

Tercer fármaco oral

Manel Mata Cases
EAP La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona). SAP Litoral. ICS.
Gedaps de la Camfic. RedGDPS

Que hacer cuando fracasa la terapia oral combinada?

1. Añadir Insulina basal (nocturna)

2. Añadir un tercer fármaco oral

3. Añadir un análogo GLP1

4. Derivar al endocrino

5. Nada (que haga más dieta y camine !)



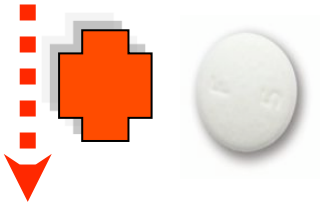
NICE 2008
ADA/EASD 2009
AACE 2009
SED 2010
RedGDPS 2011

Tratamiento de la DM2 cuando fracasa la biterapia

Metformina + Insulina basal (nocturna)

Metformina + sulfonilurea
(o glitazona o glinida o gliptina)



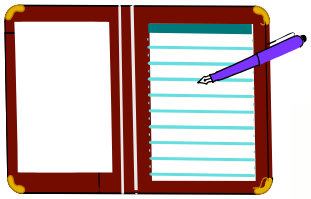


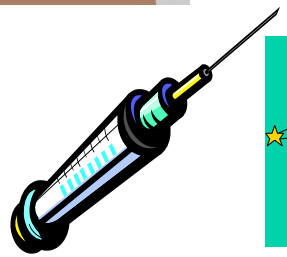


Triple terapia
(añadir tercer fármaco oral)

Metformina + insulina
(dosis múltiples)















Insulina basal vs Triple terapia

Vencer resistencia
Hipos graves
Autoanálisis
Inyección
Ajuste de dosis
Aumento de peso



Efectos adversos
Cumplimiento
Coste

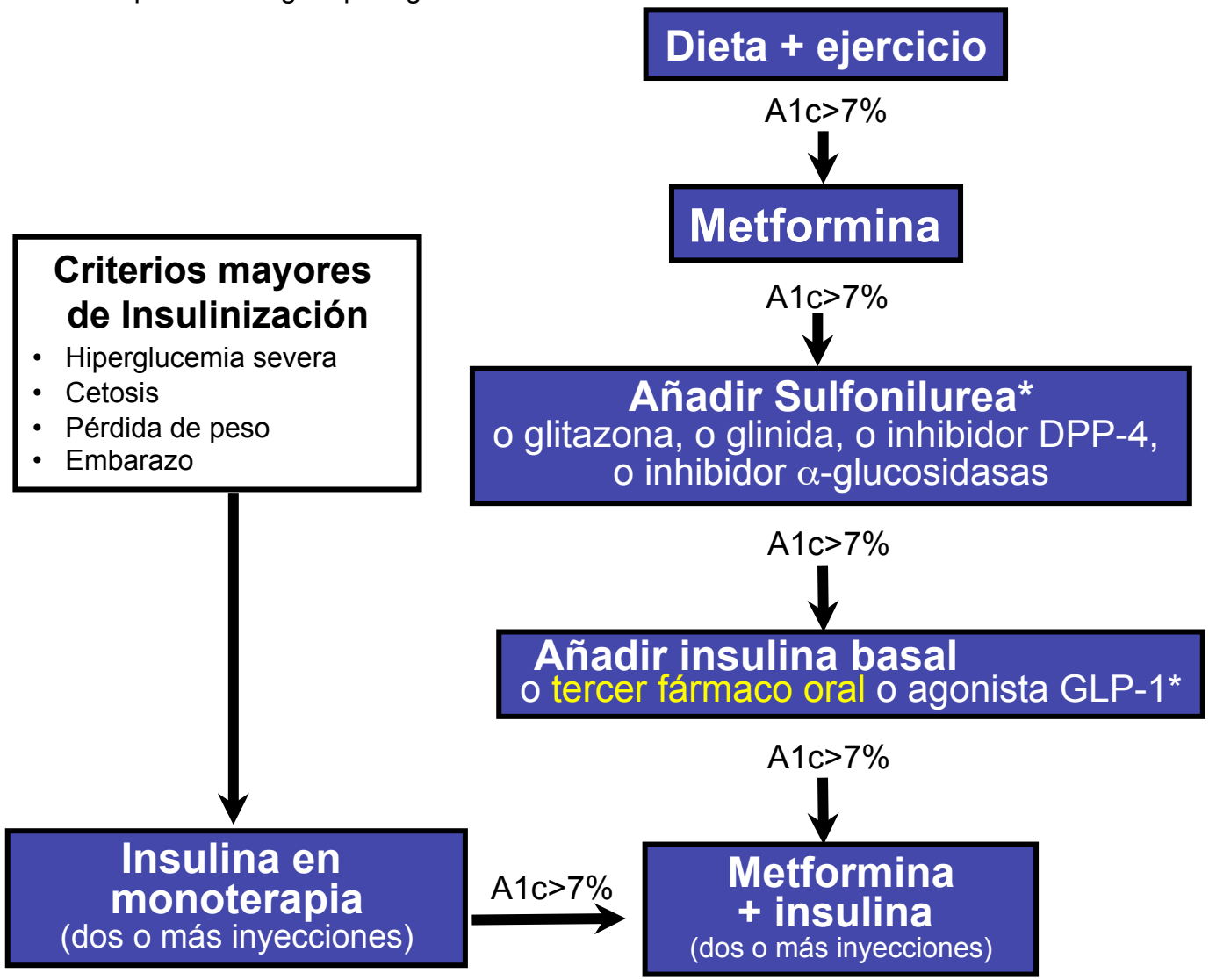
Coste

Tiempo (educación, visitas….)


Triple terapia en el algoritmo
de tratamiento

Algoritmo de tratamiento de la DM2. GEDAPS 2009.

Disponible en http://www.redgedaps.org

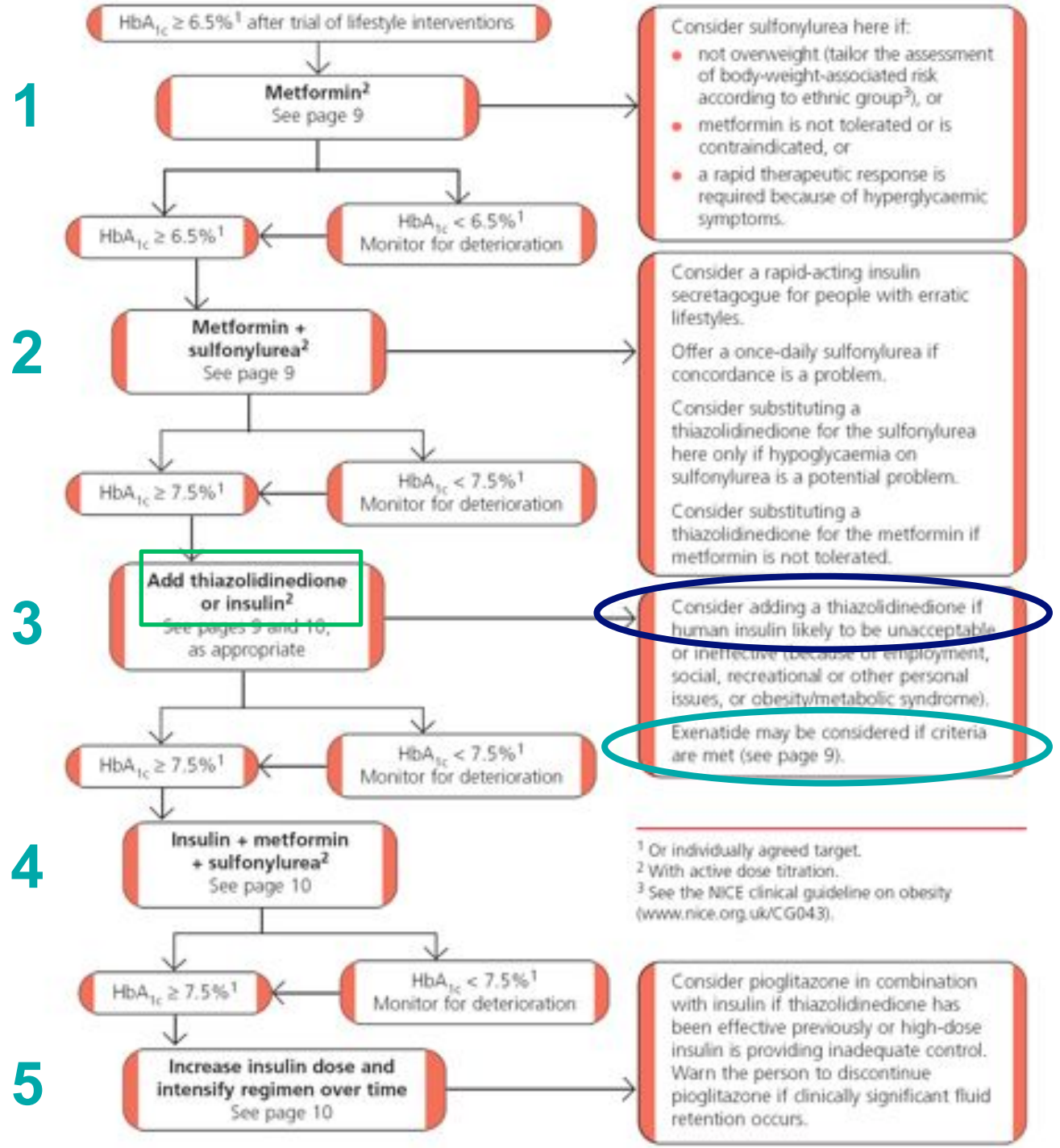


El objetivo de A1c <7% (o <53 mmol/mol) se debe individualizar según las características del paciente.
* El segundo o tercer fármaco oral se elegirá en función de las características del paciente y las ventajas e inconvenientes de cada fármaco. En algunos casos se puede optar por añadir insulina basal 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)

redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud

Triple terapia

Algoritmo de tratamiento de la DM2 NICE 2008

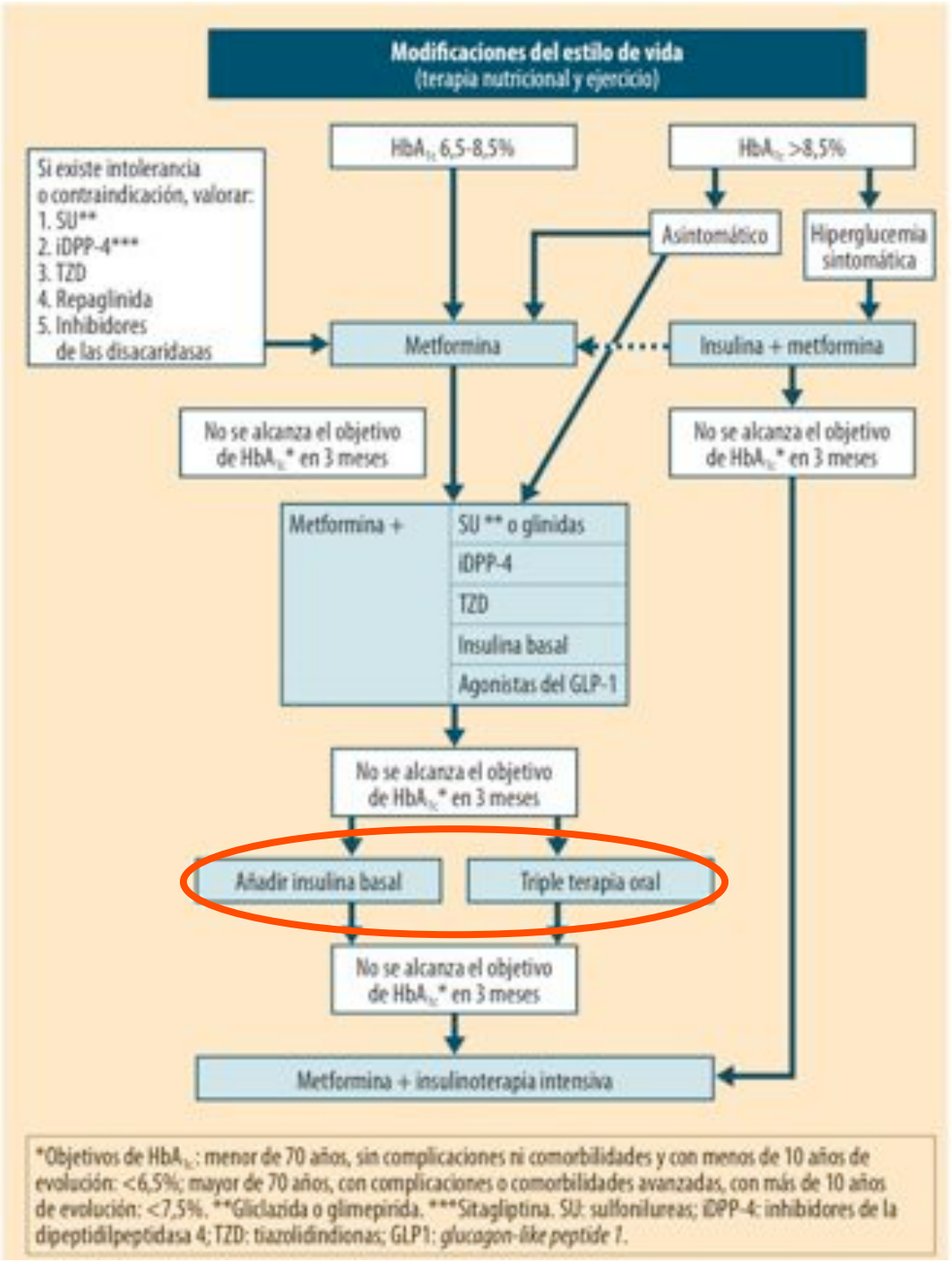


Consenso de tratamiento de la DM2

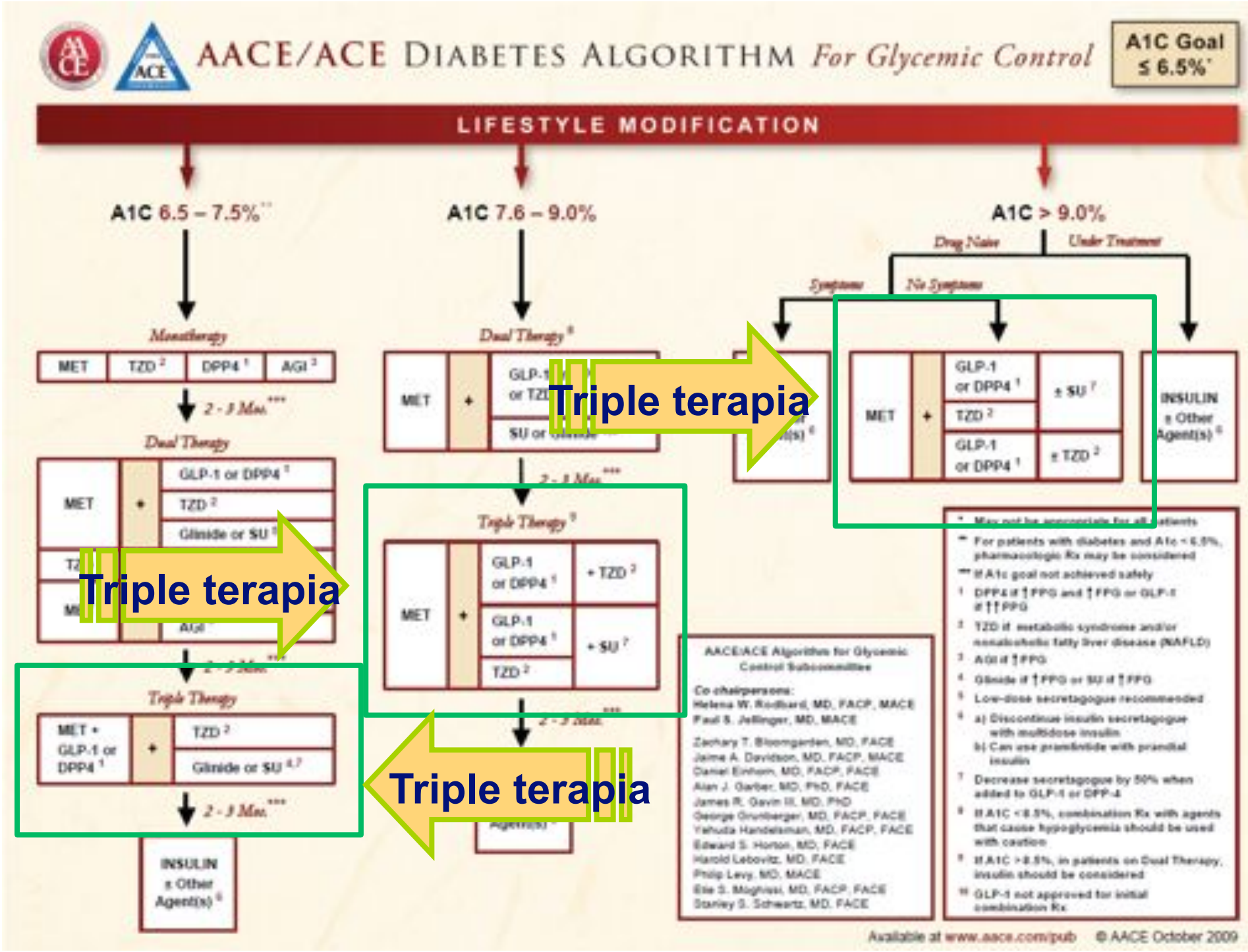
SED 2010

HbA1c<6,5%
Edad <70 años
Duración <10 años
Sin complicaciones
ni comorbilidades

HbA1c<7,5%
Edad >70 años
Duración >10 años
Con complicaciones
o comorbilidades



Av Diabetol. 2010;26:331-8

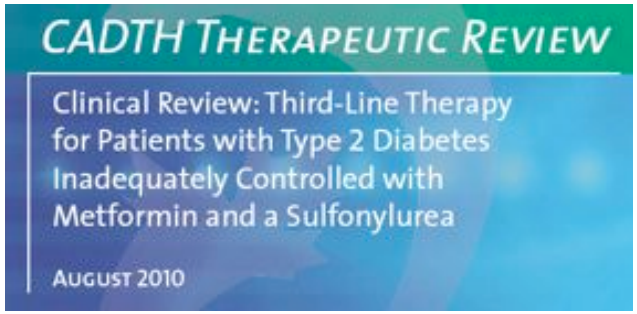

AACE/ACE DIABETES ALGORITHM For Glycemic Control
A1C Goal ≤ 6.5%*
LIFESTYLE MODIFICATION
A1C 6.5 – 7.5%**
A1C 7.6 – 9.0%
A1C > 9.0%
Drug Naive
Under Treatment
Symptoms
No Symptoms
Monotherapy
MET
TZD 2
DPP4 1
AGI 3
2 - 3 Mos.***
Dual Therapy
MET + GLP-1 or DPP4 1
TZD 2
Glinide or SU 4
Triple Therapy
MET + GLP-1 or DPP4 1 + TZD 2 Glinide or SU 4,7
2 - 3 Mos.***
INSULIN ± Other Agent(s) 6
Dual Therapy 8
MET + GLP-1 or TZD
SU or
Triple Therapy 9
MET + GLP-1 or DPP4 1 + TZD 2
GLP-1 or DPP4 1 + SU 7
TZD 2
Triple terapia
Triple terapia
Triple terapia
MET + GLP-1 or DPP4 1 ± SU 7
TZD 2
GLP-1 or DPP4 1 ± TZD 2
INSULIN ± Other Agent(s) 6
AACE/ACE Algorithm for Glycemic Control Subcommittee
Co-chairpersons:
Helena W. Rodbard, MD, FACP, MACE
Paul S. Jellinger, MD, MACE
Zachary T. Bloomgarden, MD, FACE
Jaime A. Davidson, MD, FACP, MACE
Daniel Einhorn, MD, FACP, FACE
Alan J. Garber, MD, PhD, FACE
James R. Gavin III, MD, PhD
George Grunberger, MD, FACP, FACE
Yehuda Handelsman, MD, FACP, FACE
Edward S. Horton, MD, FACE
Harold Lebovitz, MD, FACE
Philip Levy, MD, MACE
Elie S. Moghissi, MD, FACP, FACE
Stanley S. Schwartz, MD, FACE
* May not be appropriate for all patients
** For patients with diabetes and A1c < 6.5%, pharmacologic Rx may be considered
*** If A1c goal not achieved safely
1 DPP4 if ↑FPG and ↑FPG or GLP-1 if ↑↑PPG
2 TZD if metabolic syndrome and/or nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)
3 AGI if ↑PPG
4 Glinide if ↑PPG or SU if ↑FPG
5 Low-dose secretagogue recommended
6 a) Discontinue insulin secretagogue with multidose insulin
b) Can use pramlintide with prandial insulin
7 Decrease secretagogue by 50% when added to GLP-1 or DPP-4
8 If A1C <8.5%, combination Rx with agents that cause hypoglycemia should be used with caution
9 If A1C >8.5%, in patients on Dual Therapy, insulin should be considered
10 GLP-1 not approved for initial combination Rx
Available at www.aace.com/pub © AACE October 2009



Evidencias de la triple terapia

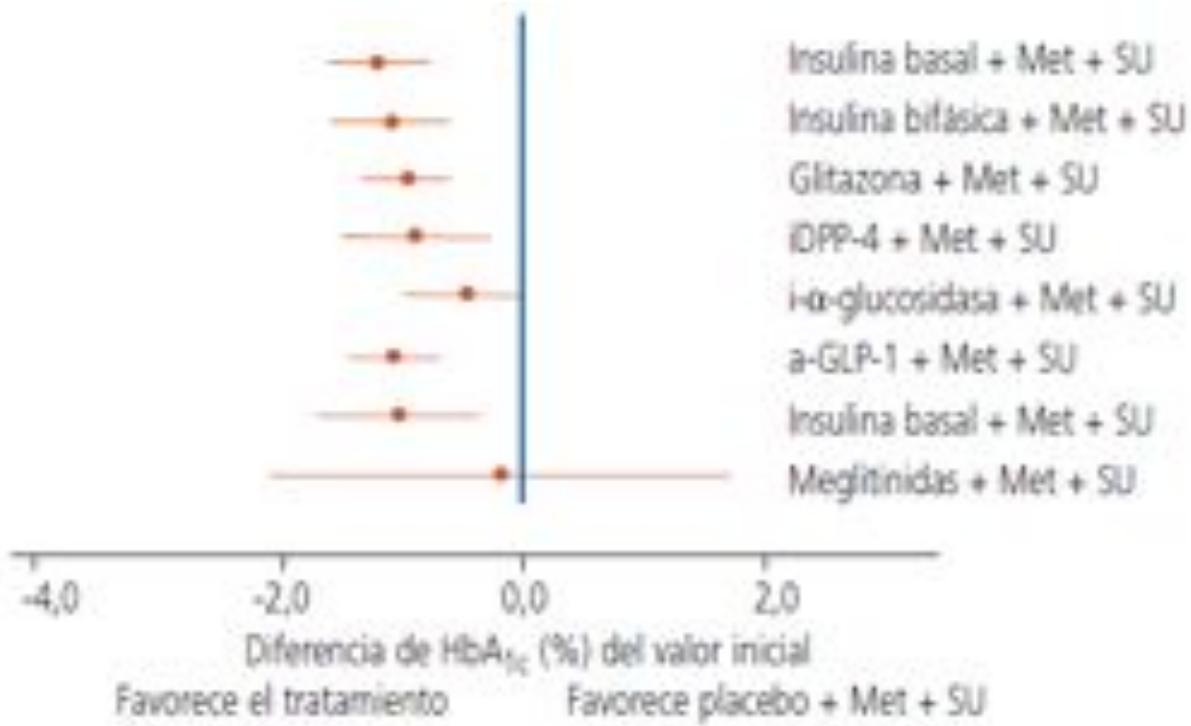
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health | Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

33 ECA
(31 insulina)
N=8148



Metanálisis de la triple terapia: efectos en la HbA1c

Diferencias de HbA1c entre la adición de un tercer fármaco o placebo en pacientes tratados con metformina (Met) y sulfonilurea (SU). Resultados de los análisis primarios de comparaciones de tratamientos combinados.



Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2010

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health | Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

33 ECA
(31 insulina)
N=8148

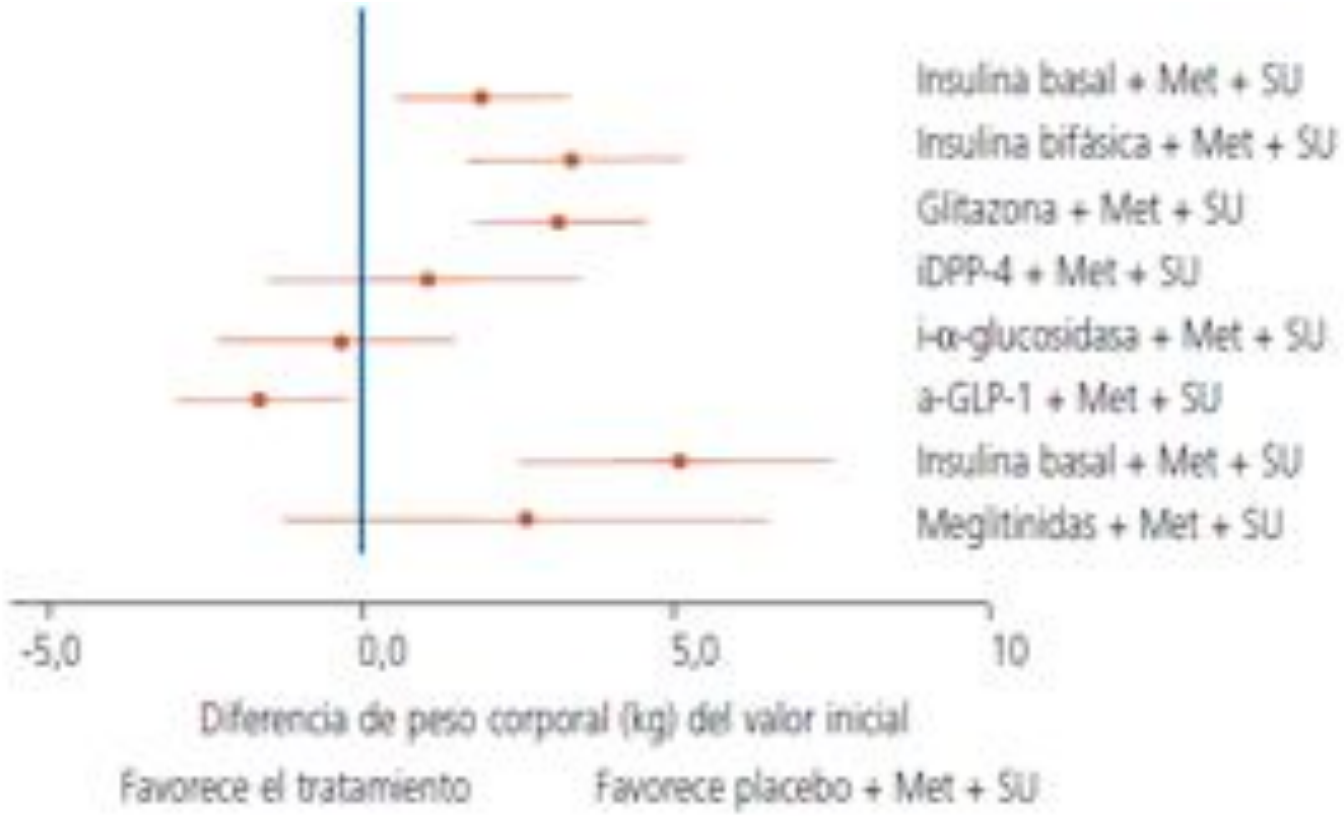
CADTH THERAPEUTIC REVIEW

Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea

AUGUST 2010

Metanálisis de la triple terapia: efectos en el peso

Cambios en el peso entre la adición de un tercer fármaco o placebo en pacientes tratados con metformina (Met) y sulfonilurea (SU). Resultados de los análisis primarios de comparaciones de tratamientos combinados



Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2010

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health | Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

33 ECA
(31 insulina)
N=8148

CADTH THERAPEUTIC REVIEW

Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea

AUGUST 2010

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.

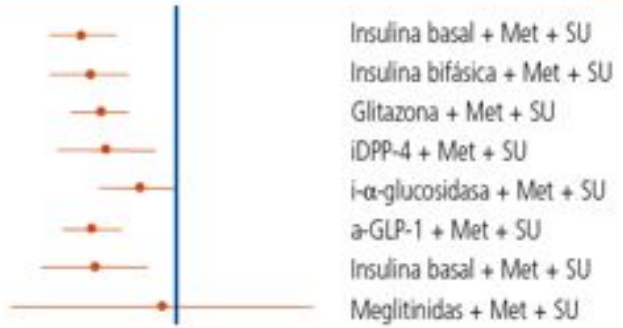
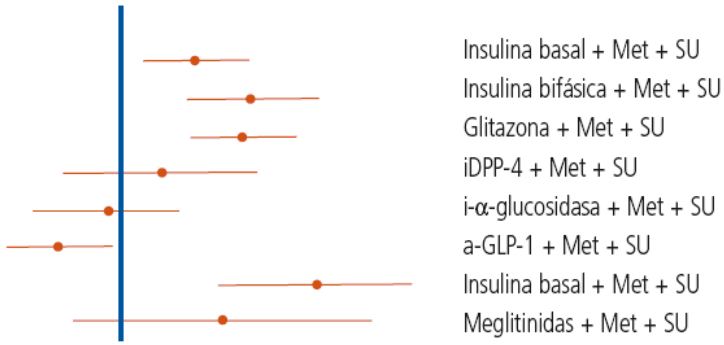


Figura 2: Diferencias en el cambio de peso corporal entre el tratamiento con un tercer fármaco y placebo, ambos en combinación con metformina (Met) y sulfonilurea (SU). Resultados de los análisis primarios de comparaciones de tratamientos combinados.



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 debría basar en análisis de coste-efectividad.

Efectividad comparada triple terapia

Metanálisis fármacos añadidos a Met+SU

18 ECA vs placebo
(9 Glitazona, 5 AGLP1, 2 acarbosa,
1 Sitagliptina, 2 Insulina glargina)

REVIEW | Annals of Internal Medicine

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)*

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.

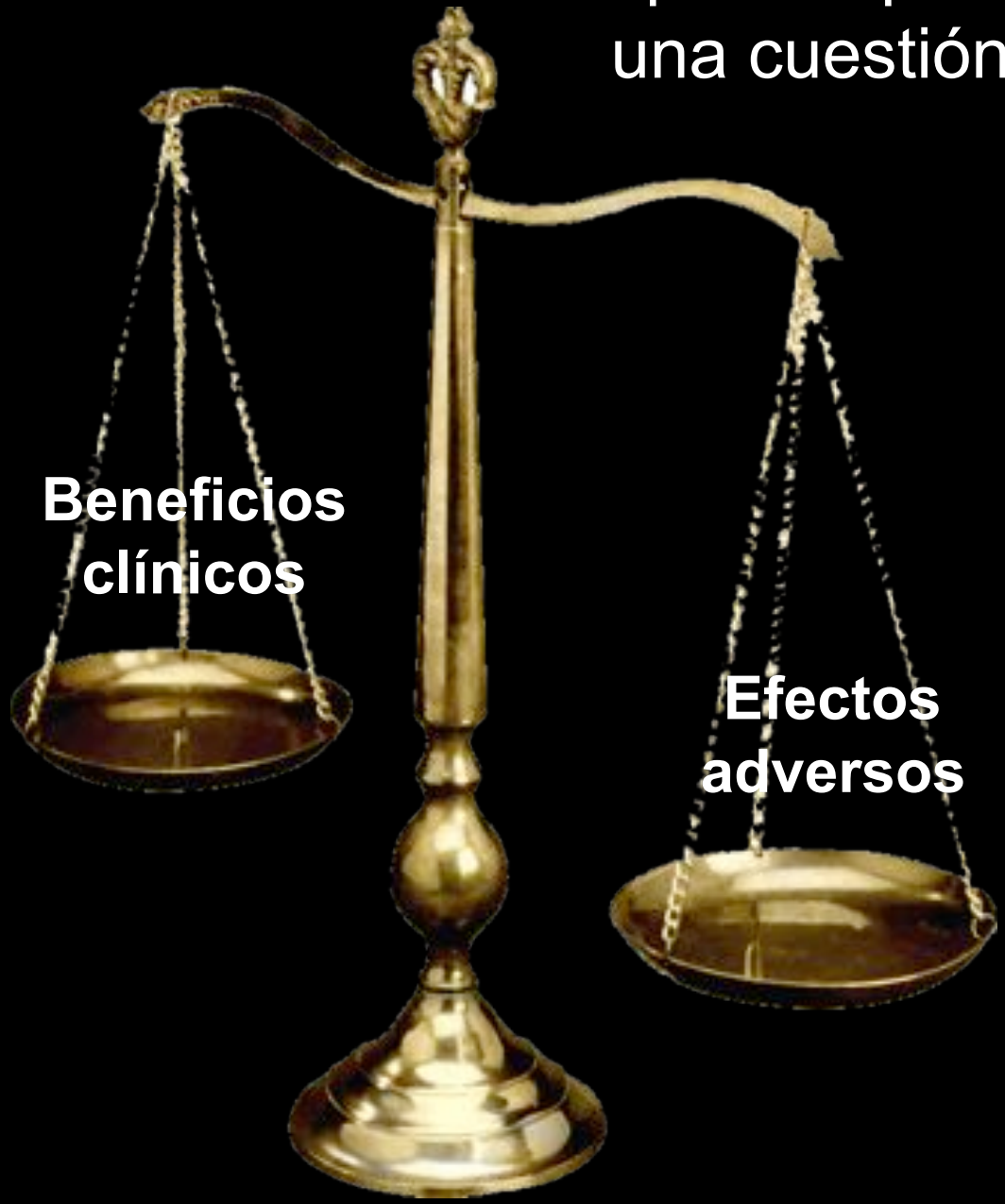
—The Editors

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

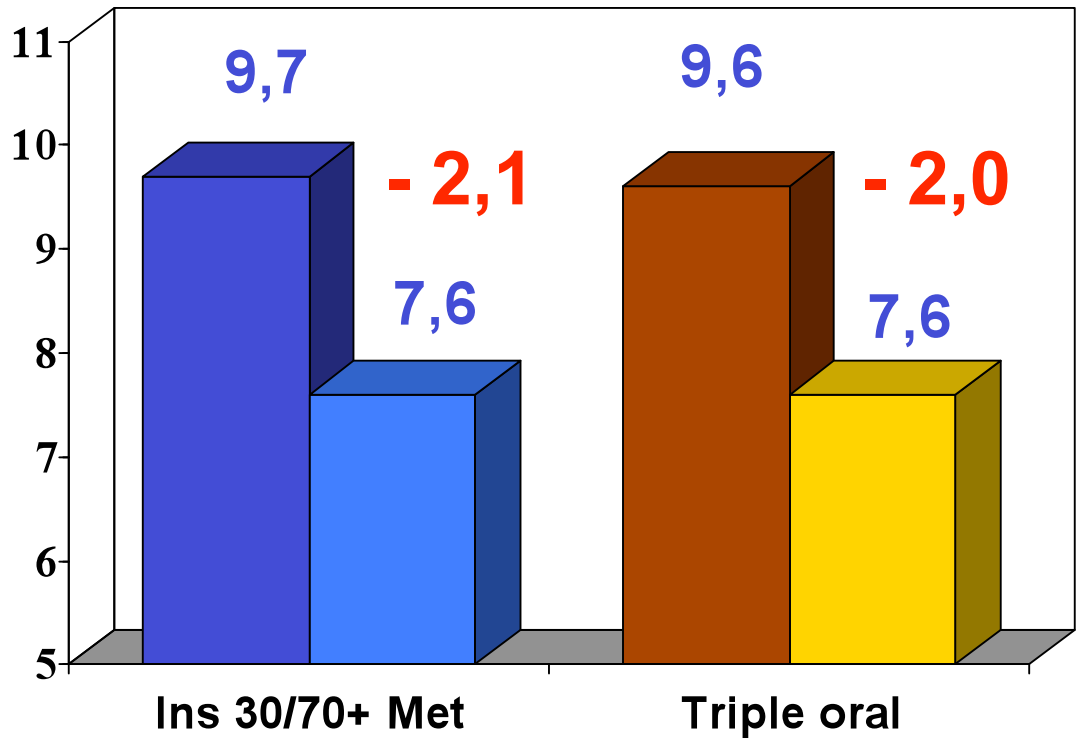
Gross JL et al. Ann Intern Med. 2011: 154:672-9

Triple terapia oral vs Insulina: una cuestión de seguridad



Triple terapia oral (metformina + secretagogo + glitazona) vs insulina mixta 30/70 dos veces al día + metformina

N= 188
IMC 33
6 meses
Edad 54 años

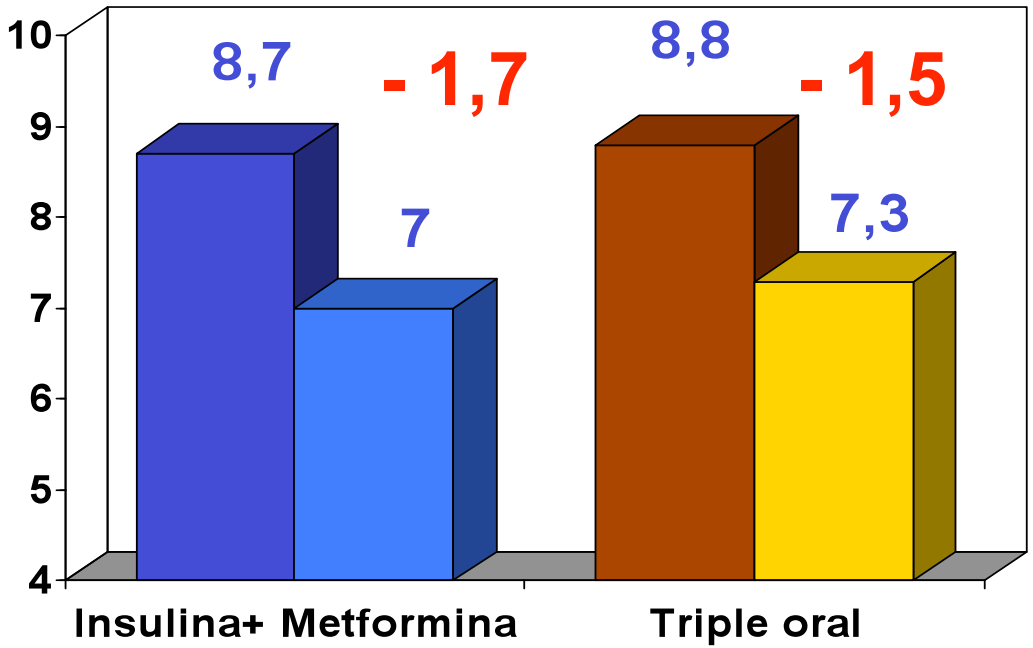


Dosis de insulina	**63 UI/día**	**---**	
Peso (kg):	**+ 2,9**	**+ 3,5**	
Hipoglucemias:	**67%**	**48%**	(p=0,011)
Hipos graves (n):	**1**	**0**	
Abandonos	**13**	**10**	

Schwartz S et al. Diabetes care 2003; 26: 2238-2243

Triple terapia oral (metformina + sulfonilurea + rosiglitazona) vs insulina glargina nocturna + metformina

N= 216
55 años
IMC 34
6 meses



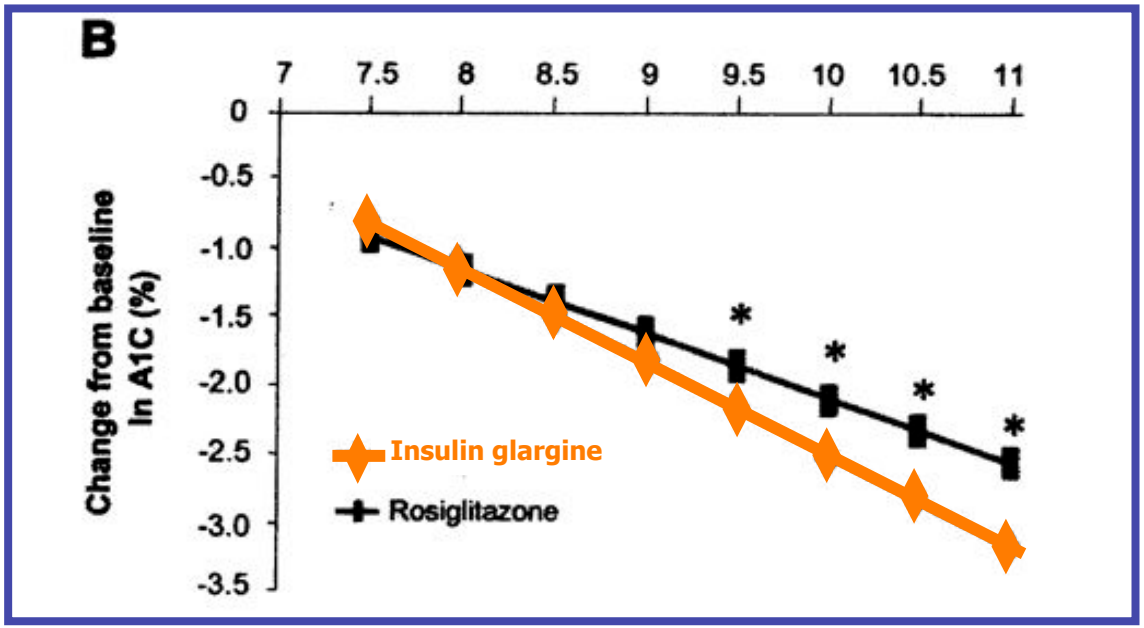
Dosis insulina	**38 UI/día**		
Peso (kg)	**+ 1,7**	**+ 3,0**	(p=0,02)
Edemas	**0%**	**12,5%**	(p<0,01)
Hipos (tasa pac-año)	**7,7**	**3,4**	(p<0,01)
Hipos graves (n)	**3**	**6**	
Abandonos	**8**	**21**	(p=0,01)

Rosenstock J et al. Diabetes Care 2006; 29: 554-9

Triple terapia oral (metformina + sulfonilurea + rosiglitazona) vs insulina glargina nocturna + metformina

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

N= 216
55 años
IMC 34
6 meses

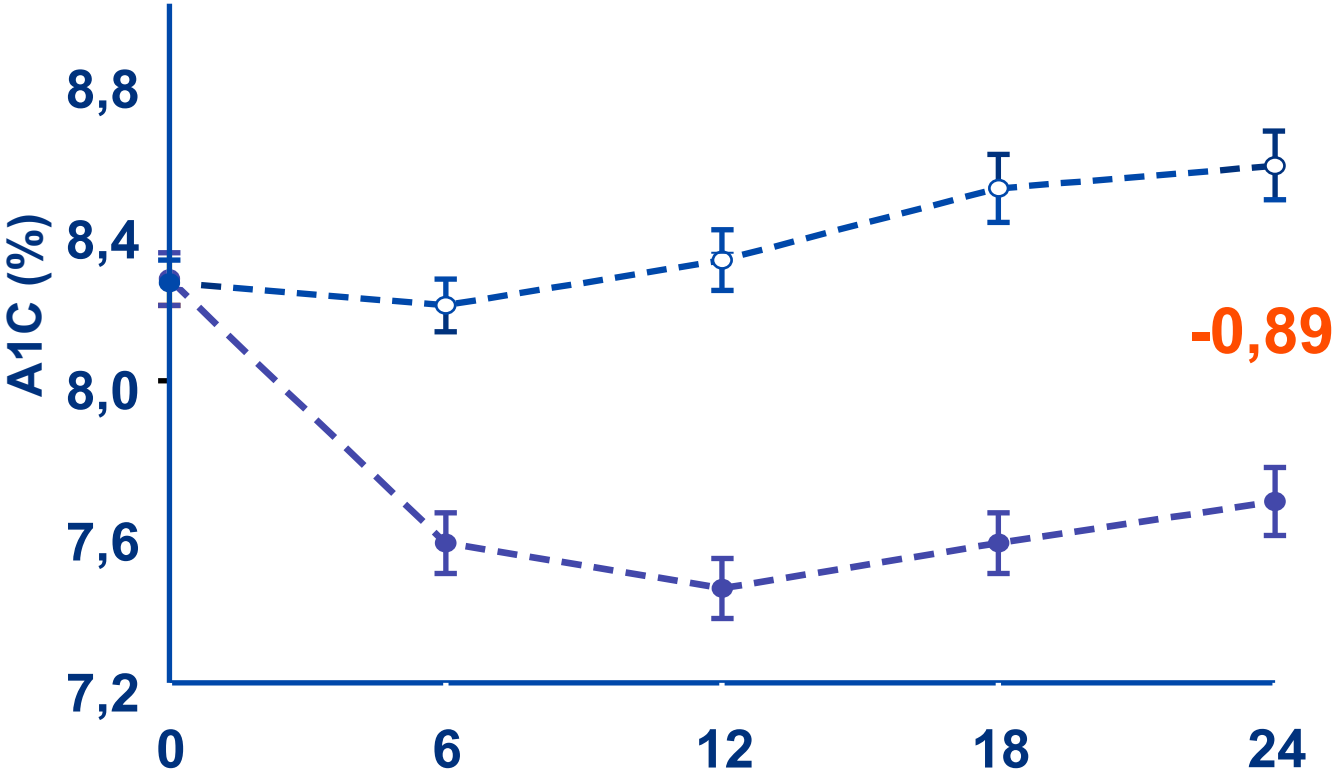


Rosenstock J et al. Diabetes care 2006; 29: 554-9


+ inhibidor DPP4

Triple terapia con sitagliptina o placebo

en pacientes tratados con glimepirida + metformina



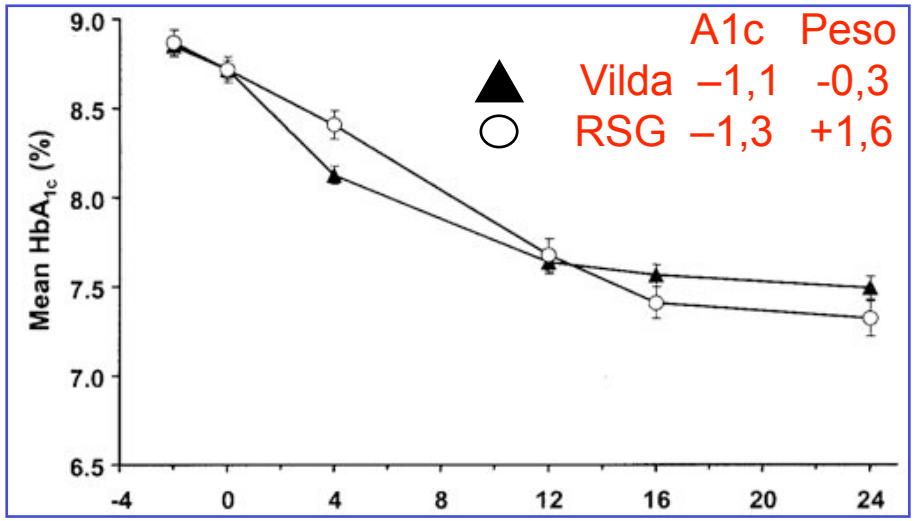
	Sitagliptina	Placebo
Hipoglucemias	12%	2%
Hipos graves (n)	0	0
Peso (kg)	+0,8	-0,4

Hermansen K et al. Diabetes Obes Metab. 2007;9:733-45

Inhibidores DPP-4 vs glitazonas

Vildagliptina vs Rosiglitazona

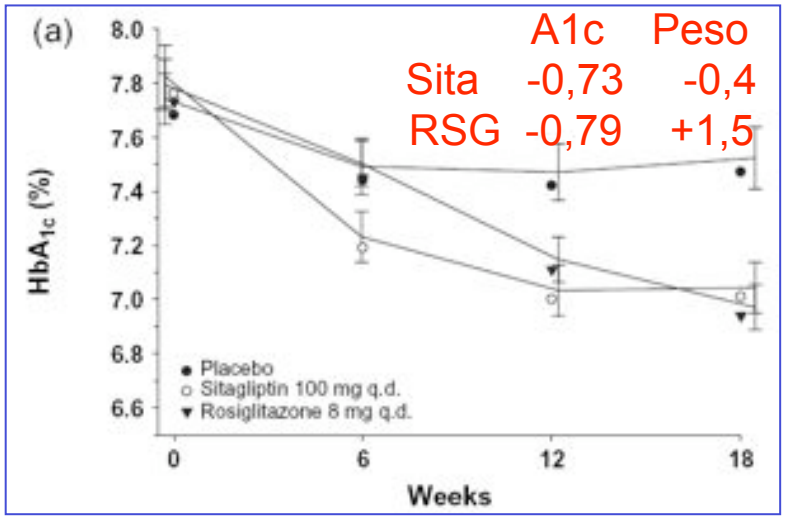
N= 786 (naïve) 6 meses
Vilda 100 mg vs RSG 8 mg



Rosenstock J et al. Diabetes care 2007; 30:217-23

Sitagliptina vs Rosiglitazona

N= 273 (Met) 18 semanas
Sita 100 mg vs RSG 8 mg



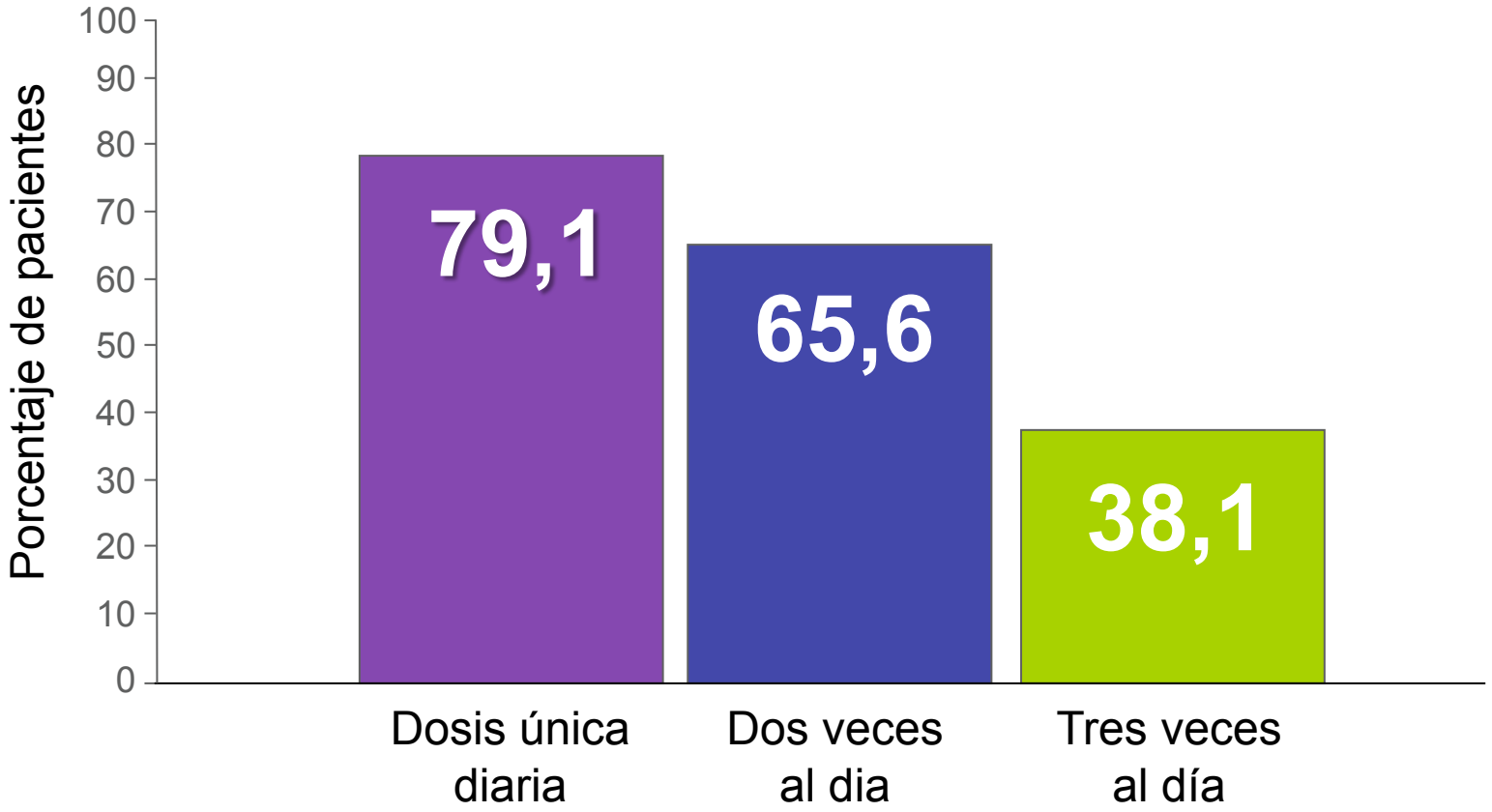
Scott R et al. Diabetes Obes Metab 2008, 10:959-969

Similar reducción HbA1c
IDPP4 Menor incremento de peso
IDPP4 Menos efectos adversos


Cumplimiento en la terapia combinada

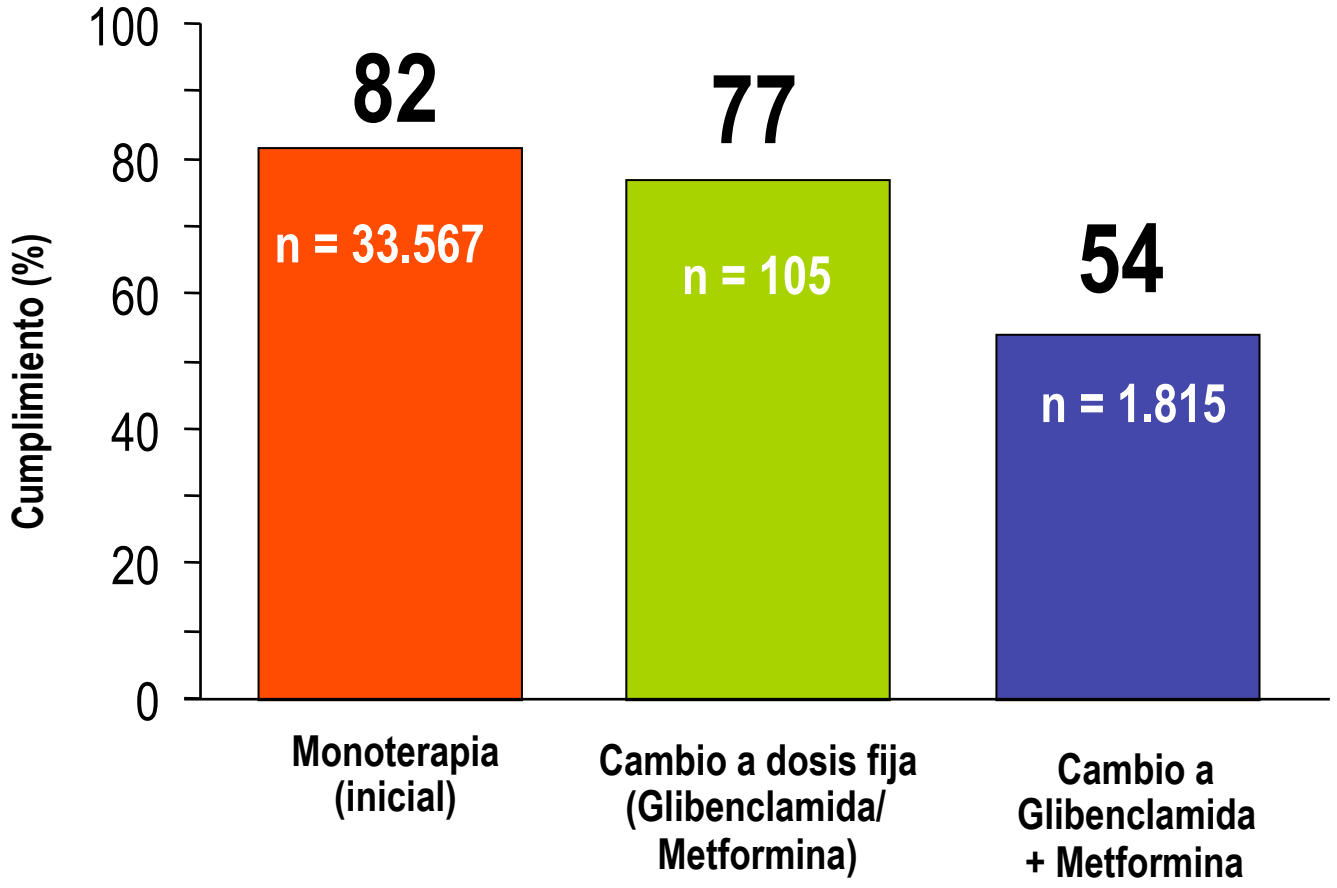
Cumplimiento con antidiabéticos orales

Porcentaje de pacientes cumplidores según la pauta prescrita



Cramer J. *Diabetes Care*. 2004;27:1218-1224.

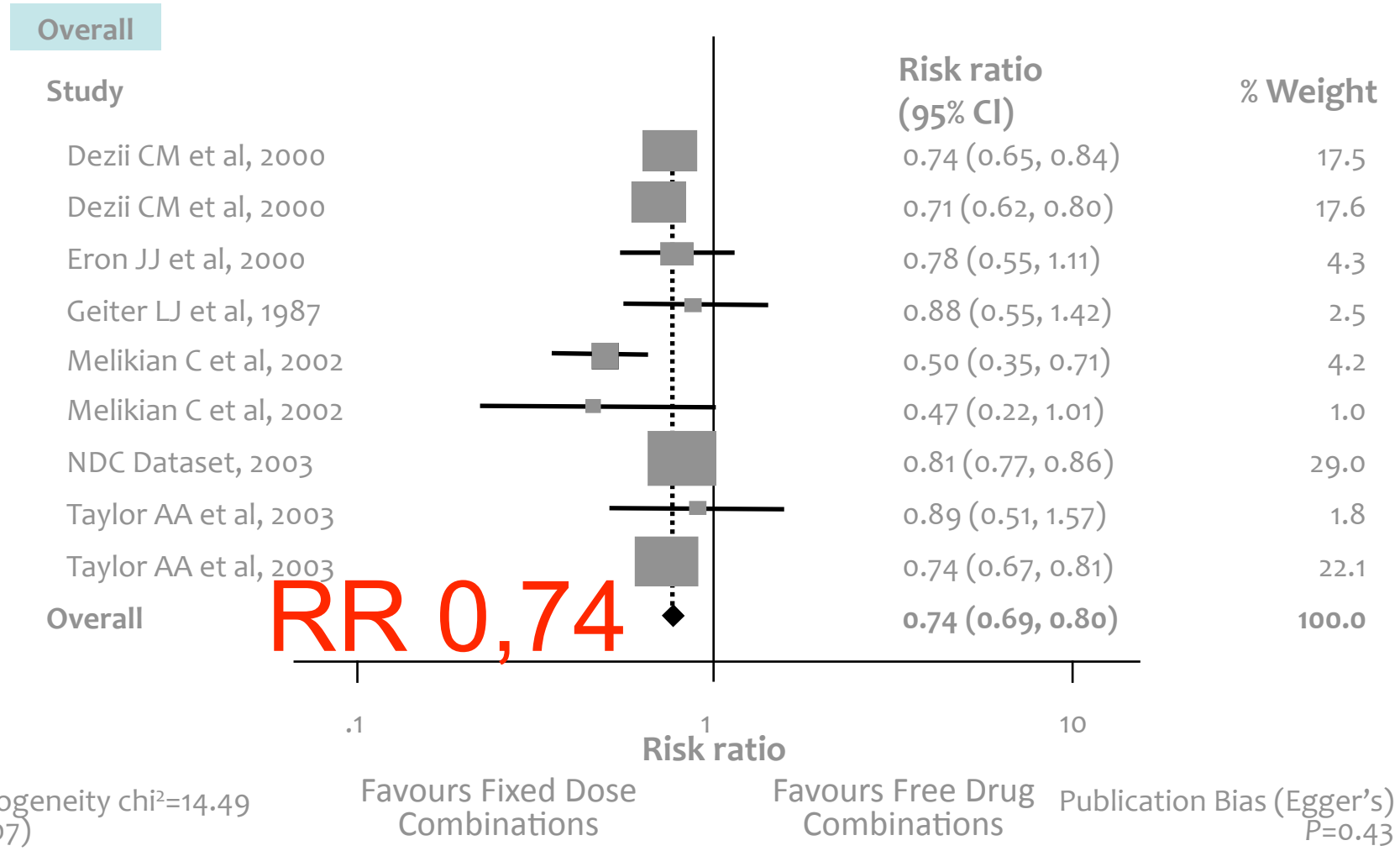
El cumplimiento es mejor cuando se pasa de monoterapia a una combinación a dosis fija que con ambos fármacos por separado



Cumplimiento = días suministrada la medicación / total días

MelikianC et al. *Clin Ther*. 2002; 24:460-467.

Metaanálisis del cumplimiento con combinaciones a dosis fija frente a comprimidos separados



***Bangalore S et al. Amer J Med*. 2007;120:713-719.**

Cumplimiento con antidiabéticos orales



Ventajas de las pautas con presentaciones a dosis fija

Pauta 1

Gliclazida



Metformina



Acarbosa



Total: 10 comprimidos/día

Pauta 2

Glimepirida



Metformina + Pio o IDPP4



Total: 3 comprimidos/día



Mensajes para llevar a casa

1. La triple terapia es una alternativa razonable a considerar antes de la insulinización

2. No tenemos evidencias que muestren la superioridad de la eficacia de un fármaco u otro al elegir el tercer fármaco

3. Además del coste y seguridad se debería tener en cuenta las características y preferencias de los pacientes

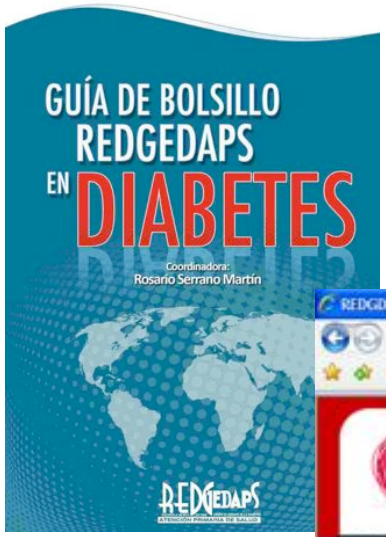
4. Las presentaciones de antidiabéticos a dosis fija permiten mejorar el cumplimiento en pacientes polimedicados

5. Ante una hiperglucemia muy severa siempre debe considerarse la necesidad de insulinización

www.redgdps.org











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

Gracias por vuestra atención





BANTING LECTURE

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

Ralph A. DeFronzo

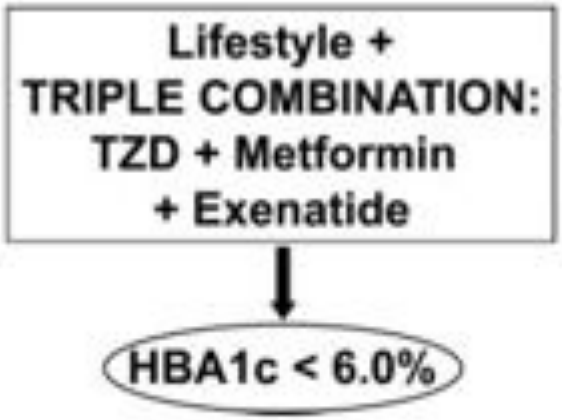


FIG. 21. Pathophysiological-based algorithm: treatment of type 2 diabetes based upon pathophysiology. See text for a detailed discussion.

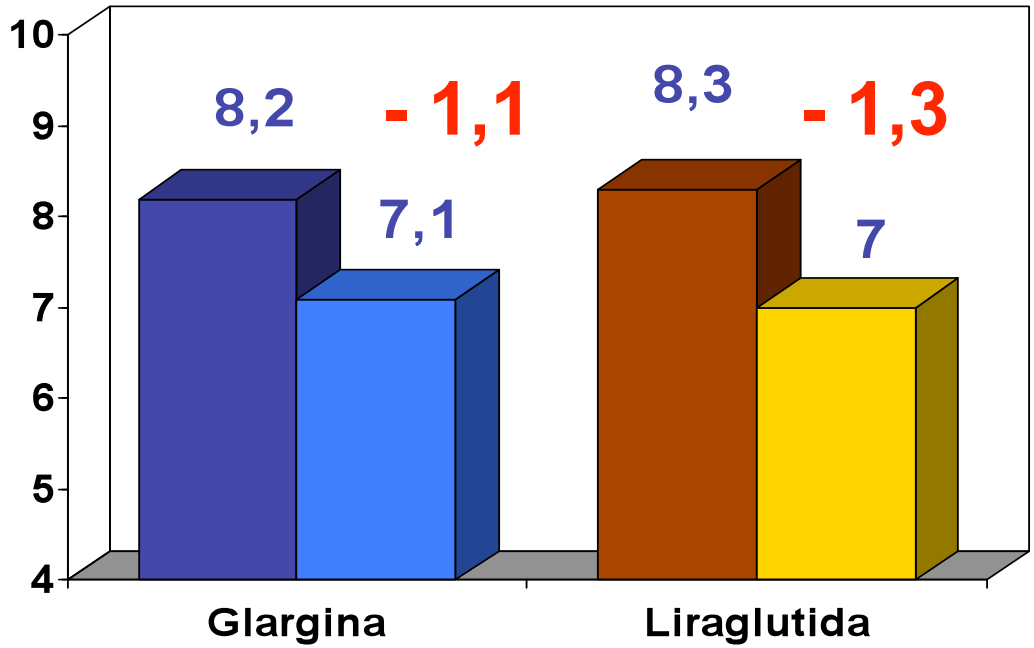
DIABETES, VOL. 58, APRIL 2009

DeFronzo RA. Diabetes. 2009; 58(4):773-95.

Triple terapia Liraglutida vs Insulina Glargina

en pacientes tratados con metformina 2g+ glimepirida 4mg

LEAD-5
N= 533
57,5 años
IMC 30,5
26 semanas



p=0,0015

Dosis	**24 UI/día**	**1,8 mg/día**
Peso	**+ 1,6 kg**	**-1,8 kg** (p<0,0001)
Nauseas	**1,3%**	**13,9%** (p<0,0001)
Hipos (% pacientes)	**28,9%**	**27,4%** **ns**
Hipos graves (n)	**0**	**5 (2,2%)**

Russell-Jones D. Diabetologia 2009; 52:2046–55

Metanálisis de la triple terapia

Network metanálisis:comparación de todos los fármacos entre sí

Table 3. **Network Meta-analysis Comparing All Noninsulin Antihyperglycemic Agents and Insulins: Mean Changes in HbA_{1c} Level and Weight**

Treatment	Change in HbA_{1c} Level (95% CrI), %					
	Placebo	GLP-1 Agonists	Insulin	Thiazolidinediones	DPP-4 Inhibitors	Acarbose
Placebo	–	–	–	–	–	–
GLP-1 agonists	−1.01 (−1.38 to −0.66)	–	–	–	–	–
Insulin	−1.08 (−1.41 to −0.77)	−0.07 (−0.41 to 0.25)	–	–	–	–
Thiazolidinediones	−0.95 (−1.27 to −0.65)	0.05 (−0.35 to 0.5)	0.12 (−0.16 to 0.41)	–	–	–
DPP-4 inhibitors	−0.94 (−1.58 to −0.36)	0.07 (−0.6 to 0.67)	0.14 (−0.51 to 0.77)	0.01 (−0.67 to 0.69)	–	–
Acarbose	−0.70 (−1.33 to −0.08)	0.31 (−0.4 to 1.03)	0.38 (−0.28 to 1.06)	0.25 (−0.39 to 0.93)	0.24 (−0.56 to 1.13)	–
	Change in Weight (95% CrI), *kg*					
	Placebo	GLP-1 Agonists	Insulin	Thiazolidinediones	DPP-4 Inhibitors	Acarbose
Placebo	–	–	–	–	–	–
GLP-1 agonists	−1.63 (−2.71 to −0.60)	–	–	–	–	–
Insulin	2.84 (1.76 to 3.90)	4.47 (3.71 to 5.26)	–	–	–	–
Thiazolidinediones	4.25 (2.76 to 5.66)	5.89 (4.54 to 7.2)	1.42 (0.29 to 2.55)	–	–	–
DPP-4 inhibitors	NA	NA	NA	NA	–	–
Acarbose	−0.96 (−2.77 to 0.73)	0.67 (−1.37 to 2.63)	−3.79 (−5.91 to −1.88)	−5.21 (−7.53 to −2.98)	NA	–

CrI = credible interval; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; NA = not available.

Gross JL et al. Ann Intern Med. 2011;154:672-679.