

NOTIZIE FLASH: AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

GLP1: indicazioni - controindicazioni effetti collaterali

Angelo Lauria Pantano
UOSD Diabetologia

Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini , Roma

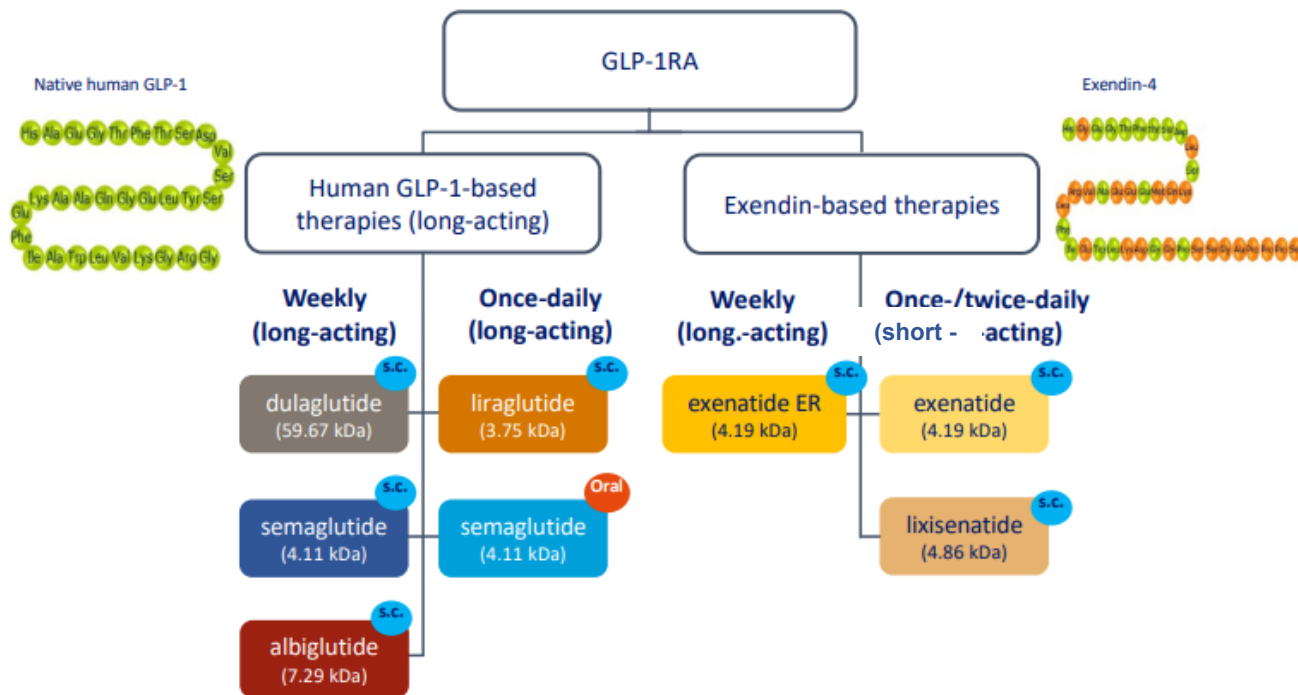
La rete diabetologica: se non ora quando?

Il /la dr./sa Angelo Lauria Pantano dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

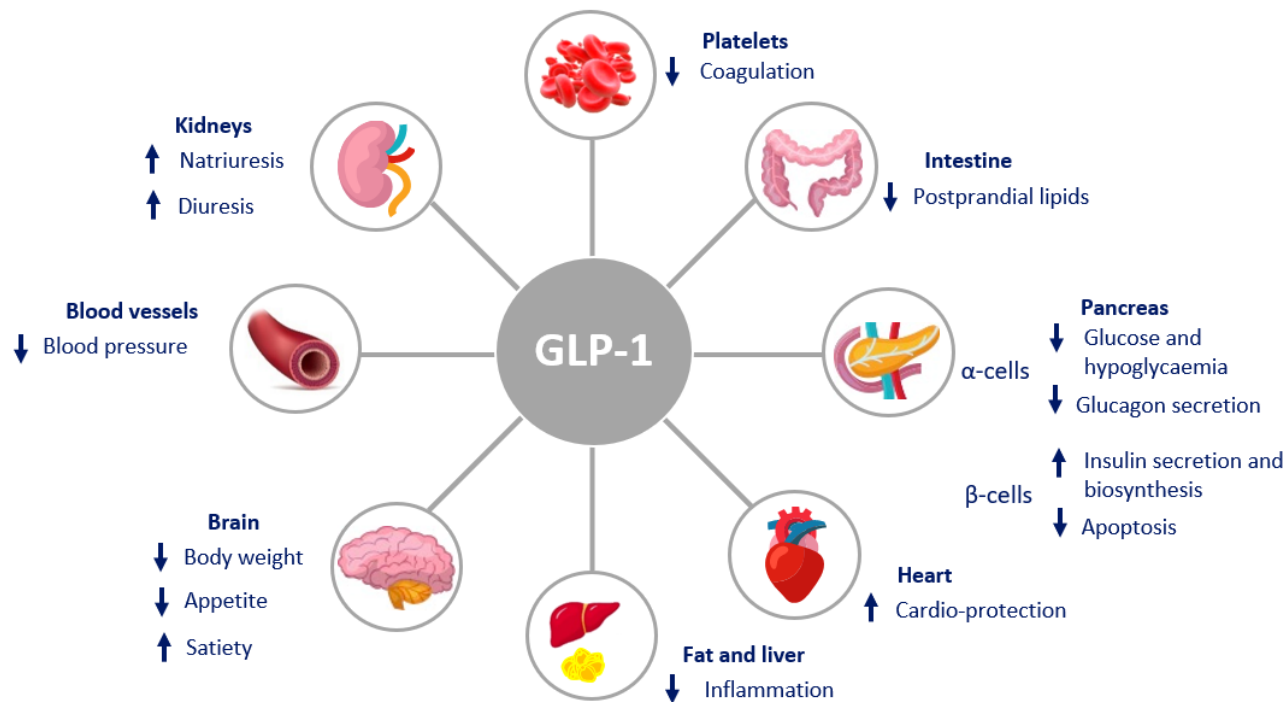
- NOVONORDISK
- SANOFI
- ABBOTT

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

La rete diabetologica: se non ora quando?



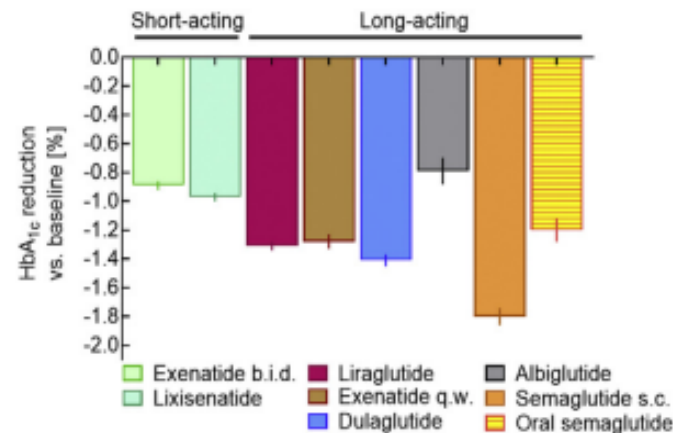
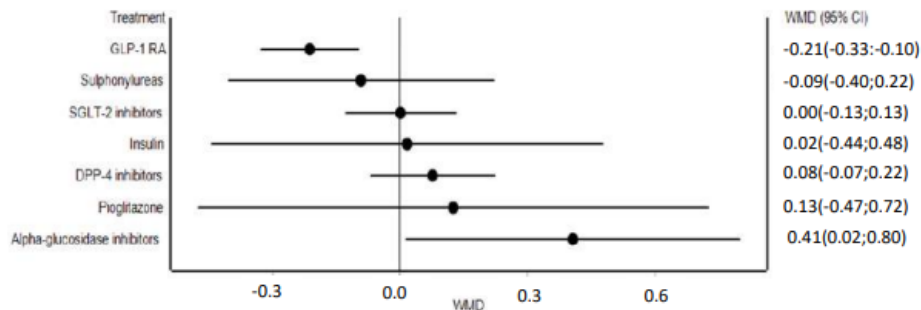
La rete diabetologica: se non ora quando?



La rete diabetologica: se non ora quando?

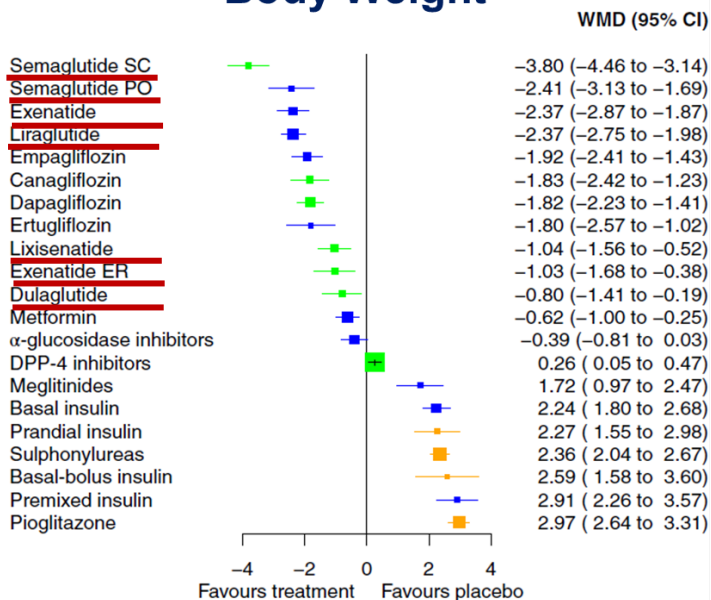
EFFICACIA: HbA1c

Effetti del trattamento con farmaci antidiabetici
sulla HbA1c rispetto alla metformina

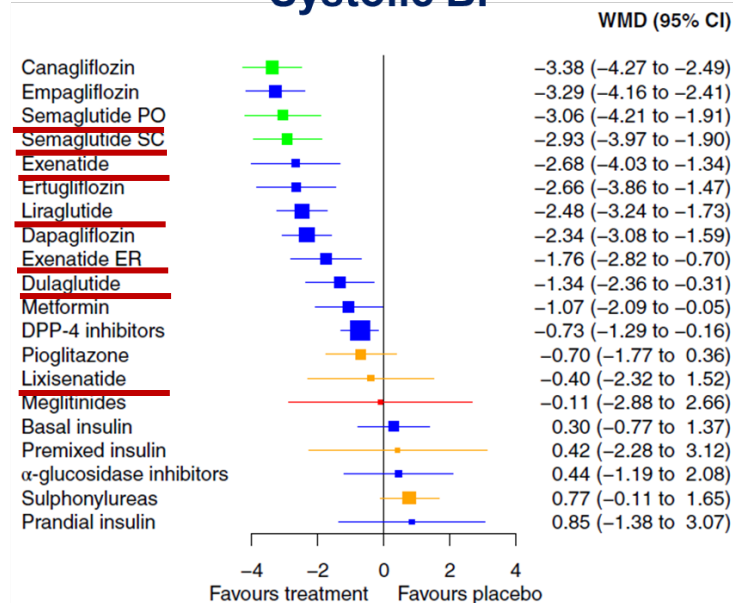


EFFICACIA: fattori di rischio cardiovascolare

Body Weight



Systolic BP



INDICAZIONI

QUALE PAZIENTE

- CVOT
- Linee guida

QUALI ASSOCIAZIONI

- RCP
- Enti regolatori (nota 100)

La rete diabetologica: se non ora quando?

**RISCHIO CV ELEVATO
SECONDO NOTA 100**

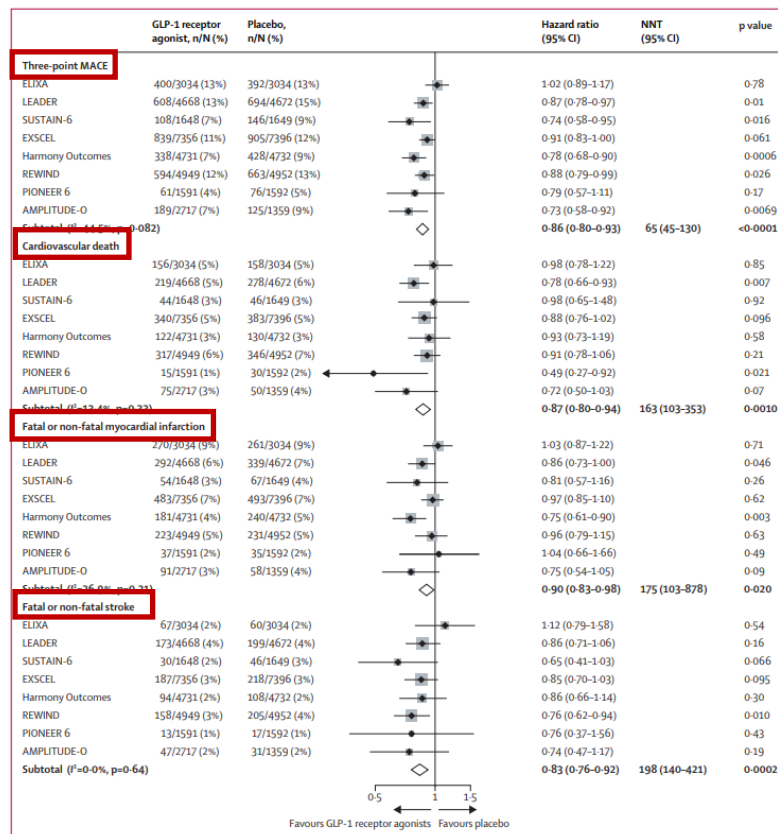
**PREVENZIONE CV
SECONDARIA
SECONDO NOTA 100**

	ELIXA (n=6068)	LEADER (n=9340)	SUSTAIN-6 (n=3297)	EXSCEL (n=14 752)	Harmony Outcomes (n=9463)	REWIND (n=9901)	PIONEER 6 (n=3183)	AMPLITUDE-O (n=4076)
Drug	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide	Albiglutide	Dulaglutide	Semaglutide	Efglenatide
Structural basis	Exendin-4	Human GLP-1	Human GLP-1	Exendin-4	Human GLP-1	Human GLP-1	Human GLP-1	Exendin-4
Administration route	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Oral	Subcutaneous
Dose	10 µg/day or 20 µg/day	1.8 mg/day	0.5 mg/week or 1 mg/week	2 mg/week	30 mg/week or 50 mg/week	1.5 mg/week	14 mg/day	4 mg/week or 6 mg/week
Age, years	60 (10)	64 (7)	65 (7)	62 (9)	64 (7)	66 (7)	66 (7)	65 (8)
Sex								
Female	1861 (31%)	3337 (36%)	1295 (39%)	5603 (38%)	2894 (31%)	4589 (46%)	1007 (32%)	1344 (33%)
Male	4207 (69%)	6003 (64%)	2002 (61%)	9149 (62%)	6569 (69%)	5312 (54%)	2176 (68%)	2732 (67%)
BMI, kg/m ²	30.1 (5.6)	32.5 (6.3)	32.8 (6.2)	32.7 (6.4)	32.3 (5.9)	32.3 (5.7)	32.3 (6.5)	32.7 (6.2)
White ethnicity	4576 (75%)	7238 (77%)	2736 (83%)	11175 (76%)	6583 (70%)	7498 (76%)	2300 (72%)	3534 (87%)
Diabetes duration, years	9.2 (8.2)	12.8 (8.0)	13.9 (8.1)	13.1 (8.3)	14.2 (8.8)	10.5 (7.2)	14.9 (8.5)	15.4 (8.8)
HbA _{1c} , %	7.7 (1.3)	8.7 (1.6)	8.7 (1.5)	8.1 (1.0)	8.7 (1.5)	7.3 (1.1)	8.2 (1.6)	8.9 (1.5)
Established cardiovascular disease	6068 (100%)	7598 (81%)	2735 (83%)	10782 (73%)	9463 (100%)	3114 (31%)	2695 (85%)	3650 (90%)
History of heart failure	1358 (22%)	1667 (18%)	777 (24%)	2389 (16%)	1922 (20%)	853 (9%)	388 (12%)	737 (18%)
Systolic blood pressure (mm Hg)	129 (17)	136 (18)	136 (17)	135 (17)	135 (17)	137 (17)	136 (18)	135 (16)
eGFR, mL/min per 1.73 m ²	78 (21)	80 (NR)	80 (61-92)	77 (61-92)	79 (25)	77 (23)	74 (21)	72 (22)
Glucose-lowering drugs used (%)								
Insulin	2374 (39%)	4169 (45%)	1913 (58%)	6836 (46%)	5597 (59%)	2363 (24%)	1930 (61%)	2560 (63%)
Biguanide	4021 (66%)	7144 (76%)	2414 (73%)	11295 (77%)	6969 (74%)	8037 (81%)	2463 (77%)	2985 (73%)
Sulfonylurea	2004 (33%)	4733 (51%)	1410 (43%)	5401 (37%)	2725 (29%)	4552 (46%)	1027 (32%)	1036 (25%)
Thiazolidinedione	95 (2%)	575 (6%)	76 (2%)	579 (4%)	194 (2%)	168 (2%)	118 (4%)	NR
DPP-4 inhibitor	NR	6 (<1%)	5 (<1%)	2203 (15%)	1437 (15%)	564 (6%)	2 (<1%)	0
SGLT2 inhibitor	NR	NR	5 (<1%)	77 (1%)	575 (6%)	3 (<1%)	305 (10%)	618 (15%)

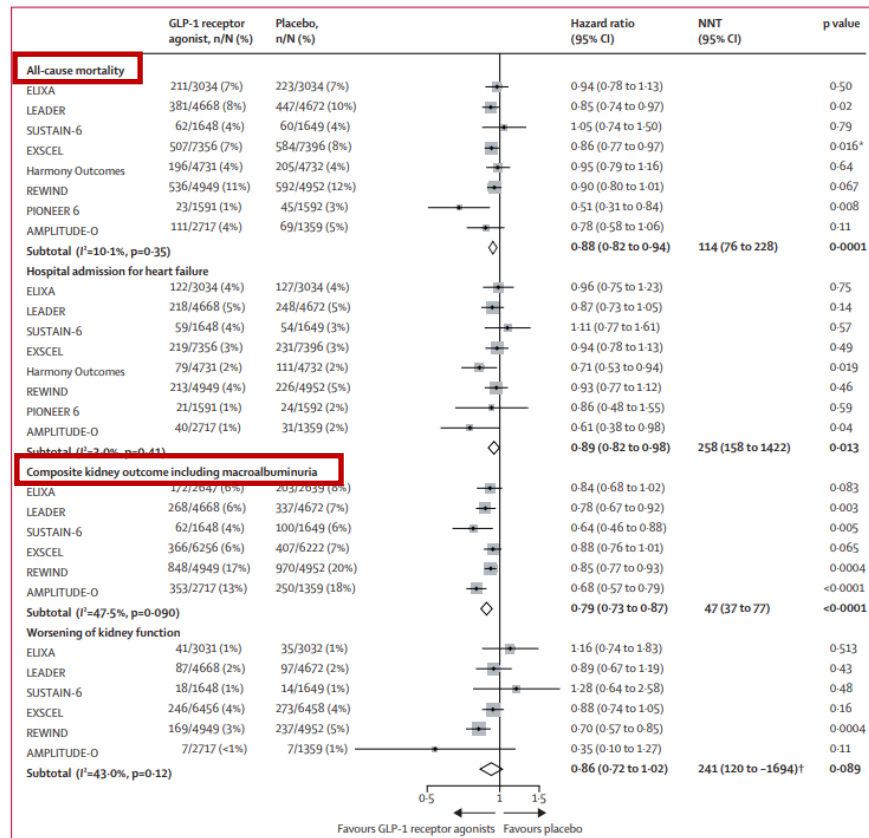
Data are mean (SD), n (%), or median (IQR), unless otherwise specified. eGFR=estimated glomerular filtration rate. NR=not reported.

Table: Baseline characteristics and use of glucose-lowering agents across trials

La rete diabetologica: se non ora quando?



La rete diabetologica: se non ora quando?



La rete diabetologica: se non ora quando?

*Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)
Metodologia e sintesi delle raccomandazioni*

5.2.1. Si raccomanda l'uso di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

La rete diabetologica: se non ora quando?

*Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)
Metodologia e sintesi delle raccomandazioni*

5. Terapia farmacologica

5.1 Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari: SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

La rete diabetologica: se non ora quando?

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)
Metodologia e sintesi delle raccomandazioni

5.2.2. Si raccomanda l'uso di SGLT-2i come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco. I GLP-1 RA e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre DPP-4i, acarbiosio ed insulina come farmaci di terza scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



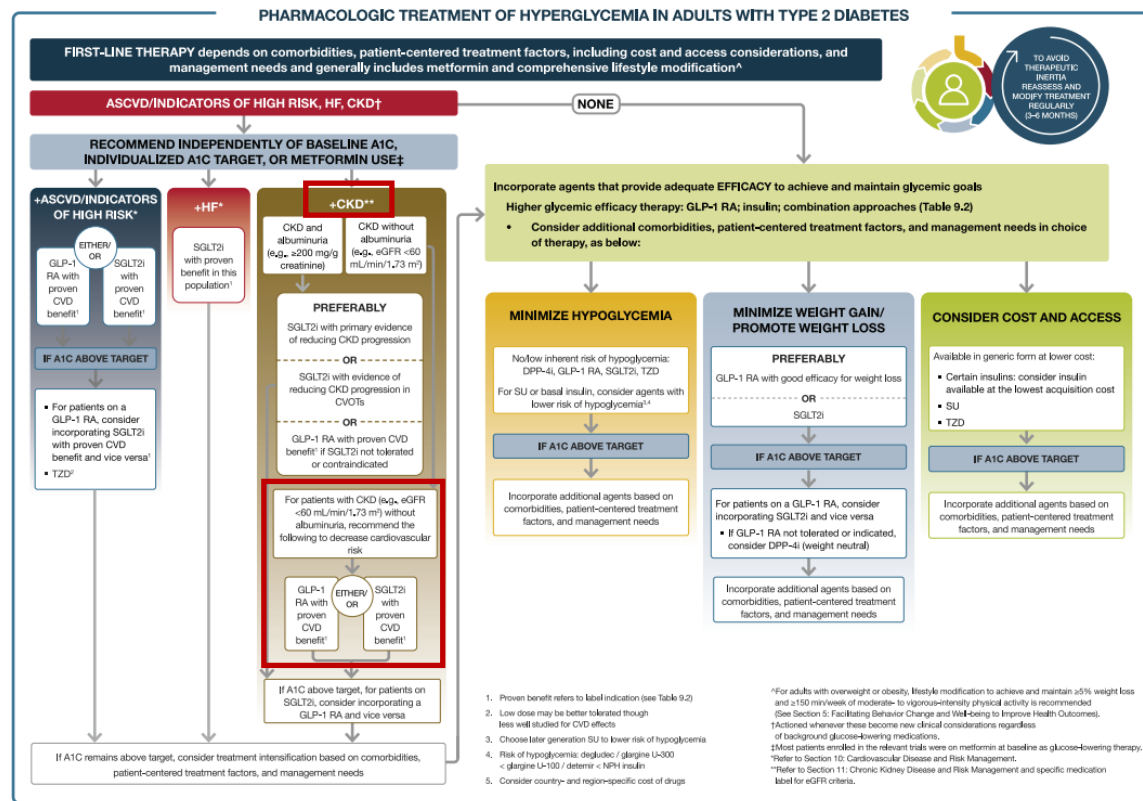
Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

** La metformina è controindicata in classe III e IV NYHA; ** Saxagliptin è associato ad un aumento di ricoveri per scompenso cardiaco*

9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*

Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1):S125–S143 | <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>

American Diabetes Association
Professional Practice Committee*



KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease

GLP-1 RA	Dose	CKD adjustment
Dulaglutide	0.75 mg and 1.5 mg once weekly	No dosage adjustment Use with eGFR >15 ml/min per 1.73 m ²
Exenatide	10 µg twice daily	Use with CrCl >30 ml/min
Exenatide extended-release	2 mg once weekly	Use with CrCl >30 ml/min
Liraglutide	0.6 mg, 1.2 mg, and 1.8 mg once daily	No dosage adjustment Limited data for severe CKD
Lixisenatide	10 µg and 20 µg once daily	No dosage adjustment Limited data for severe CKD
Semaglutide (injection)	0.5 mg and 1 mg once weekly	No dosage adjustment Limited data for severe CKD
Semaglutide (oral)	3 mg, 7 mg, or 14 mg daily	No dosage adjustment Limited data for severe CKD

La rete diabetologica: se non ora quando?

Nota AIFA 100 (versione del 25 gennaio 2022)

NOTA AIFA 100 - Prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2

Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA INIBITORI SGLT2 - canagliflozin - dapagliflozin - empagliflozin - ertugliflozin AGONISTI RECETTORIALI GLP1 - dulaglutide - exenatide - exenatide LAR - liraglutide - lixisenatide - semaglutide INIBITORI DPP4 - alogliptin - linagliptin - saxagliptin - sitagliptin - vildagliptin ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE - canagliflozin/metformina - dapagliflozin/metformina - empagliflozin/metformina - empagliflozin/linagliptin - ertugliflozin/ metformina - saxagliptin/dapagliflozin - degludec/liraglutide - glargine/lixisenatide - alogliptin/metformina - alogliptin/pioglitazone - linagliptin/metformina - saxagliptin/metformina - sitagliptin/metformina - vildagliptin/metformina	La presente Nota AIFA ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità da parte del SSN degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1 e degli inibitori del DPP4 nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 in controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata -HbA1c- superiore a 53 mmol/mol o 7.0%). La prescrizione a carico del SSN deve avvenire nel rispetto delle indicazioni contenute nella Nota e prevedere la compilazione della Scheda di valutazione e prescrizione (Al.1) da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti secondo quanto riportato nella tabella sottostante. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Prescrittori</th><th>Farmaci</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni^A</td><td>Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)</td></tr> <tr> <td>Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</td></tr> <tr> <td>Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</td></tr> <tr> <td>Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito</td><td>Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)</td></tr> </tbody> </table> ^Apuò prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.	Prescrittori	Farmaci	Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni ^A	Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)	Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)	Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito	Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)
Prescrittori	Farmaci								
Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni ^A	Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)								
	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)								
	Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)								
Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito	Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)								

D. Qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o associata ad altri farmaci) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di HbA1c, si dovrà considerare l'associazione e/o la sostituzione di uno o più di essi. In particolare:

- Un inibitore del SGLT2* o un agonista recettoriale del GLP1* (entrambi quando non controindicati e ben tollerati) dovrebbero essere considerati preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:
 - Paziente in prevenzione CV secondaria
 - Paziente in prevenzione CV primaria che presenta un rischio CV elevato

. Nel rispetto delle indicazioni registrate, in ogni caso, la prescrizione a carico del SSN di un secondo farmaco con dimostrato beneficio clinico è da considerare (anche nei pazienti in prevenzione secondaria) solo se l'HbA1c non è a target.

La rete diabetologica: se non ora quando?

	DULAGLUTIDE	EXENATIDE	EXENATIDE LAR	LIRAGLUTIDE	LIXISENATIDE	SEMAGLUTIDE	SEMAGLUTIDE ORALE
MONOTERAPIA	✓			✓		✓	✓
+ METFORMINA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
+ SULFANILUREA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
+ GLITAZONI	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
+ INSULINA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
+ SGLT2i	✓		✓	✓	✓	✓	✓

CONTROINDICAZIONI

Contraindications and precautions — GLP-1 receptor agonists should not be used in patients with:

- **A history of pancreatitis.** Postmarketing reports have noted cases of hemorrhagic and nonhemorrhagic pancreatitis, and all GLP-1 receptor agonists include a warning regarding pancreatitis. They should be stopped immediately and not restarted.
- **Type 1 diabetes.** Some of the salutary effects of these agents are independent of islet cell function (insulin sensitivity, decreased glucagon, weight loss) and might benefit specific individuals with type 1 diabetes [1-3]. Until further data are available, however, we do not use GLP-1 receptor agonists in patients with type 1 diabetes.

1. Guyton J et al. *Am J Health Syst Pharm* 2019; 76:1739.
2. Wang W et al. *Diabetes Ther* 2017; 8:727.
3. Hansen TS, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:221.

EFFETTI COLLATERALI

Tabella C. Potenziali rischi dei farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (modificato da *Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018* e aggiornato in base alle schede tecniche all'agosto 2021)

	Acarbosio	DPP4i	GLP1-RA	Insulina umana/analoghi dell' insulina	Metformina	Glitazone	SGLT2i	SU/repaglinide
Interazione con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	-	++
Ipoglicemie	-	-	-	++	-	-	-	+++
Aumento di peso	-	-	-	++	-	++	-	+
Disturbi gastrointestinali	+++	-	++	-	++	-	-	-
Pancreatiti acute	-	+	+/-	-	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	-	-	+++	+/- ^a	-
Deplezione di volume/disidratazione	-	-	+/-	-	-	-	+	-
Ritenzione idrica/edemi	-	-	-	-	-	++	-	-
Scompenso cardiaco	-	+/- ^b	-	-	-	++	-	+
Infezioni genito-urinarie	-	-	-	-	-	-	+	-
Chetoacidosi	-	-	-	-	-	-	+	-
Retinopatia diabetica	-	-	+/- ^c	-	-	+	-	-
Amputazioni arti inferiori	-	-	-	-	-	-	+/- ^a	-
Fascite necrotizzante del perineo	-	-	-	-	-	-	+	-

DPP4i=inibitori del DPP4; GLP1-RA=agonisti recettoriali del GLP1; SGLT2i=inibitori del SGLT2; SU=sulfaniluree;

^asegnalato per canagliflozin; ^bsegnalato per saxagliptin; ^csegnalato per semaglutide

La rete diabetologica: se non ora quando?

ADVERSE EFFECTS

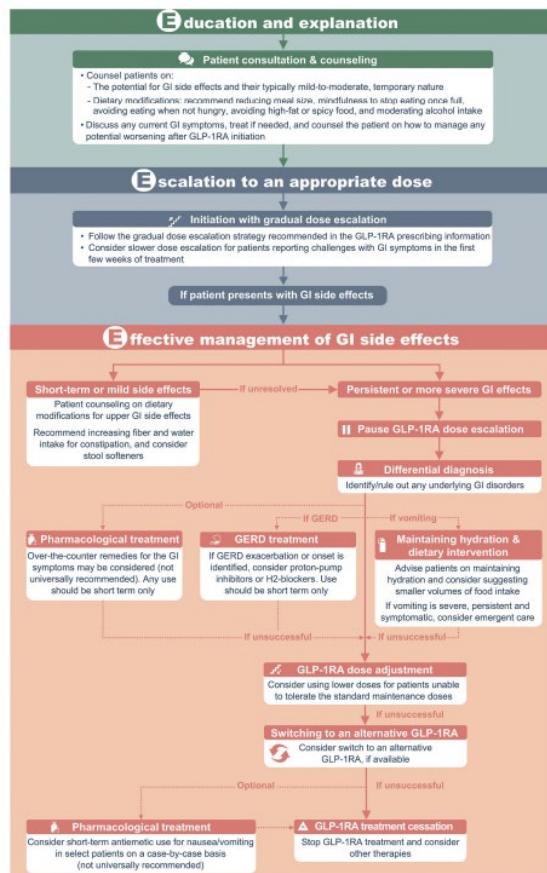
The following precautions and adverse effects pertain to glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists, used alone or in combination with a glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) receptor agonist. The long-term safety of GLP-1 receptor agonists has not been established, as the majority of clinical trials are less than four years in duration.

Gastrointestinal — The side effects of GLP-1-based therapies are predominantly gastrointestinal, particularly nausea, vomiting, and diarrhea [89]. They occur consistently in trials in 10 to 50 percent of patients [65]. In a network meta-analysis of 236 clinical trials, GLP-1 receptor agonists compared with oral agents were associated with greater adverse events leading to treatment discontinuation [90].

Pancreas — Acute pancreatitis has been reported in association with GLP-1 receptor agonist treatment [93-96]. There are insufficient data to know if there is a causal relationship. Pancreatitis should be considered in patients with persistent severe abdominal pain (with or without nausea), and GLP-1 receptor agonists should be discontinued in such patients. If pancreatitis is confirmed, it should not be restarted. In addition, GLP-1 receptor agonists should not be initiated in a patient with a history of pancreatitis.

In some trials, GLP-1 receptor agonists increased pancreatic enzymes (amylase and lipase) from baseline levels, although often remaining within the normal range [89,106]. In one analysis, lipase and amylase levels increased above the upper limit of normal in the liraglutide and placebo groups (51 and 32 percent of participants, respectively, for lipase and 29 and 23 percent, respectively, for amylase) [107]. These elevations did not predict risk of subsequent acute pancreatitis. The diagnosis of acute pancreatitis should not be made solely on the basis of an elevation in pancreatic enzymes.

Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice



MESSAGGIO FINALE

Efficacia: gli agonisti del recettore del GLP-1 sono efficaci sul controllo glicemico e dei fattori di rischio cardiovascolare.

Indicazioni: sono considerati farmaci di prima scelta nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori.

Sicurezza e tollerabilità: il trattamento con agonisti del recettore del GLP1 non si associa a ipoglicemia. Gli effetti collaterali più frequenti sono quelli a livello gastrointestinale. L'uso degli agonisti GLP1 è controindicato nei pazienti con pancreatite in atto o pregressa.

An aerial photograph of a large, multi-story university building with a terracotta roof and many windows. In front of the building is a large, circular courtyard with a green lawn and several palm trees. A winding path leads through the courtyard. In the foreground, there are stone pillars and a crosswalk. The word "Grazie" is overlaid in the center of the image. The background shows the city of Rome and the Vatican City skyline.

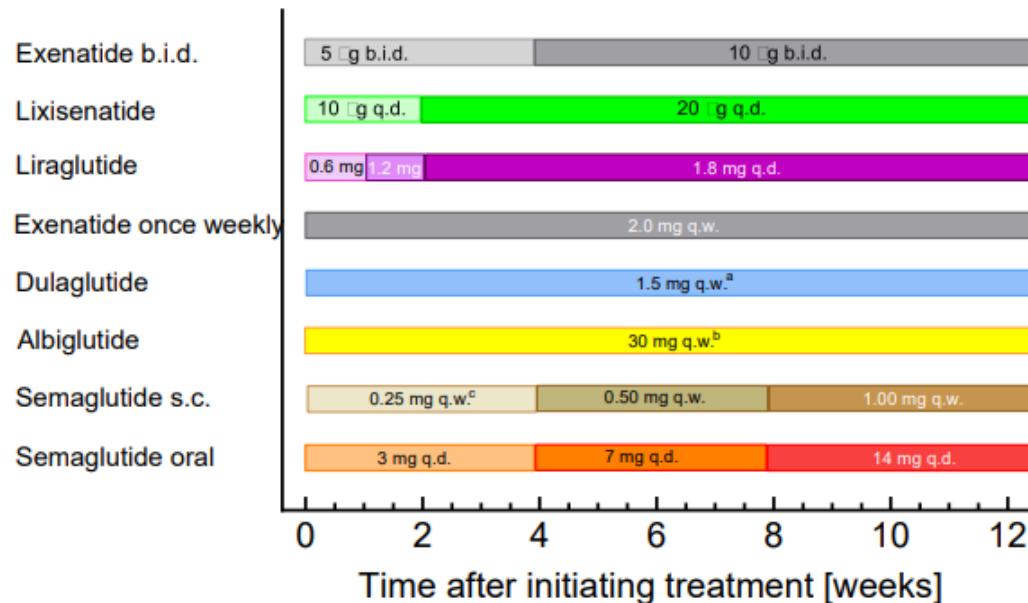
Grazie

NOTIZIE FLASH: AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

GLP1: indicazioni - controindicazioni effetti collaterali

SLIDE DI SUPPORTO

La rete diabetologica: se non ora quando?

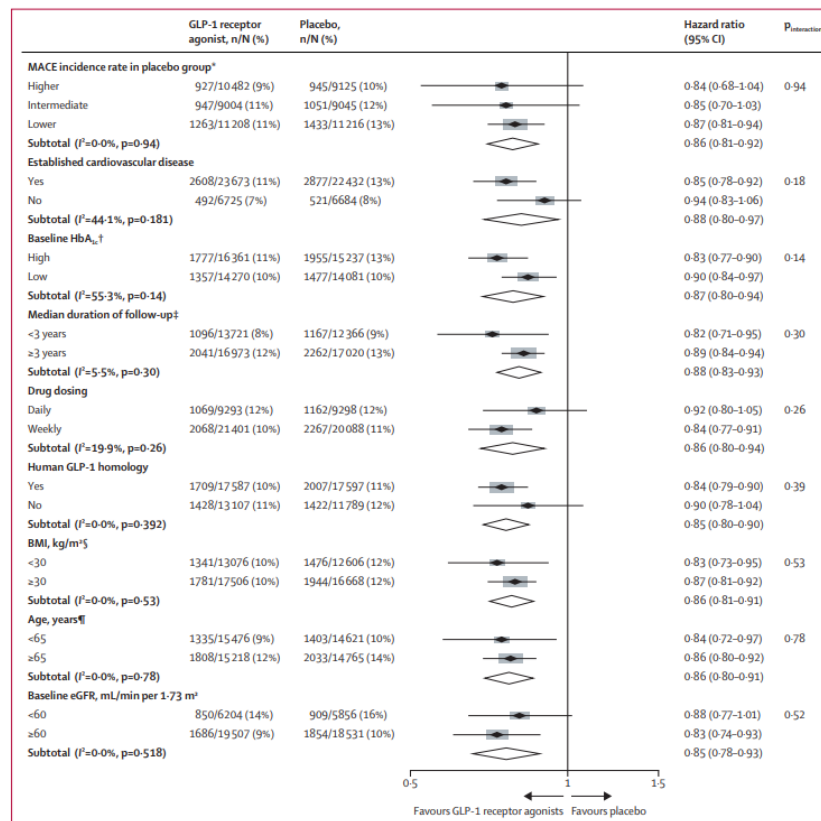


INDICAZIONI

In medicina (con riferimento a una qualunque terapia medica o anche a interventi chirurgici), la necessità o l'opportunità di un **particolare trattamento in un determinato ammalato** (Treccani)

In medicina l'indicazione è un termine che descrive un motivo valido per usare una certa prova, farmaco o procedura. Le indicazioni di un farmaco designano gli **impieghi stabiliti per quest'ultimo dalla ricerca scientifica, e convalidati dalle autorità sanitarie nazionali** (Wikipedia).

La rete diabetologica: se non ora quando?

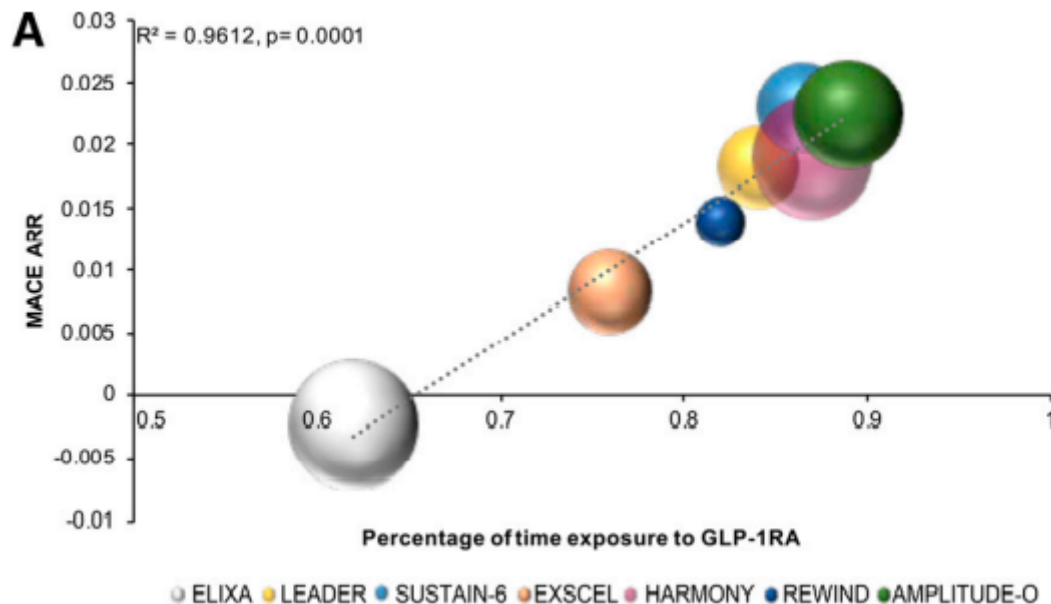


Major clinical outcomes from cardiovascular outcome trials evaluating GLP1-RA

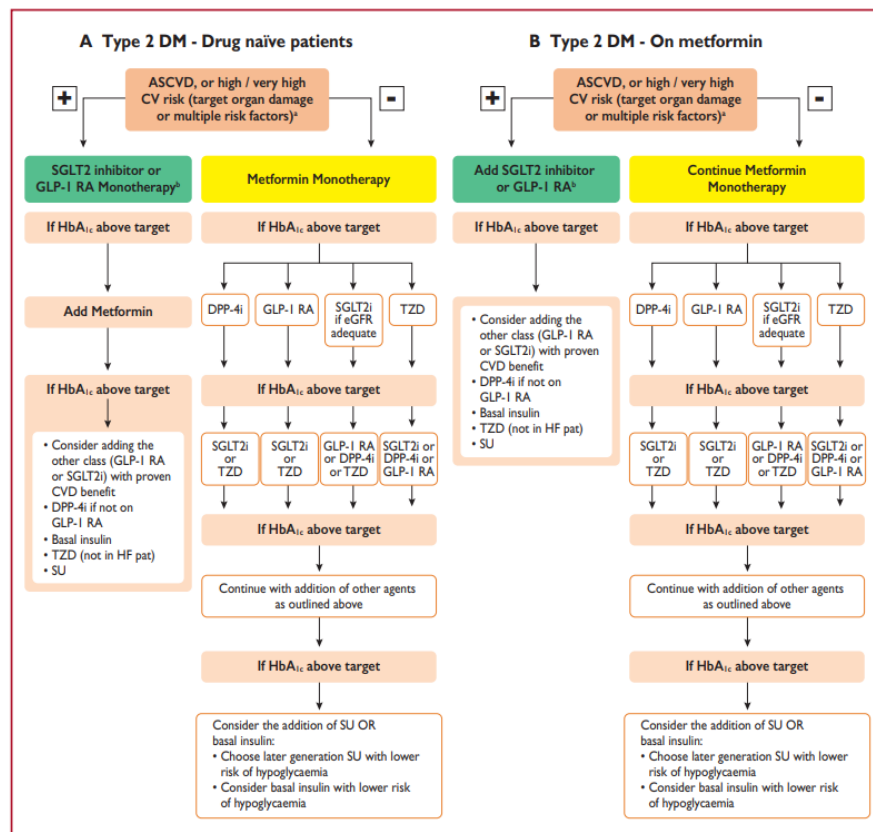
Drug Name		3-Point MACE	Cardiovascular Death	Non-Fatal MI	Non-Fatal Stroke	All-Cause Mortality	Heart Failure Re-Hospitalization
GLP1-RA	Liraglutide LEADER(16)	0.87 (0.78–0.97)	0.78 (0.66–0.93)	0.88 (0.75–1.03)	0.89 (0.72–1.11)	0.85 (0.74–0.97)	0.87 (0.73–1.05)
	Semaglutide SUSTAIN-6 (20)	0.74 (0.58–0.95)	0.98 (0.65–1.48)	0.74 (0.51–1.08)	0.61 (0.38–0.99)	1.05 (0.74–1.50)	1.11 (0.77–1.61)
	Semaglutide (Oral) PIONEER-6 (21)	0.79 (0.57–1.11)	0.49 (0.27–0.92)	1.18 (0.73–1.90)	0.74 (0.35–1.57)	0.51 (0.31–0.84)	0.86 (0.48–1.55)
	Dulaglutide REWIND (22)	0.88 (0.79–0.99)	0.91 (0.78–1.06)	0.96 (0.79–1.16)	0.76 (0.61–0.95)	0.90 (0.80–1.01)	0.93 (0.77–1.12)
	Albiglutide Harmony Outcomes (24)	0.78 (0.68–0.90)	0.93 (0.73–1.19)	Not Reported	Not Reported	0.95 (0.79–1.16)	Not Reported

See colors in each square: Green—Significant, Orange—Non-significant, Gray—Not reported

Correlation between percentage of time of exposure to GLP-1RA and the risk of MACE in CVOTs



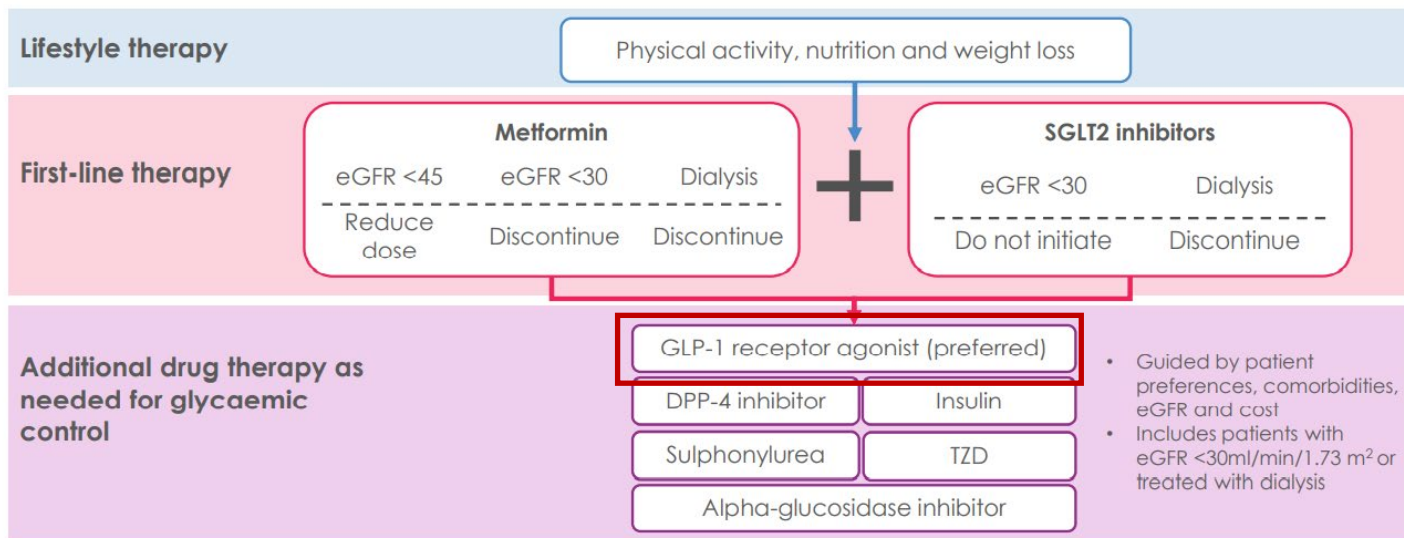
2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD



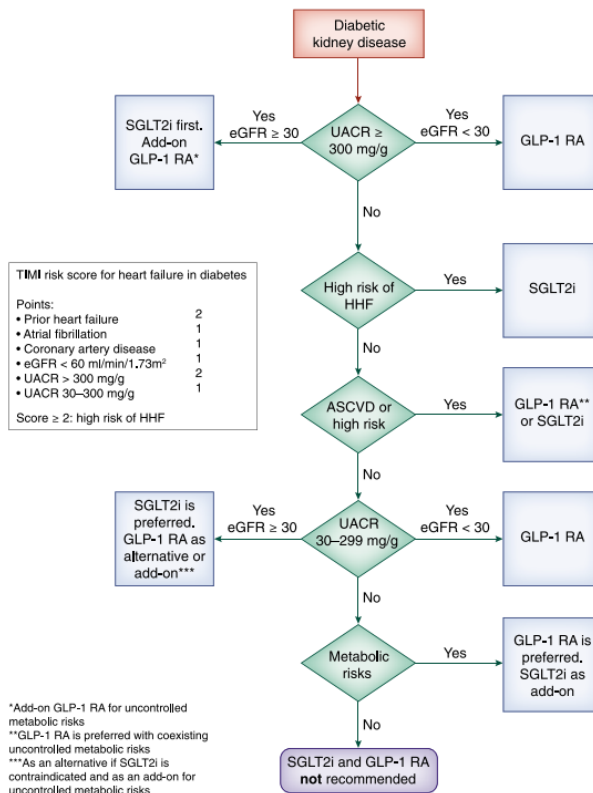
La rete diabetologica: se non ora quando?

KDIGO 2020 treatment algorithm for selecting antihyperglycaemic drugs for patients with T2D and CKD

SGLT2 inhibitors in combination with metformin should be used as first-line therapy in patients with T2D and CKD



Decision Algorithm for Prescribing SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Diabetic Kidney Disease



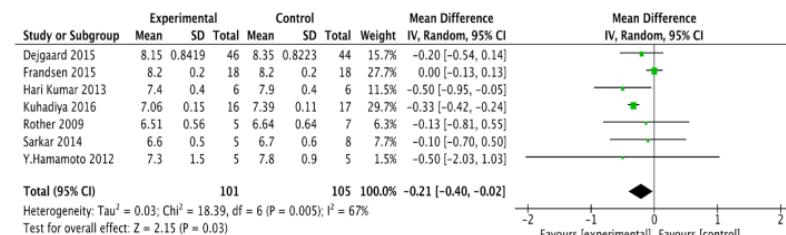
KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease

			Primary outcome		Kidney outcomes		
Drug	Trial	Kidney-related eligibility criteria	Primary outcome	Effect on primary outcome	Effect on albuminuria or albuminuria-containing composite outcome	Effect on GFR loss ^a	Adverse effects
SGLT2 inhibitors							
Empagliflozin	EMPA-REG OUTCOME	eGFR ≥30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓↓	↓↓	Genital mycotic infections, DKA
Canagliflozin	CANVAS trials	eGFR ≥30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓↓	↓↓	Genital mycotic infections, DKA, amputation Genital mycotic infections, DKA
	CREDENCE	ACR >300 mg/g [30 mg/mmol] and eGFR 30–90 ml/min per 1.73 m ²	Progression of CKD ^b	↓↓	↓↓	↓↓	
Dapagliflozin	DECLARE-TIMI 58	CrCl ≥60 ml/min	Dual primary outcomes: MACE and the composite of hospitalization for heart failure or CV death ^c	↔/↓	↓	↓↓	Genital mycotic infections, DKA
GLP-1 receptor agonists							
Lixisenatide	ELIXA	eGFR ≥30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	↓	↔	None notable
Liraglutide	LEADER	eGFR ≥15 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓	↔	GI
Semaglutide ^d	SUSTAIN-6	Patients treated with dialysis excluded	MACE	↓	↓↓	NA	GI
	PIONEER 6	eGFR ≥30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	NA	NA	GI
Exenatide	EXSCEL	eGFR ≥30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	↔	↔	None notable
Albiglutide	HARMONY	eGFR ≥30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↔	NA	Injection site reactions
Dulaglutide	REWIND	eGFR ≥15 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓	↓	GI
DPP-4 inhibitors							
Saxagliptin	SAVOR-TIMI 53	eGFR ≥15 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	↓	↔	HF; any hypoglycemic event (minor and major) also more common
Alogliptin	EXAMINE	Patients treated with dialysis excluded	MACE	↔	NA	NA	None notable
Sitagliptin	TECOS	eGFR ≥30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	NA	NA	None notable
Linagliptin	CARMELINA	eGFR ≥15 ml/min per 1.73 m ²	Progression of CKD ^b	↔	↓	↔	None notable

REVIEW

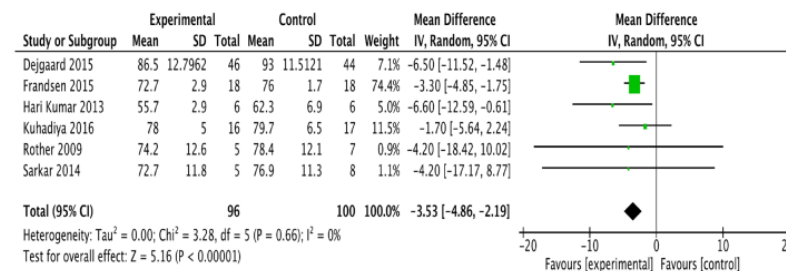
Effects of Insulin Plus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis

Table 2 Forest plot showing the effect of combined glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) and insulin therapy versus control treatments on changes in HbA1c



CI confidence interval, SD standard deviation, df degrees of freedom, IV inverse variance, HbA1c glycated hemoglobin

Table 3 Forest plot showing the effect of combined glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) and insulin therapy versus control treatments on changes in weight



GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Thomas Karagiannis ¹, Apostolos Tsapas ², Eleni Athanasiadou ³, Ioannis Avgerinos ³, Aris Liakos ³, David R Matthews ⁴, Eleni Bekiari ⁵

Methods

PubMed, Embase, and Cochrane library were searched up to November 2020 for cardiovascular outcomes trials with GLP-1 RAs or SGLT2 inhibitors that reported results for older patients with type 2 diabetes. Random-effects meta-analyses were conducted for different age subgroup categories.

Results

A total of 11 studies (93,502 patients) were included. Consistent with their effect in the overall population, in patients ≥ 65 years, GLP-1 RAs reduced major adverse cardiovascular events (MACE) (hazard ratio [HR], 0.86; 95% confidence interval [CI], 0.80–0.92), cardiovascular death, stroke, and myocardial infarction. In the same age subgroup, SGLT2 inhibitors reduced MACE (HR, 0.90; 95% CI, 0.83–0.98) but had a neutral effect on its components. They also reduced heart failure hospitalization (HR, 0.62; 95% CI, 0.51–0.76), an effect that was not evident in patients < 65 years, and the composite renal endpoint (HR, 0.57; 95% CI, 0.43–0.77). Meta-analyses for patients ≥ 75 years yielded similar results.

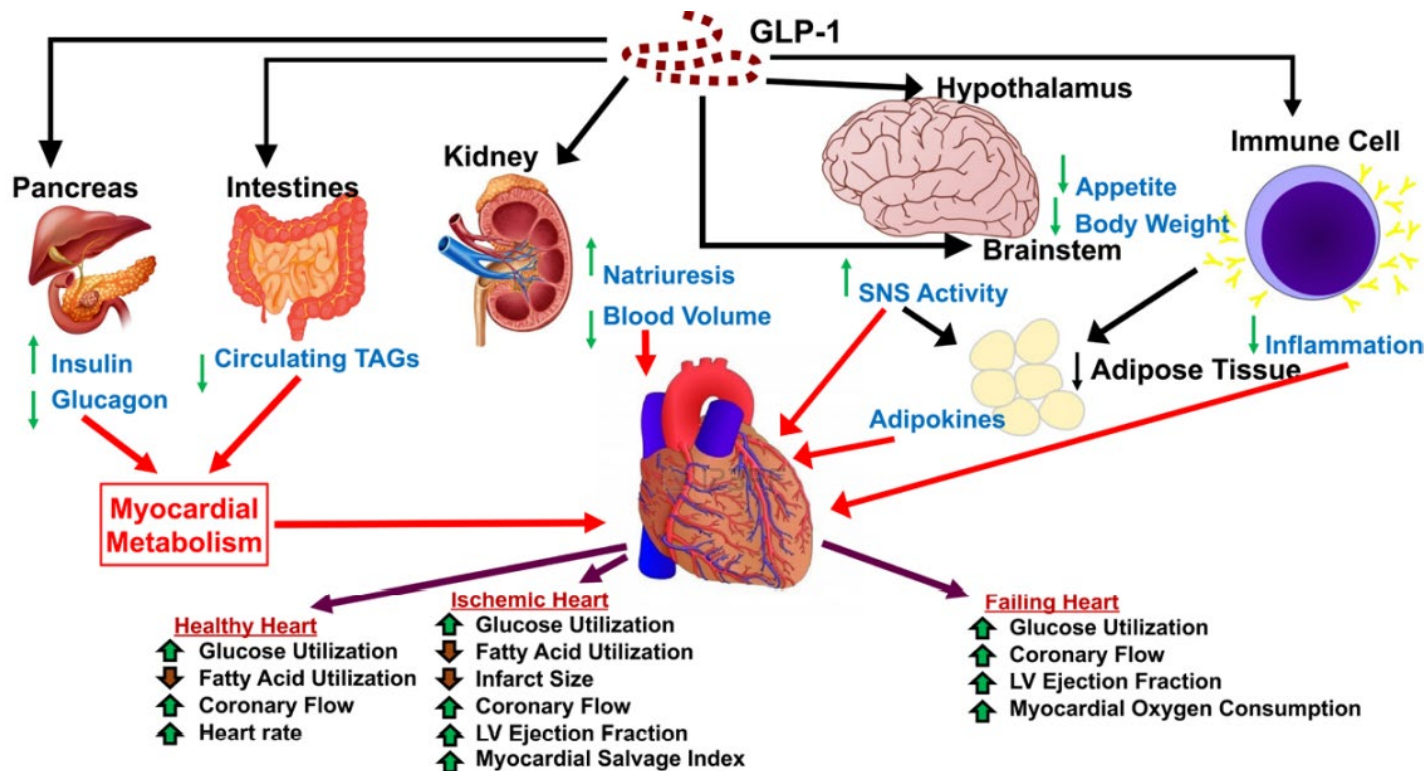
Conclusions

In older adults with diabetes, GLP-1 RAs reduced MACE and its components. SGLT2 inhibitors reduced MACE, and heart failure and renal outcomes.

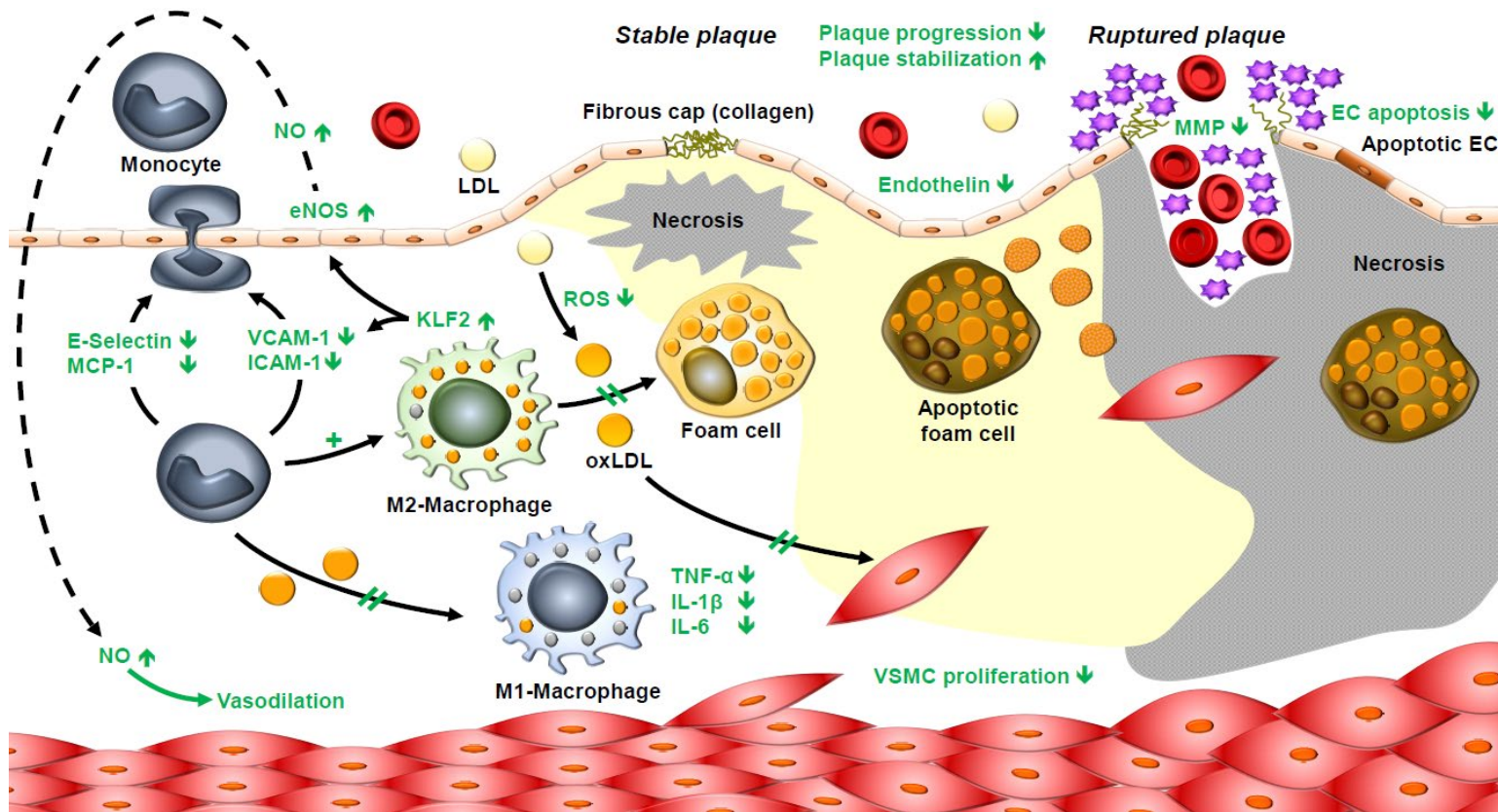
La rete diabetologica: se non ora quando?

- **Patient selection** – GLP-1 receptor agonists may be appropriate to use in combination with **metformin** (and/or another oral agent) in certain clinical settings, eg, for patients with existing atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), when weight loss or avoidance of hypoglycemia is a primary consideration, and/or when cost or injection therapy are not major barriers. In these settings, GLP-1 receptor agonists may also be used in combination with basal insulin (with or without metformin). (See 'Patient selection' above and "Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus", section on 'Our approach'.)
- **Choice of therapy**
 - **With clinical ASCVD** – When a decision has been made to use a GLP-1 receptor agonist in a patient with clinical ASCVD, we suggest **liraglutide, semaglutide, or dulaglutide (Grade 2B)** based on the respective cardiovascular outcomes study results. (See 'Choice of therapy' above and 'Cardiovascular effects' above.)
 - **Without clinical ASCVD** – For patients without clinical ASCVD, we prefer long-acting (**liraglutide, semaglutide, dulaglutide, or once weekly exenatide**) rather than short-acting GLP-1 receptor agonists (table 2). This is predominantly due to patient convenience and better glycemic efficacy. Among the long-acting agents, patient preference and payer coverage are important considerations in selecting an agent. (See 'Choice of therapy' above.)

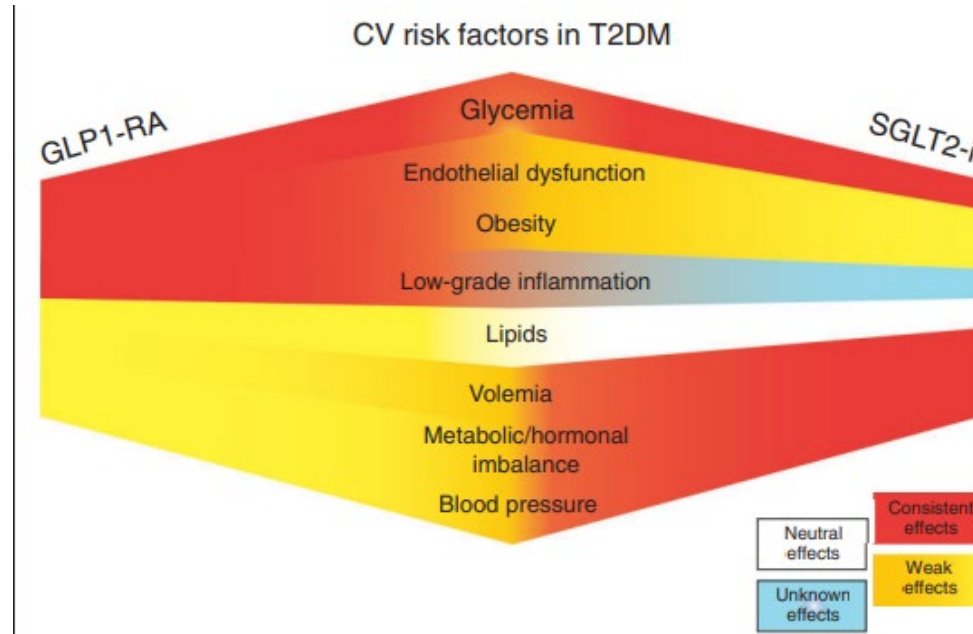
Potential indirect cardiovascular effects of GLP-1RA



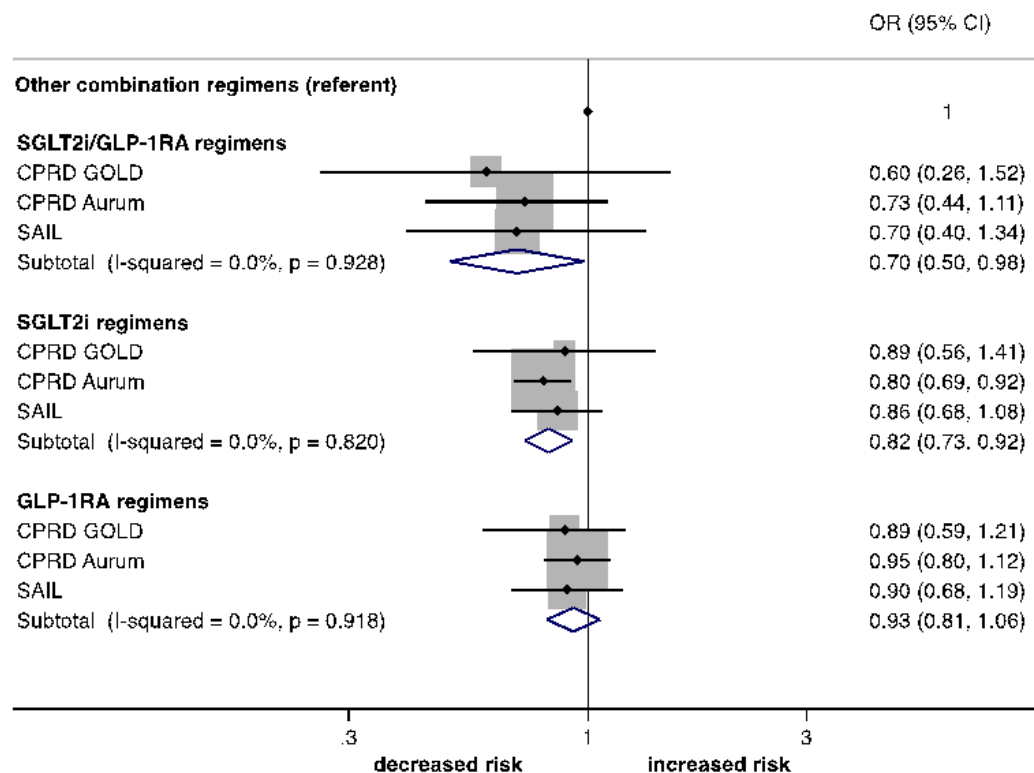
Effects of GLP-1 RAs on the Progression of Atherogenesis



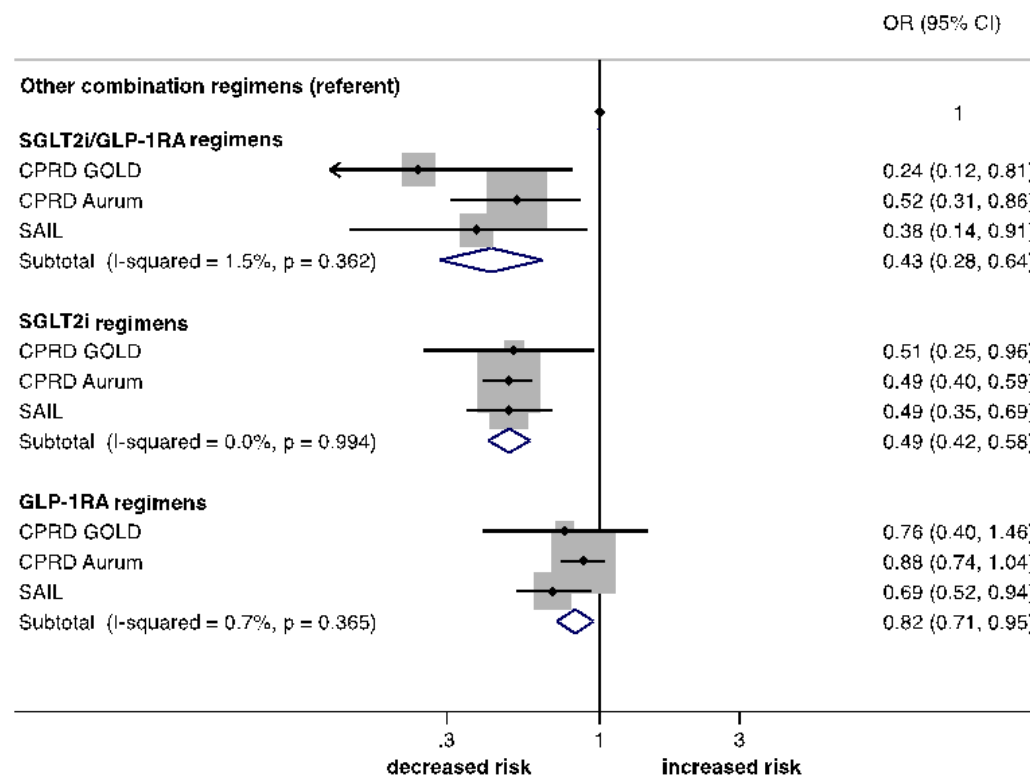
Putative effect of SGLT-2i and GLP-1RA on multiple cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus



Association between current use of SGLT2 i and GLP-1 RA regimens compared with other combination regimens and risk of MACE



Association between current use of SGLT2 i and GLP-1 RA regimens compared with other combination regimens and risk of Heart Failure

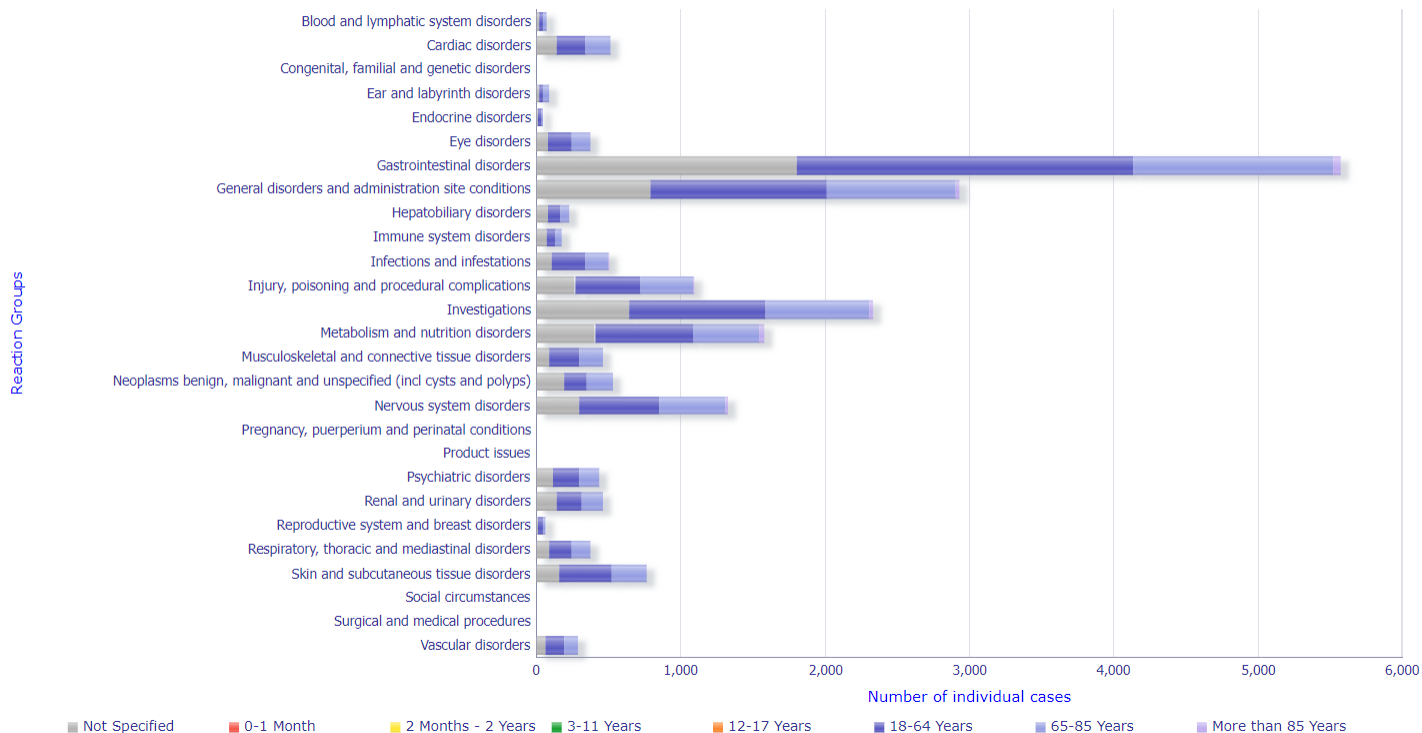




Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance

Dulaglutide

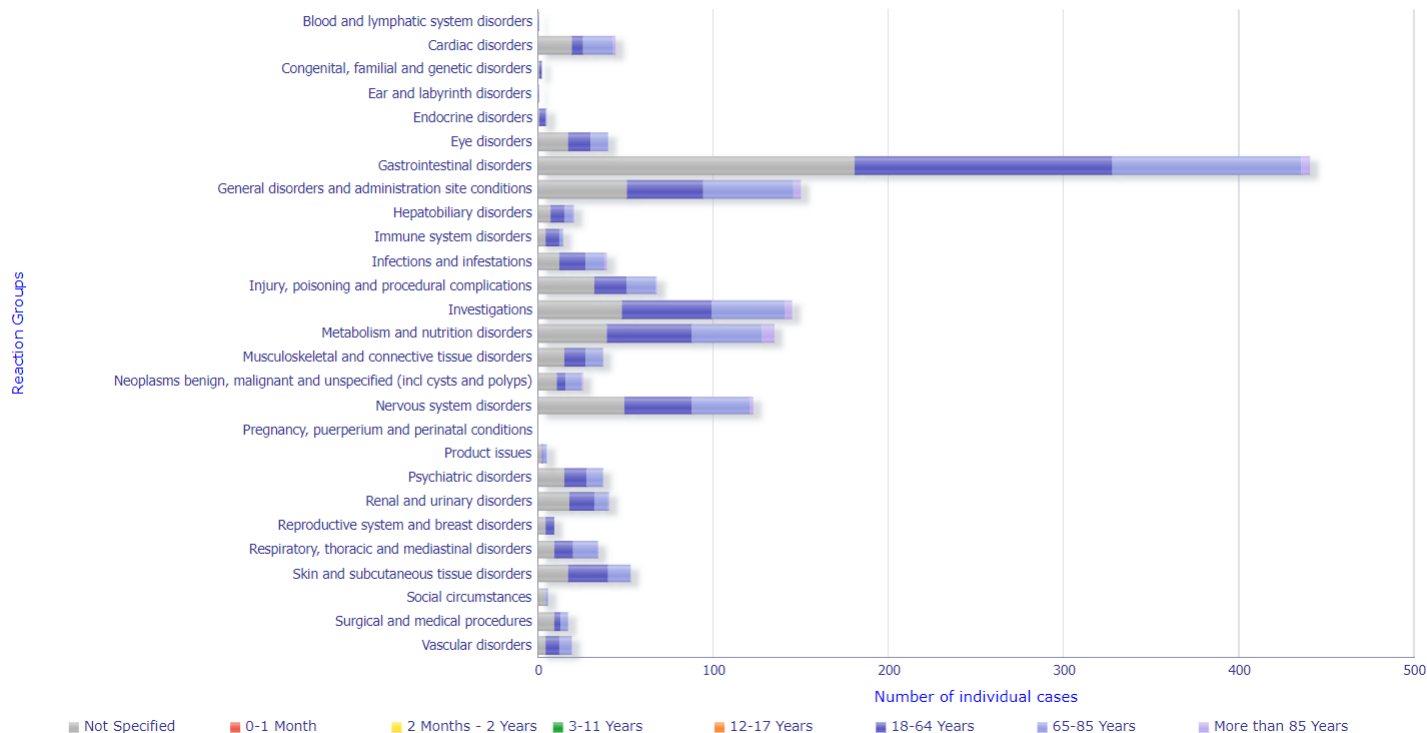
(up to 21/05/2022)





Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci

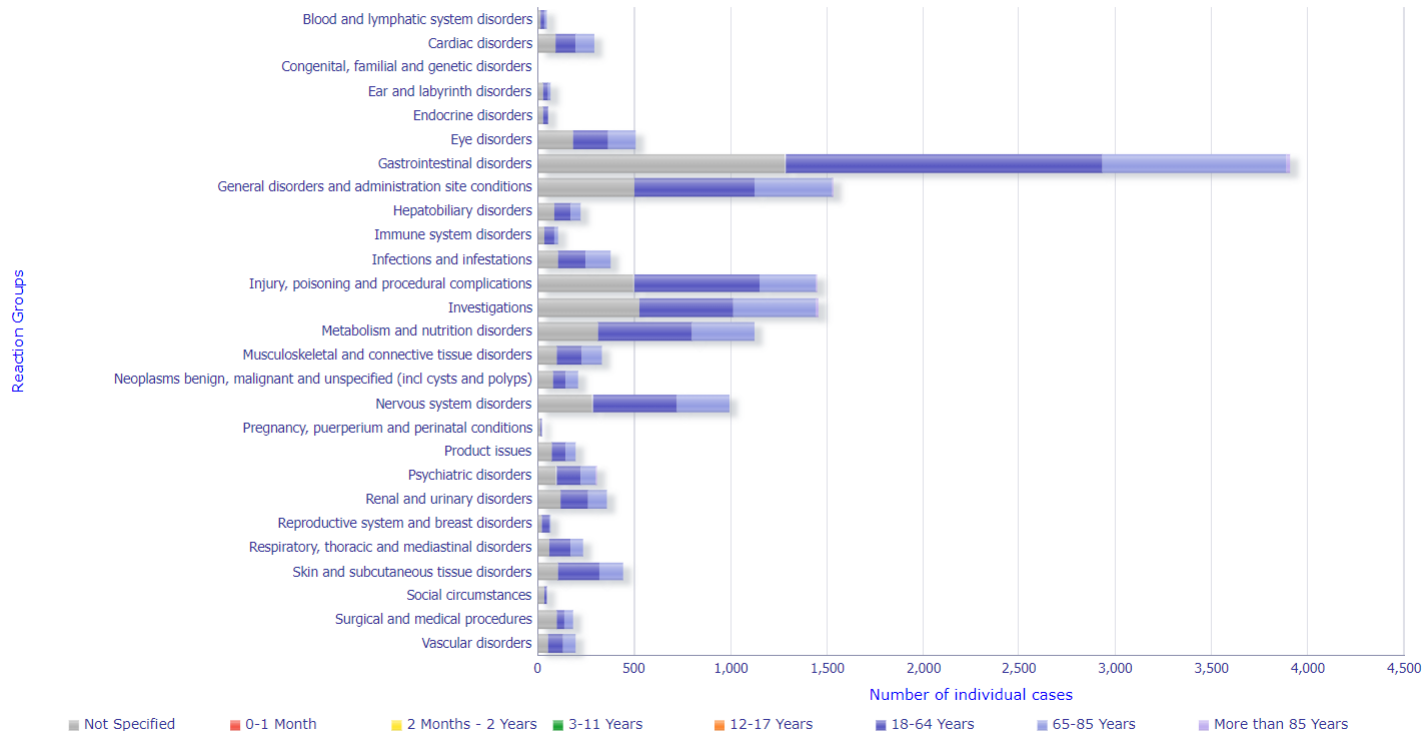
Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **RYBELSUS** (up to 21/05/2022)





Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci

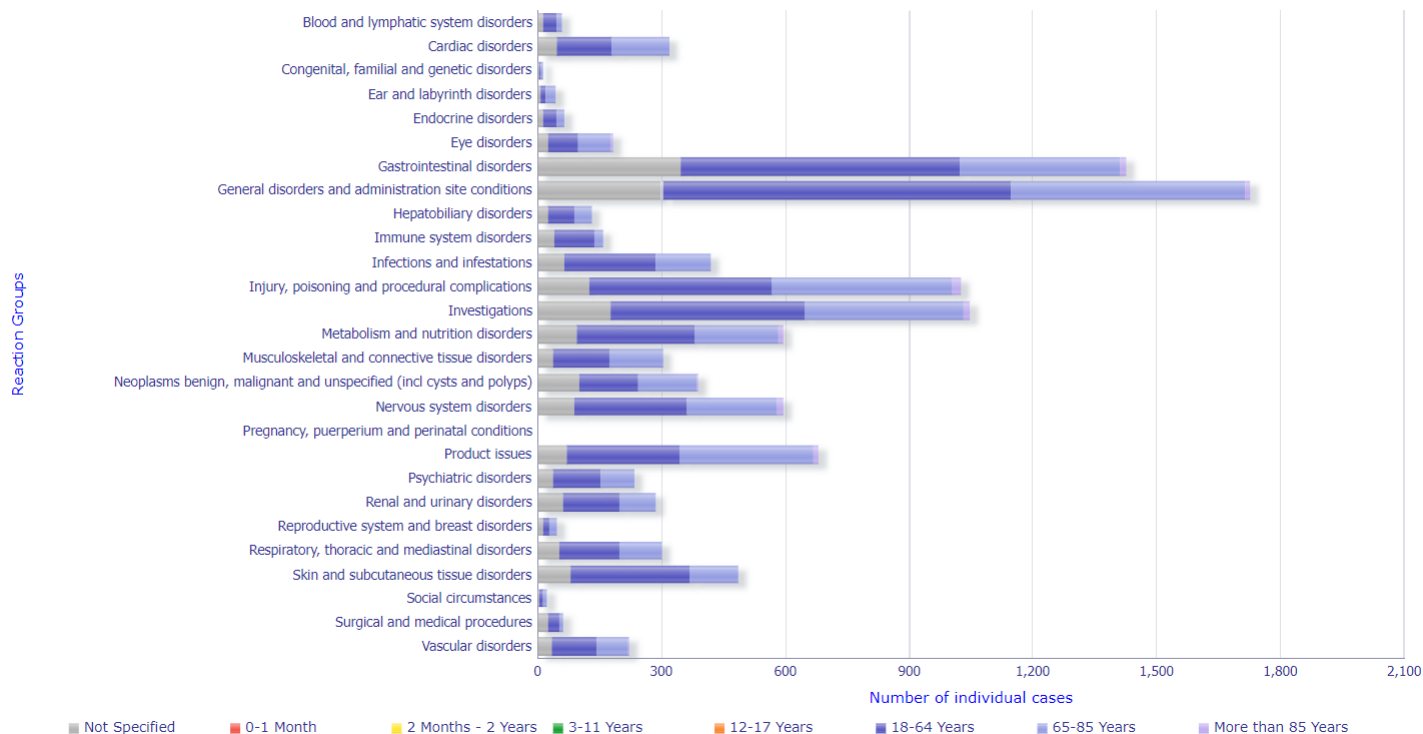
Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **OZEMPIC** (up to 21/05/2022)





Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci

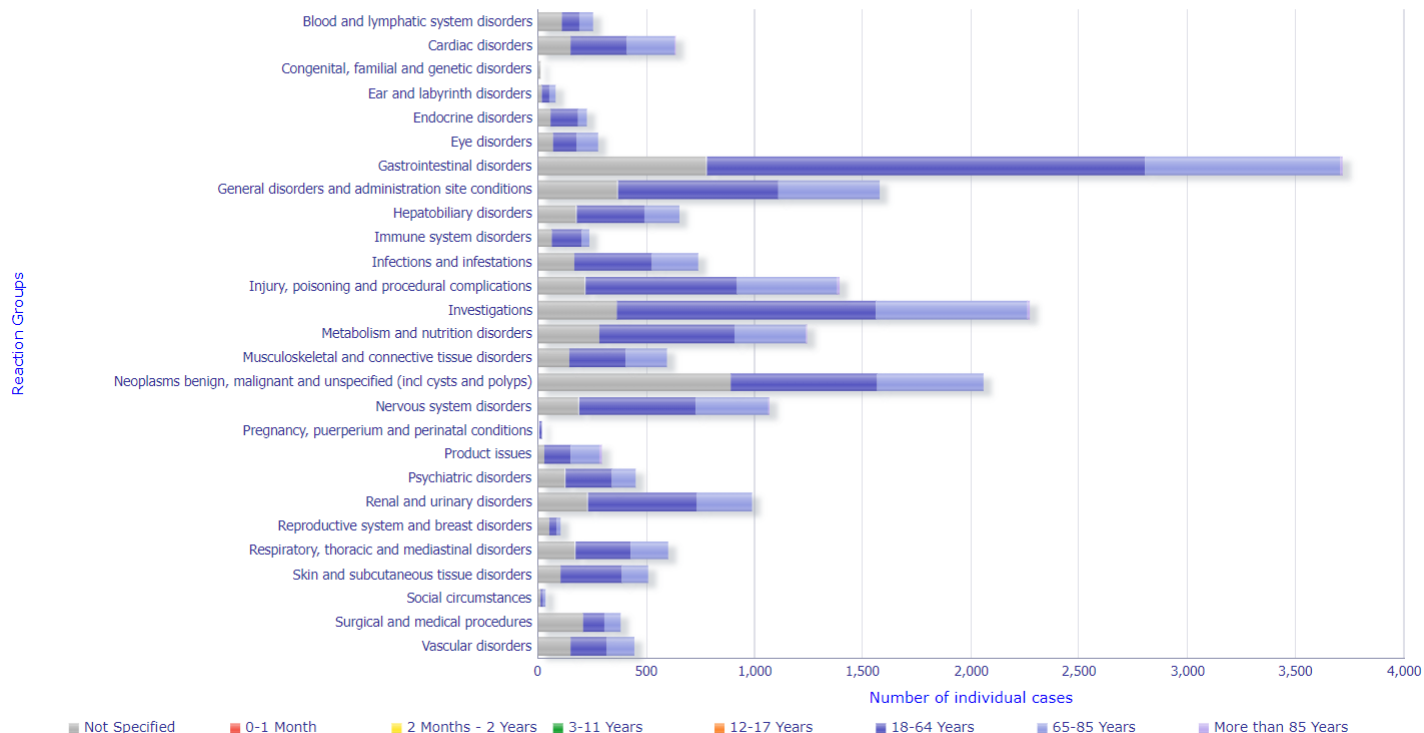
Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **BYDUREON** (up to 21/05/2022)





Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci

Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **BYETTA** (up to 21/05/2022)





Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **LYXUMIA** (up to 21/05/2022)

