III JORNADES GEDAPS

Actualització en diabetis 2011

Quin ha de ser el segon fàrmac quan fracassa la metformina?

BARCELONA ,1 de juliol de 2011

Inhibidors DPP-4
Dr. Joan Barrot de la Puente
ABS Salt (Girona)

Temari

- Què després de Metformina ?
- Efectes adversos IDPP4
- Diferències IDDP4
- Efectes a llarg plaç
- Conclusions

Individualitzar tractament en DM2

Selecció criteris

Glucèmic control

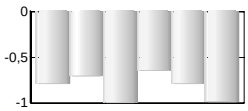
altres

Reducció HbA1c
Risc hipoglucèmia
Secreció Insulina
Seguretat

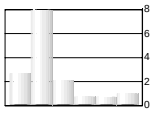
Perdua de pès
Risc CV
Seguretat
Tolerancia
Fàcil us
Cost

Nathan.Diabetes Care 2009;32:193-203

Efecte d' hipoglucemiants no insulínics afegits a Metformina en control glucèmic



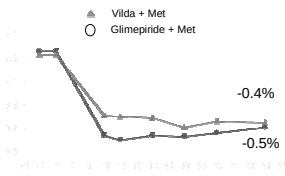
SUs
Glinides
Glitaz
IaG
IDPP4
GLP1

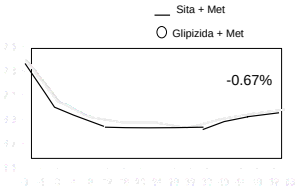


Jama 2010;303:1410

Actualització en DM 2011.GEDAPS

IDPP4 vs. SU afegit a Metformina





Ferrarini.Diab Obe Metab 2009; 11: 157-166

NauK.Diab Obe Metab 2007;9: 194-205

Actualització en DM 2011.GEDAPS

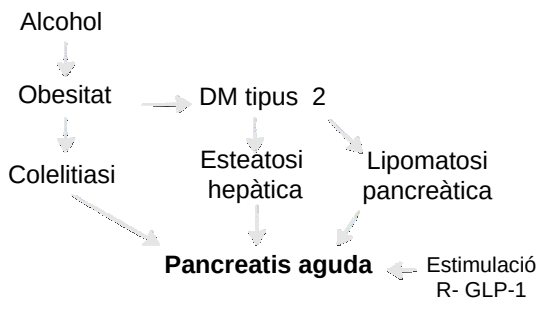
Seguretat IDDP4 en DM2 revisió sistemàtica i meta-anàlisi

	Estudis	RR (95% IC)
CEFALEA		
Tots IDPP4 vs. comparador	13	**1.38 (1.10 - 1. 72)**
Sita vs. comparador	5	1.24 (0.82 - 1.87)
Vilda vs. comaprador	8	1.47 (1.12 - 1.94)
TOS		
Tots IDPP4 vs. comparador	5	**1.07 (0.65 -1.78)**
Sita vs. comparador	3	0.95 (0.54 - 1.66)
Vilda vs. comaprador	2	1.86 (0.57 - 6.11)
NASOFARINGITIS		
Tots IDPP4 vs. comparador	12	**1.17 (0.98 - 1.40)**
Sita vs. comparador	5	1.38 (1.06 - 1.81)
Vilda vs. comaparador	7	1.02 (0.80 - 1.29)
SINUSITIS		
Tots IDPP4 vs. comparador	3	0.61 (0.31 - 1.12)
Sita vs. comparador	2	0.81 (0.41 - 1.58)
Vilda vs. comaparador	1	0.20 (0.05 - 0.78)
INFEC. ORINA		
Tots IDPP4 vs. comparador	5	**1.52 (1.04 - 2.21)**
Sita vs. comparador	4	1.42 (0.95 - 2.11)
Vilda vs. comaparador	1	2.71 (0.85 - 8.68)

Amori. Jama ,2007;298:194-206

Actualització en DM 2011.GEDAPS

Obesitat,DM2 , pancreatitis



Actualització en DM 2011.GEDAPS

Major risc de pancreatitis aguda i malatia biliar en DM2

Pancreatitis	**DM2**	n	337067	**nDM**	n	337067	RR (95%IC)
Edat	N	Casos	% incidència 100.000 any	N	Casos	% incidència 100.000 any	**DM/nDM**
Totes edats	334.930	2.551	421.87	336.410	827	149.29	**2.83(2.61-3.06)**
18-30	13.553	81	409.50	13.628	9	52.85	7.75(3.89-15.43)
31-44	78.051	584	439.11	78.518	105	86.93	5.05(4.10-6.22)
45-54	119.823	862	396.59	120.354	272	135.76	2.92(2.55-3.35)
55-64	91.526	723	432.75	91.859	273	177.18	2.44(2.13-2.81)
>64	31.977	301	446.02	32.051	168	272.27	1.64(1.36-1.98)
Género							
Dones	148.288	1.058	395.28	148.868	370	152.43	2.59(2.30-2.92)
Homes	186.642	1.493	442.99	187.542	457	146.84	3.02(1.38-1.98)
M. Biliar							
Totes edats	330.742	8.322	1.411.24	333.529	4.019	737.31	**1.91(1.84-1.99)**
18-30	13.354	309	1.607.90	13.557	72	426.42	3.77(2.92-4.87)
31-44	77.222	1.574	1.209.08	78.030	599	501.45	2.41(2.19-2.65)
45-54	118.355	2.8					
55-64	90.335	2.3					
>64	31.476	1.243	1.901.88	31.644	762	1.205.08	1.50(1.37-1.65)
Género							
Dones	145.557	4.387	1.697.79	147.073	2.179	918.15	1.85(1.76-1.95)
Homes	185.185	3.935	1.187.75	186.456	1.840	597.86	1.99(1.88-2.10)

Estudi poblacional UK , 2010 **RR 2,09**

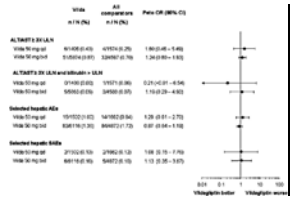
Diabetes Care 2009;32 :834-838

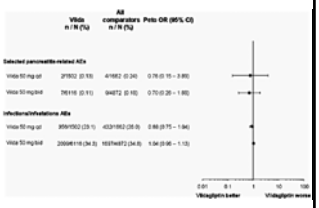
Actualització en DM 2011.GEDAPS

Seguretat Vildagliptina

Adverse effects of vildagliptin vs. comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II / III clinical trials

38 estudis , > 8.000 DM2 , > 2 anys durada

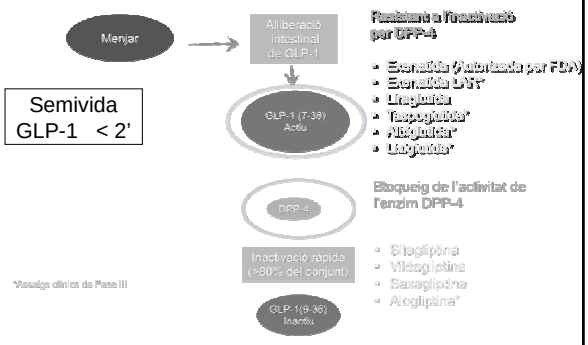




Diab obe Metab 2010;12 :495-509

Actualització en DM 2011.GEDAPS

Conclusió



Diferències i semblances IDPP4

Semblances	Diferències
	Estructura química
Eficàcia (HbA1c)	Selectivitat in vitro
Tolerància	Metabolisme
Seguretat	Eliminació (renal / hepàtica)
	Toxicitat preclínica
	Potència (dosi terapèutica)
	Freqüència dosi
	Subpoblacions (I. renal / hepàtica)

Selectivitat in vitro IDPP4 vs. altres enzims

Inhibidor	Selectivitat *in vitro*	T 1/2 (h)	Dosis	Eliminació
Sitagliptina	**Alta**	**8-24**	**100 mg/d**	**renal**
Vildagliptina	**Moderada**	**1 1/2 - 4 1/2**	**50 mg/12h**	**renal**
Saxagliptina	**Moderada**	**3 - 7**	**5 mg /d**	**renal**
Alogliptina	*Alta*	*12- 21*	*25 mg/ d*	*renal*
Linagliptina	*Moderada*	*10-40*	*5 mg/d*	*biliar*

Diab, Obe and Met 2011 ; 13 : 7-18

Insuficiència renal y hepàtica

	I. Renal			I. Hepàtica	
Inhibidor	Lleugera > 50 ml/min	Moderada 30-50 ml/min	Severa < 30 ml/min	Lleu /moderada	severa
Sitagliptina	Sí	NO (EU) **1/2 dosi (USA)**	NO (EU) **1/4 dosi (USA)**	Sí	No
Vildagliptina	Sí	NO	NO	No recomanat	No
Saxagliptina	Sí	NO (EU) **1/2 dosi (USA)**	NO (EU) **1/2 dosi (USA)**	Sí *moderat (compte)*	No
Alogliptina	Sí	1/2 dosi	1/4 dosi	Sí	No
Linagliptina	Sí	Sí ??	Sí ??	??	??

Diab. Obe and Met 2011 ; 13 : 7-18

Actualització en DM 2011.GEDAPS

Indicacions IDPP4 segons EMEA

	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina
administració	1 x dia, oral	2 x dia o 1 x d (SU)	1 x dia ,oral
Monoterapia	Sí *	NO	NO
+ Metformina	Sí	Sí	Sí
+ SU	Sí	Sí	Sí
+ Glitazona	Sí	Sí	Sí
+ Met + SU	Sí	NO	NO
+ Met + Glitaz	Sí	NO	NO
+ Insulina	Sí	NO	NO

* Contraindicat o intolerància a metformina

Referencia : EU SPCs Sitagliptina , Vildagliptina , Saxagliptina , Liraglutida , Exenatide , Marzo 20 10

Actualització en DM 2011.GEDAPS

Events CV (fase 2b/3 saxa)

SAVOR-TIMI 53 *a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled (5 years)*

	Saxa (n 3356)	Control (n 1251)
Events CV	38 (1.1 %)	23 (1.8 %)
Mort CV / IAM / AVC	23 (0.7 %)	18 (1.4 %)
Mort CV	7 (0.2%)	10 (0.8%)
	RR 0.44 (95% IC ; 0.24 -0.82)	
Totes c. mort	10 (0.3%)	12 (1 %)

Postgrad Med 2010 ; 122 (3) : 16-27

Actualització en DM 2011.GEDAPS

IDPP4 : qüestions pendents...

Qüestions no resoltes	Estudis en curs
1. Efecte durador en ancians ?	Vildagliptin study (Q4 2011)
2. Efecte CV ?	TECOS,SAVOR-TIMI 53 CAROLINA, EXAMINE
3. Efectes en ambient mon real	EDGE : > 50.000 DM2 Vilda

Conclusions

- Els IDPP-4 són eficaços en monoteràpia i terapia combinada
- Tenen un efecte neutre en el pès i sense risc d'hipoglucèmies
- El perfil de seguretat i tolerància és semblant als comparadors
- Quan es compara amb altres ADOs (SU o glitazones afegit a metformina) , els IDPP4 no presenten inferioritat en termes de control glucèmic
- El baix cost no hauria de substituir l'eficacia clínica i el benefici a llarg plaç del pacient