

# Polyfarmacie: de praktische uitdaging in cardio-diabetes

*‘Noodzakelijk kwaad’ of ‘de keuze is reuze’?*

Dr. A.G. (Onno) Holleboom, internist-endocrinoloog & vasculaire geneeskunde  
Vasculaire Geneeskunde Amsterdam UMC



# Disclosure potential conflicts of interest

Geen (potentiële) belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties:	Bedrijfsnamen
Sponsoring of onderzoeksgeld	<ul style="list-style-type: none"><li>• Novo Nordisk, Gilead</li></ul>
Honorarium of andere (financiële) vergoeding	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gilead, Julius Clinical</li></ul>
Aandeelhouder	<ul style="list-style-type: none"><li>• nvt</li></ul>
Andere relatie, namelijk ...	nvt



# Opbouw polyfarmacie in cardio-diabetes

1. Probleemstelling
2. Sturende elementen therapiekeuze
3. Twee voorbeelden uit de praktijk
4. Maatwerk door klinici

# 1. Polyfarmacie bij diabetes mellitus type 2

## Quick search:

- kleine descriptieve series, uit verschillende landen: VS, Roemenië, Saudi-Arabië, Japan

## Verschillende definities polyfarmacie:

≥ 5 medicijnen per se, of ≥ 1 niet geïndiceerd medicijn

## Zelfstandig wonende ouderen (65+) VS:

- 57% vrouwen en 59% mannen ≥ 5 medicijnen
- 20%: ≥ 10 or more medications.
- Aanwezigheid diabetes: grotere kans op polyfarmacie

# 1. Polyfarmacie bij diabetes mellitus type 2

**Echter: polyfarmacie mogelijk onvermijdelijk**

- meervoudige farmacotherapie: de standaard bij chronische cardiometabole aandoeningen
- HVZ, hypertensie, dyslipidemie, depressie

**Polyfarmacie bij DM2: blijvertje**

- Vóór jaren 90 (goedkeuring metformine): alleen insuline en SU
- Heden: meerdere vormen insuline, SU, metformine, SGLT2-remmers, GLP1-receptor agonisten, DPP4-remmers, PPAR $\gamma$  agonisten
- Nog meer in de pijplijn: andere vormen insuline, PPAR  $\alpha$  j aginsten, FGF21 analogen



## 2. Sturende elementen therapiekeuze

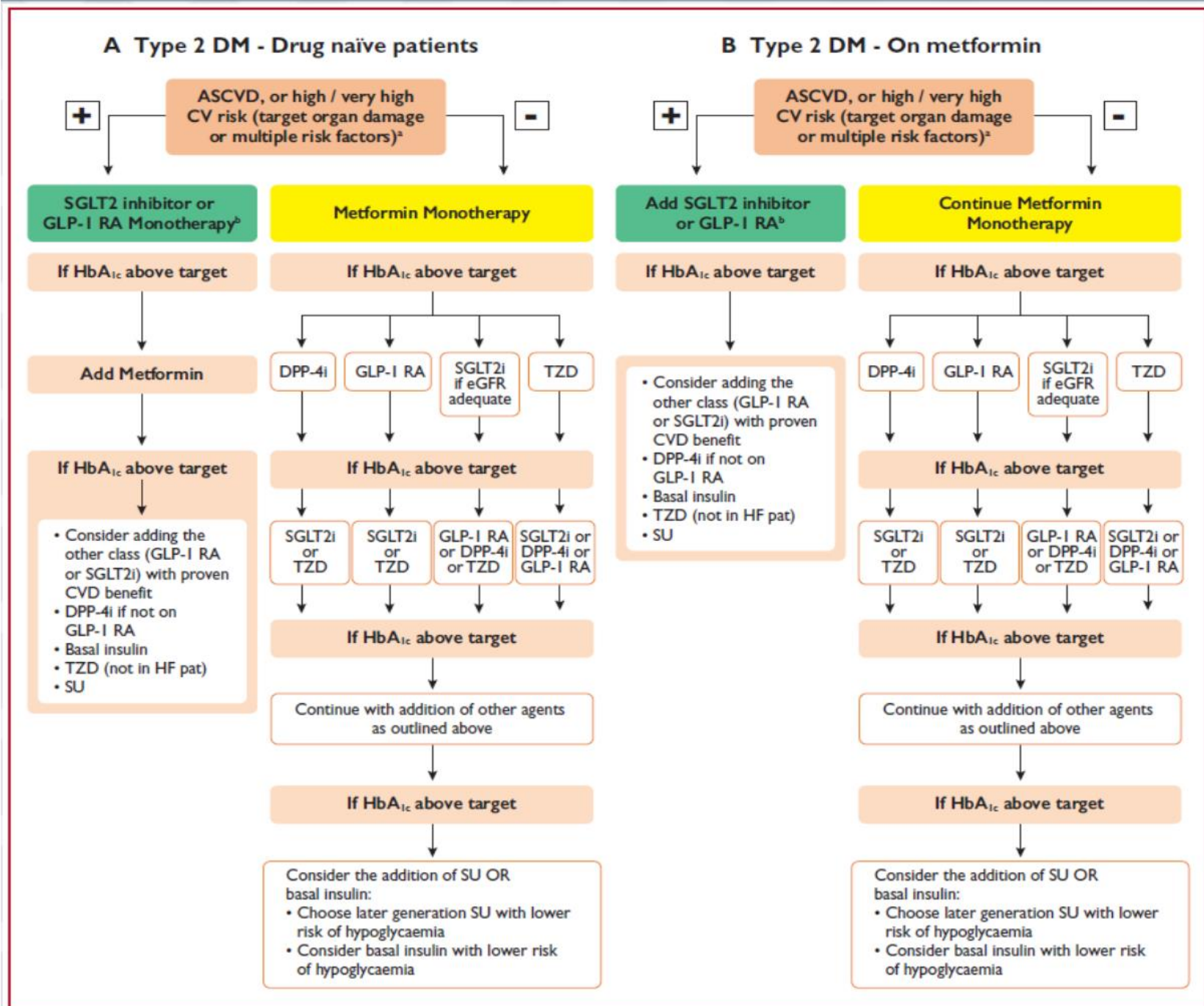
### Richtlijnen

- Ongewenste polyfarmacie zou te voorkomen zijn door richtlijn-evidence tav de optimale combinatie bij een patient met DM2 en HVZ

# ESC/EASD richtlijn 2019

- Stratify DM2 treatment based on asCVD risk

- GLP1-RA and SGLT2-I way more 'upstream', insulin and SU downstream





# Maar zegt deze innovatieve ESC-EASD-richtlijn ook iets over polyfarmacie?

## 6.6 Multifactorial approaches

### Key messages

- Combined reduction in HbA1c, SBP, and lipids decreases CV events by 75%.
- Multifactorial treatment is still underused.

### Recommendations for multifactorial management of patients with diabetes

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
A multifactorial approach to DM management with treatment targets, as listed in <i>Table 9</i> , should be considered in patients with DM and CVD. <a href="#">238,239,245–248</a>	<b>IIa</b>	<b>B</b>

©ESC 2019

### Gaps in the evidence

- The optimal strategy for multifactorial treatment in primary and secondary intervention has not been established.





## 2. Sturende elementen therapiekeuze

**Conceptueel / 'principiële' terughoudendheid bij farmacotherapeutisch afremmen van leefstijlziekten, i.p.v. d.m.v. leefstijl-interventie?**

- preventieve medicatie van leefstijl-gerelateerde ziekte en comorbiditeit
- beetje abstract, maar m.i. toch van belang
- besef hiervan: sluit aan bij beleving patient - wil geen pillenfabriek worden





## 2. Sturende elementen therapiekeuze

Conceptueel / 'principiële' terughoudendheid bij farmacotherapeutisch afremmen van leefstijlziekten, i.p.v. d.m.v. leefstijl-interventie?

Diabetes mellitus type 2:

- *Beginstadia*: arbitrair, mild en omkeerbaar
  - Insulineresistentie: beschermingsmechanisme tegen overmatig aanbod glucose aan de cel / en/of gedreven door metaflammatie
  - Proces is continuüm; afkap diagnose DM2 bij toename DRP



## 2. Sturende elementen therapiekeuze

**Conceptueel / 'principiële' terughoudendheid bij farmacotherapeutisch afremmen van leefstijlziekten, i.p.v. d.m.v. leefstijl-interventie?**

Diabetes mellitus type 2:

- *Beginstadia*: arbitrair, mild en omkeerbaar
  - Insulineresistentie: beschermingsmechanisme tegen overmatig aanbod glucose aan de cel / en/of gedreven door metaflammatie
  - Proces is continuüm; afkap diagnose DM2 bij toename DRP
- *Echter gevorderde fases*: progressief, met vicieuze cirkels, onomkeerbaar; veel collateral damage
  - Insulineresistentie: legt uiteindelijk via gluco- en lipotoxociteit  $\beta$ -cellen om
  - Insulineresistentie en NAFLD drijven gemengde hyperlipidemie en gluconeogenese
  - Insulinetherapie geeft glycemische controle maar verhoogt lichaamsgewicht



## 2. Sturende elementen therapiekeuze

- **Compliance/adherence - vermindert polyfarmacie de compliantie?**
- Grant et al, Diabetes Care, 511 citaties
- 128 Amerikanen, gemiddeld 66 jaar oud en 4,1 medicijn
- Correlation between total number of medicines taken and average medication adherence:  
Spearman's correlation coefficient 0.07,  $P = 0.4$ .
- Patients reporting perfect adherence to all medicines were taking more diabetes-related medicines and more overall medicines of any type than patients with suboptimal medication adherence.
- Opmerkelijk: Japanse survey (Horii PLoS One 2019) bij 880 patienten bevestigt deze relatie



## 2. Sturende elementen therapiekeuze

- Kosten & vergoedingsvoorwaarden



## Kostenoverzicht antidiabetica, per week:

Biguanide  
SU-deriva

Insulines

GLP1-ra

DPP4-rem

SGLT2-rem

PPAR-gamma agonist



pioglitazon

€ 0,70

is)



## Kostenoverzicht antidiabetica, per week:

Biguanide	metformine	€ 0,49 (dosis 2000 mg / dg)
SU-derivaat	gliclazide	€ 0,84 (dosis 60 mg MGA / dg)
Insulines	insuline glargine	~€ 7-8 (bij 30 eh/dg)
	insuline isofaan	~€ 4 (bij 30 eh/dg)
	insuline degludec	~€ 8 (bij 30 eh/dg)
	insuline aspart	~€ 4 (bij 10-10-10 eh/dg)
GLP1-ra	liraglutide	€ 25 (gemiddeld, afh. van dosis)
	semaglutide s.c.	€ 28
	semaglutide per os	€ 31
	dulaglutide	€ 23
	degludec / liraglutide (Xultophy)	€ 30 (bij 30 eh/1,2 mg / dag)
DPP4-remmer	sitagliptine	€ 9,87
SGLT2-remmers	dapagliflozine	€ 11,20
	canagliflozine	€ 22,40
	empagliflozine	€ 20,02
PPAR-gamma agonist	pioglitazon	€ 0,70



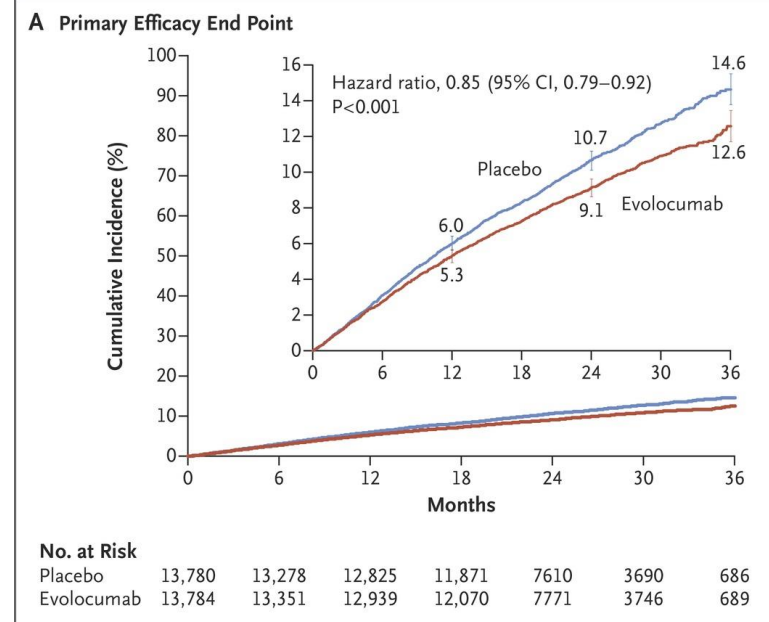
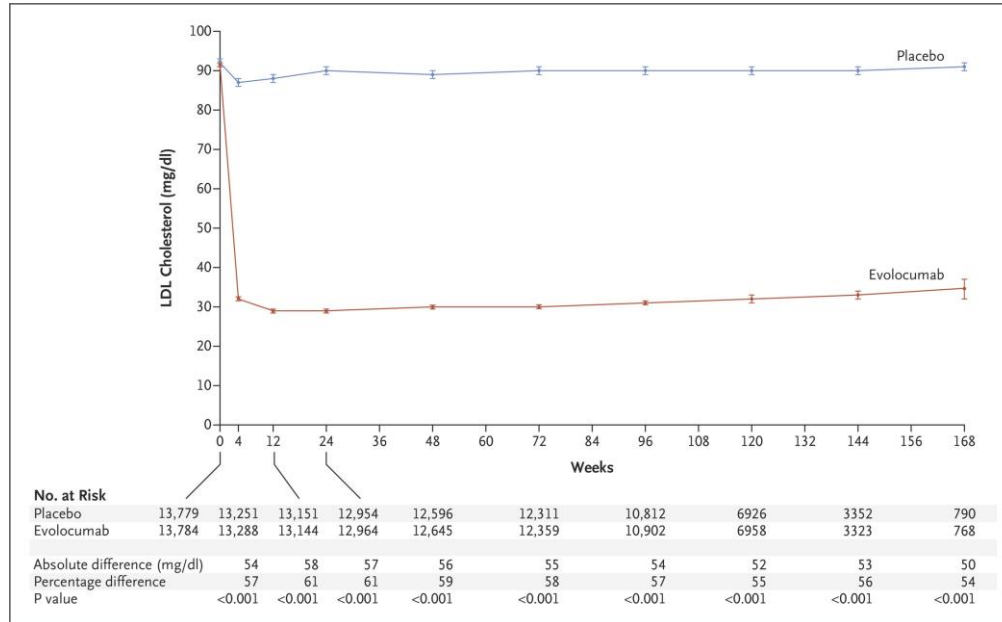
## 2. Sturende elementen therapiekeuze

- **Individuele patiënt** – mooie taak, echt dokteren!
- SGLT2-remmers: voorkeur bij hartfalen en/of nefroprotectie
- GLP1-receptor agonisten: eerder bij obesitas, NASH, sterke insulineresistentie –  
grotere HbA1C-daling



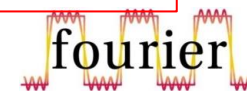
# FOURIER: Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk

>27,500 patients with clinically evident CVD (prior MI, stroke or PAD)  
Age 40 to 85 years, ≥1 other high-risk features\*



- Fourier - evolocumab: 40% had DM
- 60% reduction LDL
- RRR CVD & MACE: 2.7%, NNT 37, vs 1.6% en NNT 62 in niet-diabeten

Odyssey OUTCOMES: alirocumab - hetzelfde patroon voor subanalyse DM





## 4. Maatwerk door clinici

Belangrijk om behandeldoelen DM2 individueel te wegen - shared decision making:

### Regulatie bloedglucose

- Behalen streefwaarde HbA1C
- Voorkomen microvasculaire complicaties
- Voorkomen hyperosmolaire ontregeling

Alle antidiabetica, ergo doelmatige keuze

### Reductie insuline-resistentie

metformine  
GLP1RA  
pioglitazon

### Voorkomen macrovasculaire complicaties

metformine  
(OR 0.794, grote meta-analyse Lamana et al, Diab Obes Metab 2010)  
GLP1RA  
SGLT2 remmers (+ micro, want renoprotectie)

# Hoofdpunten:

1. Polyfarmacie is prevalent bij patiënten met DM2 en HVZ

2. Matig onderzocht:

- Combinatietherapie - reductie HVZ
- Effect polyfarmacie op compliantie

3. Uitgebreide arsenaal biedt kansen voor maatwerk, waarbij doel voor ogen houden:

- doorbreken vicieuze cirkels om progressie, overmaat insuline en polyfarmacie terug te dringen
- kijk verder dan *glycemic control*