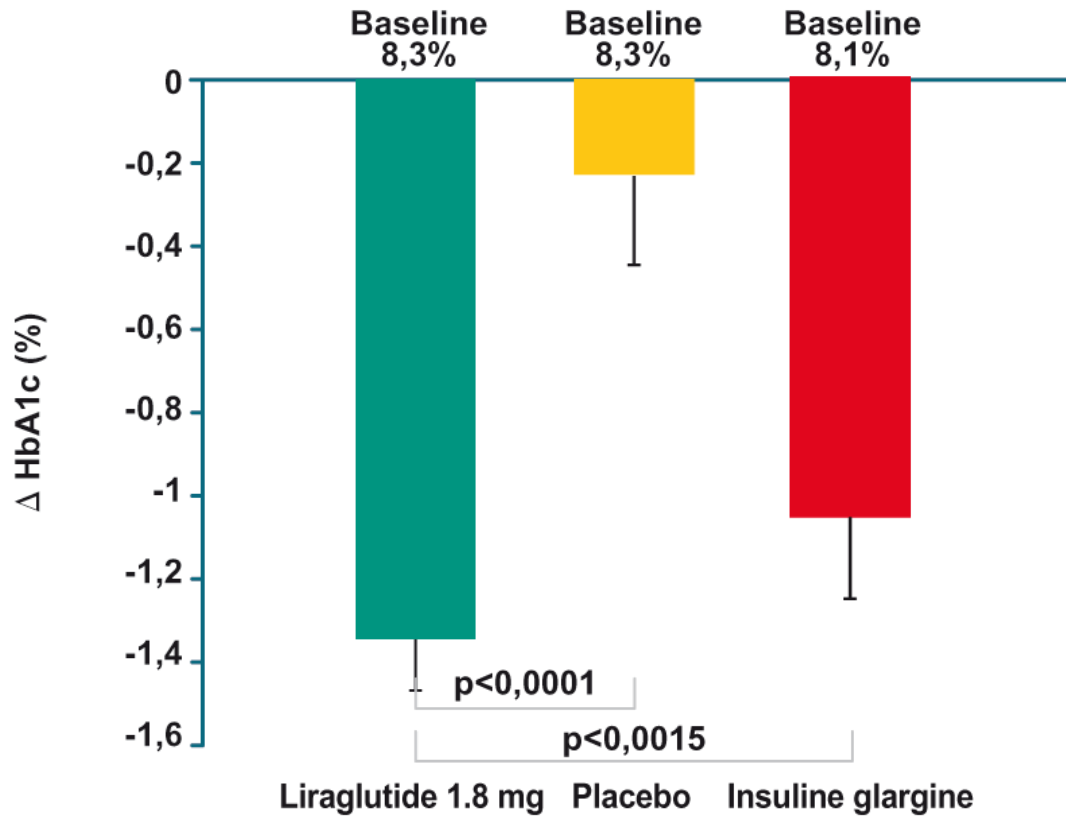
Programma



- Waaron Incretines bij type 2 diabetes
- Wat zijn incretines
- Hoe werken incretines
- **Resultaten GLP-1**
- Bijwerkingen GLP-1
- Samenvatting

- *Nieuwe behandelmogelijkheden;*
 - ✓ *Welke patiënten?*
 - ✓ *Praktische aspecten*
 - ✓ *Welke afspraken maken we?*

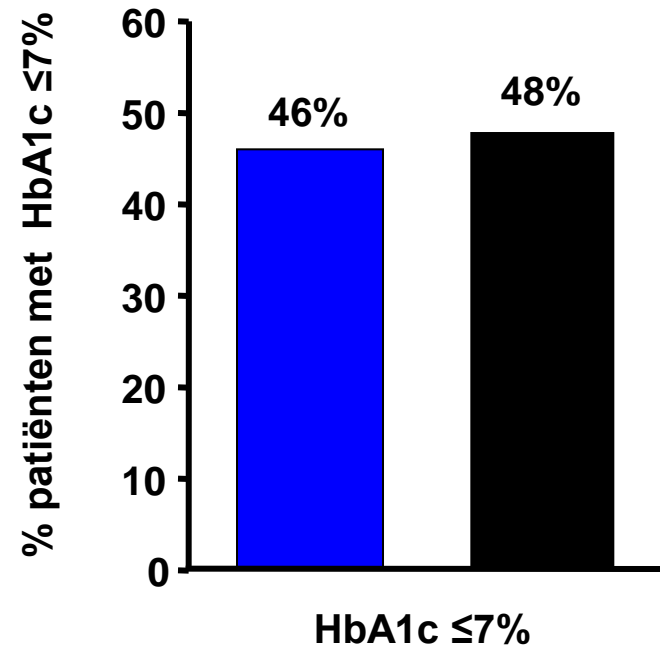
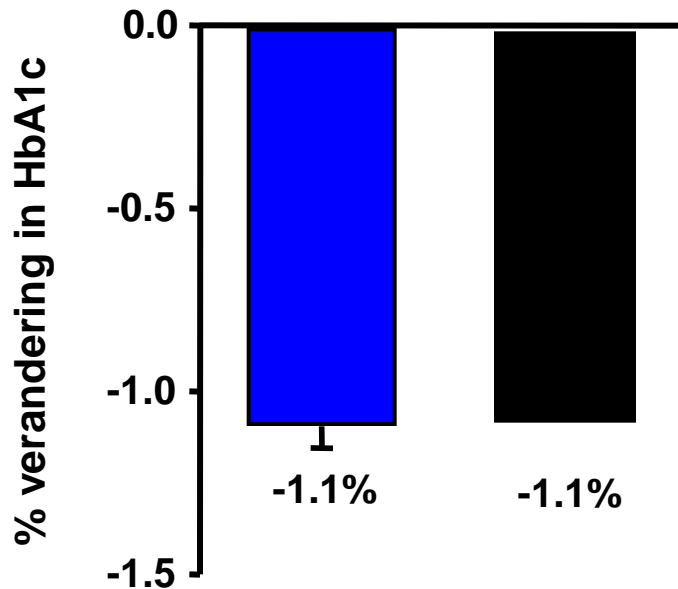
Effectiviteit liraglutide vs. insuline glargine



Exenatide vs glargine (insuline): gelijke reductie van HbA1c

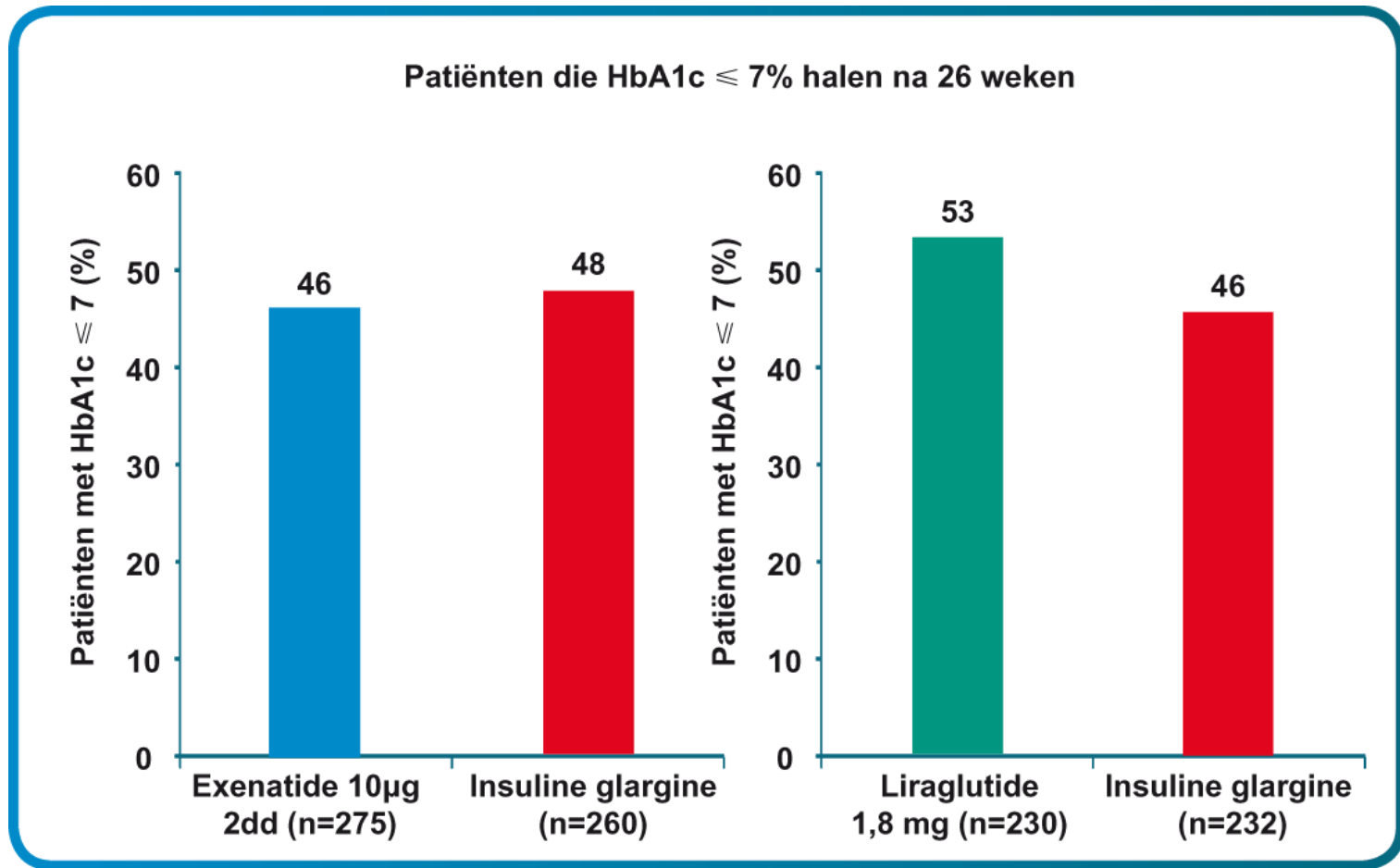


■ Exenatide
■ Insuline glargine

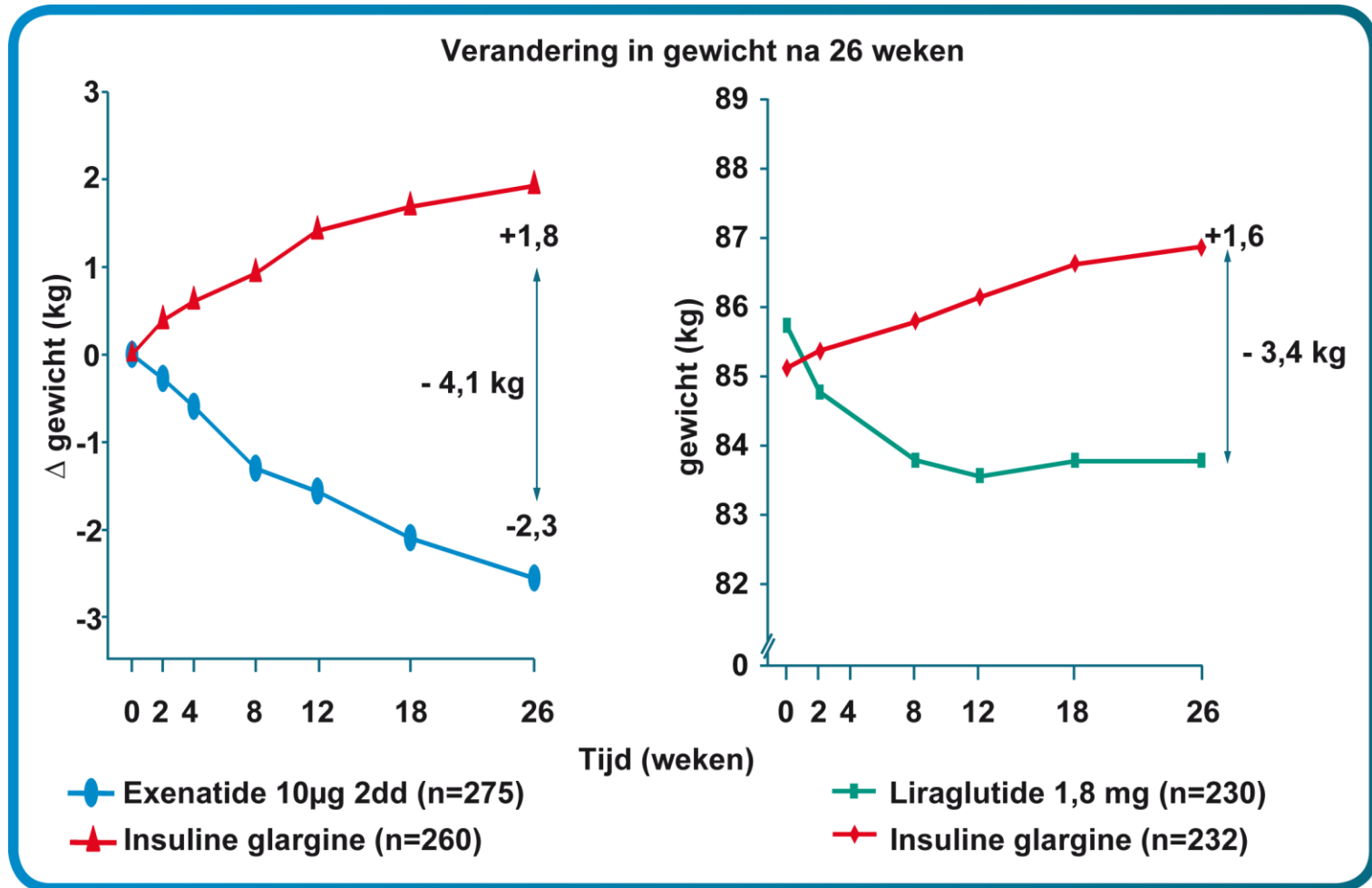




Behalen streefwaarden

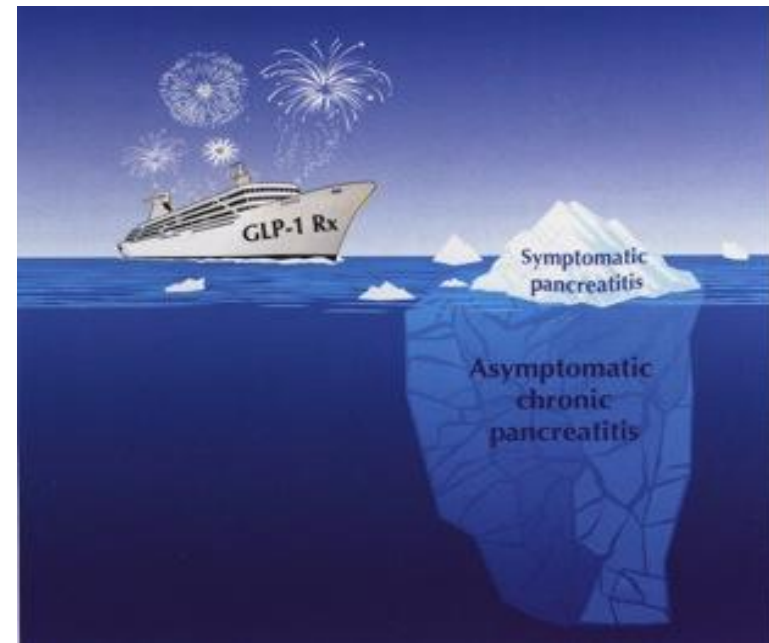


GLP-1 geeft reductie van gewicht





- Waaron Incretines bij type 2 diabetes
 - Wat zijn incretines
 - Hoe werken incretines
 - Resultaten
 - **Bijwerkingen GLP-1**
 - Samenvatting
- *Nieuwe behandelmogelijkheden;*
- ✓ *Welke patiënten?*
 - ✓ *Praktische aspecten*
 - ✓ *Welke afspraken maken we?*



Pancreatitis



- DM-2 3 voudig verhoogd risico
- Obesitas, Alcohol, Galstenen, Antihypertensiva zijn risicofactoren
- RR exenatide t.o.v. combinatie metformine en glibenclamide =1

Tumoren

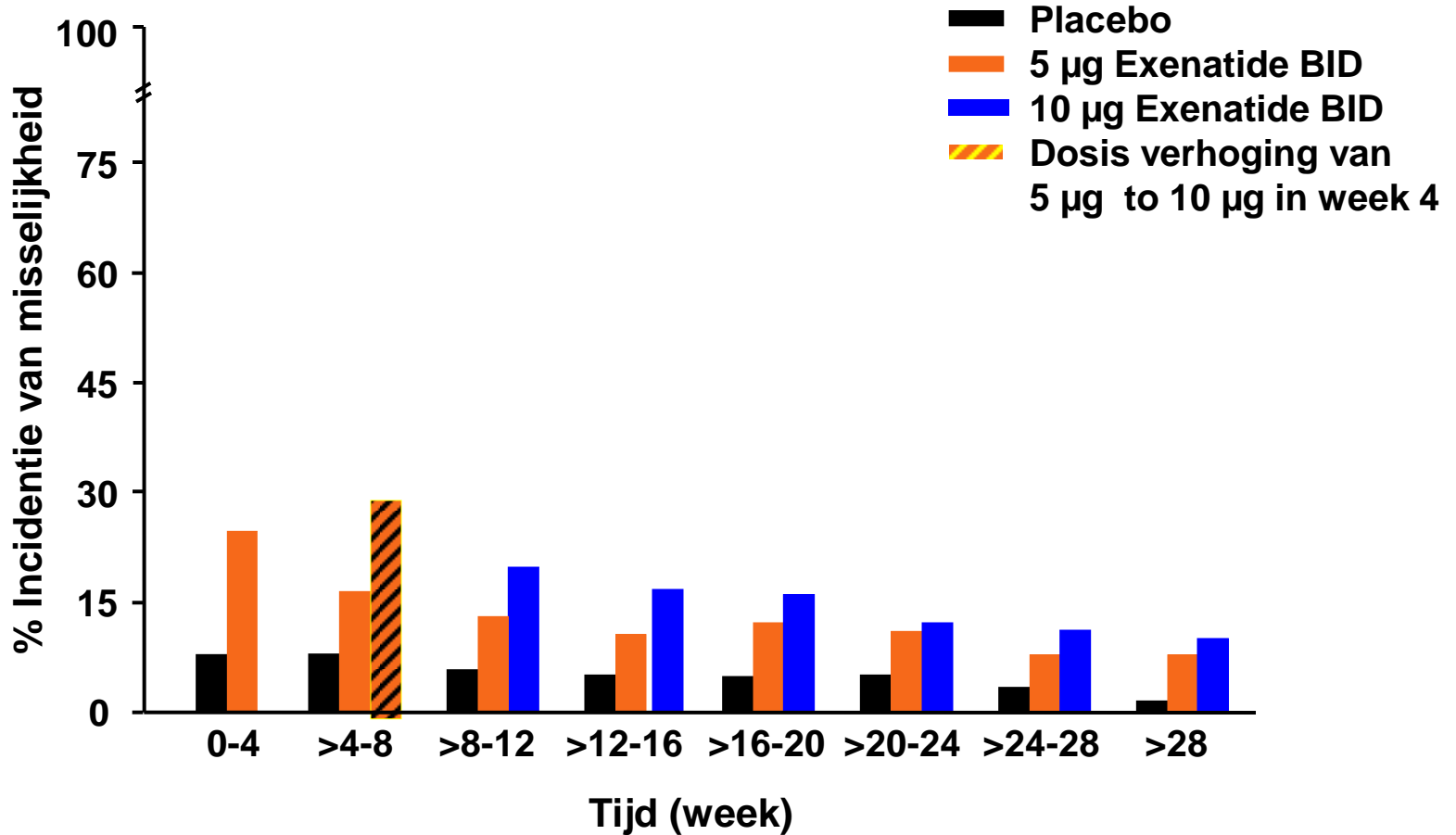


- Bij exenatide 130 x de normale dosis, bij Liraglutide waarschijnlijk lager.



- 2009 ADA geen verhoogd CVR (meta analyse)
- 2010 ADA/EASD mogelijk gunstig CVR profiel

Misselijkheid neemt af tijdens behandeling





Gecombineerd uitkomsten fase 3 studies na 30 weken behandeling met exenatide

| | Placebo (N=483) | 5 µg Exenatide (N=480) | 10 µg Exenatide (N=483) |
|---------------------------|--------------------|---------------------------|----------------------------|
| Misselijkheid | 18% | 39% | 48% |
| Hypoglycemie | 8% | 15% | 25% |
| Diarree | 6% | 11% | 15% |
| Braken | 4% | 13% | 13% |
| Hoofdpijn | 6% | 10% | 7% |
| Schrikachtigheid, beverig | 4% | 9% | 10% |



- Waaron Incretines bij type 2 diabetes
- Wat zijn incretines
- Hoe werken incretines
- Resultaten
- Bijwerkingen GLP-1
- **Samenvatting**
- *Nieuwe behandelmogelijkheden;*
 - ✓ *Welke patiënten?*
 - ✓ *Praktische aspecten*
 - ✓ *Welke afspraken maken we?*





Werkingsmechanisme

- **Glucose-afhankelijke** verbetering van de glucosehomeostase via insulinstimulatie en glucagonremming
- Verbetering B-celfunctie

Effectiviteit

- ◆ Snelle en duurzame verlaging van de bloedglucose met HbA1c daling 1,2%
- ◆ Progressief en aanhoudend gewichtsverlies van 2-5 kg
- ◆ Stimuleert verzadigingsgevoel en vermindert voedselinname
- ◆ Vertraagt de maaglediging
- ◆ Verbetert serumlipiden
- ◆ Verlaagt de bloeddruk
- ◆ Nog geen data beschikbaar over micro- en/of macrovasculaire complicaties.



Bijwerkingen

- ◆ Misselijkheid (40 – 50% van de patiënten had minimaal 1 melding): initieel, dosisafhankelijk, alleen licht tot matig en voorbijgaand van aard.
 - Misselijkheid wellicht dankzij vertraagde maaglediging
- ◆ Braken en diarree (10-15%)
- ◆ Hypoglykemieën in combinatie met sulfonylureumderivaten (niet in combinatie met metformine)

Contra-indicatie

- ✓ Ernstig nier- en/of leverfalen
- ✓ Pancreatitis



Toediening

- ✓ Subcutane injectiebehandeling
- ✓ 2 VASTE doseringen: 5µg en 10µg - 2x per dag vóór de maaltijd
- ✓ De exenatide-dosis hoeft niet te worden aangepast aan maaltijden, lichamelijke activiteit of aan de resultaten van glykemische zelfcontrole.

Kosten

- ◆ **Maandprijs € 96,20**



Indicatie

- ✓ Behandeling van patiënten met type 2 diabetes in combinatie met metformine en/of een SU bij patiënten bij wie geen adequate glycemische controle wordt bereikt bij maximale verdraagbare doseringen van deze orale behandelingen.

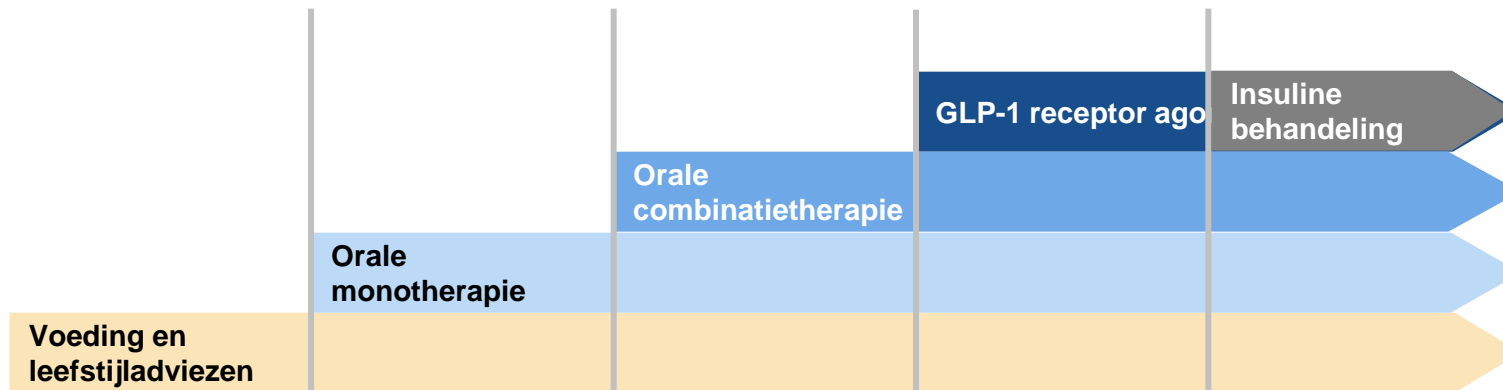
Vergoeding voor verzekerde met DM2 en:

- ✓ een BMI \geq 35 kg/m²
- ✓ onvoldoende glykemische controle met metformine én sulfonylureumderivaat, in maximaal verdraagbare doseringen
- ✓ indien het eerste recept is voorgeschreven door een internist



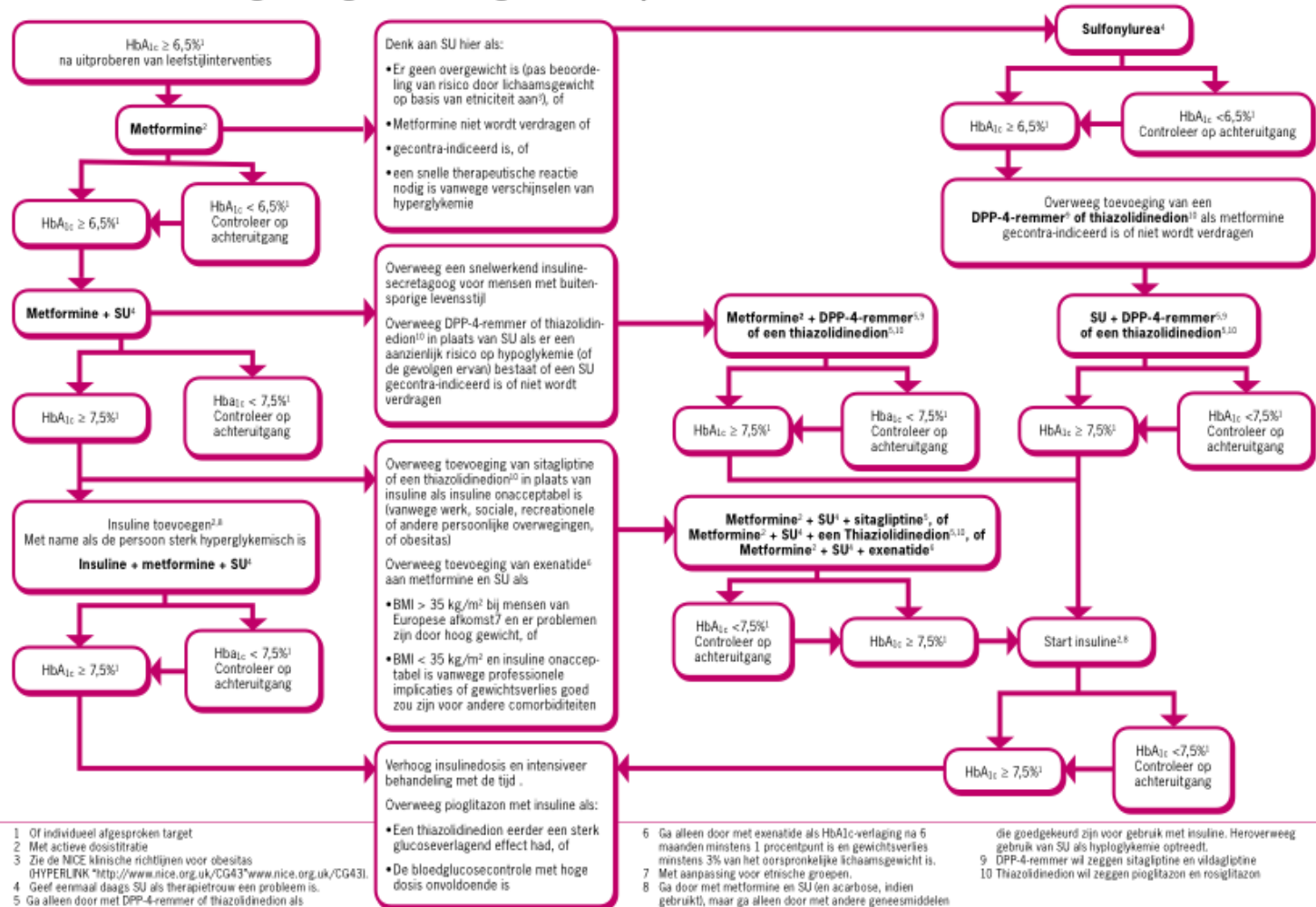
| | Metformine | SU | TZD | DPP-4 Remmer | GLP-1 RA | Insuline |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|--|--|--------------|
| Gewicht | ↔ | ↑ | ↑ | ↔ | ↓ | ↑ |
| Hypo | ↔ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↑ |
| Overige bijwerkingen | Gastro-intestinaal | | Vochtretentie Hartfalen Fracturen (vr.) | Bovenste LWI | Gastro-intestinaal (start behandeling) | |
| Contra indicatie | Gestoorte nier- of leverfunctie | Gestoorte nier- of leverfunctie | Gestoorte nier- of leverfunctie Hartfalen | Gestoorte nier- of leverfunctie Hartfalen | Gestoorte nierfunctie | |
| Maandprijs | €1,60–4,15 | €1,2 –8,31 | €36,98 – 44,83 | €44,90 | €96,20 | €18,41-45,90 |

Diabetesbehandelingen Anno 2009 - 2010





Stroomschema Zorg Bloedglucoseverlagende therapie



1 Of individueel afgesproken target
 2 Met actieve dosistitratie
 3 Zie de NICE klinische richtlijnen voor obesitas (HYPERLINK "<http://www.nice.org.uk/CG43>" "www.nice.org.uk/CG43).
 4 Geef eenmaal daags SU als therapietrouw een probleem is.
 5 Ga alleen door met DPP-4-remmer of thiazolidinedion als HbA_{1c}-verlaging minstens 0,5 procentpunt in zes maanden is.

6 Ga alleen door met exenatide als HbA_{1c}-verlaging na 6 maanden minstens 1 procentpunt is en gewichtsverlies minstens 3% van het oorspronkelijke lichaamsgewicht is.
 7 Met aanpassing voor etnische groepen.
 8 Ga door met metformine en SU (en acarbose, indien gebruikt), maar ga alleen door met andere geneesmiddelen