



Inhibidores de SGLT-2, eficacia y uso clínico

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

Agenda

- Manejo renal de glucosa
- SGLT-2 en pacientes diabéticos
- Inhibidores de SGLT-2
 - Eficacia, sobre todo comparado con otros agentes en las diferentes líneas de tratamiento
- Ejemplos con casos clínicos

Caso #1

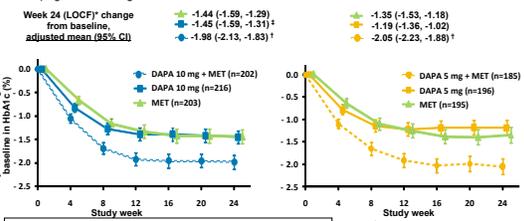
- Femenina de 45 años
- DM-2 diagnóstico hace 6 meses
- Control de rutina se documentó glicemia en 156 mg/dl, hba1c 7.2%
- Se inició metformin 500 mg bid con tolerancia regular gastrointestinal
- Peso actual 85 kg, talla 160 cm, IMC 33.2 kg/m²

Caso #1

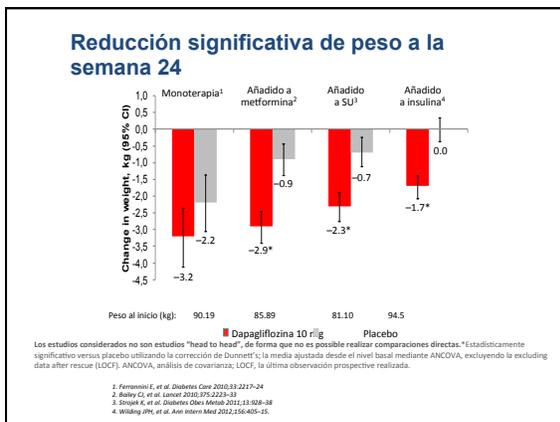
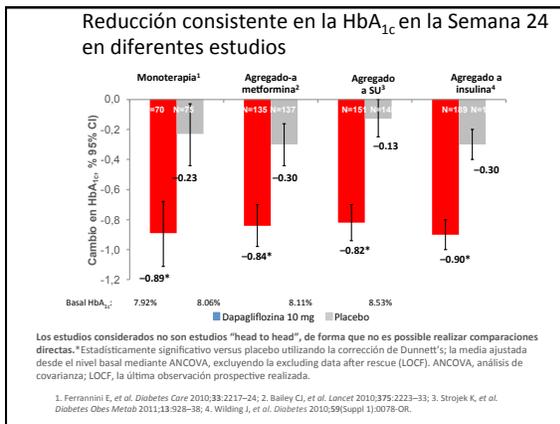
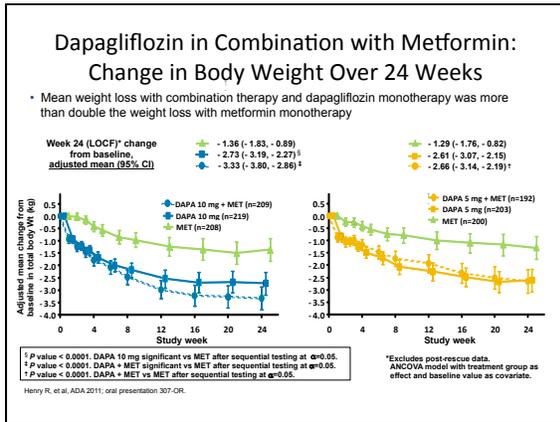
- Tiene además hipertensión para lo cual toma irbesartan 150 mg por día
- Hba1c actual 6.4%
- Cuál es la conducta a seguir?
 - Seguir con metformin
 - Cambiar a:
 - Inhibidores de DPP-4?
 - Sulfonilureas?
 - Inhibidores de SGLT2?
 - Metformin XR y aumentar dosis?

Dapagliflozin in Combination with Metformin: Change in HbA1c Over 24 Weeks

- Dapagliflozin plus metformin demonstrated mean HbA1c reductions significantly greater than either monotherapy
- Dapagliflozin 10 mg was non-inferior to metformin for HbA1c reduction



[‡]P value < 0.0001; [‡] DAPA 10 mg non-inferior to MET.
LOCF, last observation carried forward.
 Henry R, et al. ADA 2011; oral presentation 307-OR; Henry R, et al. Int J Clin Pract. 2012;96(5):446-456.
 *Excludes post-rescue data.
 †ANCOVA model with treatment group as effect and baseline value as covariate.



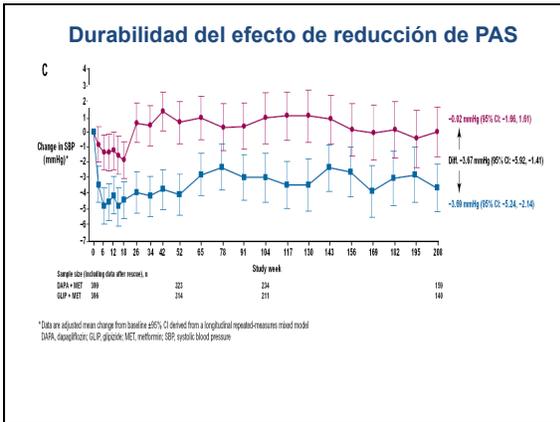
CASO #2

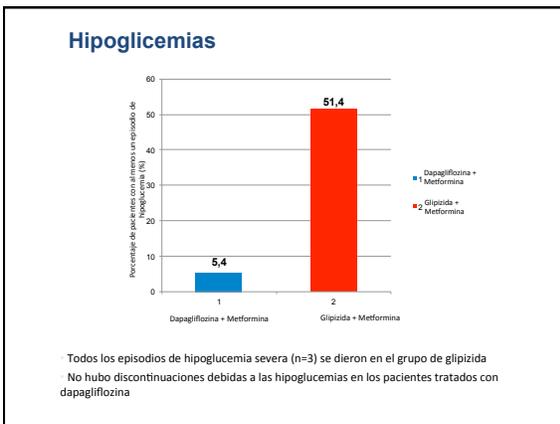
Caso #2

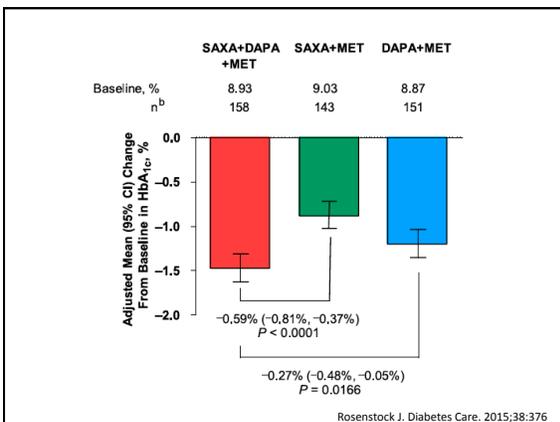
- Masculino de 57 años
- DM-2 de 5 años de evolución
- Tratamiento actual con metformin 500 mg tid
- Hba1c actual en 7.4%
- IMC 30 kg/m2
- Toma además lovastatina 40 mg HS y amlodipina 5 mg por día

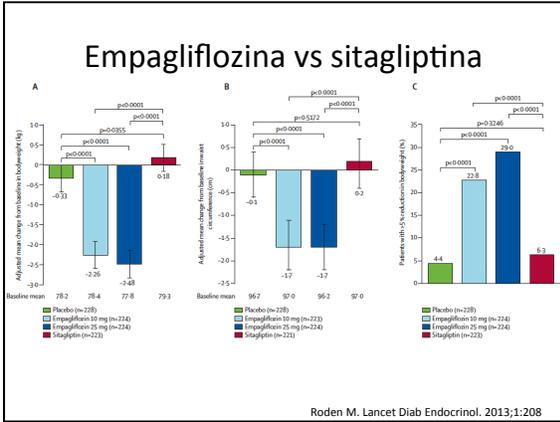
Caso #2

- Cuál es el paso a seguir?
 - Agregar
 - Insulina basal?
 - Sulfonilureas?
 - Inhibidores de DPP-4?
 - Inhibidores de SGLT2?









CASO #3: TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

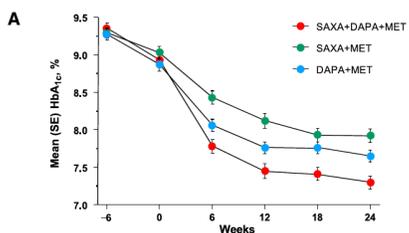
Caso #3

- Femenina de 60 años, DM-2 de 8 años de evolución, tratamiento actual con sitagliptina/ metformin 50/1000 mg bid
- Asintomática. Peso 80 kg. IMC 33.2 kg/m²
- Presión arterial 134/80 mm Hg sin tratamiento
- Sin lesión de órgano blanco

Caso #3

- Su hba1c actual está en 7.7%. Glicemia ayunas 152 mg/dl
- Cuáles son las opciones de tratamiento?
 - Sulfonilureas?
 - Insulina basal?
 - Análogos de GLP-1?
 - Tiazolidinedionas?

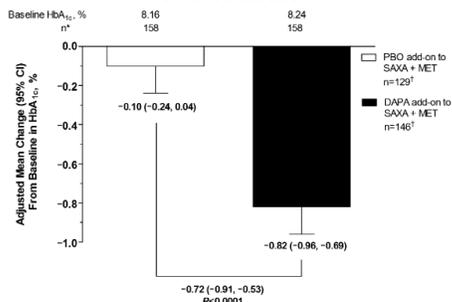
Dapa + saxa vs dapa vs saxa



Number of patients with measurements ^a			
SAXA+DAPA+MET	174	176	174
SAXA+MET	173	175	174
DAPA+MET	171	172	171
			169
			165
			158

Rosenstock J. Diabetes Care. 2015;38:376

Dapagliflozina agregado a saxa + metformin



Caso #4

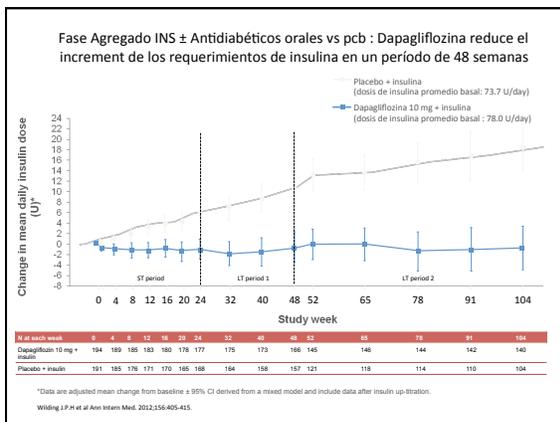
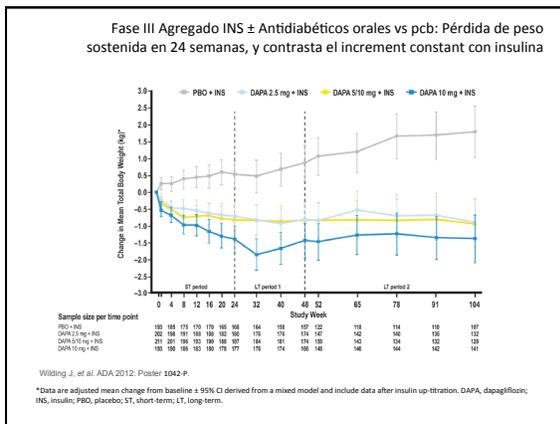
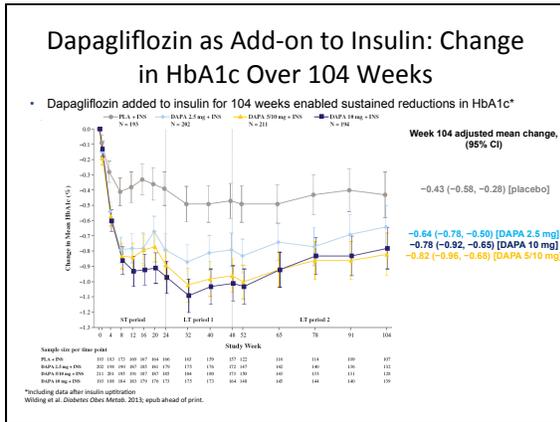
- Femenina de 64 años, costarricense, a quien se le diagnosticó DM-2 en 2005
- Tratada inicialmente con glicazida MR + metformin hasta noviembre 2008
- Se cambió a insulina NPH+ metformin
- Noviembre 2009: insulina premezcla bid + metformin
- 2011: Basal bolo + metformin

Caso #4

- Desde el 2011, su hba1c ha estado en 10%, 10.8%, 8.9%, 8.6%, 8.9%, 8.9%, 8.7%
- Septiembre 2014: hba1c 8.3%
- Dosis total diaria de insulina: 144 units (1.6 u/kg)
- Peso actual 90 kg

Caso #4

- Cuáles son las opciones de tratamiento?
 - Agregar análogo de GLP-1?
 - Agregar inhibidores de DPP-4?
 - Aumentar dosis de insulina?
 - Cambiar a bomba de insulina?
 - Agregar inhibidores de SGLT-2?



Caso #4

- Paciente tolera bien fármaco y tiene Hba1c en 7.8%
- Peso actual 88 kg
- Sin embargo presenta 1 episodio de vulvovaginitis
- Cuál es la conducta?

Dapagliflozina - Infecciones de Vías Urinarias

• Se observó un leve incremento en infecciones de vías urinarias con dapagliflozina vs. placebo

	Estudios controlados con Placebo (corto plazo)		Estudios controlados con Placebo (corto y largo plazo)	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
Infecciones de Vías Urinarias, n (%)	N=2360 110 (4.7)	N=2295 81 (3.5)	N=2026 174 (8.6)	N=1956 121 (6.2)
Mujeres, n (%)	N=1003 85 (8.5)	N=952 64 (6.7)	N=852 121 (14.2)	N=799 86 (10.8)
Hombres, n (%)	N=1357 25 (1.8)	N=1343 17 (1.3)	N=1174 53 (4.5)	N=1157 35 (3.0)

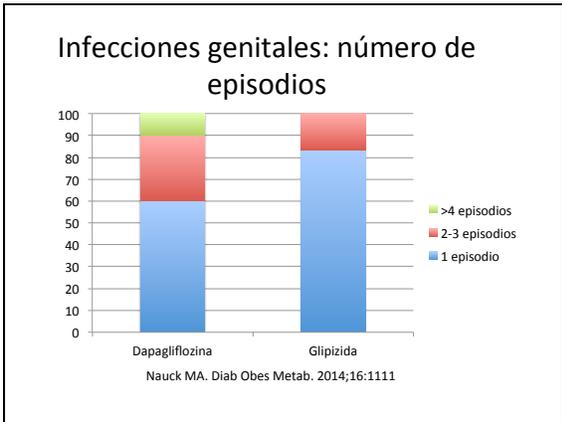
EMDAC Background document. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/oc/ohrt/committees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologyandmetabolism/drugadvisorycommittees/ucm378779.pdf>

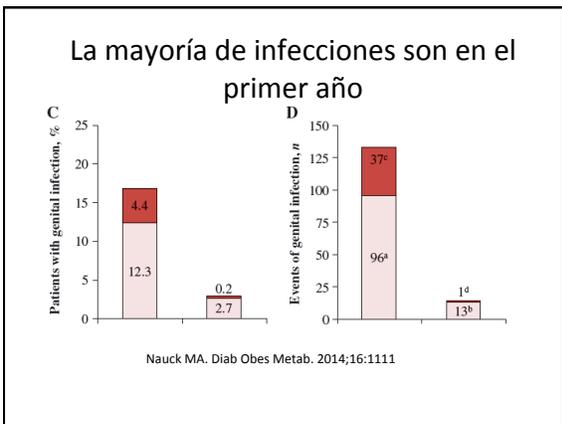
Dapagliflozina - Infecciones Micóticas Genitales

• Las infecciones genitales se reportaron más frecuentemente con dapagliflozina vs. placebo

	Estudios controlados con Placebo (corto plazo)		Estudios controlados con Placebo (corto y largo plazo)	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
Infección genital n (%)	N=2360 130 (5.5)	N=2295 14 (0.6)	N=2026 156 (7.7)	N=1956 19 (1.0)
Mujeres, n (%)	N=1003 84 (8.4)	N=952 11 (1.2)	N=852 98 (11.5)	N=799 15 (1.9)
Hombres, n (%)	N=1357 46 (3.4)	N=1343 3 (0.2)	N=1174 58 (4.9)	N=1157 4 (0.3)

EMDAC Background document. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/oc/ohrt/committees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologyandmetabolism/drugadvisorycommittees/ucm378779.pdf>





CASO #5

Caso #5

- Masculino de 68 años, con DM-2 de 10 años de evolución. Tuvo IAM hace 8 meses y quedó con falla cardíaca NYHA II.
- Tratamiento actual con atorvastatina 10 mg por día, enalapril 10 mg bid, carvedilol 6.25 mg bid, espironolactona 25 mg por día, furosemida 40 mg bid
- Usa además metformin 500 mg tid e insulina glargina 14 u SC al día

Caso #5

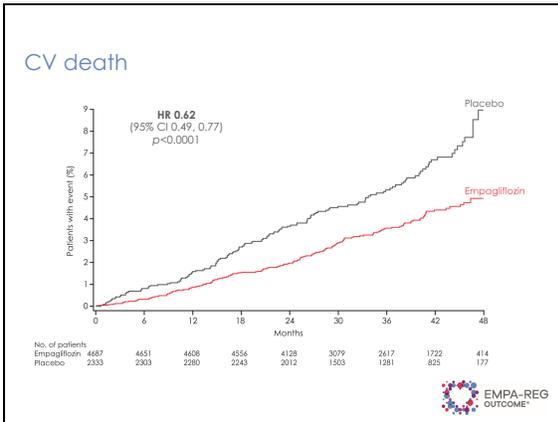
- Peso actual 90 kg. IMC 29 kg/m²
- Tabaquista activo
- Su última hba1c está en 7.3%
- Cuál es la conducta?
 - Seguir igual?
 - Agregar inhibidor de DPP-4?
 - Agregar análogo GLP-1?
 - Agregar insulina prandial?
 - Agregar inhibidor de SGLT-2?

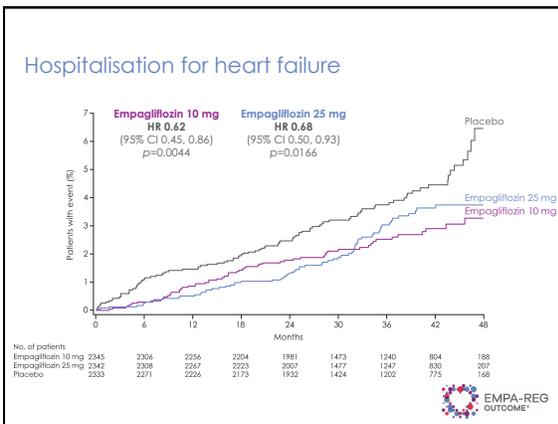
Baseline characteristics: CV complications

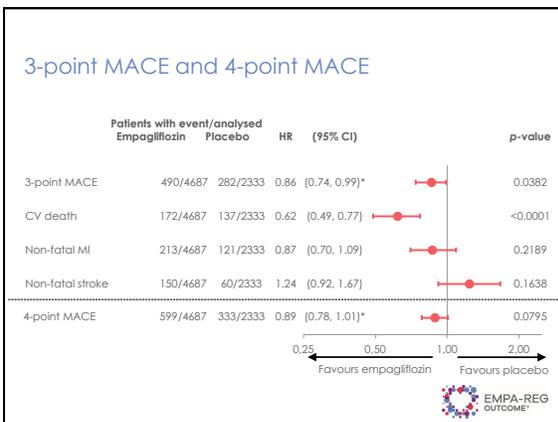
	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Any CV risk factor	2307 (98.9%)	2333 (99.5%)	2324 (99.2%)
Coronary artery disease	1763 (75.6%)	1782 (76.0%)	1763 (75.3%)
Multi-vessel coronary artery disease	1100 (47.1%)	1078 (46.0%)	1101 (47.0%)
History of MI	1083 (46.4%)	1107 (47.2%)	1083 (46.2%)
Coronary artery bypass graft	563 (24.1%)	594 (25.3%)	581 (24.8%)
History of stroke	553 (23.7%)	535 (22.8%)	549 (23.4%)
Peripheral artery disease	479 (20.5%)	465 (19.8%)	517 (22.1%)
Single vessel coronary artery disease	238 (10.2%)	258 (11.0%)	240 (10.2%)
Cardiac failure*	244 (10.5%)	240 (10.2%)	222 (9.5%)

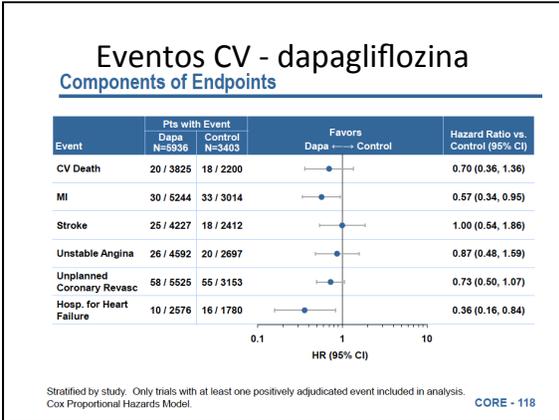
Data are n (%) in patients treated with ≥1 dose of study drug



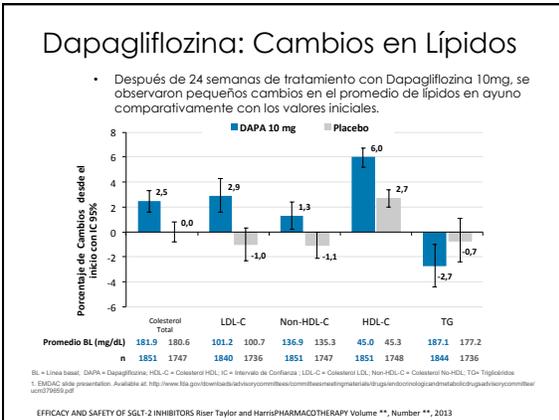








SEGURIDAD CARDIOVASCULAR



Inhibidores de SGLT-2 en IRC

- Todos pueden usarse en AEC >60 cc/min
- AEC 45-60 cc/min
 - Canagliflozina 100 mg
 - Empagliflozina 10 mg
- <45 cc/min
 - Todos contraindicados por falta de eficacia
 - Llamativamente aún mantienen el efecto sobre peso y PA
- Endpoints renales de EMPAREG se va a presentar en un mes

CETOSIS EUGLICÉMICA

FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood

[05-15-2015]

Safety Announcement

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning that the type 2 diabetes medicines canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin may lead to ketoacidosis, a serious condition where the body produces high levels of blood acids called ketones that may require hospitalization. We are continuing to investigate this safety issue and will determine whether changes are needed in the prescribing information for this class of drugs, called sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors.

Patients should pay close attention for any signs of ketoacidosis and seek medical attention immediately if they experience symptoms such as difficulty breathing, nausea, vomiting, abdominal pain, confusion, and unusual fatigue or sleepiness. Do not stop or change your diabetes medicines without first talking to your prescriber. Health care professionals should evaluate for the presence of acidosis, including ketoacidosis, in patients experiencing these signs or symptoms; discontinue SGLT2 inhibitors if acidosis is confirmed; and take appropriate measures to correct the acidosis and monitor sugar levels.

Conclusiones

- Inhibidores de SGLT-2 son una nueva alternativa para el tratamiento de DM-2 y se puede usar en cualquier momento combinado con cualquier otra terapia
- Bien tolerados, mayoría de infecciones genitales son leves
- Seguridad cardiovascular
- Precaución con el uso en DM-1 por el riesgo de cetosis euglicémica

Preguntas...
chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com
