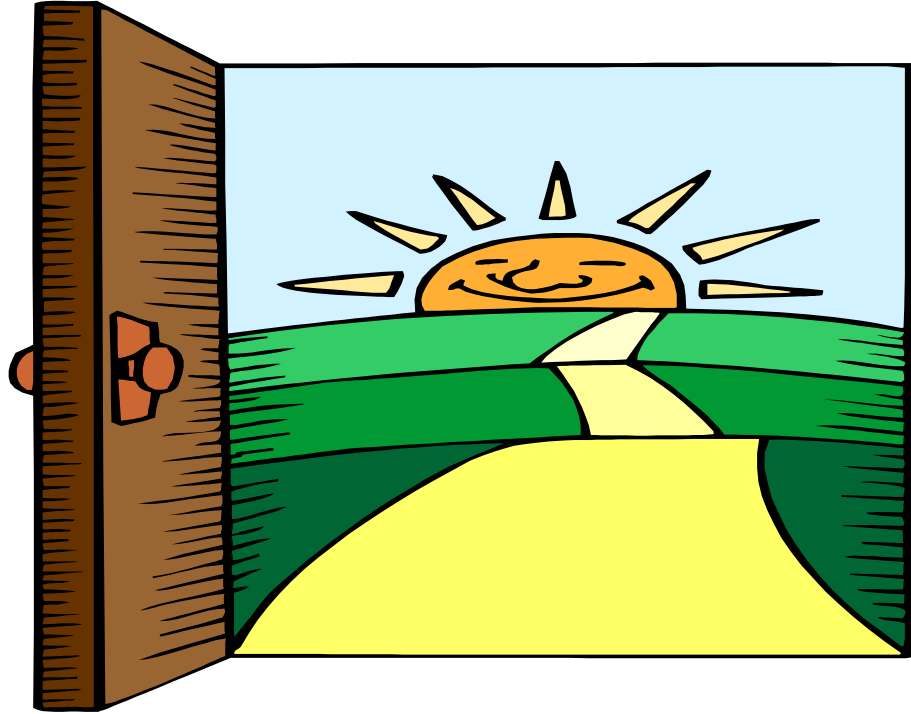




Göz ardı ettiklerimiz: Kullandığımız ilaçların Kontrendikasyonları ve etkileşimleri İnsülin-GLP-1 RA

Prof. Dr. Seda Sancak Nurdan

**SBÜ Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
İç Hastalıkları Kliniđi**



İnsülin

İNSÜLİN

- **Hipoglisemi**

İnsülin tedavisinin en önemli ve en sık görülen komplikasyonudur.

Sıkı glisemik kontrol ve uzun diyabet süresi ile ilişkilidir.

Bazal-bolus insülin tedavisi uygulanan tip 1 diyabetlilerde daha sık görülür.

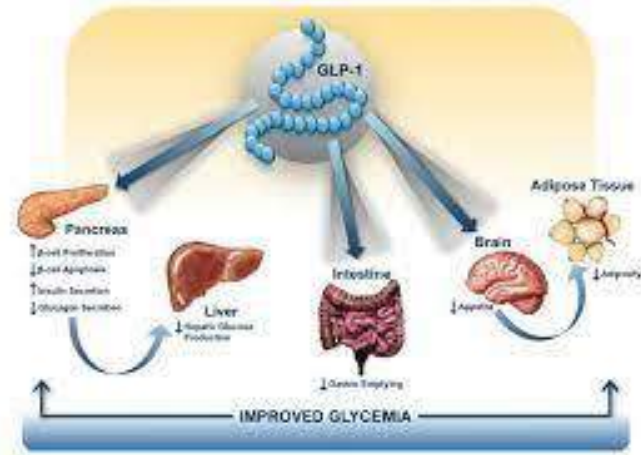
İnsülin analogları ile hipoglisemi riski, insan insülinlerine göre biraz daha düşüktür

-beraberinde insulin sekretogog kullanılması

- **Elektrolit imbalansı**

hipokalemi - 3.3 mEq/L özellikle hipokalemiye neden olabilecek ilaçlarla birlikte kullanıldığında

| A. Hipoglisemik etkiyi artıran ve glisemiyi düşüren ilaçlar | B. Hipoglisemik etkiyi azaltan ve glisemiyi yükselten ilaçlar |
|--|---|
| ACE-i Alkol Anabolik steroidler β -blokerler ^(*) Disopramid Fenil butazon Floksetin Guanitidin Kalsiyum Klofibrat Klonidin Klorokin Lityum karbonat Monoamin oksidaz inhibitörleri Mebendezol OAD Pentamidin ^(**) Piridoksin Propoksifen Salisilat Somatostatin analogları (Octreotide) Sulfinpirazon Sulfonamidler Tetrasiklin | Asetazolamid AIDS vb. kullanılan antiviraller Albuterol Asparaginaz Danazol Dekstrotiroksin Diazoksit Diltiazem Diüretikler (özellikle Tiyazid grubu) Dobutamin Epinefrin Etakrinik asit Fenitoin Izoniazid Kalsitonin Kortikosteroidler Lityum karbonat Morfin sülfat Niasin Nikotin Oral kontraseptifler Östrojenler Siklofosfamid Somatropin Terbutalin Tiroid hormonları |



GLP-1 RA

GLP-1 reseptör agonistleri

- **GIS yan etkiler**

Bulantı en sık y.e. (%50)

hafif-orta şiddette -doz bağımlı,

genellikle tedavi başlangıcında belirgin, tedavi ile giderek azalır ve geçicidir

özellikle kısa etkili GLP-1 resep agonistleri ile birlikte, exenatide tedavisinde %4 lerde ilaç kesilmesi

Mide boşalmasının gecikmesi

Ağır gastrointestinal hastalık- gastroparezi ve enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi durumlarda kullanılmamalı

Kusma, konstipasyon, ishal, karın ağrısı, ve dispepsi daha az sık



GLP-1 reseptör agonistleri

- Renal etki

pre-renal akut yetmezlik---- bulantı, kusma, sıvı tüketiminin azalması

belirgin sıvı kaybının olduğu durumlar, kontrolsüz Tip 2DM

kalp yetmezliği, HT, veya nefrotoksik ilaçlar

RAS ve aldosteron oluşumunu inhibe eden ilaç kullananlarda



volüm azalmasında RAS aktive olamaz

GLP-1 natriürezise neden olarak renal hipoperfüzyona neden olabilir

GLP-1 reseptör agonistleri

- Renal etki

GLP-1 analogları renal elimine olur

Hafif renal yetmezlikte ve hepatik yetmezlikte doz ayarlamasına gereksinim göstermezler

**Eksenatid
Liksisenatid**



eGFR <30 ml/dk ise kontrendikedir,

**Liraglutid
Dulaglutid
Albiglutid**

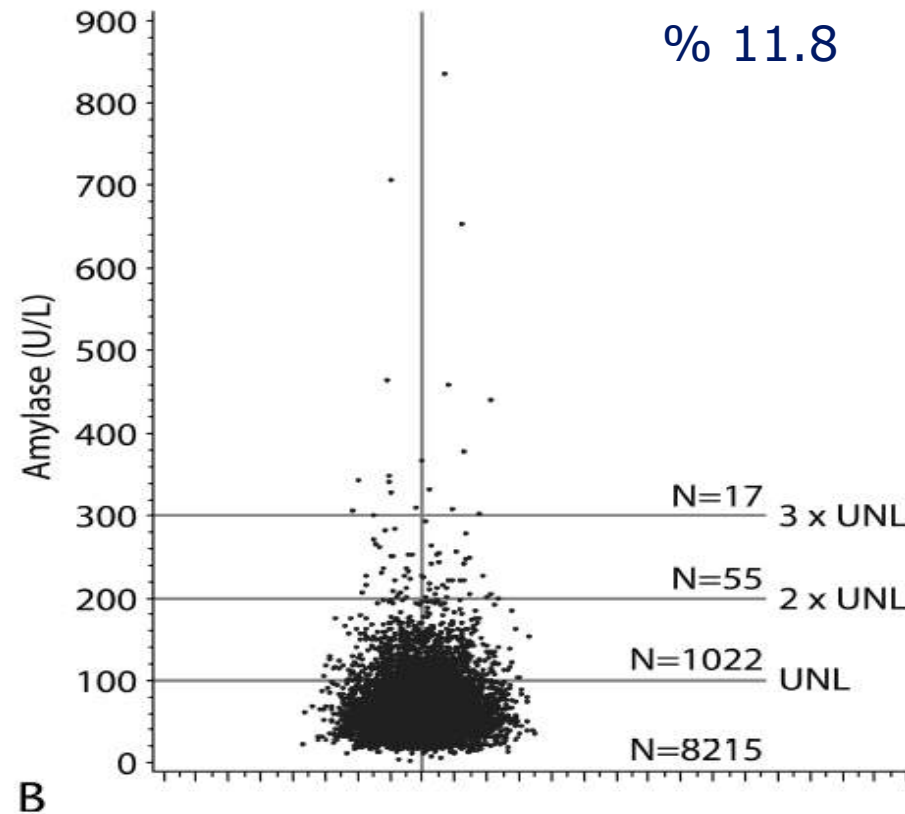
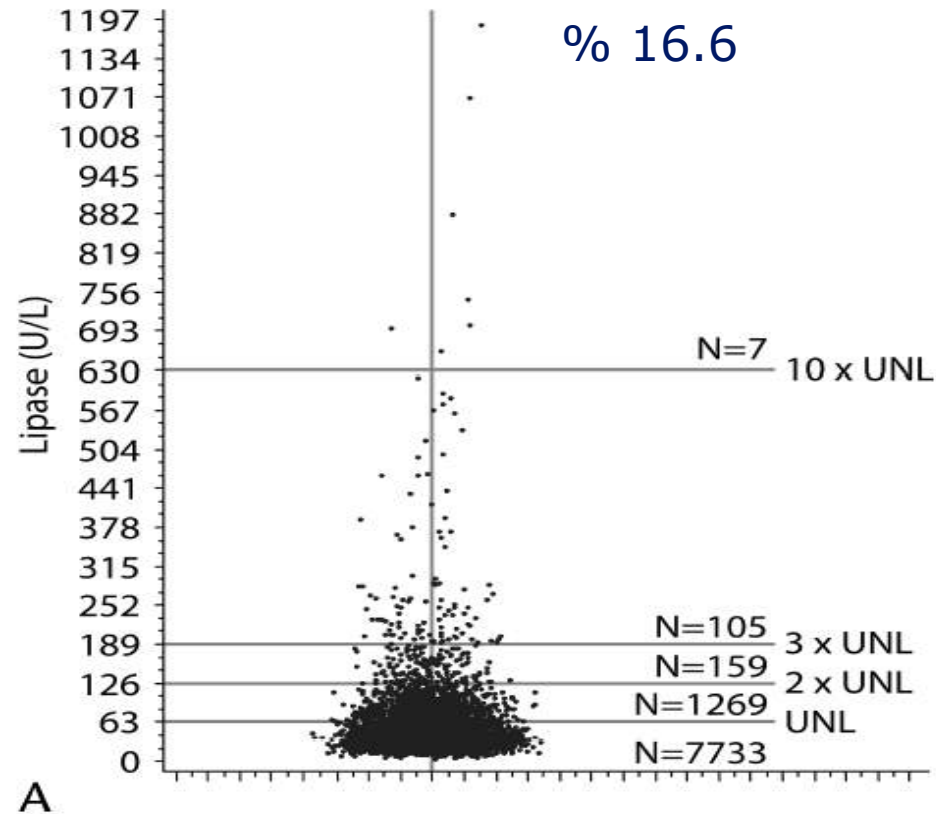


eGFR <15 ml/dk ise kontrendikedir.

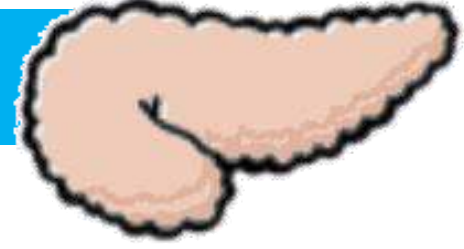
GLP-1 reseptör agonistleri

- **Pankreas**

Lipaz- amilaz

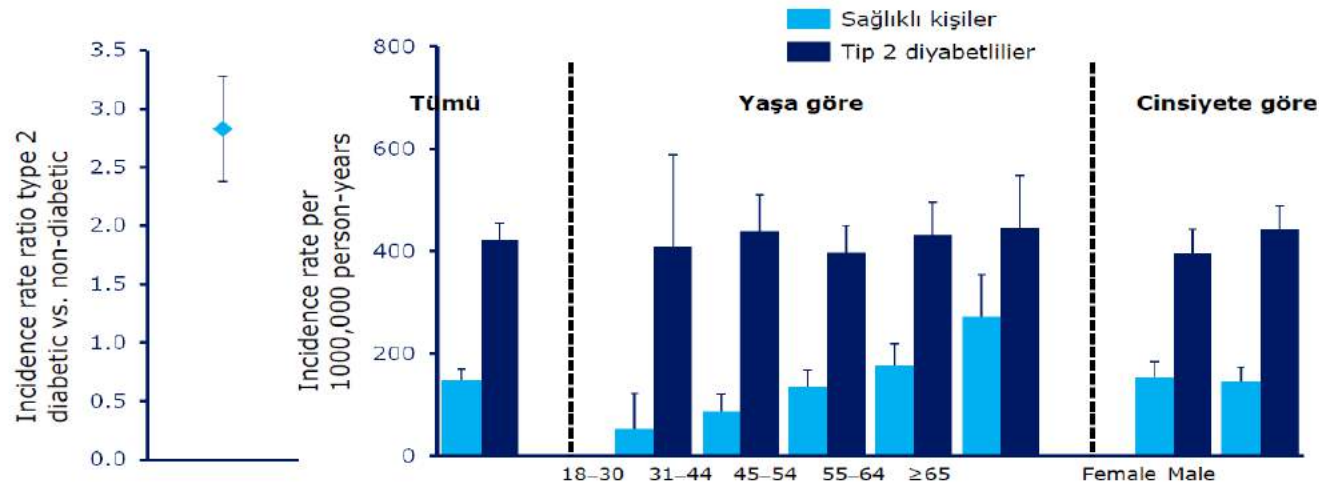


Pankreatit



- Diyabette artmış pankreatit riski vardır (HR2.83)

Akut pankreatit insidansı:
Tip 2 diyabet vs diyabet olmayan hastalar



Pankreatit diğer risk faktörleri

- Obezite
- Alkol
- Hipertrigliseridemi
- Safra kesesi taşı

Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies.

Using real-world data to evaluate the association of incretin-based therapies with risk of acute pancreatitis: a meta-analysis of 1,324,515 patients from observational studies.

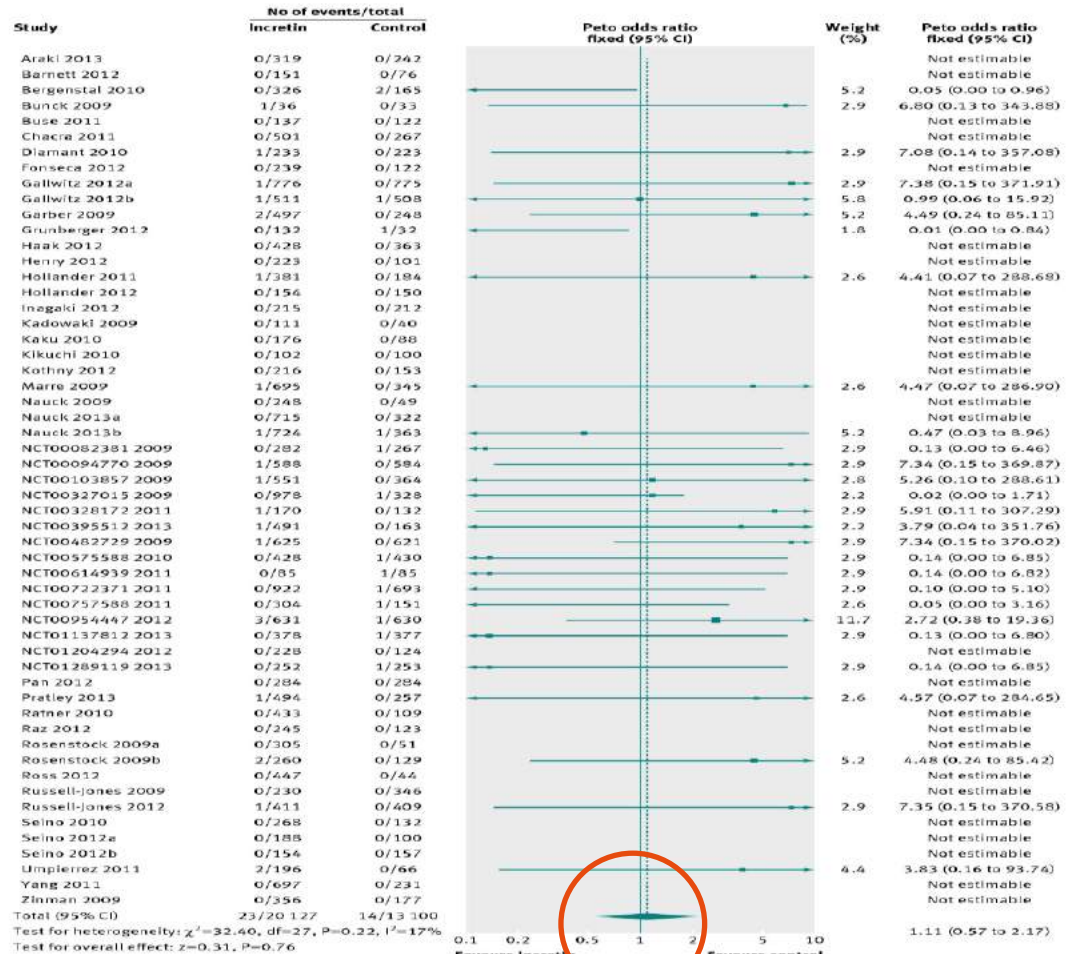
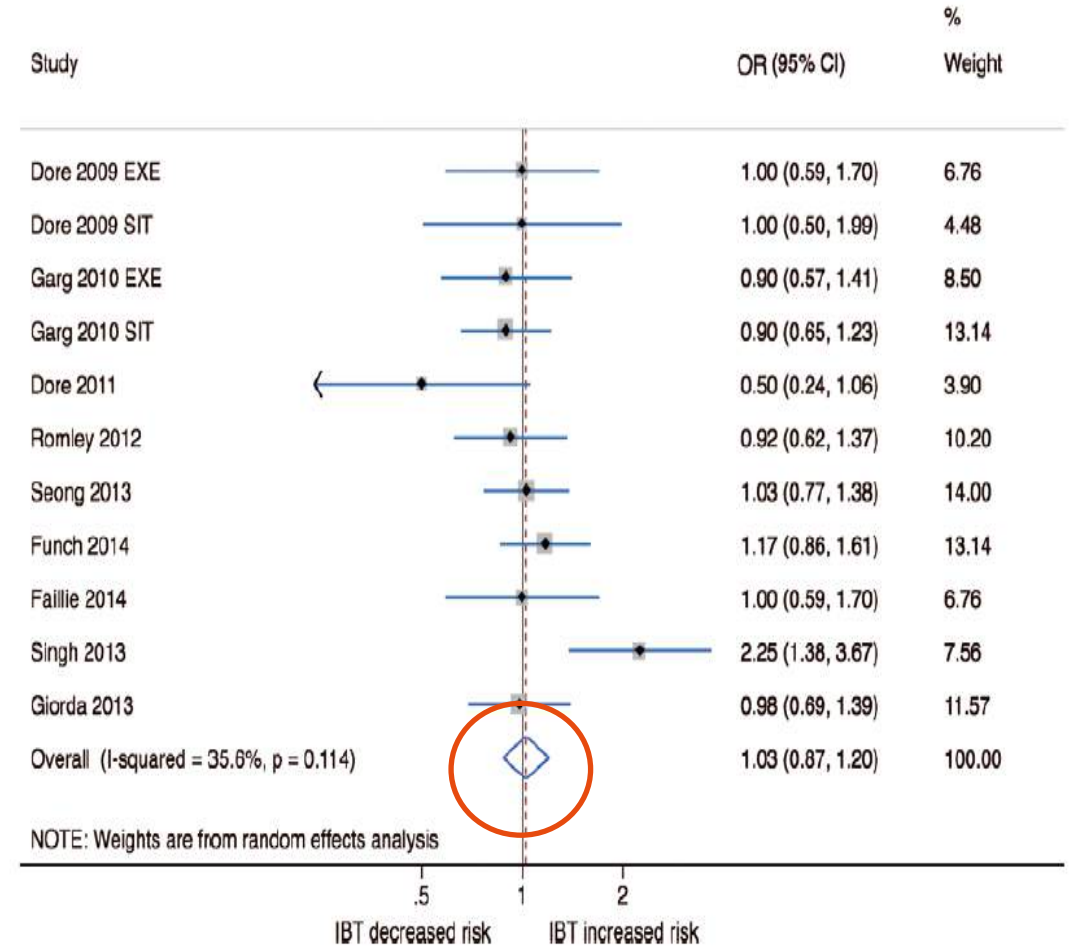
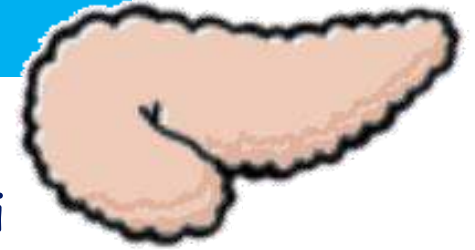


Fig 2 Risk of pancreatitis events between patients with type 2 diabetes mellitus treated with incretin or control



Pankreatit



- Pankreatit, pankreas kanseri için risk faktörüdür.
- GLP-1 agonistleri için artmış risk tanımlanmamıştır. Fakat dikkatli olunması konusunda uyarıları devam etmektedir.

Pankreatik kanser riskinde artış insan çalışmalarında net değil.... Takip altında..

| SAVOR-TIMI53 | Placebo (n = 8212) | Saxagliptin (n = 8280) | p-value |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------|
| Pancreatitis (adjudicated), n (%) | | | |
| Any* | 21 (0.3) | 24 (0.3) | 0.77 |
| Acute: definite | 9 (0.1) | 17 (0.2) | 0.17 |
| Acute: definite or possible | 16 (0.2) | 22 (0.3) | 0.42 |
| Acute: possible | 7 (0.1) | 6 (0.1) | 0.79 |
| Chronic | 6 (0.1) | 2 (< 0.1) | 0.18 |
| Pancreatic cancer | 12 (0.1) | 5 (0.06) | 0.095 |

| EXAMINE | Placebo (n = 2679) | Alogliptin (n = 2701) | p-value |
|---------------------|-----------------------|--------------------------|---------|
| Pancreatitis, n (%) | | | |
| Acute | 8 (0.3) | 12 (0.4) | 0.50 |
| Chronic | 4 (0.1) | 5 (0.2) | 1.00 |
| Pancreatic cancer | 51 (1.9) | 55 (2.0) | 0.77 |

| TECOS | Placebo (n = 7339) | Sitagliptin (n = 7332) | p-value |
|---------------------------|-----------------------|---------------------------|---------|
| Acute pancreatitis, n (%) | | | |
| Severe | 12 (0.2) | 23 (0.3) | 0.07 |
| Mild | 0 | 4 | |
| Unknown severity | 11 | 19 | |
| Pancreatic cancer, n (%) | 14 (0.2) | 9 (0.1) | 0.32 |

| ELIXA | Placebo (n = 3032) | Lixisenatide (n = 3031) | p-value |
|-------------------------------|-----------------------|----------------------------|---------|
| Confirmed pancreatitis, n (%) | 8 (0.3) | 5 (0.2) | |
| Pancreatic neoplasm, n | | | |
| All reported events | 11 | 5 | |
| Confirmed malignant | | | |



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



SONUÇ OLARAK:

- Ailesel hipertrigliseridemi
- Alkol kullananlar
- Safra kesesi hastalığı olanlarda **DİKKATLİ**
- İlaç kullanımı sırasında pankreatit geçirenler
- Pankreatit öyküsü olanlar

KULLANILMAMALI

GLP-1 reseptör agonistleri

- **Hipoglisemi**

Minör hipoglisemi

Çok nadir

Özellikle uzun etkili GLP-1 resep agonistleri ile (%0-14.5)

GLP-1 agonistler hali hazırda **SÜ / uzun etkili insulin** tedavisine eklenirlerse

hipoglisemi açısından yakın takip edilmeli

seçilen GLP-1 analoguna göre insulin dozunun azaltılması gerekebilir.

Major hipoglisemi- bildirilmemiş

GLP-1 reseptör agonistleri

- KVS etkileri

GLP-1RA'lar nabızda hafif yükselmeye yol açmaktadır

- Liraglutid ve eksenatid OW¹⁻⁵ ile nabızda hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı yükselmelere rastlanmıştır.

| | Eksenatid e 10 µg BID^{4,6} | Eksenatid 2 mg OW⁵ | Liraglutid 1.2 mg OD^{1-4,9} | Liraglutid 1.8 mg OD^{1-4,9} | Albiglutid 50 mg⁷ | Dulaglutid 1.5 mg⁸ | Lixisenatid 20 µg⁹ |
|-----------------------|--|--|---|---|---|--|--|
| Nabız artışı (BPM) | 1-2 | 4 | 2-9 | 2-9 | 1-2 | 2-4 | 3 |

BID, twice daily; GLP-1RA; glucagon-like peptide-1 receptor agonist; OD, once daily; OW, once weekly

1. Marre M et al. *Diabet Med* 2009;26:268-78. 2. Nauck MA et al. *Diabetes Care* 2009;32:84-9; 3. Zinman B et al. *Diabetes Care* 2009;32:1224-30; 4. Buse JB et al. *Lancet* 2009;374:39-47; 5. Diamant M et al. *Lancet* 2010;26;375:2234-43; 6. Gill A et al. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:6; 7. Eperzan Summary of Product Characteristics. Last accessed May 2015; 8. Trulicity Summary of Product Characteristics. Accessed May 2015; 9. Meier JJ et al. *Diabetes care* 2015 Apr. pii: dc141984. [Epub ahead of print]

GLP-1 reseptör agonistleri

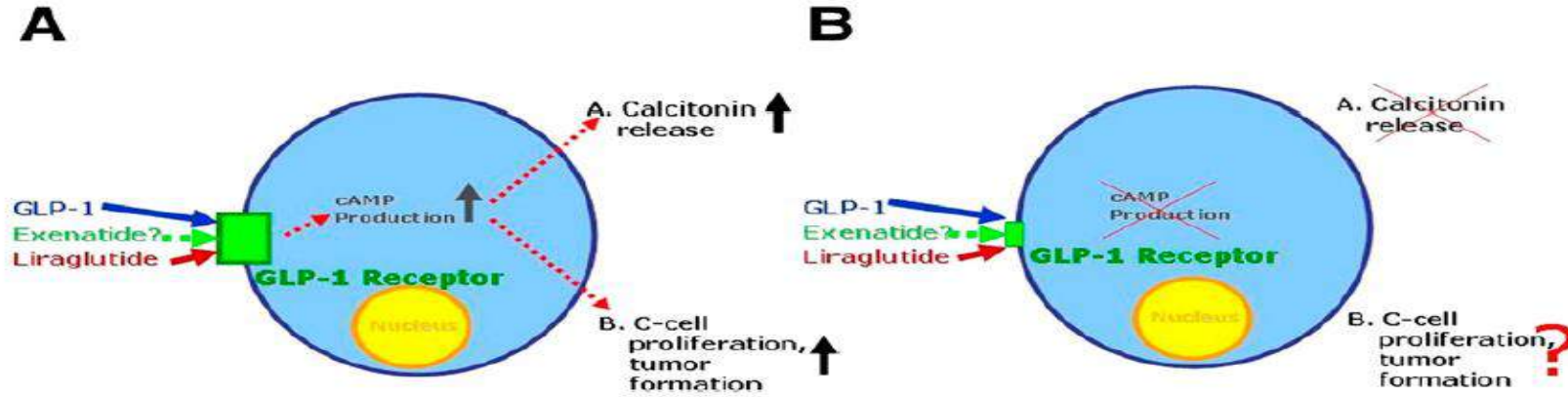
- Hipersensitivite  KONTRENDİKEDİR

GLP-1 reseptör agonistleri

• Tiroid medüller kanseri

Kemirgen çalışmalarına dayanılıyor

Liraglutide ve exenatide, supratherapötik dozlarda yaşam boyu maruziyetten sonra kemirgenlerde tiroid C hücresi tümörlerinin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

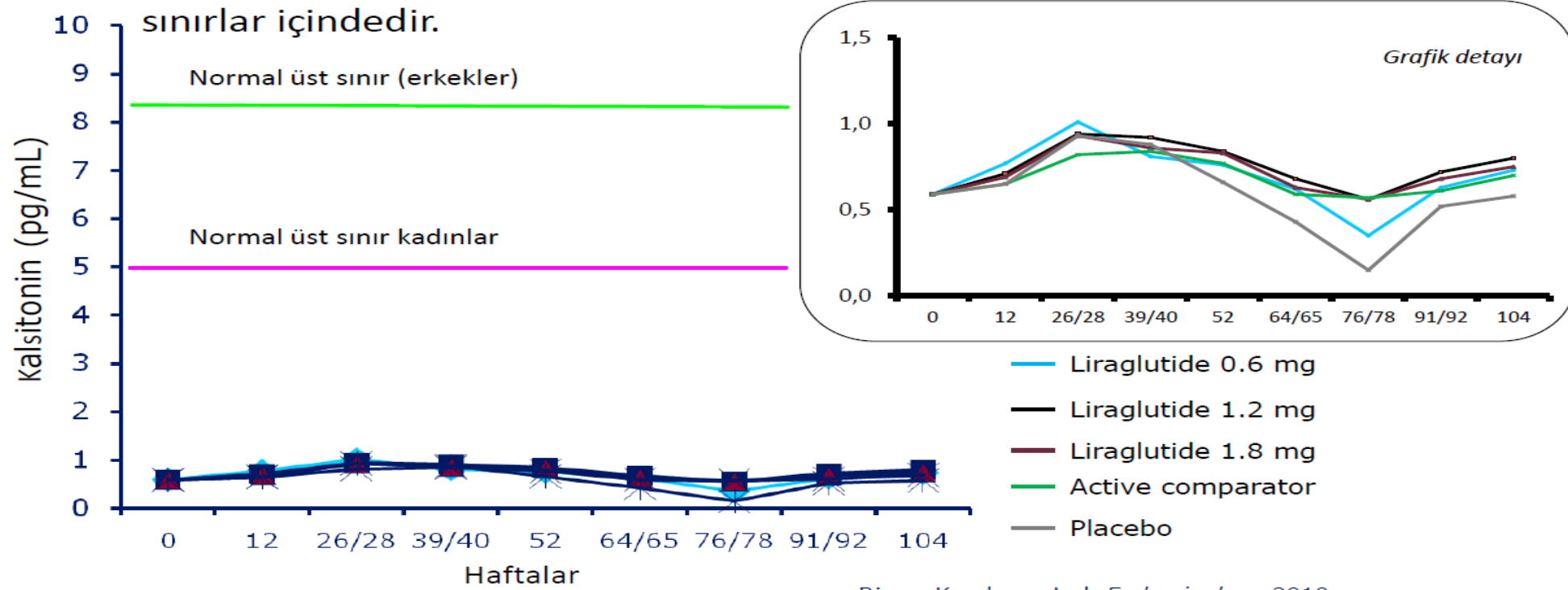


Fare ve sıçanlarda GLP-1 reseptör stimülasyonu tiroid C hücrelerde C-AMP artışına, hücre proliferasyonuna, medüller tiroid ca artışına yol açabilir

Ancak bu etki insanlarda belirsizdir çalışmalarına ihtiyaç vardır

LEAD Çalışmalarında Kalsitonin düzeyleri

- Çalışma sırasında değişkenlikler karşılaştırıldığında (plasebo eğrisine bakınız) karşılaştırılan moleküller arasındaki farklar çok azdır ve normal sınırlar içindedir.



Bjerre Knudsen et al. *Endocrinology* 2010
Parks & Rosenbraugh. *NEJM* 2010
LEAD2 and LEAD3

FDA raporu



Perspective

Weighing Risks and Benefits of Liraglutide — The FDA's Review of a New Antidiabetic Therapy

May Parks, M.D., and Curtis Rosebraugh, M.D., M.P.H.

Type 2 diabetes mellitus affects approximately 24 million people in the United States, is the leading cause of kidney failure and blindness, and is associated with a doubling to quadrupling of the

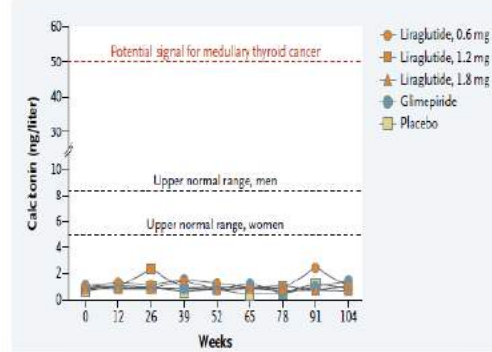
risk of death from cardiovascular causes. Furthermore, the prevalence of type 2 diabetes is expected to increase because of the obesity epidemic. Although many antidiabetic therapies have been approved by the Food and Drug Administration (FDA), new therapies are needed to achieve glycemic goals, because beta-cell function declines over time in patients with diabetes.

On January 25, 2010, the FDA approved liraglutide, a glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) receptor agonist that can be taken orally to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes. We granted the approval on the basis of careful consideration of the drug's benefits, weighed

against several complex safety-related concerns.

In clinical trials, when used in addition to other antidiabetic therapies, liraglutide resulted in reductions in the mean glycated hemoglobin concentration of 0.5 to 1.4 percentage points as compared with placebo. When compared as monotherapy with a sulfonylurea, liraglutide was associated with a lower risk of hypoglycemia. Other potential benefits include greater weight loss than that achieved with some active comparators and the absence of a need to adjust the dose for patients with renal impairment.

On the other hand, there are potentially serious safety concerns. First, data from studies in



"FDA rodentlerde karsinoma insidansının insanlar için düşük risk olarak değerlendirildiğini bildirmekte. Rodentlerde bildirilmiş olan risk insanlarda beklenen ilaca maruziyetden çok daha yüksek oranda maruziyetle ortaya çıkmaktadır"

Medüller tiroid kanseri için kalsitonin seviyelerinin rutin olarak izlenmesini önerilmemektedir.

MEN 2A

MEN 2B

Medüller tiroid kanserinde

kontrendikedir

GLP-1A grubu ilaçların kontrendikasyonları

- **Gebelik durumu** – kullanılması gerekiyorsa kontrasepsiyon önerilmeli doğurganlık çağındaki kadınlara
- **Warfarin** kullanan hastalarda INR takibi yakından yapılmalı
 - ↳ gastrik boşalmanın azalması sonucu absorpsiyonu değişir



TEŞEKKÜRLER