

VI JORNADES GEDAPS de la CAMFiC



Participa amb l'etiqueta:
#JornadaGedaps
@camfic

Actualització en diabetis 2014

Taula Rodona

Actualització en el tractament farmacològic de la DM2

Triple teràpia

Manel Mata

CAP La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona) . Institut català de la Salut
GedapS de la CAMFiC. RedGDPS

VI JORNADES GEDAPS de la CAMFiC



Participa amb l'etiqueta:
#JornadaGedaps
@camfic

Actualització en diabetis 2014

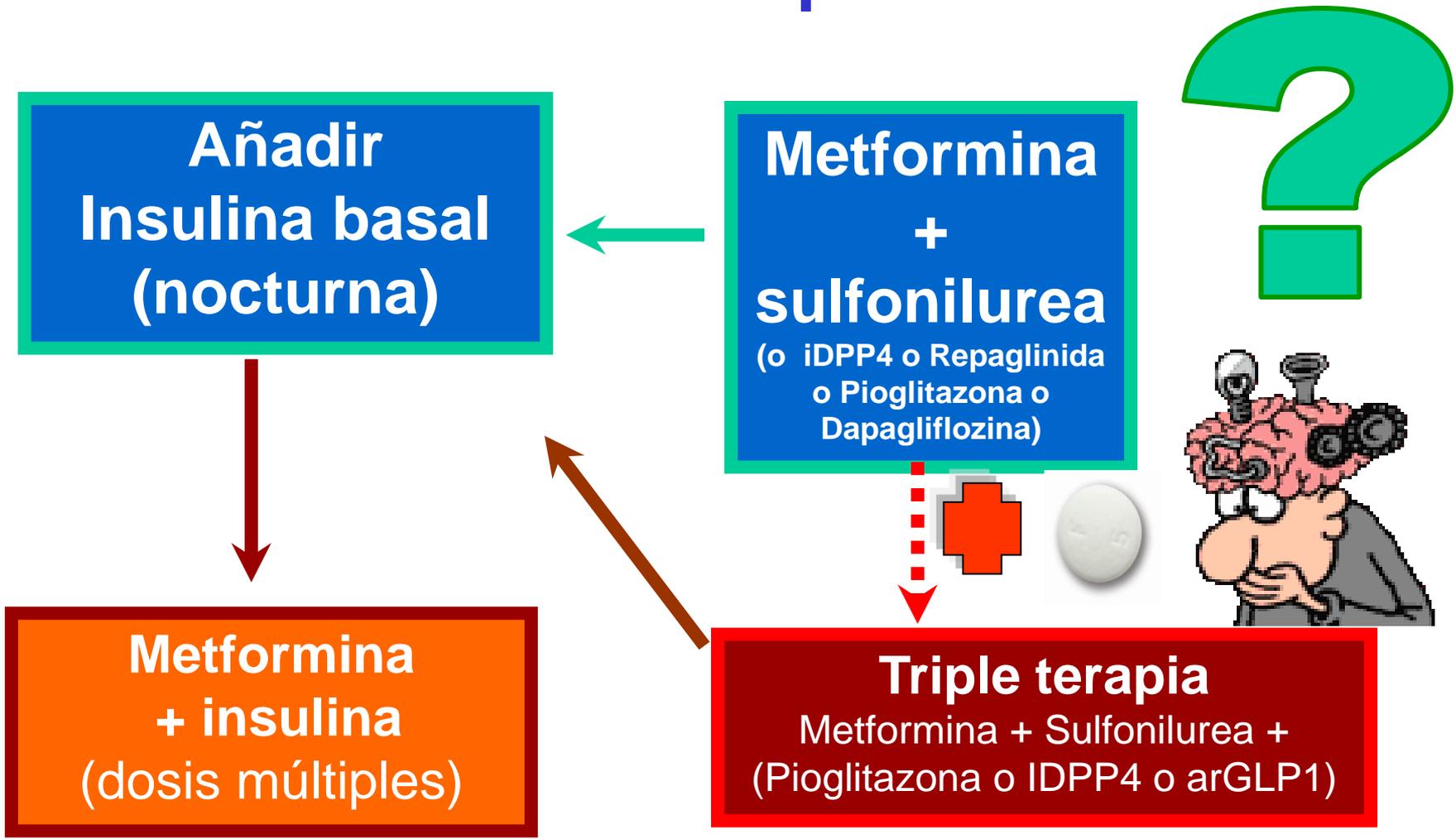
Declaración de conflictos de intereses:

Honorarios de ASTRA-ZENECA, BAYER, BOEHRINGER INGELHEIM, BMS, ESTEVE, GSK, LILLY, MENARINI, MERCK, MSD, NOVARTIS, NOVONORDISK, SANOFI y SERVIER por la participación en "Advisory Boards" y conferencias sobre el tratamiento de la diabetes.

Manel Mata

CAP La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona) . Institut català de la Salut GedapS de la CAMFiC. RedGDPS

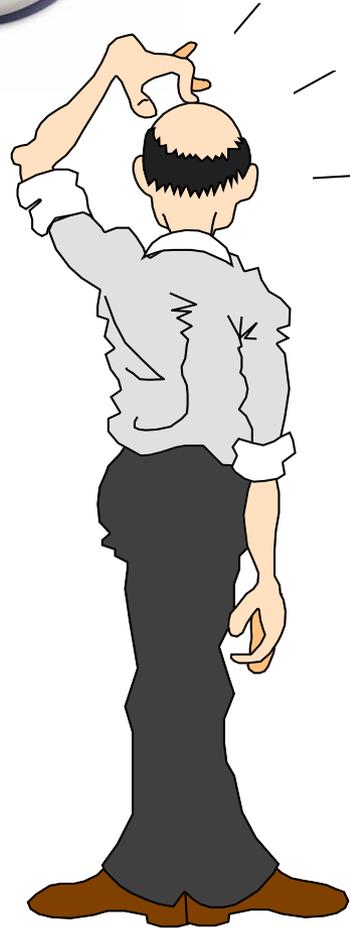
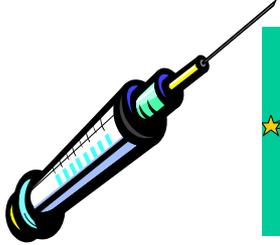
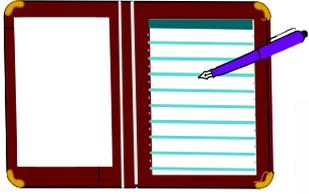
Tratamiento de la DM2 cuando fracasa la biterapia





· TRACTAMENT COMBINAT

- ✓ En pacients diabètics amb mal control glucèmic amb metformina en monoteràpia es recomana afegir una sulfonilurea. Es tracta de la combinació amb major experiència d'ús i més cost-efectiva.
- ✓ Si el pacient presenta insuficiència renal greu ($FGe < 30 \text{ mL/min}$) valorar l'ús de repaglinida, pioglitazona, IDPP4 o insulina.
- ✓ Per a pacients en tractament amb sulfonilurees en monoteràpia, amb contraindicacions a metformina, i mal control glucèmic cal considerar afegir pioglitazona o un IDPP4 en funció de la comorbiditat del pacient.
- ✓ En pacients que no assoleixen un bon control glucèmic tot i la doble teràpia, iniciar **insulinització basal nocturna fins a assolir els valors objectiu. En pacients amb hiperglucèmia greu ($>300 \text{ mg/dL}$) iniciar insulina > 1 dosi/dia.**
- ✓ Iniciar **triple teràpia** amb antidiabètics no insulínics (ADNI) en pacients que no puguin o no acceptin rebre insulinització.
- ✓ En cas de triple teràpia valorar pioglitazona o un IDPP4 i reservar els anàlegs del GLP-1 per a pacients amb un índex de massa corporal >35 .
- ✓ **Reavaluar l'eficàcia del tractament escollit als 6 mesos i suspendre si no s'assoleix el benefici esperat (reducció de l'HbA1c del 0,5% per a fàrmacs orals i de l'1% per a anàlegs del GLP-1).**



Insulina basal

Vencer resistencia

Hipos graves

Autoanálisis

Inyección

Ajustes de dosis

Aumento de peso

↑ Visitas y educación

↑ Recursos (tiempo y coste)

Triple terapia

3 mejor que 2

Efectos adversos

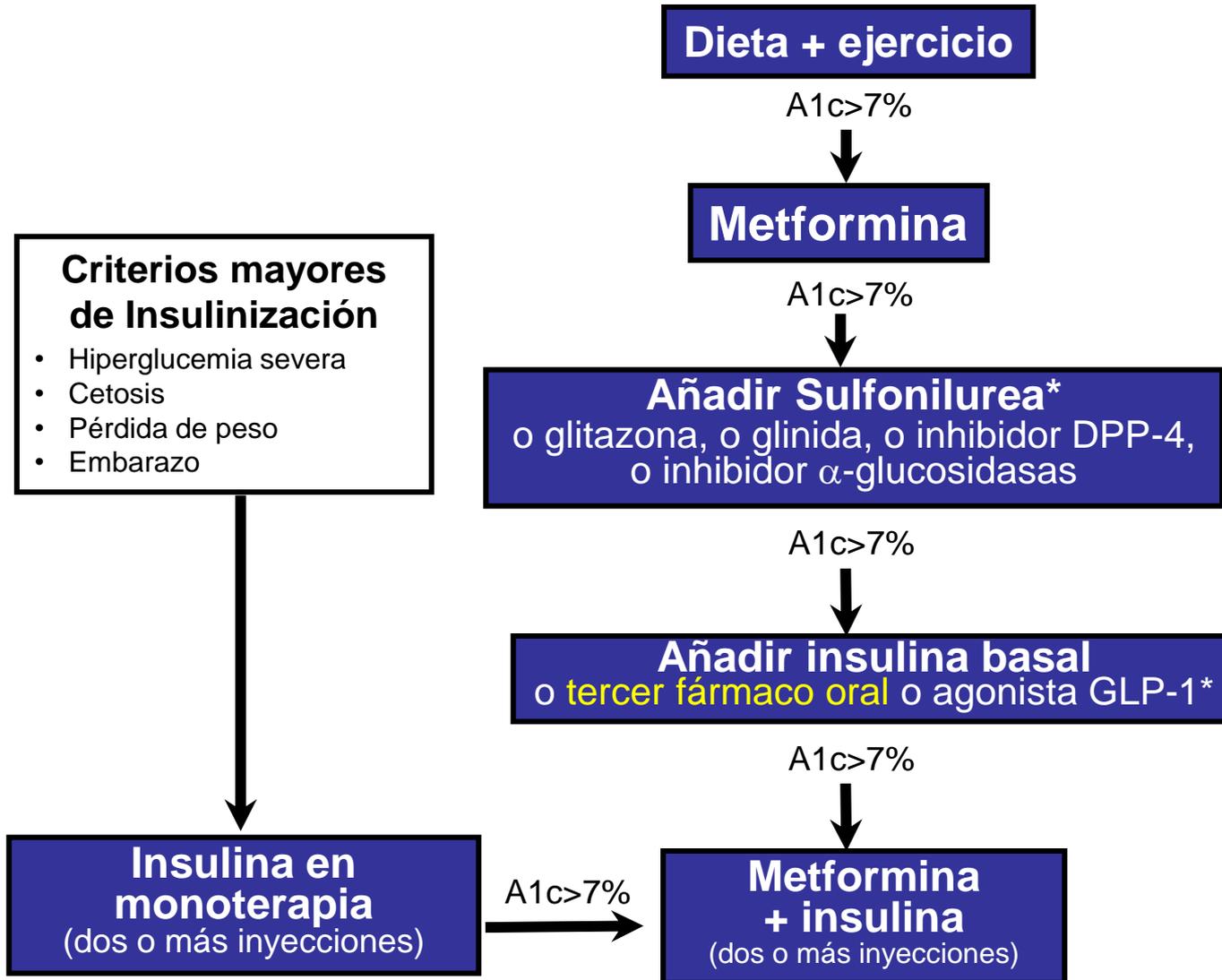
Coste



Terapia combinada:
qué fármacos "combinan" mejor?

Algoritmo de tratamiento de la DM2. GEDAPS 2009.

Disponible en <http://www.redgedaps.org>



El objetivo de A1c <7% (o <53 mmol/mol) se debe individualizar según las características del paciente.

* El segundo o tercer fármaco oral se elegirá en función de las características del paciente y las ventajas e inconvenientes de cada fármaco. En algunos casos se puede optar por añadir insulina basal en el segundo escalón. Ocasionalmente, como alternativa a la insulinización, puede utilizarse un agonista de GLP1 en asociación con metformina y/o sulfonilurea si IMC > 30 kg/m² (35 según la guía NICE 2008)



From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Ralph A. DeFronzo

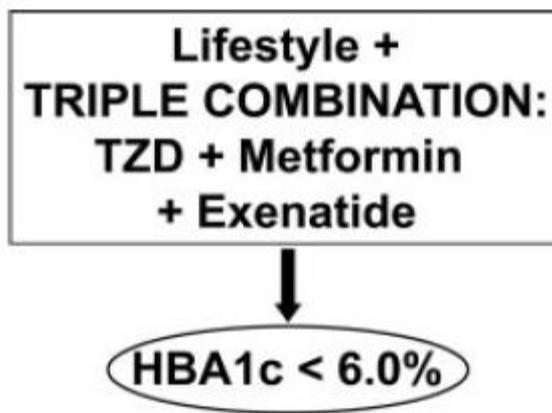


FIG. 21. Pathophysiological-based algorithm: treatment of type 2 diabetes based upon pathophysiology. See text for a detailed discussion.

DIABETES, VOL. 58, APRIL 2009

Triple terapia 3 mejor que 2?





33 ECA (31 insulina) N=8148

Figura 1: Diferencias significativas de HbA_{1c} entre el tratamiento con un tercer fármaco y placebo, ambos en combinación con metformina (Met) y sulfonilurea (SU). Resultados de los análisis primarios de comparaciones de tratamientos combinados.

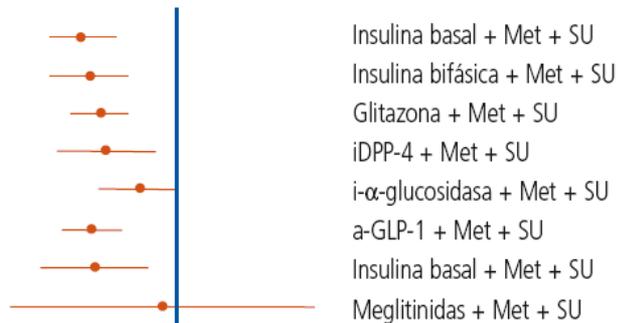
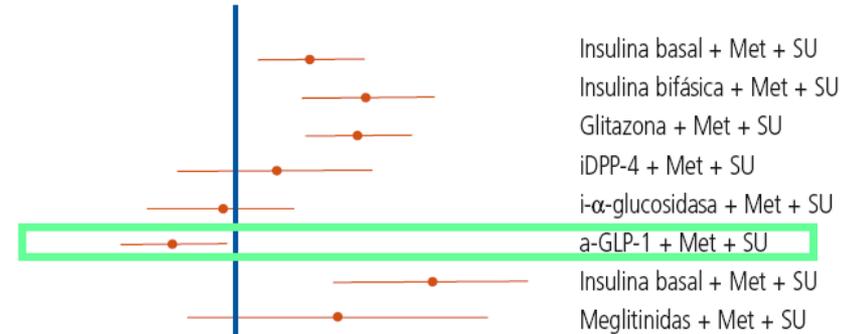


Figura 2: Diferencias en el cambio de peso corporal entre el tratamiento con un tercer fármaco y placebo, ambos en combinación con metformina (Met) y sulfonilurea (SU). Resultados de los análisis primarios de comparaciones de tratamientos combinados.



Conclusiones:

- No existe suficiente evidencia para evaluar la eficacia comparada en relación a las complicaciones crónicas de la diabetes.
- Las estrategias que contienen insulina están siempre asociadas con un riesgo aumentado de hipoglucemias respecto a otros tratamientos.
- Dada la similar eficacia en términos de control glucémico, la toma de decisiones se debería basar en análisis de coste-efectividad.

Efectividad comparada triple terapia

Metanálisis fármacos añadidos a Met+SU

18 ECA vs placebo

REVIEW |

Annals of Internal Medicine

Implication

Available evidence suggests no clear differences in benefit between drugs when adding a third agent to metformin and a sulfonylurea. The choice should be based on patient preferences and characteristics.

Effect of Antihyperglycemic Agents Added to Metformin and a Sulfonylurea on Glycemic Control and Weight Gain in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis

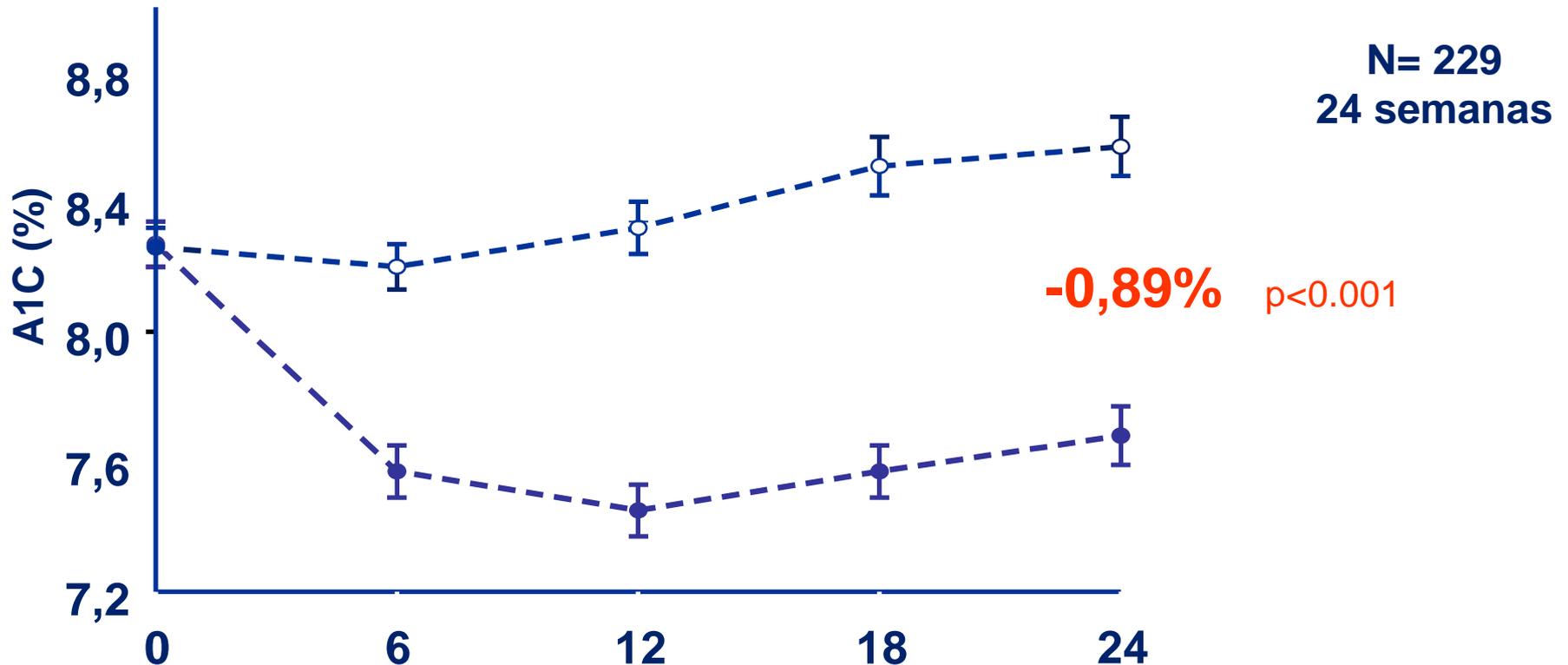
Jorge L. Gross, MD, PhD; Caroline K. Kramer, MD, PhD; Cristiane B. Leitão, MD, PhD; Neil Hawkins; Luciana V. Viana, MD, PhD; Beatriz D. Schaan, MD, PhD; Lana C. Pinto, MD; Ticiana C. Rodrigues, MD, PhD; and Mirela J. Azevedo, MD, PhD, for the Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA)*

—The Editors

Table 2. Direct Meta-analysis Comparing Noninsulin Antihyperglycemic Agents or Insulins With Placebo and Noninsulin Antihyperglycemic Agents With Insulins: Effects on Change in HbA_{1c} Level and Weight and Severe Hypoglycemic Episodes

| Reports, n | Intervention | Weighted Mean Difference (95% CI) in HbA _{1c} Level, % | Weighted Mean Difference (95% CI) in Weight, kg | Severe Hypoglycemic Episodes (Events/Total), n/n | |
|--|--------------------|---|---|--|--------------------|
| | | | | Intervention | Placebo or Insulin |
| Noninsulin antihyperglycemic agents or insulins vs. placebo | | | | | |
| 9* | All agents | -0.96 (-1.11 to -0.81) | 0.37 (-1.46 to 2.20) | 8/1233 | 0/1016 |
| 2 | Insulin | -0.71 (-0.95 to -0.47) | 2.31 (0.13 to 4.48) | 2/335 | 0/222 |
| 3† | Thiazolidinediones | -1.15 (-1.35 to -0.95) | 2.40 (-1.65 to 6.45) | 0/278 | 0/277 |
| 1 | Acarbose | -0.60 (-1.16 to -0.04) | -0.96 (-1.80 to -0.12) | 1/41 | 0/40 |
| 2 | GLP-1 agonists | -1.04 (-1.24 to -0.85) | -1.40 (-2.90 to 0.08) | 5/466 | 0/361 |
| 1 | DPP-4 inhibitors | -0.89 (-1.11 to -0.67) | NA | 0/113 | 0/116 |
| Noninsulin antihyperglycemic agents vs. insulins | | | | | |
| 10‡ | All agents | 0.29 (0.06 to 0.51) | -1.90 (-3.73 to -0.06) | 6/553 | 15/566 |
| 6§ | Thiazolidinediones | 0.22 (0.07 to 0.37) | 1.67 (0.98 to 2.36) | 3/415 | 9/421 |
| 1 | Acarbose | 0.20 (-0.60 to 1.00) | NA | NA | NA |
| 3 | GLP-1 agonists | 0.10 (-0.28 to 0.42) | -4.99 (-5.80 to -4.18) | 3/138 | 6/145 |

Triple terapia con sitagliptina o placebo en pacientes tratados con glimepirida + metformina



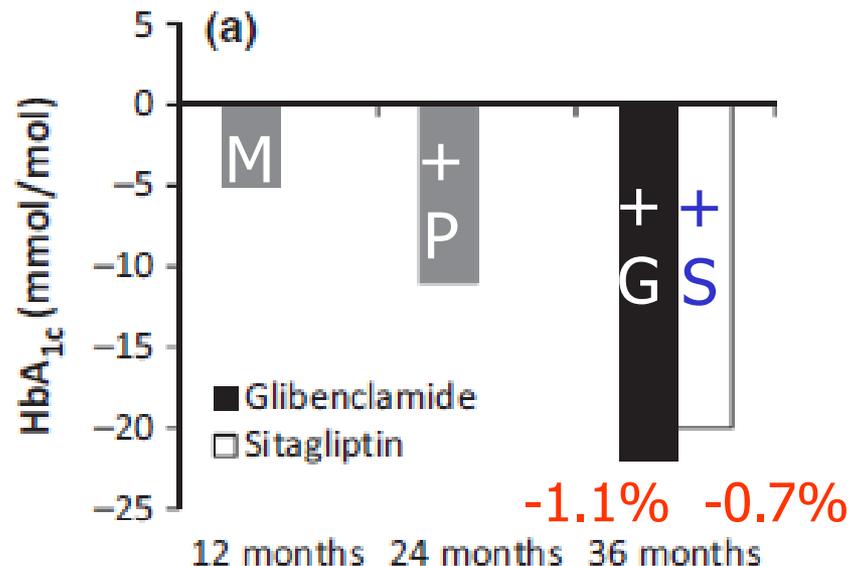
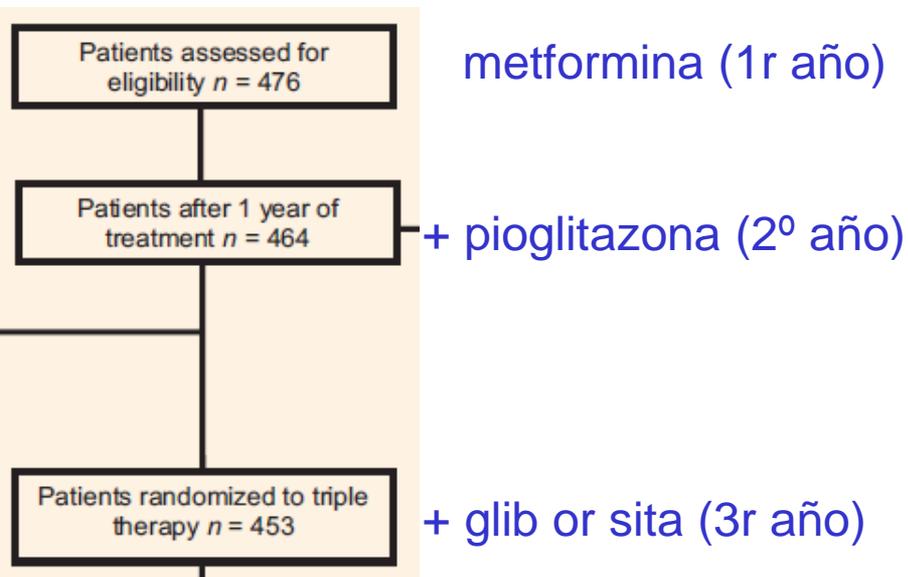
■ Sitagliptina añadida a glimepirida + metformina
 ■ Placebo añadido a glimepirida + metformina

| | Sitagliptina | Placebo |
|---------------|--------------|---------|
| Hipoglucemias | 12% | 2% |
| Hipos graves | 0 | 0 |
| Peso (kg) | +0,8 | -0,4 |

SU vs iDPP4
N=453
52 semanas

Research: Treatment

A comparison between sitagliptin or glibenclamide in addition to metformin + pioglitazone on glycaemic control and β -cell function: the triple oral therapy



Cambio peso desde la aleatorización

| | |
|---------------|--------------|
| Glibenclamida | Sitagliptina |
| +4.5 | -2.5 |

Hipos?
No se mencionan



Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes

A Systematic Review and Meta-analysis

| Beneficios | Reducción | IC95% |
|-----------------------------------|-----------|----------------|
| HbA1c (%) | 0.66 | -0.73 to -0.58 |
| Peso (kg) | -1.8 kg | -3.5 to -0.11 |
| Presión Arterial Sistólica (mmHg) | -4.45 | -5.73 to -3.18 |

Dapagliflozina autorizada solo en asociación con metformina (visado), aunque en ficha técnica está indicada en combinación con otros ADOs o insulina

| Efectos | |
|---------------------------------|--------------------------------|
| Infecciones | |
| Infecciones Genitales | 5.6 (3.44 to 7.45) |
| Hipoglucemia | 1.01 (0.77 to 1.32) |
| Eventos Cardiovasculares/Muerte | 0.73 (0.46 to 1.16) |
| Cancer | Desequilibrio en Vejiga (Dapa) |

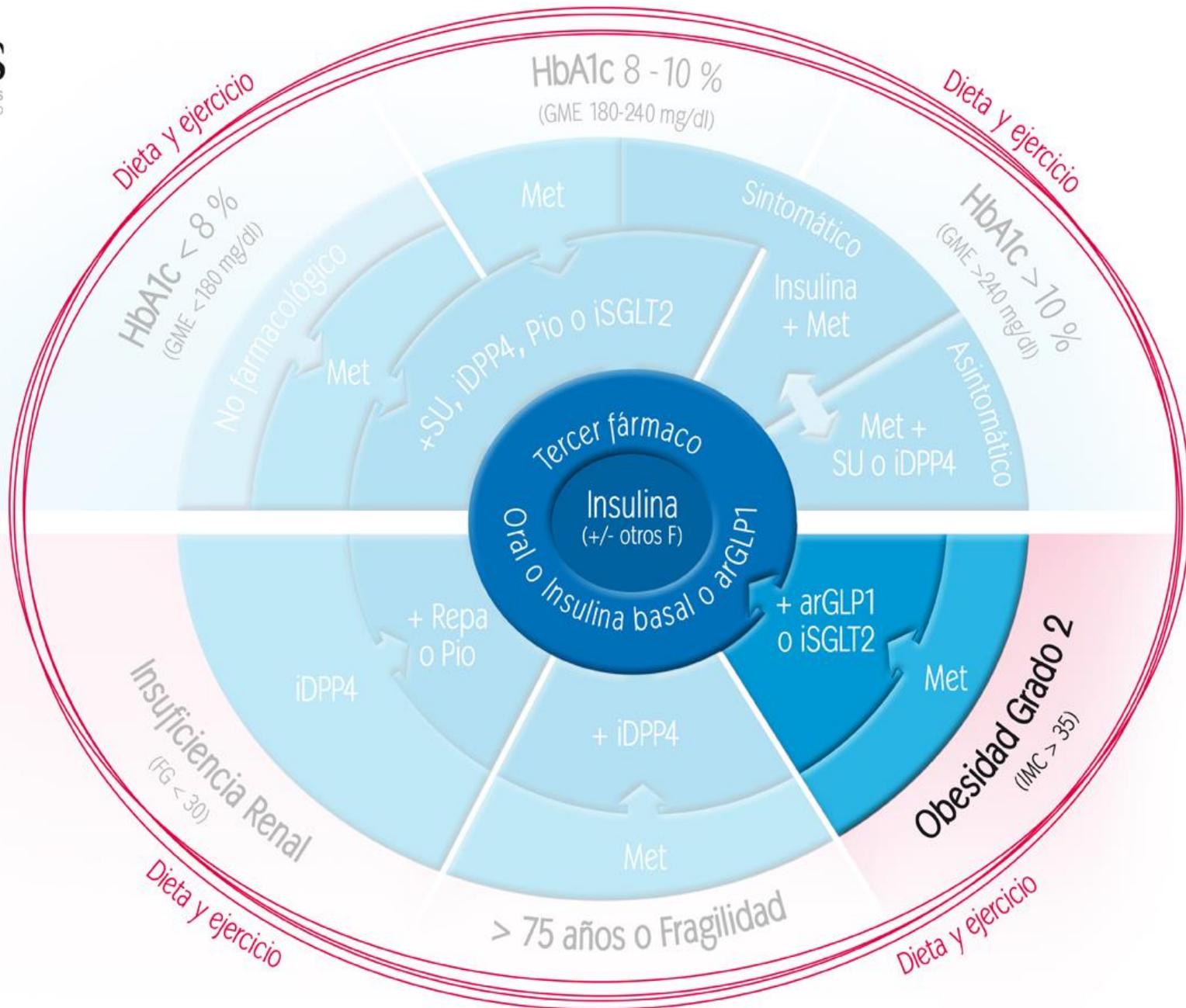


redGDPS

Red de Grupos de Estudio de la Diabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD

GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO

CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE

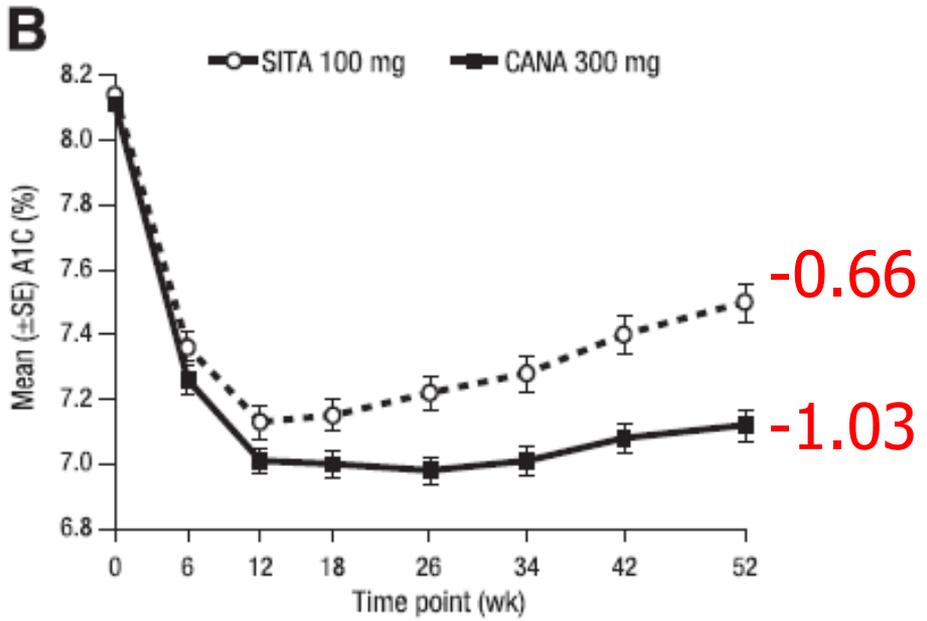


Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who Do Not Have Adequate Glycemic Control With Metformin Plus Sulfonylurea

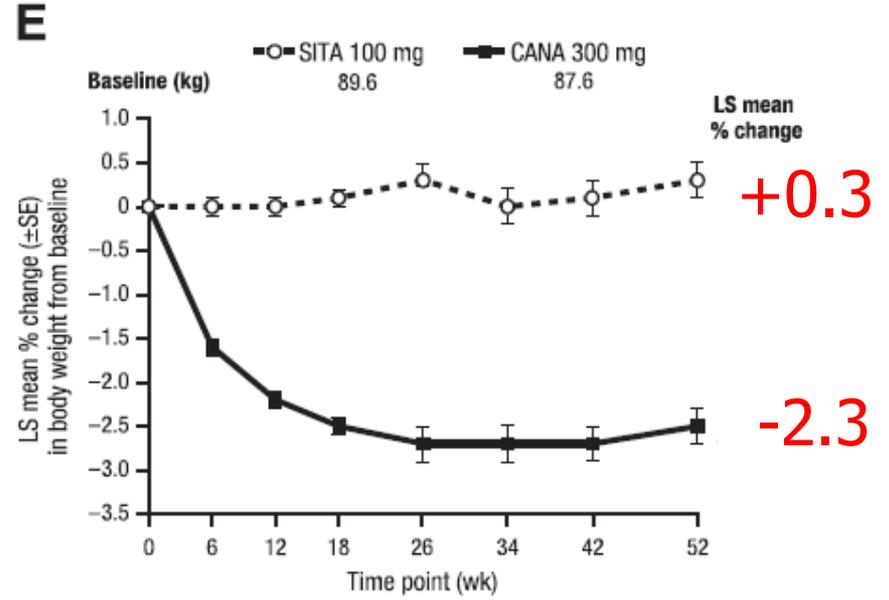
Triple terapia
iSGLT2 vs iDPP4
N=755
52 semanas

A 52-week randomized trial

HbA1c (%)



Peso (Kg)



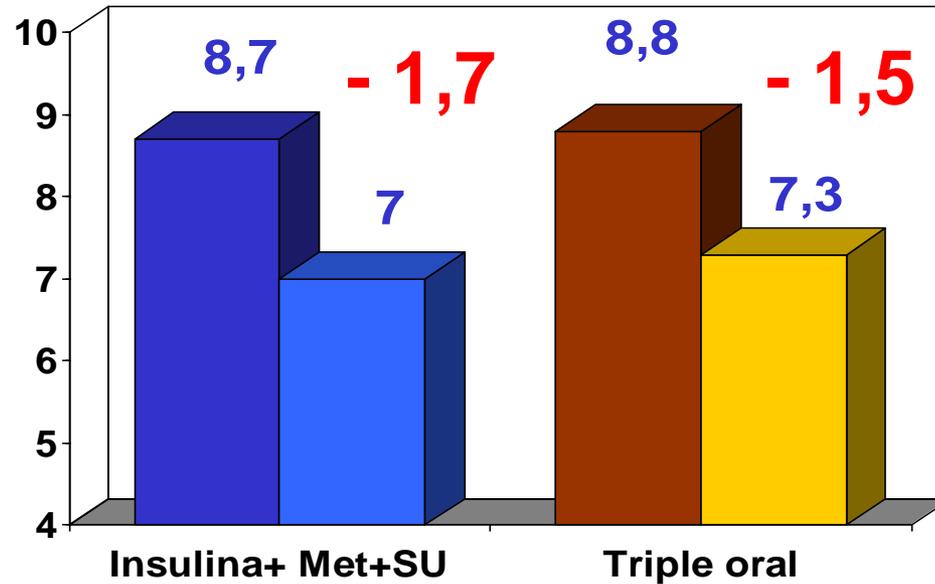


**Triple terapia:
Insulina vs otros fármacos**

Triple terapia Rosiglitazona vs Insulina Glargina

(pacientes tratados con metformina + sulfonilurea)

N= 216
 55 años
 IMC 34
 6 meses

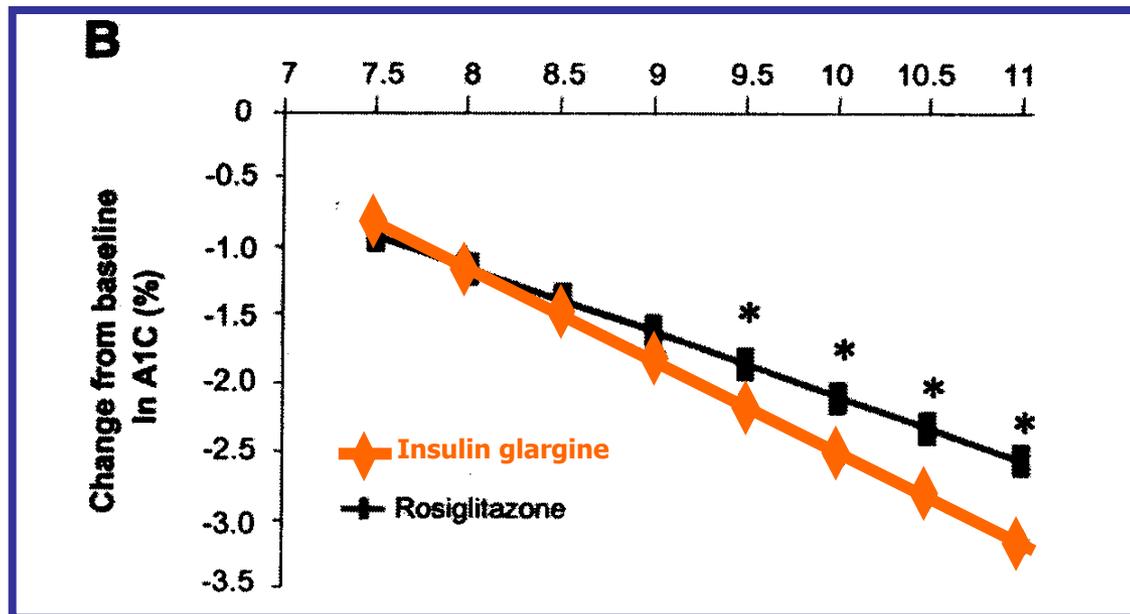


| | | |
|-----------------------|-----------|-------------------|
| Dosis de insulina | 38 UI/día | |
| Peso: | + 1,6 kg | + 3,0 kg (p=0,02) |
| Edemas | 0% | 12,5% (p<0,01) |
| Hipos (tasa pac-año): | 7,7 | 3,4 (p<0,01) |
| Hipos graves (n) | 3 | 6 |

Triple terapia Rosiglitazona vs Insulina Glargina (pacientes tratados con metformina + sulfonilurea)

Mayor reducción de HbA1c con insulina nocturna cuando la HbA1c inicial es superior a 9,5

N= 216
55 años
IMC 34
6 meses



“Low dose” Polypill vs insulina mixta + Met

Triple oral fixed-dose diabetes polypill versus insulin plus metformin efficacy demonstration study in the treatment of advanced type 2 diabetes (TRIED study-II)

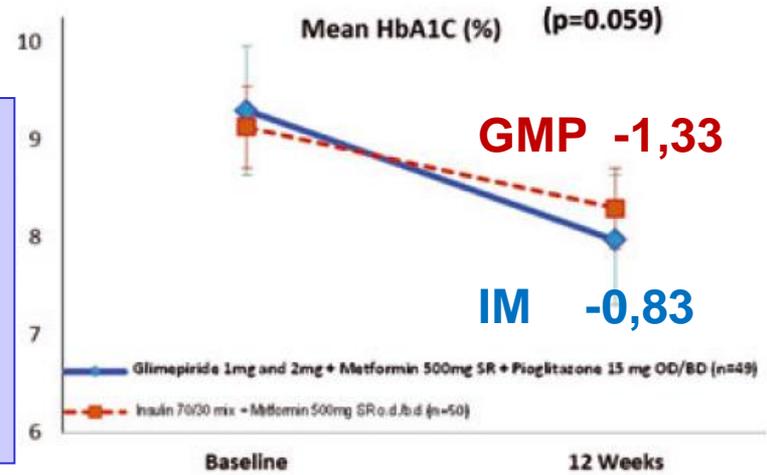
D. S. H. Bell¹, M. Dharmalingam², S. Kumar³ & R. B. Sawakhande⁴

101 DM2 tratados con Glim+Met y HbA1c>8%

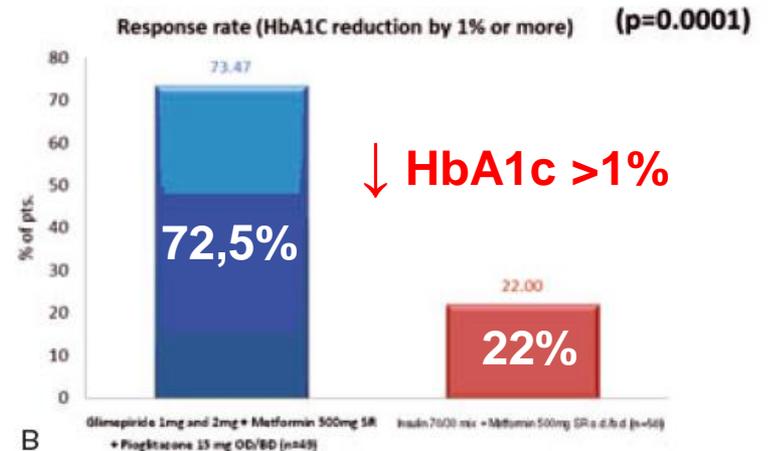
GMP: Glim 1-2* + Met XR 500+ Pio 15mg 1v/día
IM: Insulina mixta 30% + Met XR 500 2v/día

Duración: 12 semanas (India)

↓ HbA1c



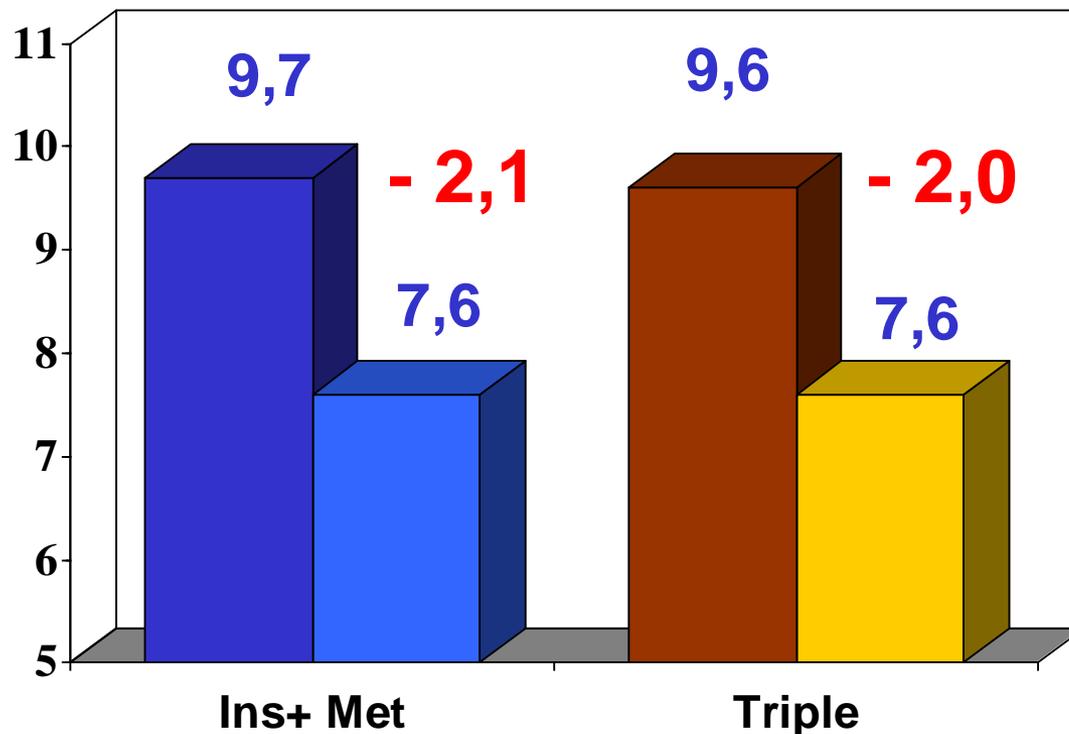
| | GMP | IM |
|----------------|-------|-------|
| Dosis insulina | -- | 25 |
| Peso | +2,69 | +0,92 |
| Hipos graves | 0 | 0 |
| Edemas | 1 | 0 |



*Glimepirida 2 mg 86%

Triple terapia oral (metformina + secretagogo + glitazona) vs insulina mixta dos veces al día + metformina

N= 188
IMC 33
6 meses
Edad 54 años



| | | |
|-----------------------|-----------|---------------|
| Dosis de insulina | 63 UI/día | --- |
| Peso (kg): | + 2,9 | + 3,5 |
| Hipoglucemias: | 67% | 48% (p=0,011) |
| Hipoglucemias graves: | 1 | 0 |
| Abandonos | 13 | 10 |

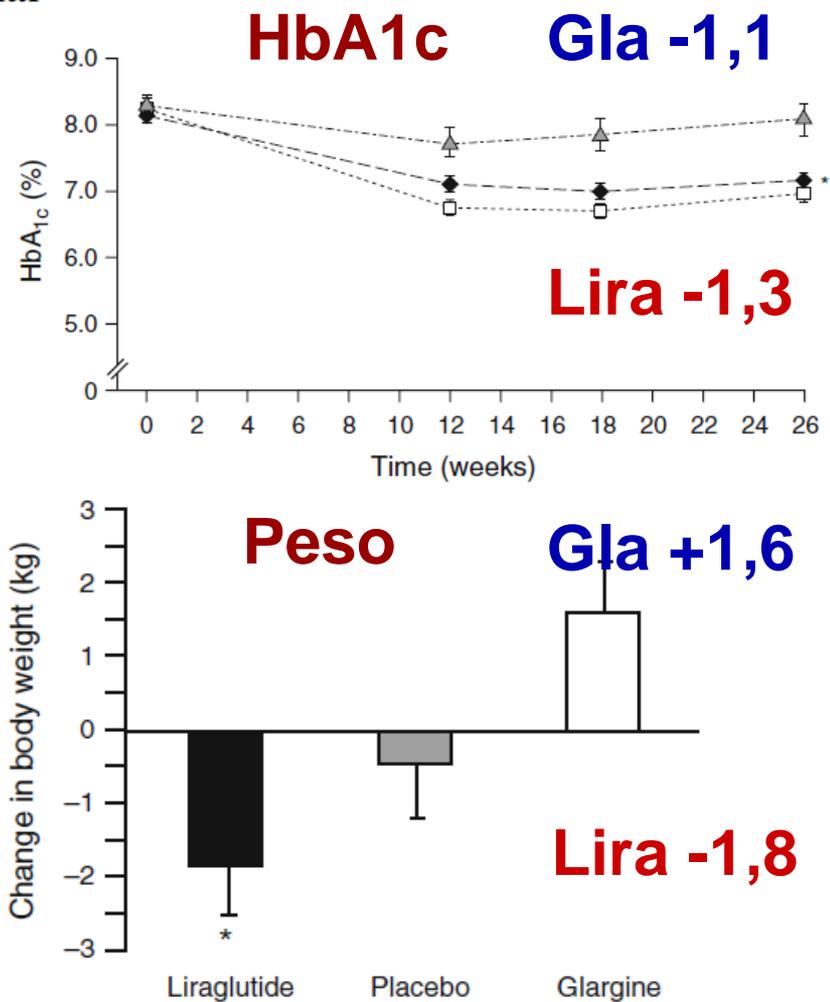
arGLP1 vs insulina



Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial

N=581, 26 semanas

| | Lira | Glargina |
|---------------------|--------------|--------------|
| Dosis | 1.8mg | 24u |
| Hipos | 27.4% | 28.9% |
| Hipos graves | 5 | 0 |
| Diarrea | 10.0% | 1.3% |
| Náusea | 13.9% | 1.3% |



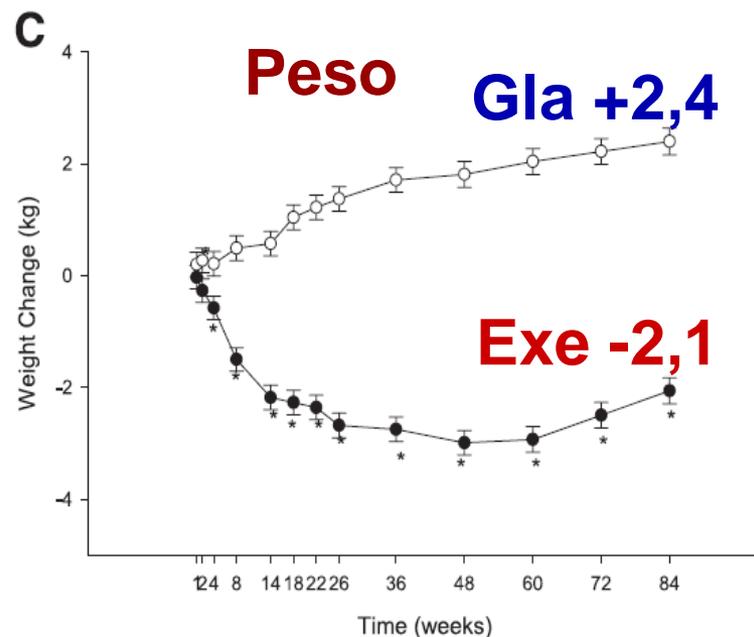
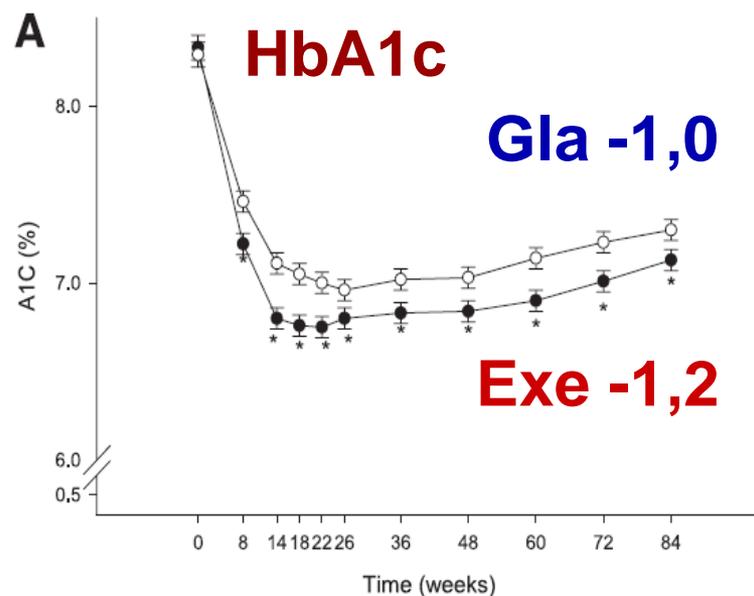
Safety and Efficacy of Once-Weekly Exenatide Compared With Insulin Glargine Titrated to Target in Patients With Type 2 Diabetes Over 84 Weeks

N=415, 84 semanas

| | ExeSem | Glargina |
|---------------------|-------------|-------------|
| Dosis | 2 mg | 35 u |
| Hipos* | 12% | 40% |
| Hipos** | 36% | 56% |
| Hipos graves | 0 | 0 |
| Diarrea | 12% | 6% |
| Náuseas | 15% | 1% |

* Sintomáticas en pacientes con Met
 ** Sintomáticas en Pacientes con SU+Met

Once-weekly exenatide versus insulin glargine



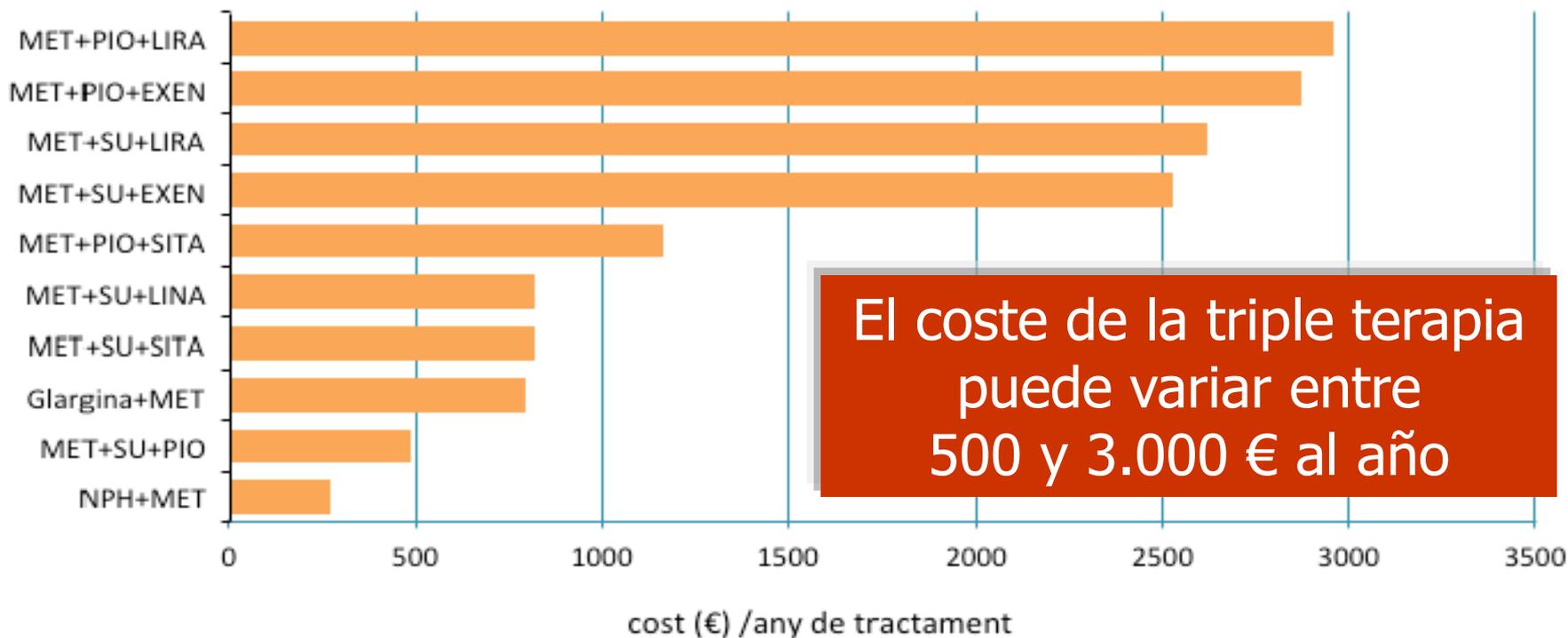
y el coste?



Coste anual de diferentes pautas de triple terapia



Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2



Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus



The Committee concluded that:

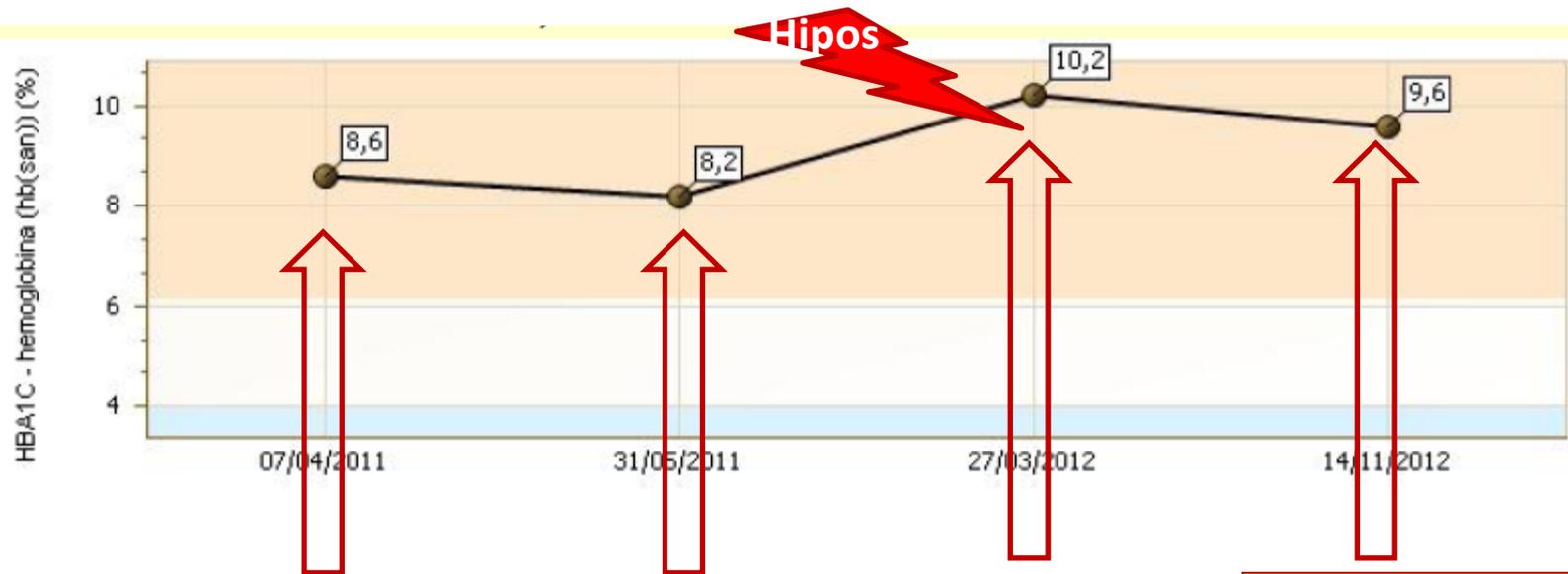
- In triple therapy, liraglutide showed some advantages over insulin, in particular its effect on weight, and noted the flexibility of taking liraglutide independently of meals which may have a positive effect on quality of life.
- Liraglutide 1.2 mg daily in triple therapy regimens (in combination with metformin and a sulphonylurea, or metformin and a thiazolidinedione) is recommended as an option for the treatment of people with type 2 diabetes ($HbA_{1c} \geq 7.5\%$ and $BMI \geq 35$ or < 35 if insulin occupational implications)
- Liraglutide 1.2 mg could not be recommended over the other options available for dual therapy regimens. Only if intolerance or contraindication to other OAs.
- Treatment should only be continued if there is a beneficial response: reduction of $HbA_{1c} \geq 1\%$ and weight loss $\geq 3\%$ at 6 months.
- **Liraglutide 1.8 mg daily is not recommended.**

Caso clínico



Caso clínico

Varón de 43 años, con obesidad de predominio abdominal (IMC 39), HTA DM2 de 1,5 años de evolución, tratado con Metformina+Pioglitazona



Metformina
1700 mg/día

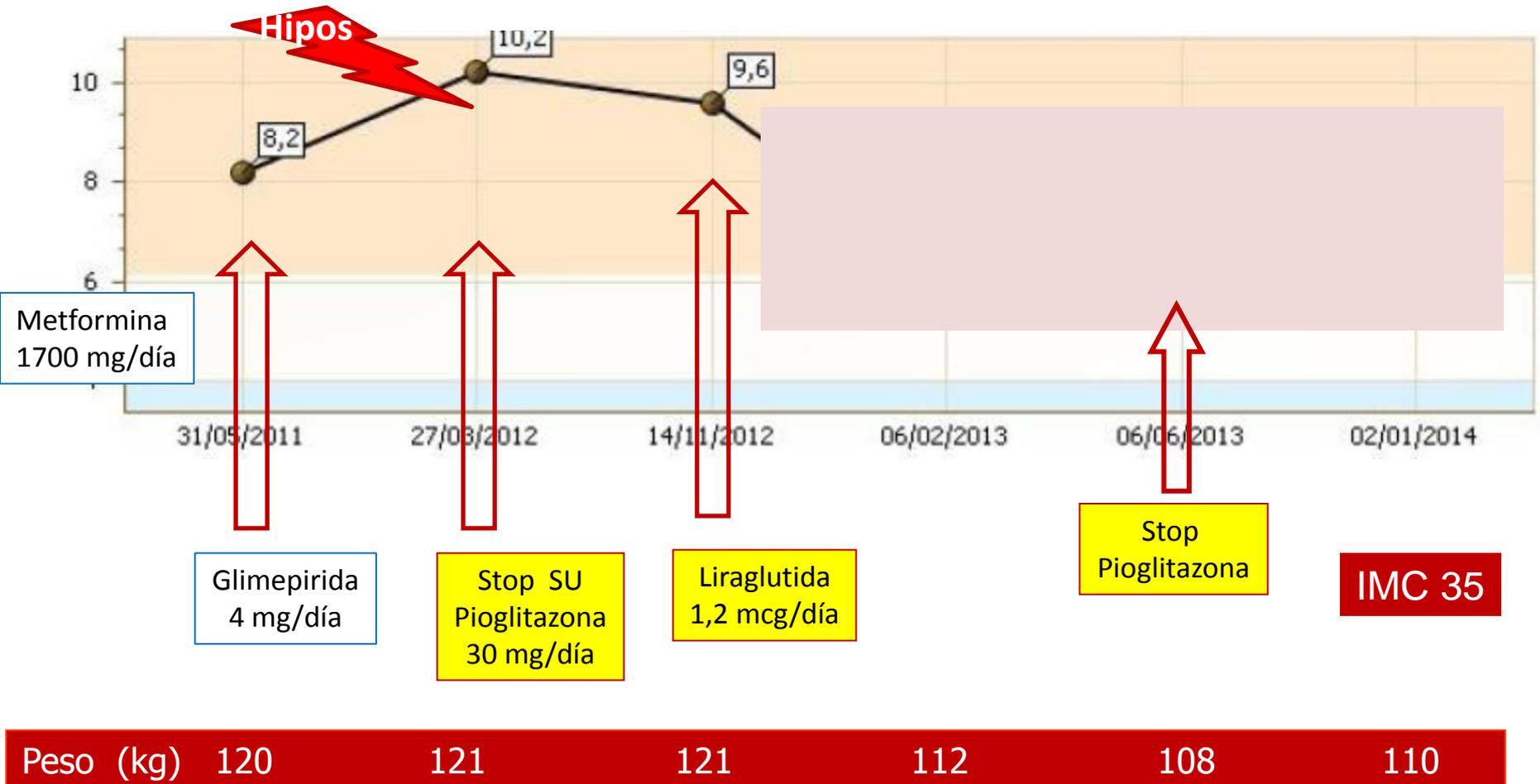
Glimepirida
4 mg/día

Cambio de SU
Por Pioglitazona
30 mg/día

- 3er fármaco oral ?
 - iSGLT2?
 - iDPP4?
- Análogo GLP1?
- Insulina nocturna?

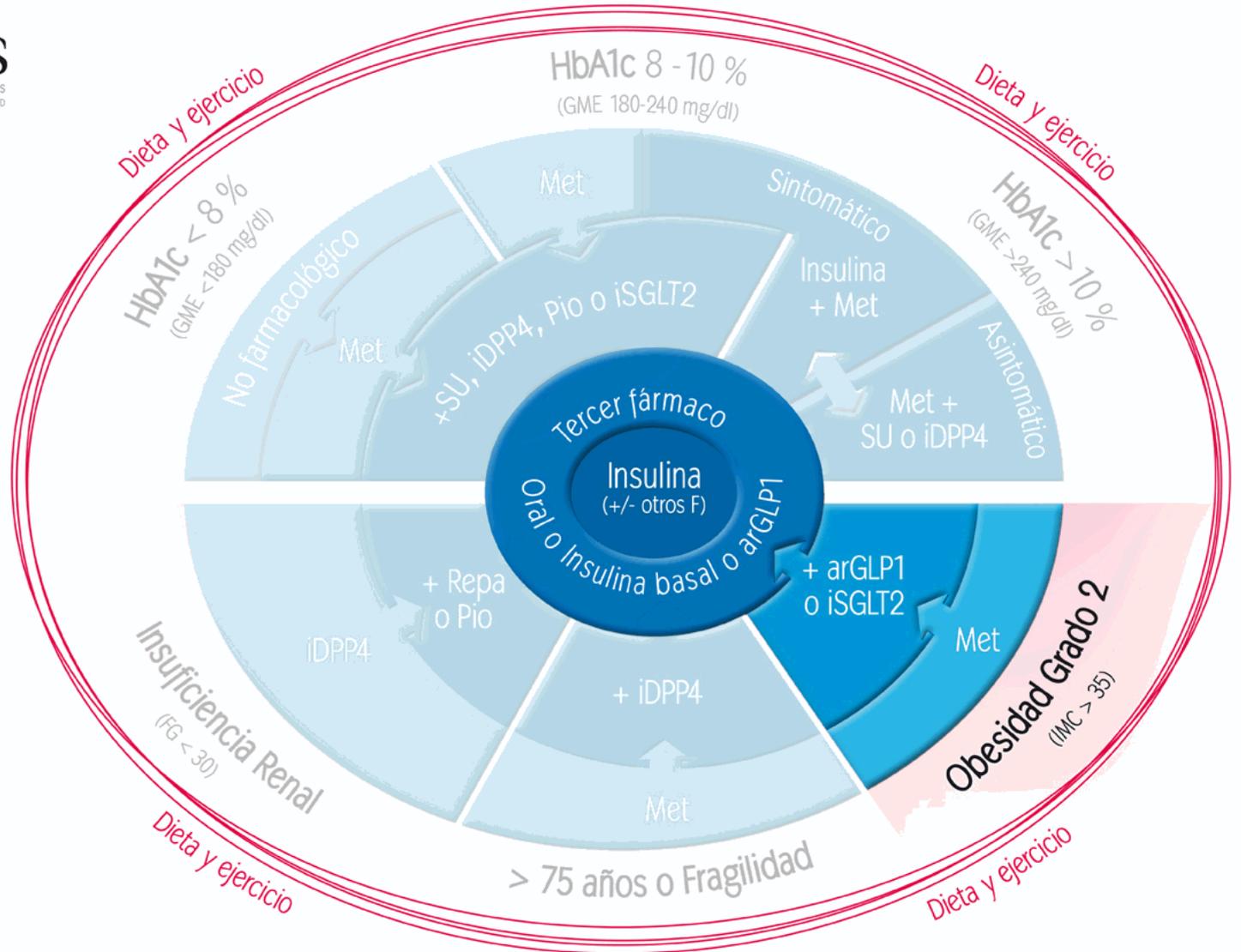
Caso clínico

Varón de 43 años, con obesidad de predominio abdominal (IMC 39), HTA DM2 de 1,5 años de evolución, tratado con Metformina+Pioglitazona



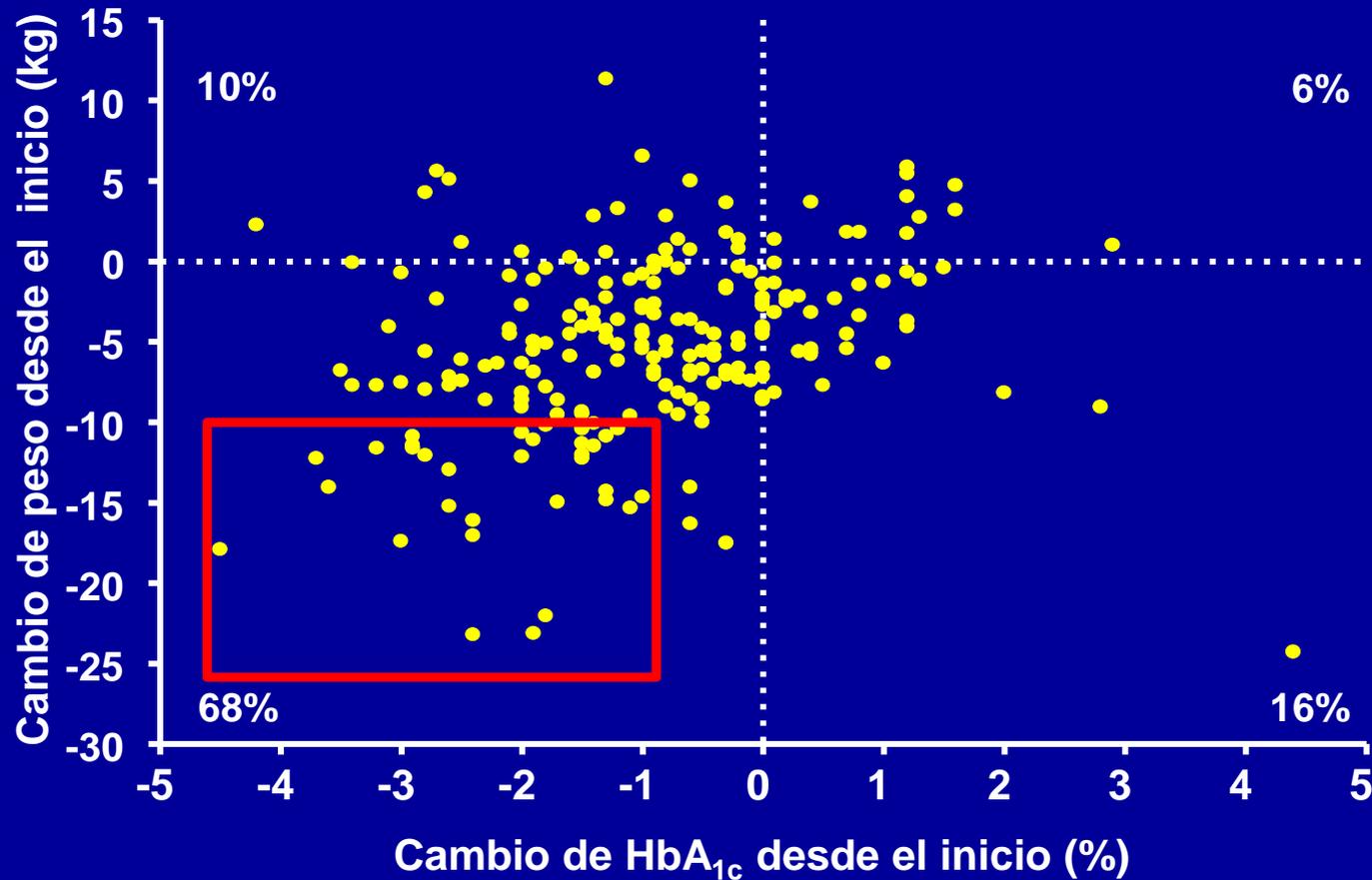
GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO

CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE



Variación en la HbA_{1c} y en el peso a lo largo de 3 años de tratamiento con Exenatida diario

68% de pacientes que completaron los 3 años redujeron peso y HbA_{1c}



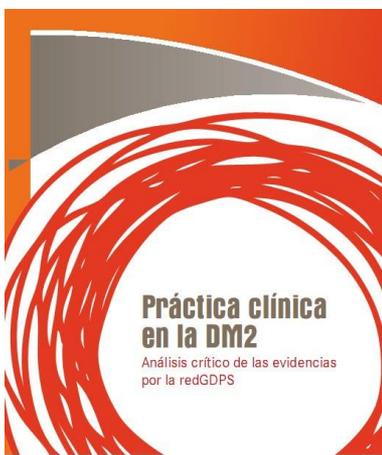


15. Que no s'ha de fer...

- Iniciar tractament amb sulfonilurees de llarga durada com glibenclamida en pacients d'edat avançada, ja que presenten major risc de patir hipoglucèmies. S'hauria de valorar suspendre els tractaments ja iniciats i substituir glibenclamida per una de les altres sulfonilurees recomanades.
- Mantenir el tractament amb pioglitazona més enllà de 6 mesos si no s'observa resposta adequada en els valors d'HbA1c (reducció d' almenys 0,5% en sis mesos).
- Mantenir el tractament amb inhibidors del DPP4 més enllà de 6 mesos si no s'observa resposta adequada en els valors d'HbA1c (reducció d' almenys el 0,5% en sis mesos).
- Mantenir el tractament amb anàlegs del GLP1 si el pacient no assoleix una resposta metabòlica adequada (una reducció d' almenys un 1% en els valors d'HbA1c i una pèrdua de pes d' almenys el 3% respecte al pes inicial al cap de 6 mesos).

Mensajes para llevar a casa

1. La triple terapia es una alternativa razonable a considerar antes de la insulinización, especialmente en pacientes obesos
2. No tenemos evidencias que muestren la superioridad de la eficacia de un fármaco u otro a la hora de elegir el tercer fármaco
3. Además de las razones de coste y seguridad se debería tener en cuenta las características y preferencias de los pacientes
4. La triple terapia con arGLP1 constituye una alternativa coste-efectiva frente a la insulinización en pacientes con IMC>35 (NICE)
5. Suspender el tercer fármaco si a los 6 meses del inicio del tratamiento no se consiguen los objetivos de reducción de HbA1c (0,5% para ADOS, y 1% para arGLP1) (NICE i Pautes d'harmonització 2013)

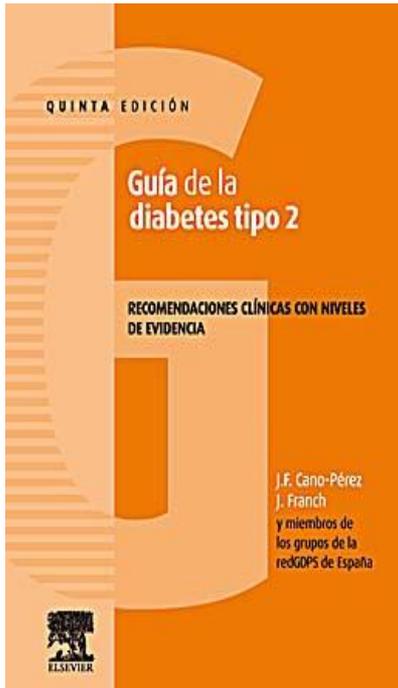
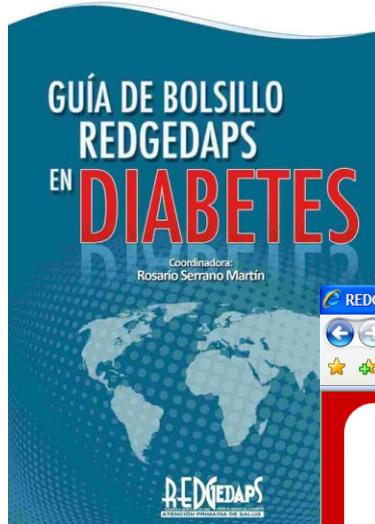
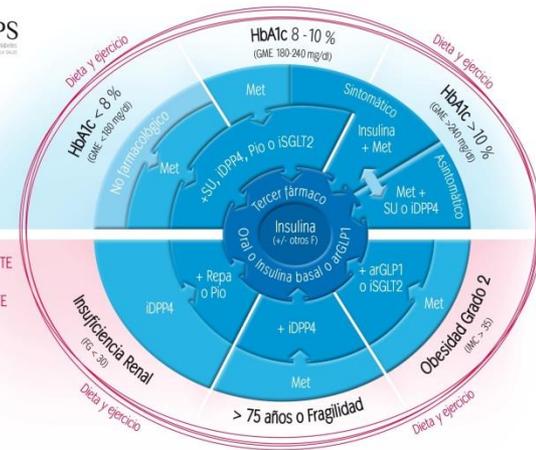


www.redgdps.org

redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD

GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO

CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE



redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD



Gràcies