



iSGLT-2: el futuro para el paciente con DM y cardiopatía? Sí!!!... Pero no para todos

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios

Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Conflictos de interés

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

EndoDrChen.com

Agenda

- Resultados de los últimos CVOT
- DECLARE
- Qué impacto ha tenido estos estudios en las últimas guías
- Interpretación personal de los resultados
- Actualización en seguridad

EndoDrChen.com

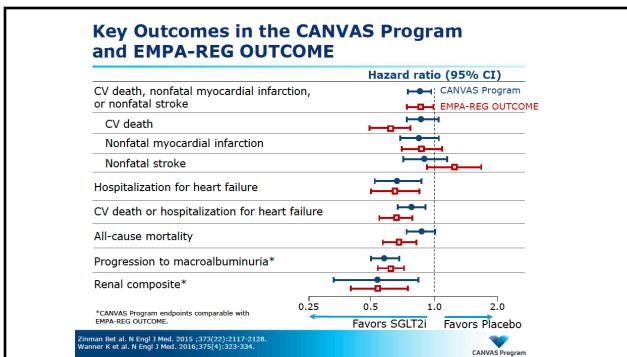
Introducción

- Todos conocemos del impacto que tiene enfermedad cardiovascular en el paciente diabético
- El paradigma cambió hace 4 años con los primeros estudios de protección cardiovascular
- El diseño de todos los estudios es de seguridad cardiovascular, algunos han dado resultados en reducción de eventos cardiovascular
- Todo esto es más allá del control glicémico
 - Los estudios de seguridad CV tratan que no haya diferencias en Hba1c pero al final siempre hay una pequeña diferencia

Introducción (2)

- Los estudios no son totalmente comparables entre sí
 - Heterogeneidad de poblaciones estudiadas, sobre todo en la mezcla entre prevención primaria y secundaria
 - El desenlace MACE es el mismo para todos: muerte cardiovascular, IAM no fatal e ictus no fatal
 - El grupo placebo realmente no es placebo, es comparador activo con otros fármacos antidiabéticos según la práctica habitual (y esto varía en cada estudio)

Inhibidores de SGLT2 y protección cardiovascular



DECLARE

Enrollment Criteria

Diagnosis of T2DM, HbA1c 6.5-12%, CrCl ≥60 ml/min

AND

Established ASCVD (Secondary prevention)

- Ischemic heart disease
- Cerebrovascular disease
- Peripheral Artery Disease

Or

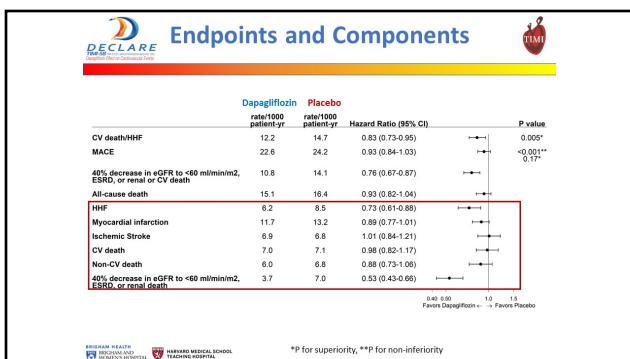
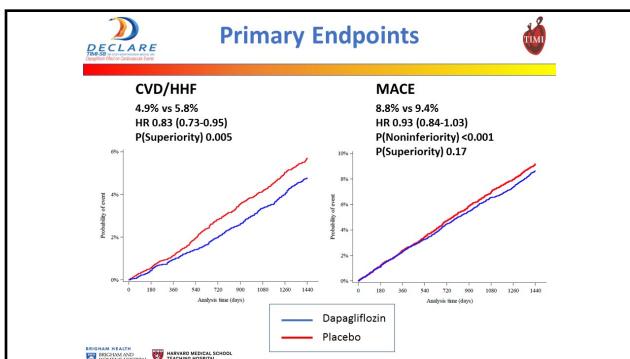
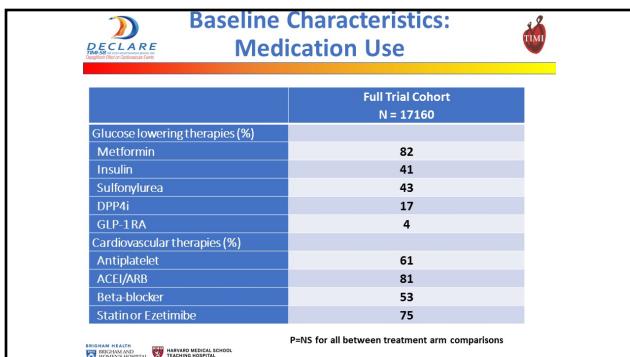
Multiple risk factors for ASCVD (Primary prevention)

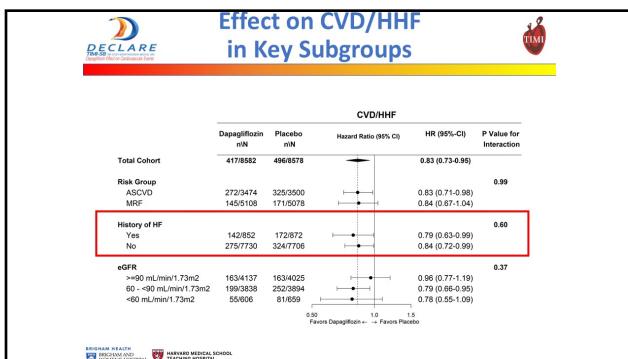
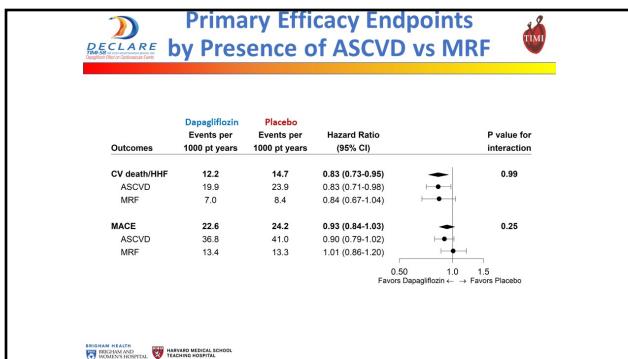
Men ≥ 55 yrs and women ≥ 60 yrs with at least one additional risk factor:

- Dyslipidemia
- Hypertension
- Current Tobacco use

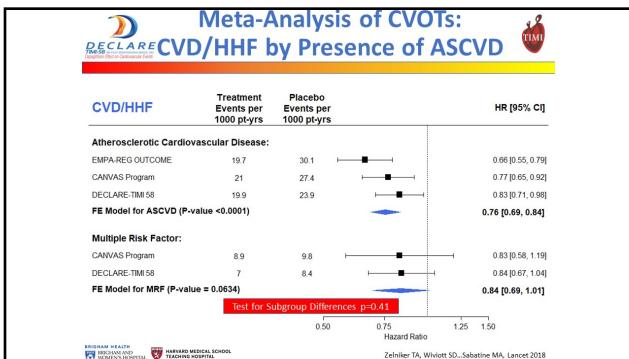
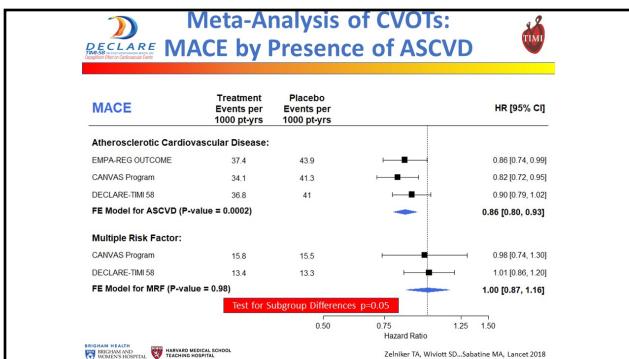
BRIEFORD HEALTH HARVARD MEDICAL SCHOOL HUMA'S INSTITUTE TEACHING HOSPITAL

Wincott SD, Bagl, Sabatine MS, AHJ 2018

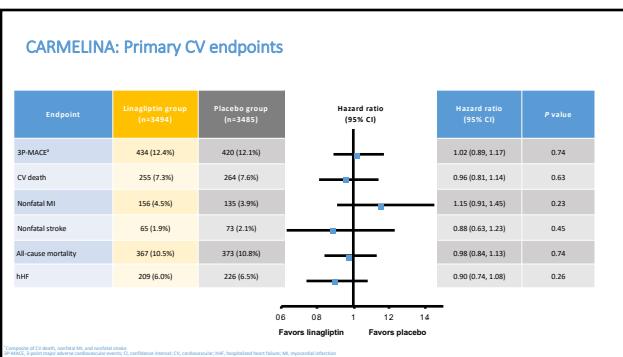




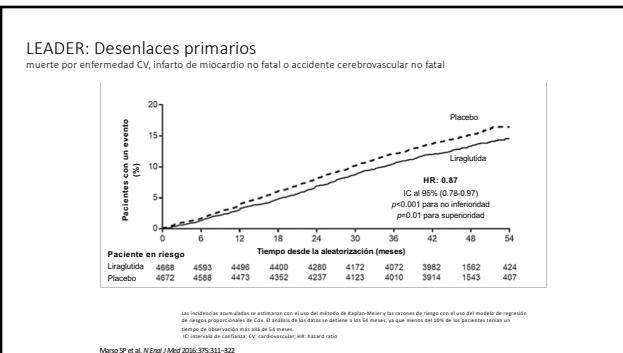
Metanálisis de iSGLT2

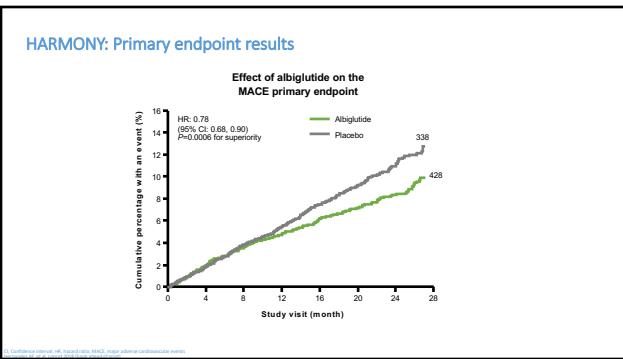
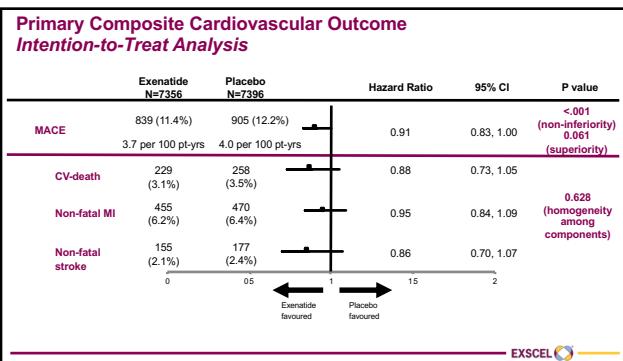
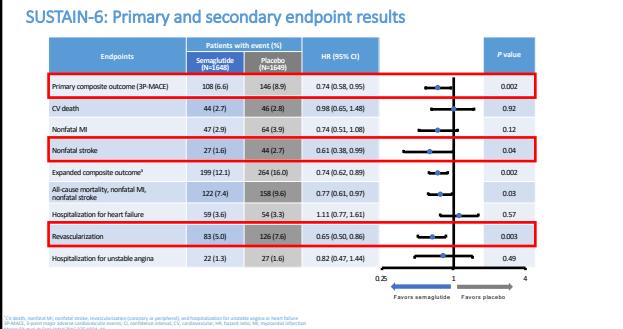


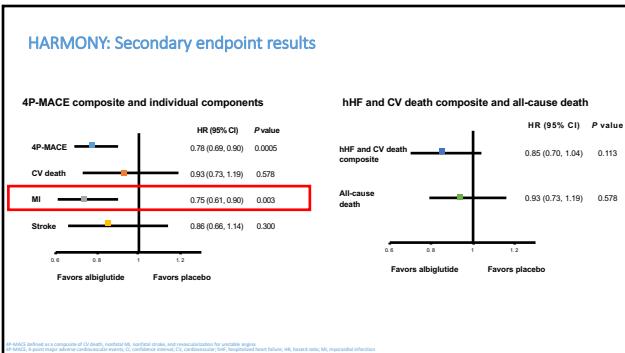
Cómo se compara con los otros estudios?



Análogos de GLP1







Estudio	MACE	IAM no fatal	Ictus no fatal	Mortalidad CV	Mortalidad total	Hospitalización por falla cardíaca
Inhibidores de SGLT2						
EMPAREG (empagliflozina)	0.86 (0.74-0.99)	0.87 (0.70-1.09)	1.24 (0.92-1.67)	0.62 (0.49-0.77)	0.68 (0.57-0.82)	0.65 (0.5-0.85)
CANVAS (canagliflozina)	0.86 (0.75-0.97)	0.85 (0.69-1.05)	0.90 (0.71-1.15)	0.87 (0.72-1.06)	0.87 (0.74-1.01)	0.67 (0.52-0.87)
DECLARE (dapagliflozina)	0.93 (0.84-1.03)	0.89 (0.77-1.01)	1.01 (0.84-1.21)	0.98 (0.82-1.17)	0.93 (0.82-1.04)	0.73 (0.61-0.88)
Análogos de GLP1						
ELIXA (lixisenatide)	1.02 (0.89-1.17) &	1.03 (0.87-1.22)	1.12 (0.79-1.58)	0.98 (0.78-1.22)	0.94 (0.78-1.13)	0.96 (0.75-1.23)
LEADER (iraglutide)	0.87 (0.76-0.97)	0.88 (0.75-1.03)	0.89 (0.72-1.11)	0.78 (0.66-0.93)	0.85 (0.74-0.97)	0.87 (0.73-1.05)
SUSTAIN (semaglutide)	0.74 (0.58-0.95)	0.74 (0.51-1.08)	0.61 (0.38-0.99)	0.98 (0.65-1.48)	1.05 (0.74-1.50)	1.11 (0.77-1.61)
EXSCEL (exenatide)	0.91 (0.83-1.00)	0.95 (0.84-1.09)	0.86 (0.70-1.07)	0.88 (0.73-1.05)	0.86 (0.77-0.97)	0.94 (0.78-1.13)
HARMONY (albiglutide)	0.78 (0.68-0.90)	0.75 (0.61-0.90)	0.86 (0.66-1.14)	0.93 (0.73-1.19)	0.93 (0.73-1.19)	0.95 (0.79-1.16)

Estudio	MACE	IAM no fatal	Ictus no fatal	Mortalidad CV	Mortalidad total	Hospitalización por falla cardíaca
Inhibidores de DPP4						
SAVOR (saxagliptina)	1.00 (0.89-1.12)	0.95 (0.80-1.12)	1.11 (0.88-1.39)	1.03 (0.87-1.22)	1.11 (0.96-1.27)	1.27 (1.07-1.51)
EXAMINE (alogliptina)	0.96 (<1.16)	1.08 (0.88-1.33)	0.91 (<1.14)	0.85 (0.66-1.10)	0.88 (0.71-1.09)	1.07 (0.79-1.46)
TECOS (sitagliptina)	0.99 (0.89-1.11)	0.95 (0.81-1.11)*	0.97 (0.79-1.19)*	1.03 (0.89-1.19)	1.01 (0.90-1.14)	1.00 (0.83-1.20)
CARMELINA (linagliptina)	1.02 (0.89-1.17)	1.15 (0.91-1.45)	0.88 (0.63-1.23)	0.96 (0.81-1.14)	0.98 (0.84-1.13)	0.90 (0.74-1.08)
Otros						
PROACTIVE (ipragliflozina)	0.84 (0.72-0.98) \$	0.83 (0.65-1.06)	0.81 (0.61-1.07)	NS	0.96 (0.78-1.18)	1.23 #
TOSCA-IT (sulfonylureas)	0.96 (0.74-1.26) i	0.87 (0.48-1.55)	0.79 (0.41-1.53)	NA	1.10 (0.75-1.61)	NS
ORIGIN (insulina glargina)	1.02 (0.94-1.11)	1.02 (0.88-1.19)*	1.03 (0.89-1.21)*	1.00 (0.89-1.13)	0.98 (0.90-1.08)	0.90 (0.77-1.05)
DEVOTE (insulina degludec)	0.91 (0.78-1.06)	0.85 (0.68-1.06)	0.90 (0.65-1.23)	0.96 (0.76-1.21)	0.91 (0.76-1.11)	NA

Que hay nuevo en eventos adversos?



Key Safety Events



	Dapagliflozin (%)	Placebo (%)	Between Group Comparison
Treatment emergent SAE	34.1	36.2	P<0.001
Treatment emergent AE leading to drug D/C	8.1	6.9	P=0.01
Major Hypoglycemia	0.7	1.0	P=0.02
Diabetic Ketoacidosis* (DKA)	0.3	0.1	P=0.02
Amputation	1.4	1.3	NS
Fracture	5.3	5.1	NS
Acute Kidney Injury	1.5	2.0	P=0.002
Symptoms of volume depletion	2.5	2.4	NS
Genital infection (SAE, DAE)	0.9	0.1	P<0.001
Urinary tract infection (SAE, DAE)	1.5	1.6	NS
Fournier's Gangrene	0.01	0.08	NS
Cancer of Bladder*	0.3	0.5	P=0.02

*CEC Adjudicated

BOSTON MEDICAL CENTER
BOSTON VA MEDICAL CENTER
HARVARD MEDICAL SCHOOL
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

Resultados comparativos de Amputaciones de la Extremidad Inferior en: Empa Reg Outcome y Canvas.								
	EMPA-REG OUTCOME ^{1,2}			CANVAS ²		CANVAS-R ²		
	Placebo (N=2323)	EMPA 10 (N=2345)	EMPA 25 (N=2342)	Placebo (N=1443)	CANA 10B (N=1445)	CANA 30 (N=1441)	Placebo (N=2903)	CANA (N=2904)
Patients with lower limb amputation n (%)	43 (1.8)	42 (1.8)	46 (2.0)	22 (1.5)	50 (3.5)	45 (3.1)	25 (0.9)	45 (1.5)
Lower limb amputation incidence rate (per 1,000 patient-years)	6.5	6.2	6.8	2.8	6.2	5.5	4.2	7.5
Hazard ratio (95% CI)	-	0.96 (0.63, 1.47)	1.04 (0.69, 1.56)	-	2.24 (1.36, 3.69)	2.01 (1.20, 3.34)	-	1.80 (1.10, 2.93)

*An amputation is defined as a surgical procedure in which all or part of a limb is removed. Procedures such as amputations have been classified as therapeutic procedures, and are not routinely captured as adverse events. Post-hoc analyses of amputations in the empagliflozin clinical trial database were performed searching co-constant therapies, common terms for amputation, related terms and case narratives (fields that may contain information regarding amputations). The analysis of the cases of LA from empagliflozin clinical trials was performed using the same search terms and methods as the analysis of the cases of CANVAS and CANVAS-R. For 19 patients with an event but without an event date the event date was estimated; results are comparable when these patients were included in the analysis. Hazard ratio for pooled doses of empagliflozin vs. Placebo: HR 1.00 (95% CI: 0.70, 1.44).

¹ Kehler et al. Adv Ther. 2017;34(7):1-12 and data on file. ² [http://www.fda.gov/regulations/applications/510\(k\)/recently-approved-devices/ucm513523.htm](http://www.fda.gov/regulations/applications/510(k)/recently-approved-devices/ucm513523.htm)



Interpretación

Eventos adversos

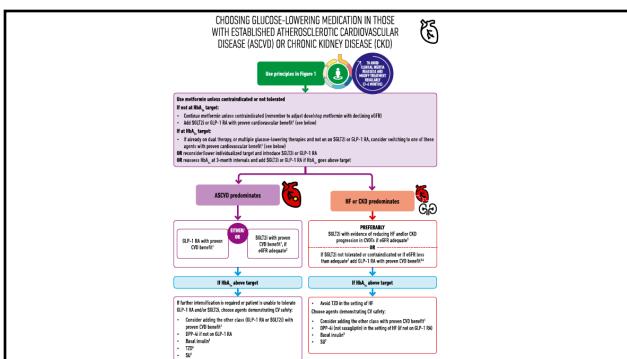
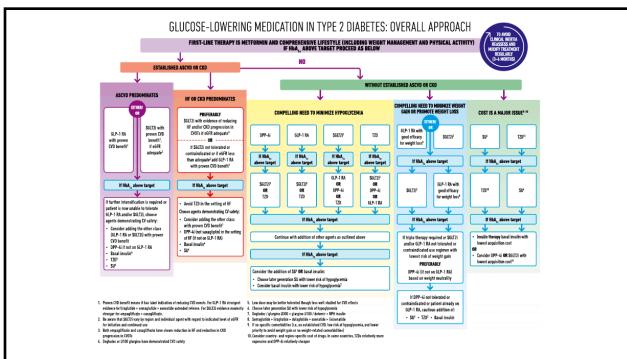
- iSGLT2
 - Infecciones genitales
 - Ortostatismo
 - Fracturas?
 - Amputaciones?
 - cetosis

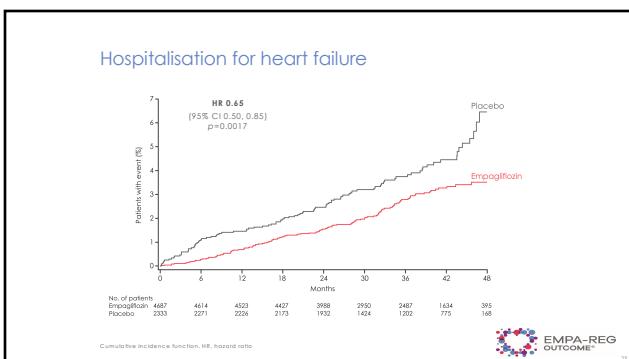
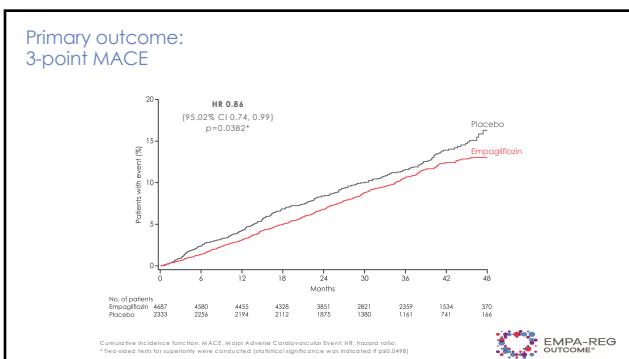
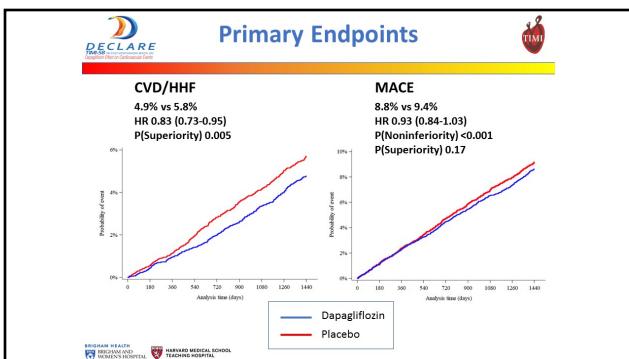
- GLP1RA
 - Náuseas y vómitos
 - Pancreatitis?
 - Reacciones en sitio de inyección (con algunos)

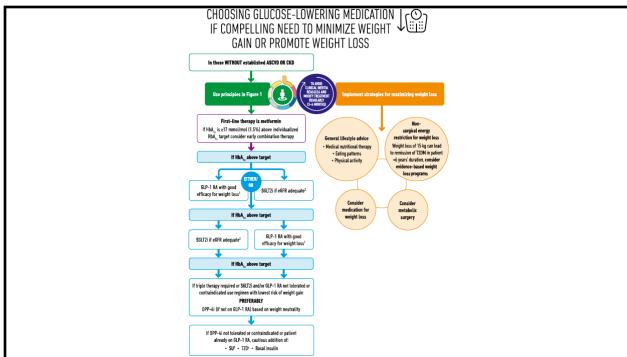
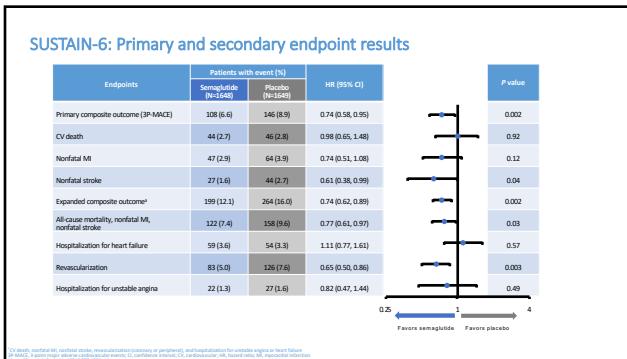
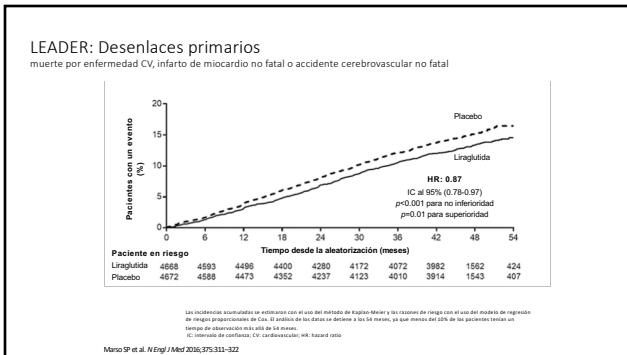
Reflexiones sobre puntos relevantes

- Parece que los iSGLT-2 reducen MACE en el contexto de prevención secundaria
- La reducción de hospitalización por falla cardíaca se produce independientemente de la historia previa de falla cardíaca
- Nefroprotección!

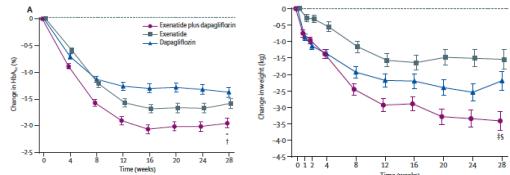
Analizando las guías...





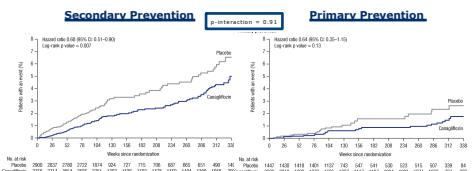


DURATION-8: dapagliflozina vs exenatide semanal



Friis JP. Lancet Diab Endocrinol. 2016; Online Sep 16

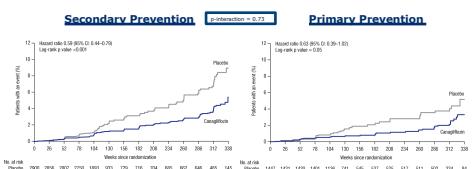
Hospitalization for Heart Failure



Mahaffey KW, et al. Circulation. 2018 Jan 23;137(4):322-334. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.302028.

CANVAS Program

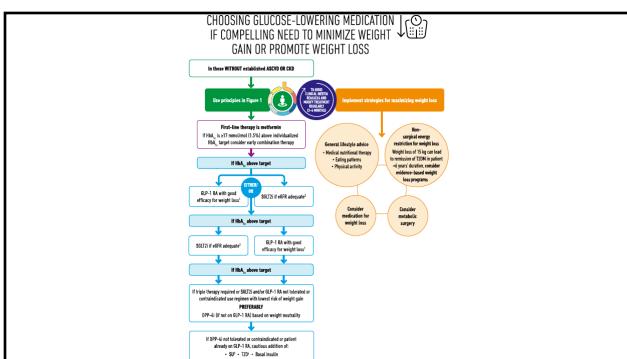
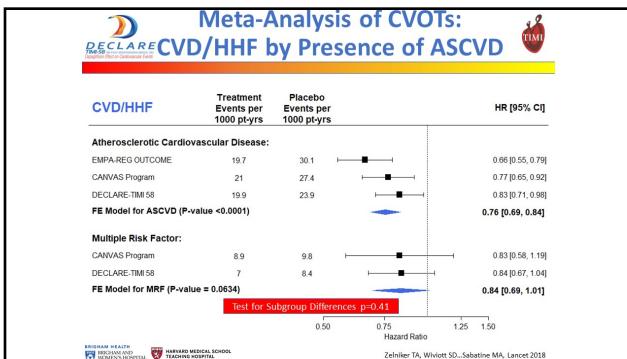
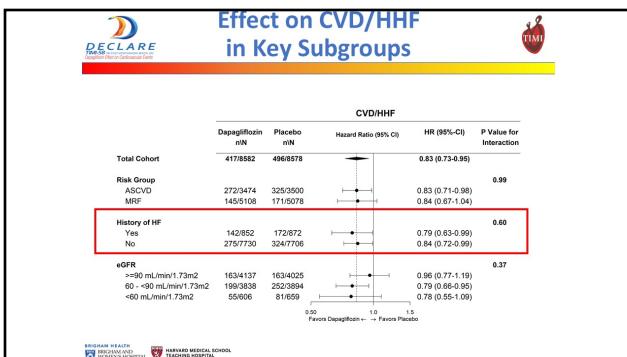
Renal Composite*

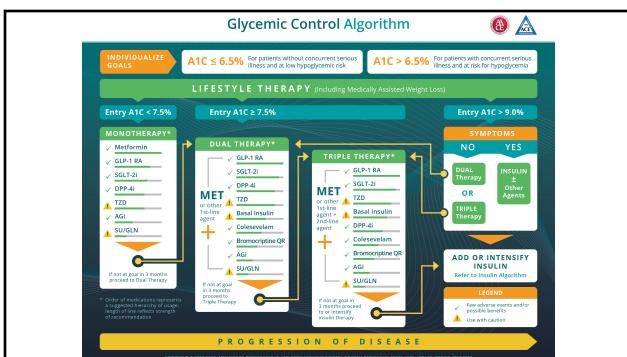
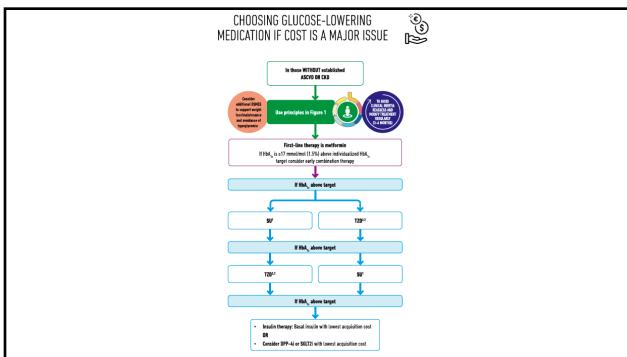
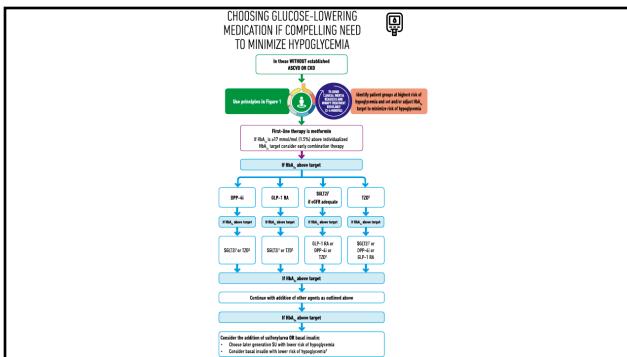


*Renal Composite: composite renal outcome comprising a 40% reduction in estimated glomerular filtration rate.

Requirement for renal replacement therapy, or renal death.

Mahaffey KW, et al. Circulation. 2018 Jan 23;137(4):322-334. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.302028. Epub 2017 Nov 13.





Cuál agente para quién?

	ISGLT2	GLP1RA (basado en estructura GLP1)	iDPP4
Enfermedad aterosclerótica			
Insuficiencia cardíaca			
Nefropatía diabética			
Peso			
Propenso a cetosis			
Fragilidad/fractura previa/caídas			
Amputación previa			
Insuficiencia renal crónica (estadio 4-5)			
Infección genital a repetición			

Conclusiones

- Cada vez hay mayor justificación para pasar a los inhibidores de SGLT2 como primera opción en segunda línea de tratamiento
- Tenemos opciones terapéuticas que nos reducen desenlaces duros más allá del beneficio del control glicémico
 - ISGLT2 y GLP1RA (basados en estructura GLP1 humano)
- Nos hemos olvidado del impacto que tiene falla cardíaca e insuficiencia renal
- Parece no aumentar riesgo de ITU y lesión renal aguda, no tenemos claro aún sobre amputaciones

Preguntas...

chenku2409@gmail.com

Puede descargar la presentación en:



www.EndoDrChen.com

Actualización Médica Periódica

Número 212 www.ampm.com Enero 2019

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

ESTUDIOS CON DSENLACES CARDIOVASCULARES EN DIABETES MELLITUS TIPO 2: QUE CONCLUSIONES SACAMOS Y COMO APLICARLOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA
