

APPROPRIATEZZA E PERSONALIZZAZIONE TERAPEUTICA: VERSO UNA RIDEFINIZIONE



Dagli algoritmi terapeutici alla
personalizzazione della terapia

Gaetano Leto
MD, PhD

Sabato 18 MAGGIO 2019

Monte Porzio Catone
VILLA MONDRAGONE

SAPIENZA, Università di Roma
Polo pontino - Latina

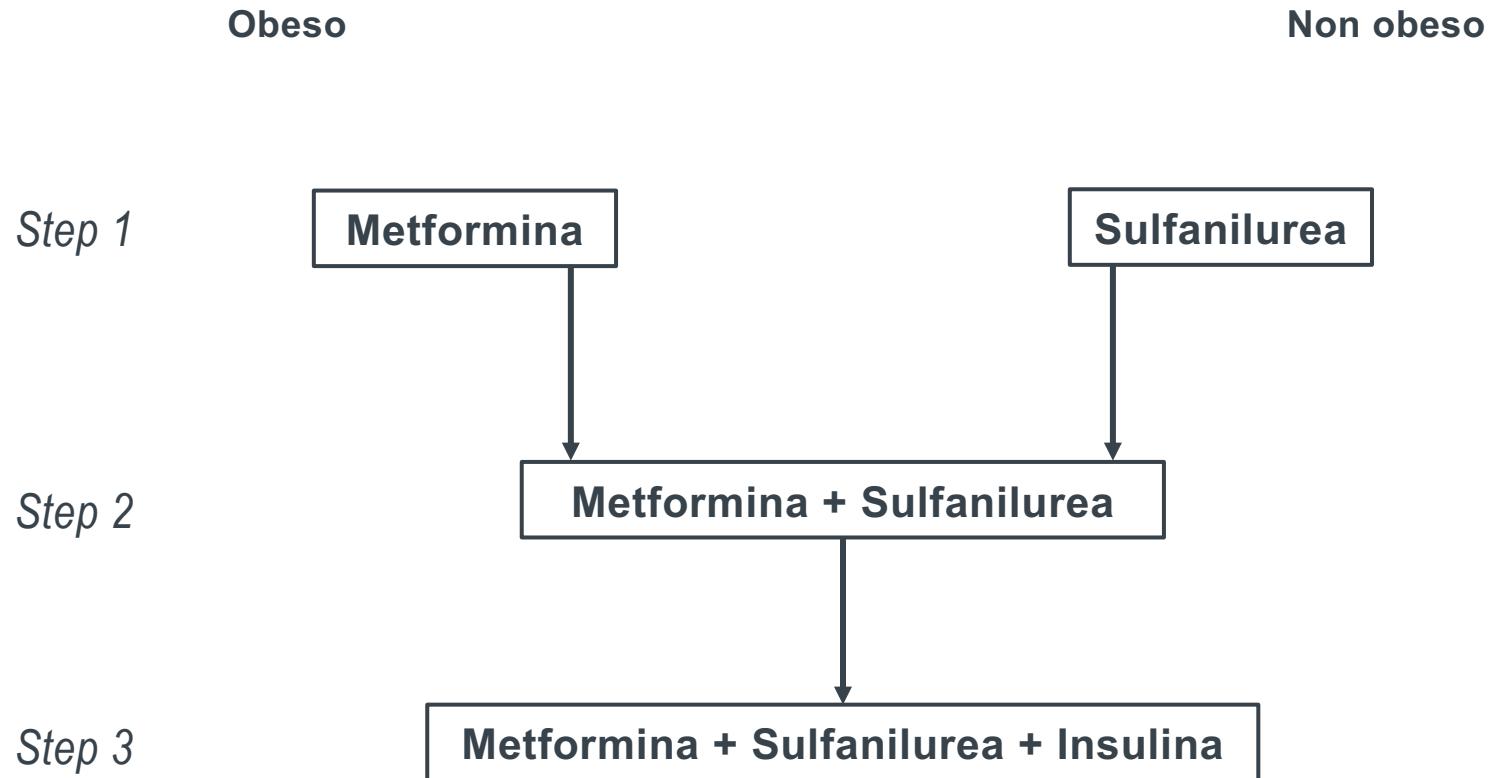
Il sottoscritto Dott. Gaetano Leto dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Novo Nordisk
- Lilly - Boehringer
- Astra Zeneca
- MSD
- Novartis
- Sanofi

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Linee-guida italiane per il Diabete Mellito

Edizione 1998

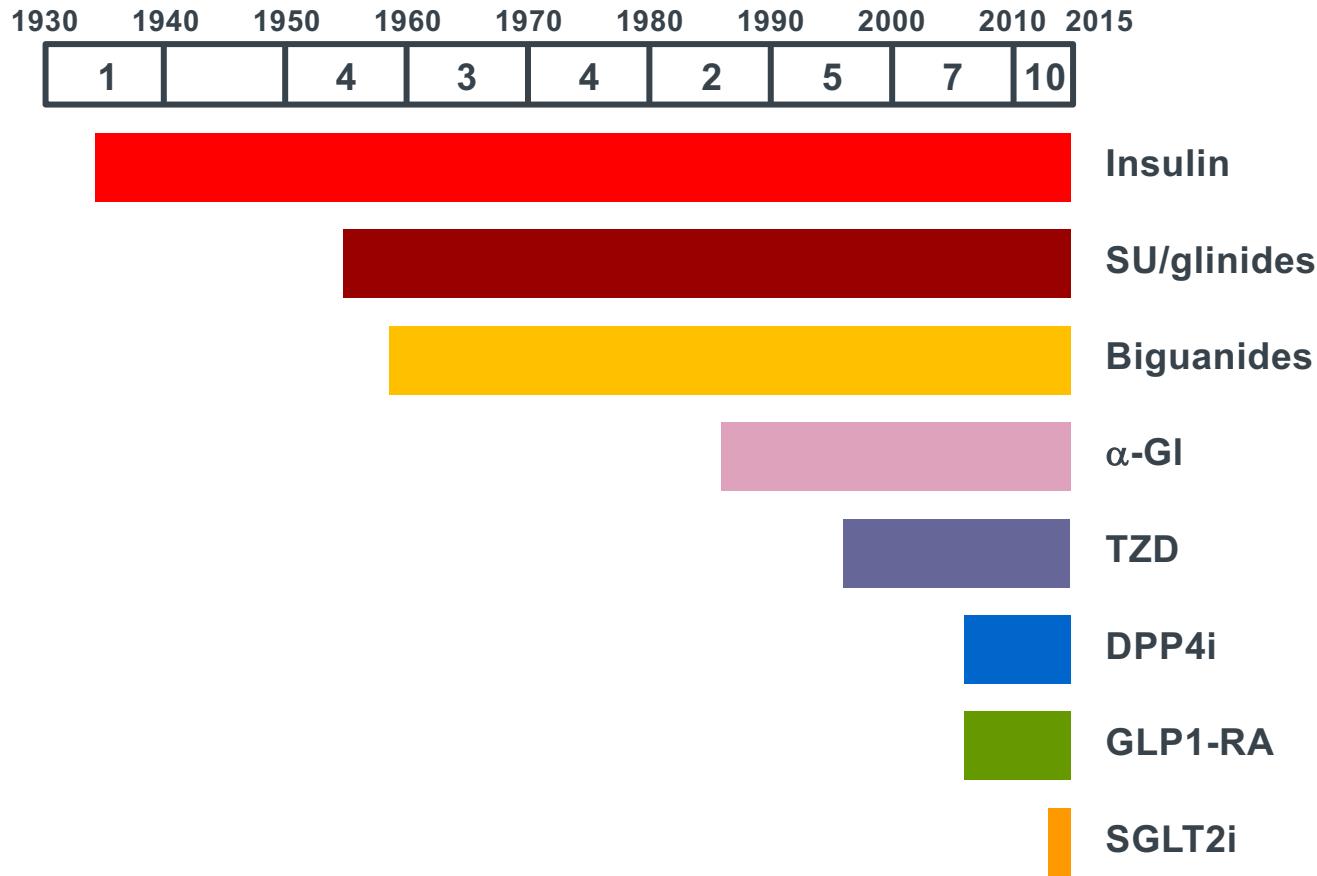


AMD, SID, SIMG, SIMI, SIF, SIGG, FAND, CeRGAS.

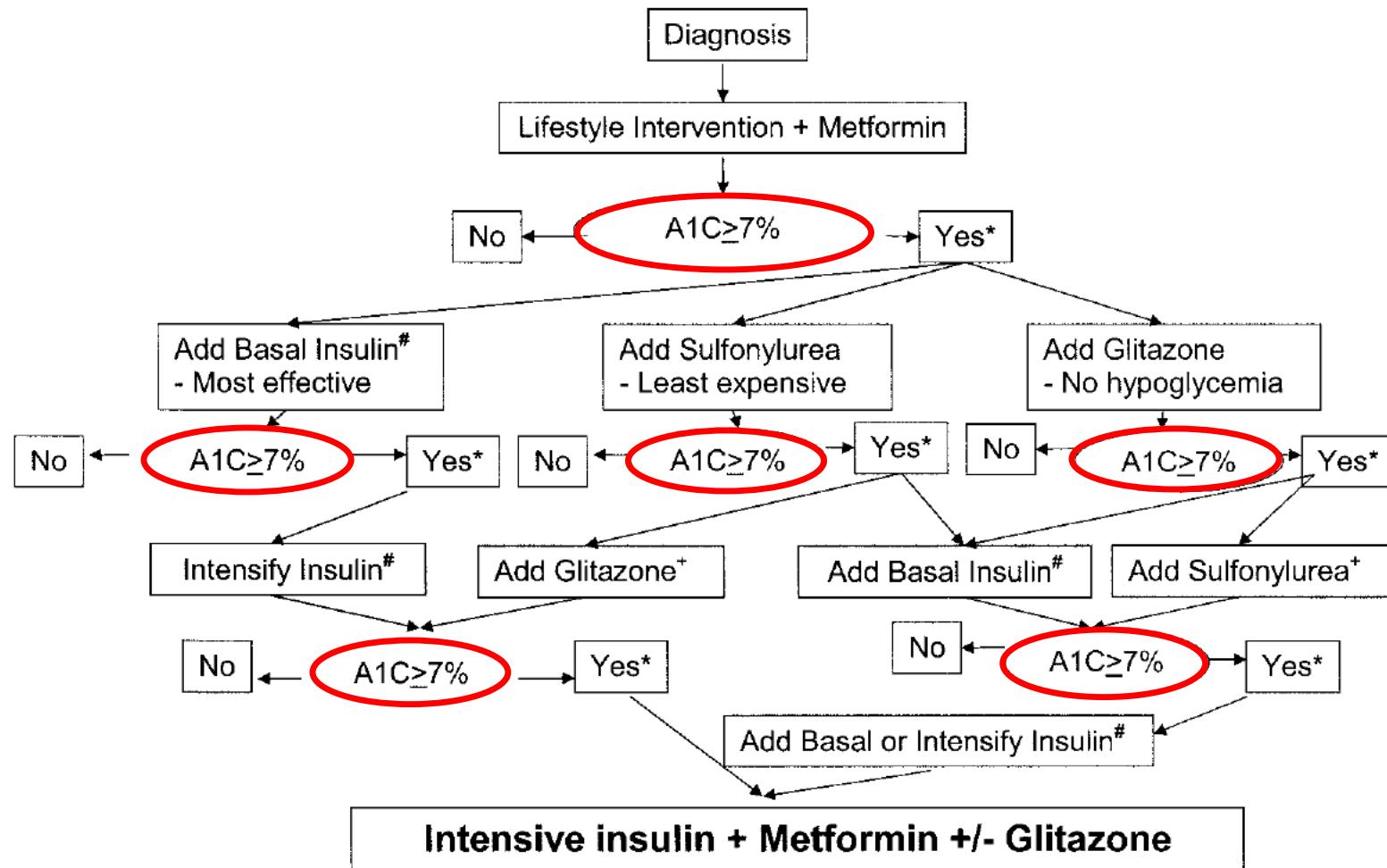
Progetto per l'organizzazione dell'assistenza al diabete dell'adulto.

Ed. Health Alliance S.r.L., Milano 1998.

History of drug treatment for type 2 diabetes 1930-2018

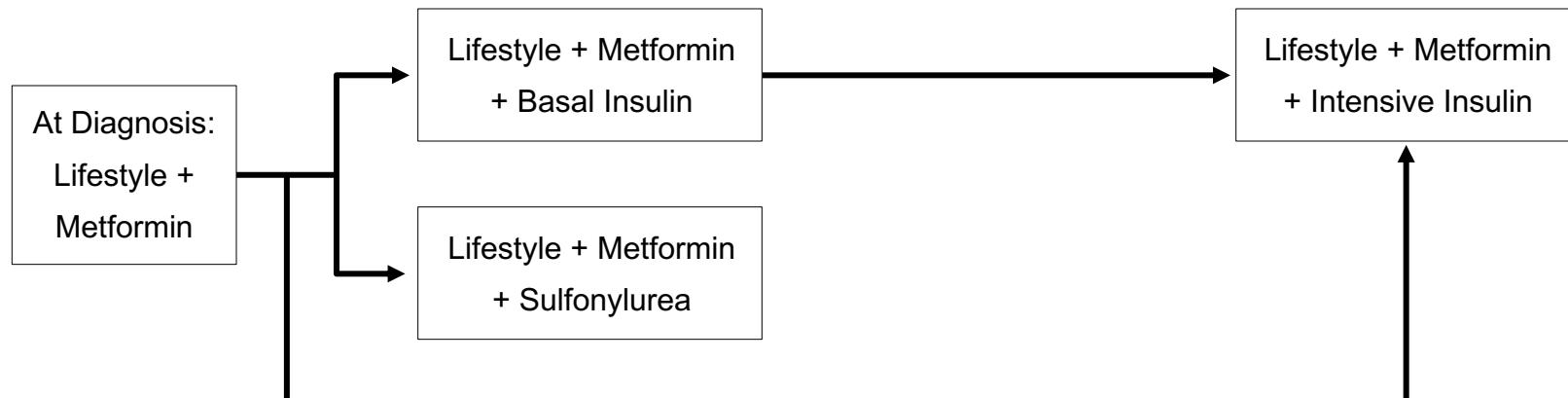


Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm

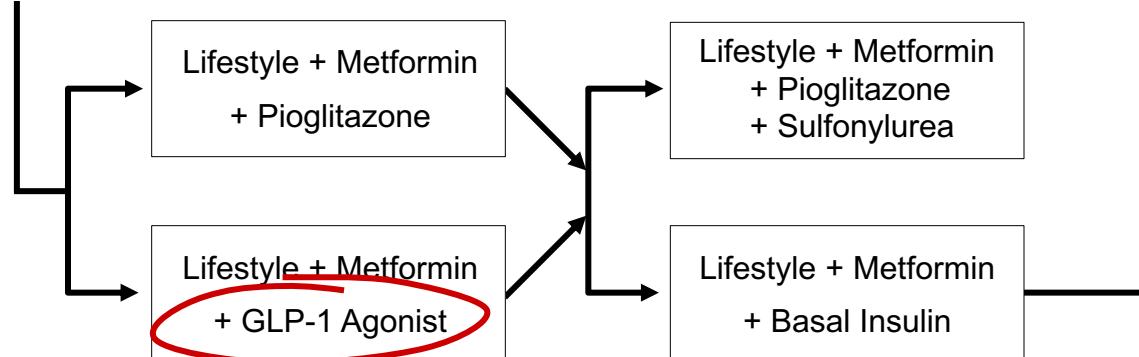


Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm

Tier 1: Well-validated core therapies



Tier 2: Less well-validated core therapies



STEP 1

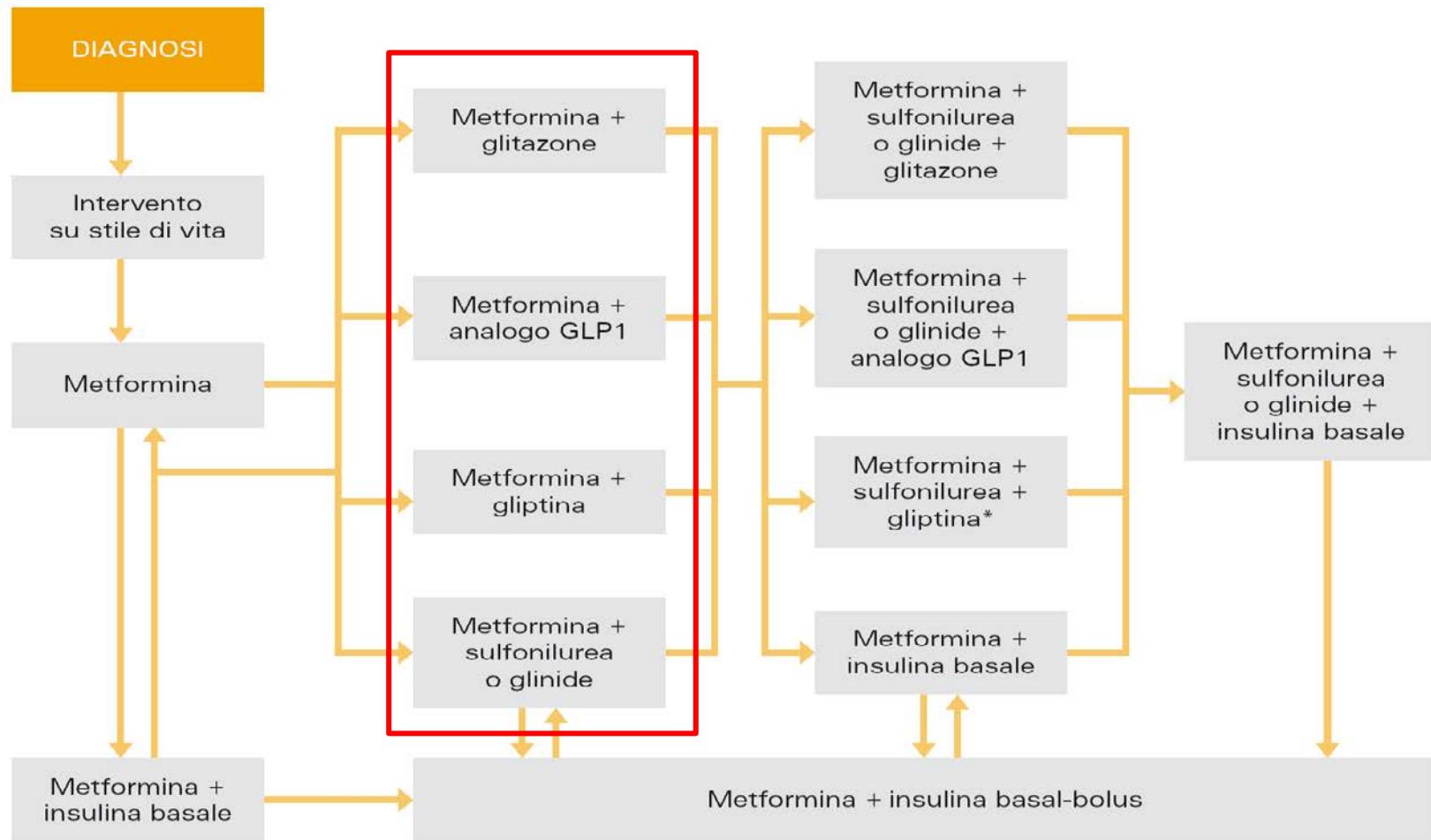
STEP 2

STEP 3

The interventions should be changed if A_1C is $>7\%$.
Measure at least every 6 months.

Standard Italiani per la cura del diabete mellito

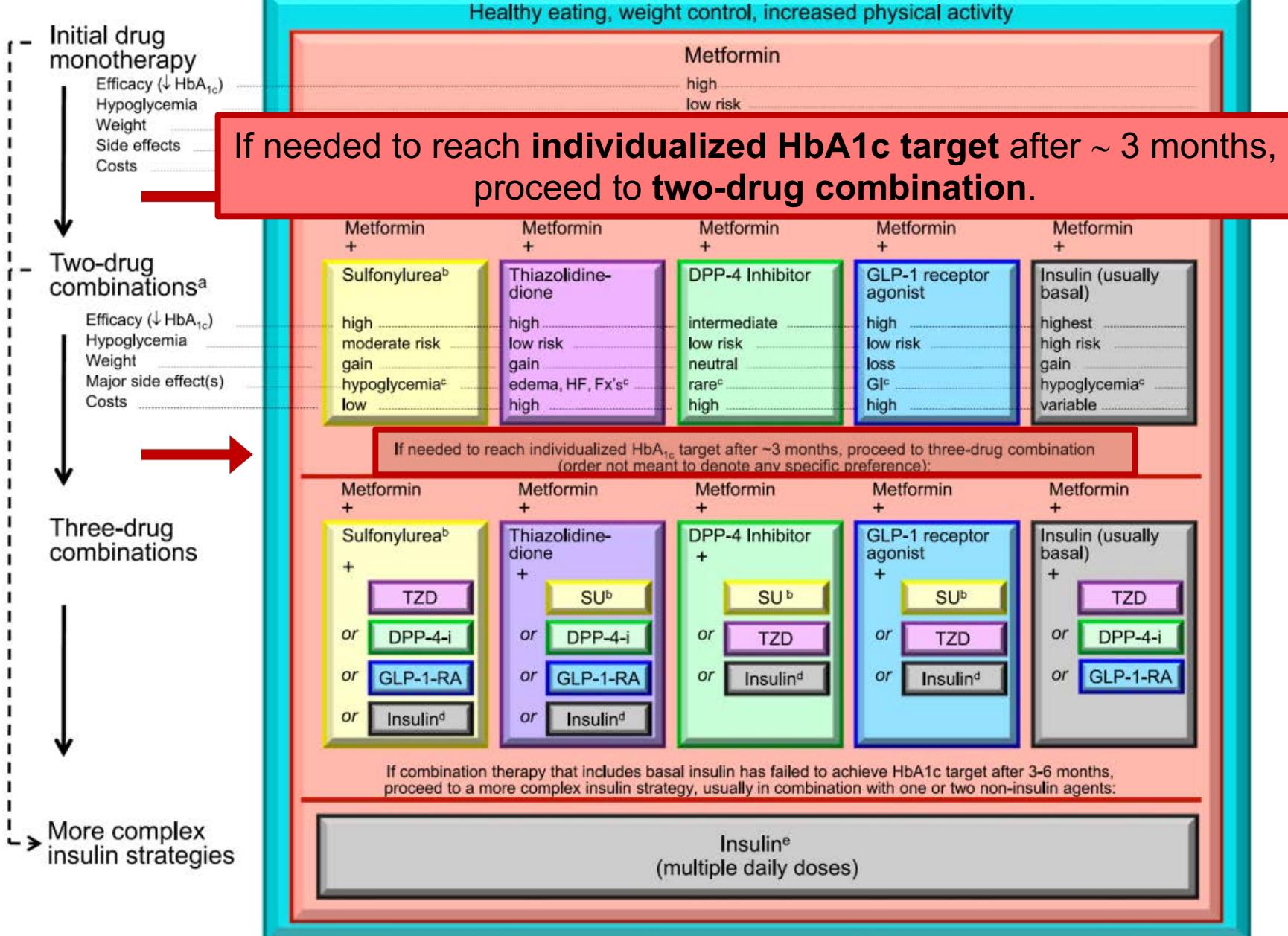
SID-AMD Edizione 2010



In presenza di valori di HbA1c superiori all'obiettivo alicemico è necessario mettere in evidenza l'eventuale inizio o aumento della dose del farmaco orale ogni 2-6 mesi, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo valori di HbA1c <7%.

Forza della raccomandazione B)

Consensus Statement ADA/EASD 2012



Consensus Statement ADA/EASD 2015

Mono-

Healthy eating, weight control, increased physical activity, and diabetes education

If HbA_{1c} target not achieved after ~ 3 months of monotherapy, proceed to **2-drug combination** (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of **patient- and disease-specific factors**).

Dual therapy[†]

Efficacy^{*}
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs^{*}

any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors:					
Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
high moderate risk gain hypoglycemia low	high low risk gain edema, HF, fxs low	intermediate low risk neutral rare high	intermediate low risk loss GU, dehydration high	high low risk loss GI high	highest high risk gain hypoglycemia variable

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to **3-drug combination** (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Triple therapy

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA or Insulin [§]	SU or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA or Insulin [§]	SU or TZD or SGLT2-i or GLP-1-RA or Insulin [§]	SU or TZD or DPP-4-i or Insulin [§]	SU or TZD or DPP-4-i or Insulin [§]	TZD or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables; (2) on GLP-1-RA, add basal insulin; or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGLT2-i:

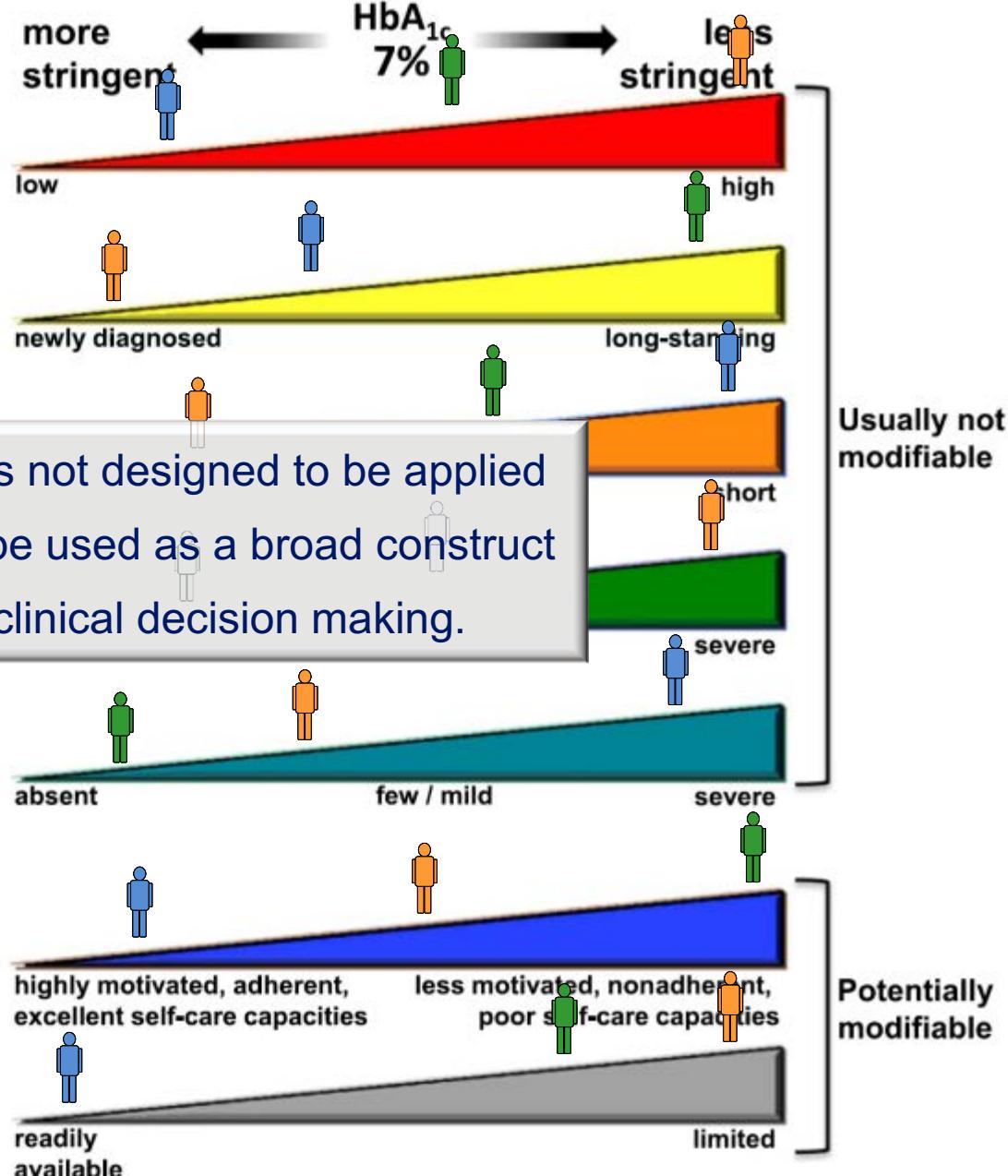
Metformin +

Basal insulin + Mealtime insulin or GLP-1-RA

Combination injectable therapy[†]

Approach to the management of hyperglycemia

PATIENT / DISEASE FEATURES
Risks potentially associated with hypoglycemia and other drug adverse effects
Disease duration
Life expectancy
Important comorbidities
Established vascular complications
Patient attitude and expected treatment efforts
Resources and support system



Standard Italiani SID-AMD

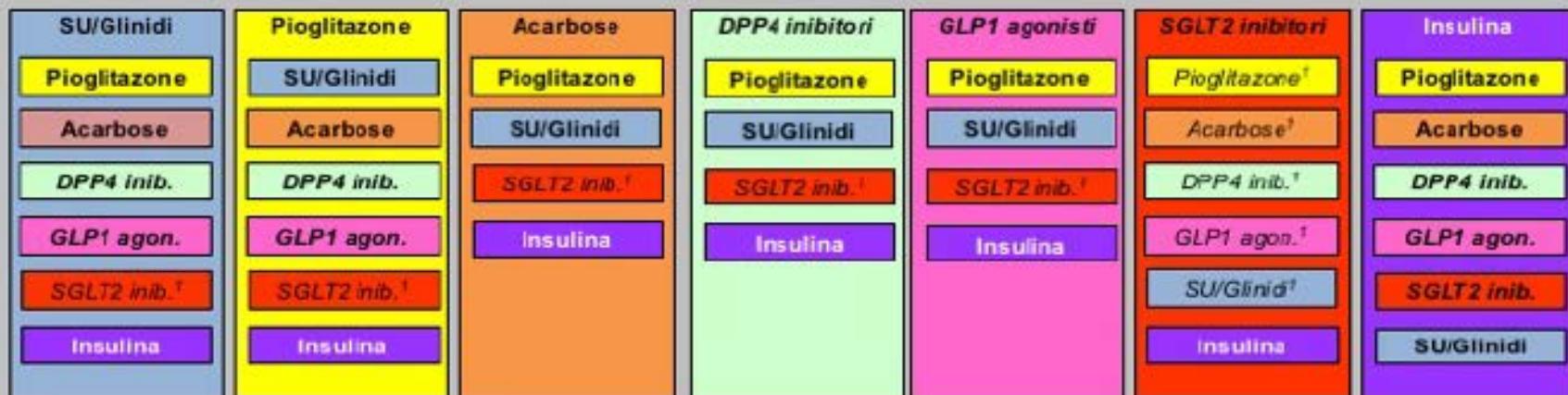
Edizione 2016

Metformina

Se non sufficiente, aggiungere alla metformina un secondo farmaco:



Se non sufficiente, aggiungere un terzo farmaco:



In caso di cattivo controllo con la tripla terapia, iniziare comunque la terapia insulinica, mantenendo la metformina.

Insulina

con l'eventuale aggiunta di:



Standard Italiani SID-AMD Edizione 2016

La terapia con sulfoniluree



Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016

Questo testo è disponibile, in forma elettronica e interattiva, presso il website di riferimento: www.standarditaliani.it, raggiungibile anche dai website di AMD e SID

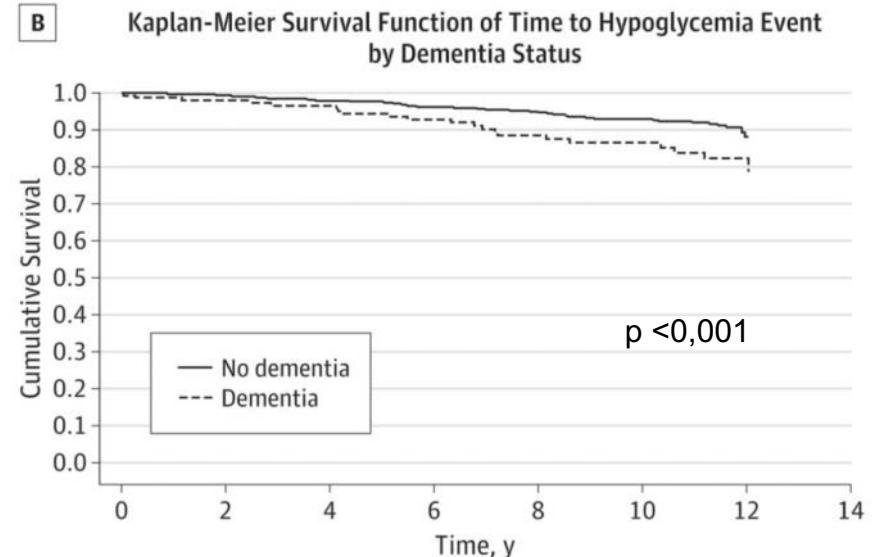
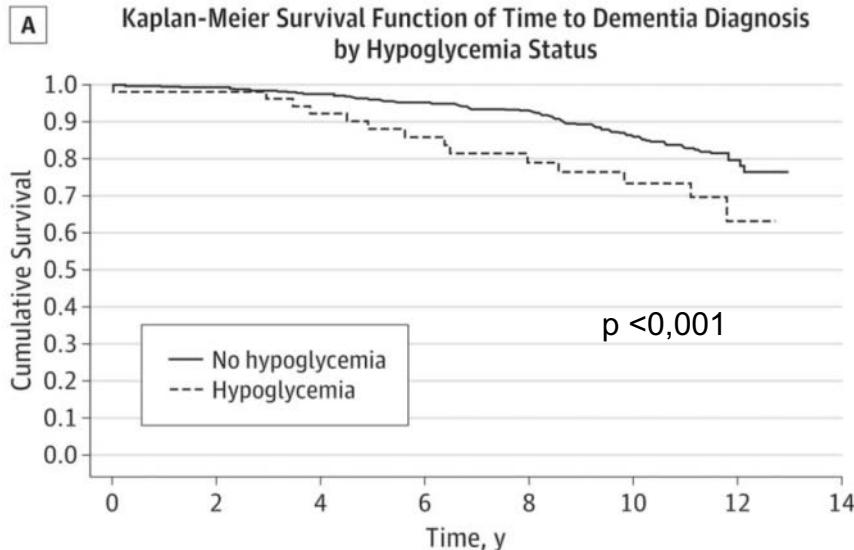
Data di rilascio: 20 giugno 2016

© Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016
Tutti i diritti riservati. Nessuna parte di questo documento può essere riprodotta, con qualsiasi mezzo e per qualsiasi scopo, senza autorizzazione esplicita di AMD e SID.

Si ricorda che è sempre responsabilità del medico curante, in base alle propria esperienza e nel rispetto della normativa vigente e della deontologia professionale, determinare la cura migliore per il paziente. Per le indicazioni terapeutiche, la posologia, i modi di somministrazione e per le altre caratteristiche delle singole specialità medicinali citate, fare riferimento ai rispettivi riassunti delle caratteristiche di prodotto autorizzati. I medici sono invitati a contattare le rispettive aziende produttrici per qualsiasi domanda o chiarimento dei farmaci. Tutti i soggetti coinvolti nella stesura di presente documento non assumono responsabilità alcuna per dati e quant'altro a persone o cose imputabili in qualsiasi maniera e/o per qualsiasi ragione all'uso delle informazioni contenute in questa pubblicazione e/o per eventuali errori od omissioni in essa contenuti nonostante gli sforzi profusi al fine di garantire l'informazione la più corretta possibile e pienamente aderente allo stato delle conoscenze medico-scientifiche attuali. Tutti i partecipanti all'iniziativa sono consapevoli che, pur avendo curato in ogni particolare i contenuti proposti, possono essere incorati in avverte o errori, di cui si accusano in anticipo e per i quali ringraziano per le segnalazioni del caso. Nessun soggetto terza, al di fuori dei partecipanti a questa iniziativa, ha avuto ruolo alcuno nella progettazione, ideazione, sviluppo, realizzazione e gestione dei contenuti qui proposti. L'intero documento è protetto da qualsiasi influenza commerciale.

Perché l'ipoglicemia è un problema

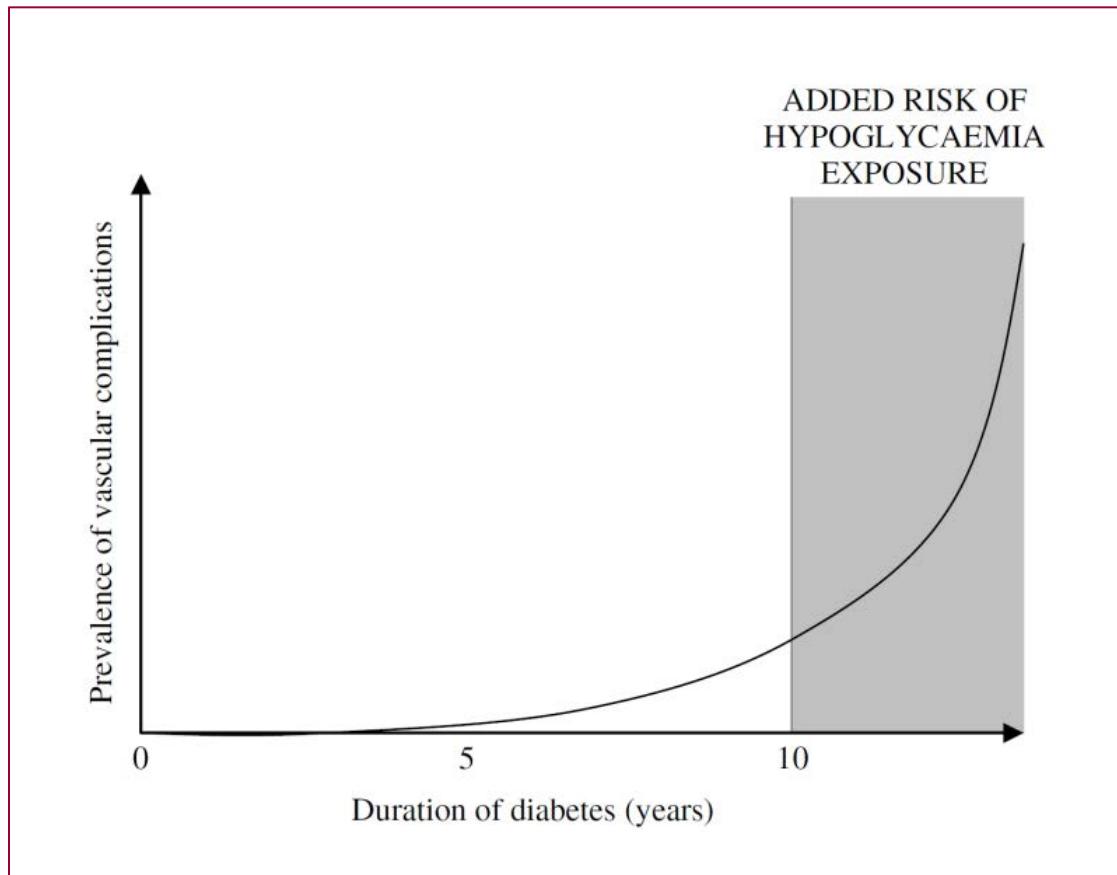
Rischio CV attribuibile ai vari tipi di ipoglicemia – Studio ORIGIN.



- I soggetti anziani con DM che hanno avuto un evento ipoglicemico hanno mostrato un **rischio aumentato di 2 volte** per lo **sviluppo di demenza** rispetto a quelli che non hanno avuto un evento ipoglicemico ($P<0,001$).
- I soggetti anziani con DM che hanno sviluppato demenza hanno avuto un **rischio maggiore** di avere un **evento ipoglicemico successivo** rispetto ai soggetti che non hanno sviluppato demenza ($P<0.001$).

Yaffe K et al, *JAMA Intern Med*, 2013, July 22; 173(14): 1300–1306

Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor?



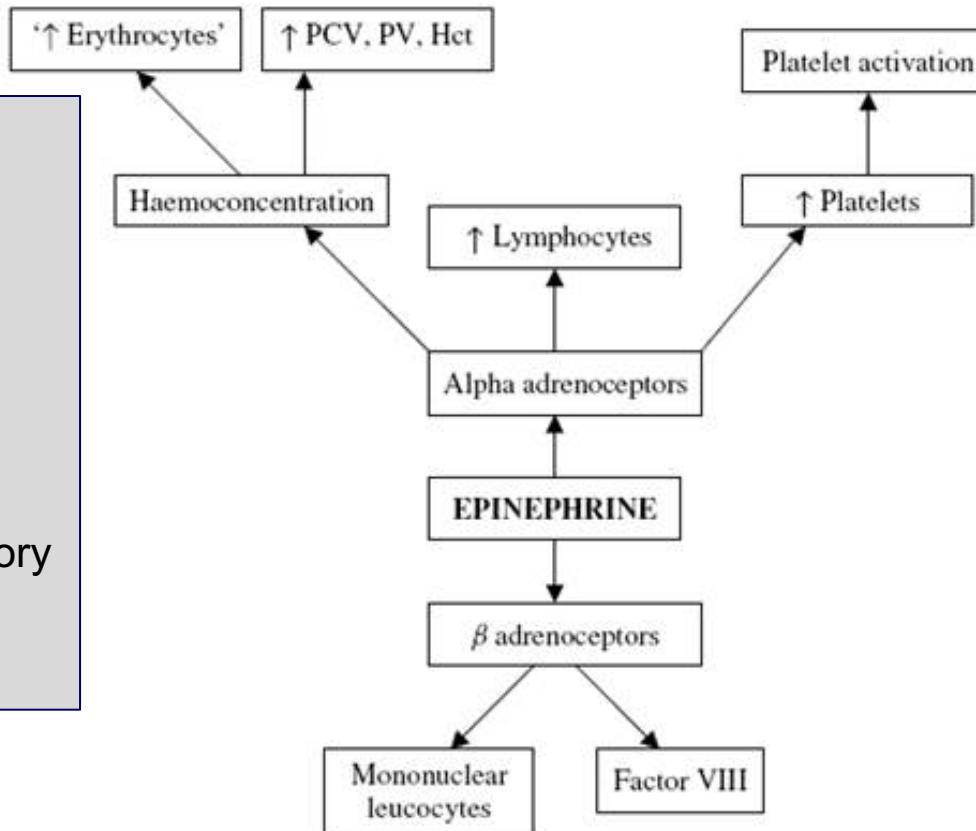
Risks of hypoglycaemia on the vasculature: theoretical model of the increasing impact of hypoglycaemia once vascular complications have developed.

Hypoglycemia and CV death

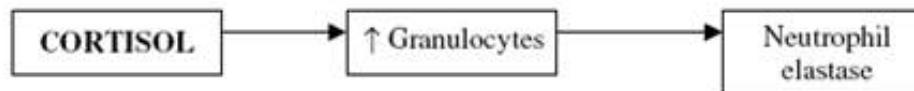
IMMEDIATE RESPONSE:

Localized tissue ischaemia

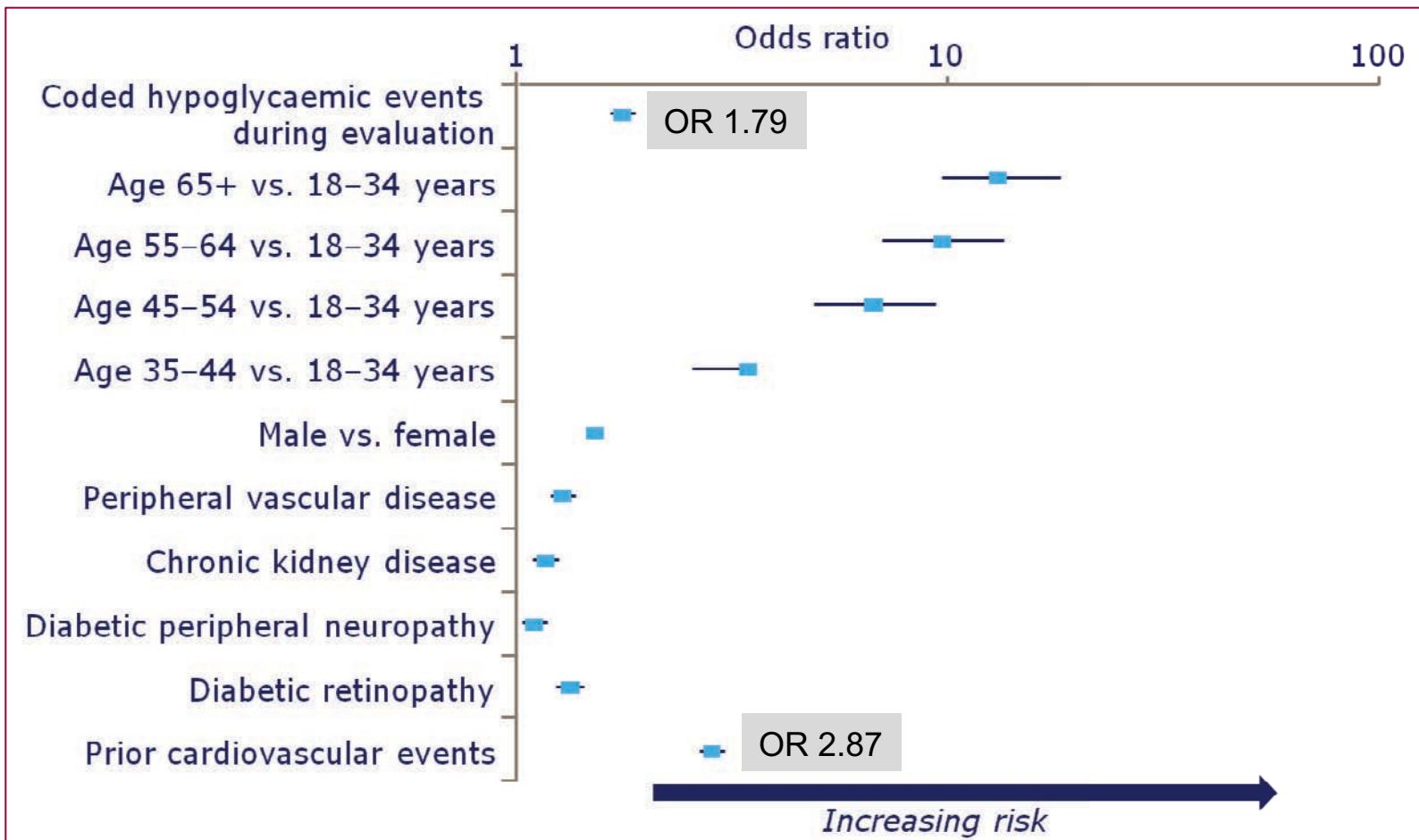
- haemorheological changes
- white cell activation
- vasoconstriction
- release of inflammatory mediators
- release of cytokines



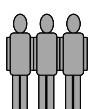
DELAYED RESPONSE:



Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in type 2 diabetes



860.845 patients in the analysis set.

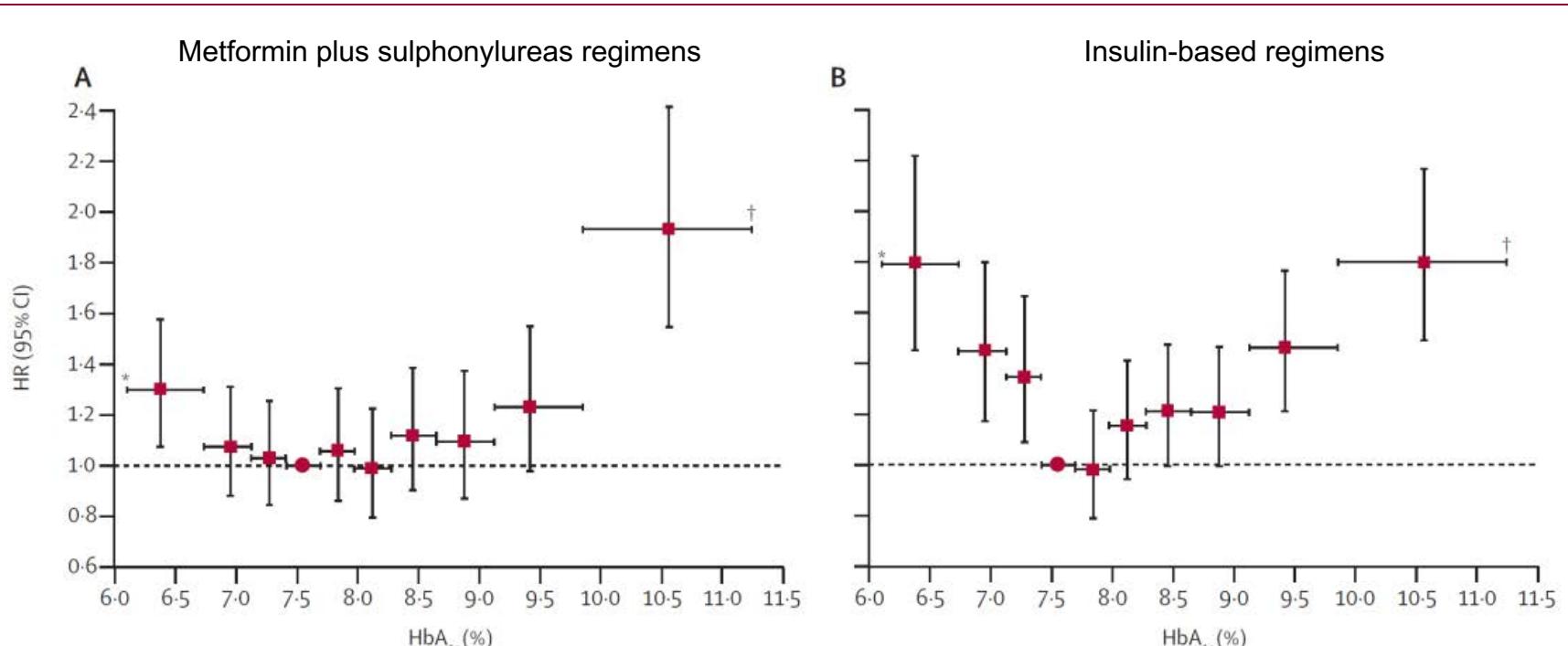


860845

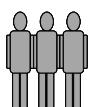
Johnston SS et al., *Diabetes Care*, 2011; 34(5):1164-70

All-cause mortality in T2DM

Relationship with HbA_{1c}



The lowest HR at an HbA_{1c} of about
7.5%



27965 Metformin plus sulphonylureas
20005 Insulin-based

Currie CJ, et al. *Lancet*, 2010, 315:481-9

I grandi trial nel diabete di tipo 2

	Pazienti	Età	Durata diabete	Iipoglicemie severe	HbA _{1c}	Eventi CV	Mortalità totale
UKPDS [1-2]	4.209	54	0	0,3	8,1 vs 8,8	0,85	0,94
PROACTIVE [3]	5.238	62	8	0,2	7,0 vs 7,6	0,81	0,96
ACCORD [4]	10.250	62	10	2,7	6,4 vs 7,5	0,94	1,28
ADVANCE [5]	11.140	66	8	0,7	6,5 vs 7,3	0,94	0,89
VADT [6]	1.791	60	11	1,6	6,9 va 8,4	0,86	1,09

1. UK Prospective Diabetes Study Group, *Lancet*, 1998; 352: 837-853.
2. Holman RR, et al, *N Engl J Med*, 2008; 359: 1577-1589.
3. Dormandy JA et al, *Lancet*, 2005; 366: 1279-1289.
4. Gerstein HC, et al, *N Engl J Med*, 2008; 358: 2545-2559.
5. Patel A, et al, *N Engl J Med*, 2008; 358: 2560-2572.
6. Duckworth W, et al, *N Engl J Med*, 2009; 360: 129-139.

The primary goals of T2D management

Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived?

Diabetes Care 2017;40:813–820 | <https://doi.org/10.2337/dc16-2736>

Muhammad Abdul-Ghani,^{1,2}

Ralph A. DeFronzo,¹ Stefano Del Prato,³

Robert Chilton,⁴ Rajvir Singh,² and

Robert E.J. Ryder⁵

The primary goals of T2D management are to

- 1) improve glycemic control to prevent microvascular complications.
- 2) normalize CVD risk factors to reduce CV events and CV mortality.

Pathophysiologic Approaches to Glycemic Treatment

Pathophysiologic Approach to Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes

RALPH A. DEFRONZO, MD

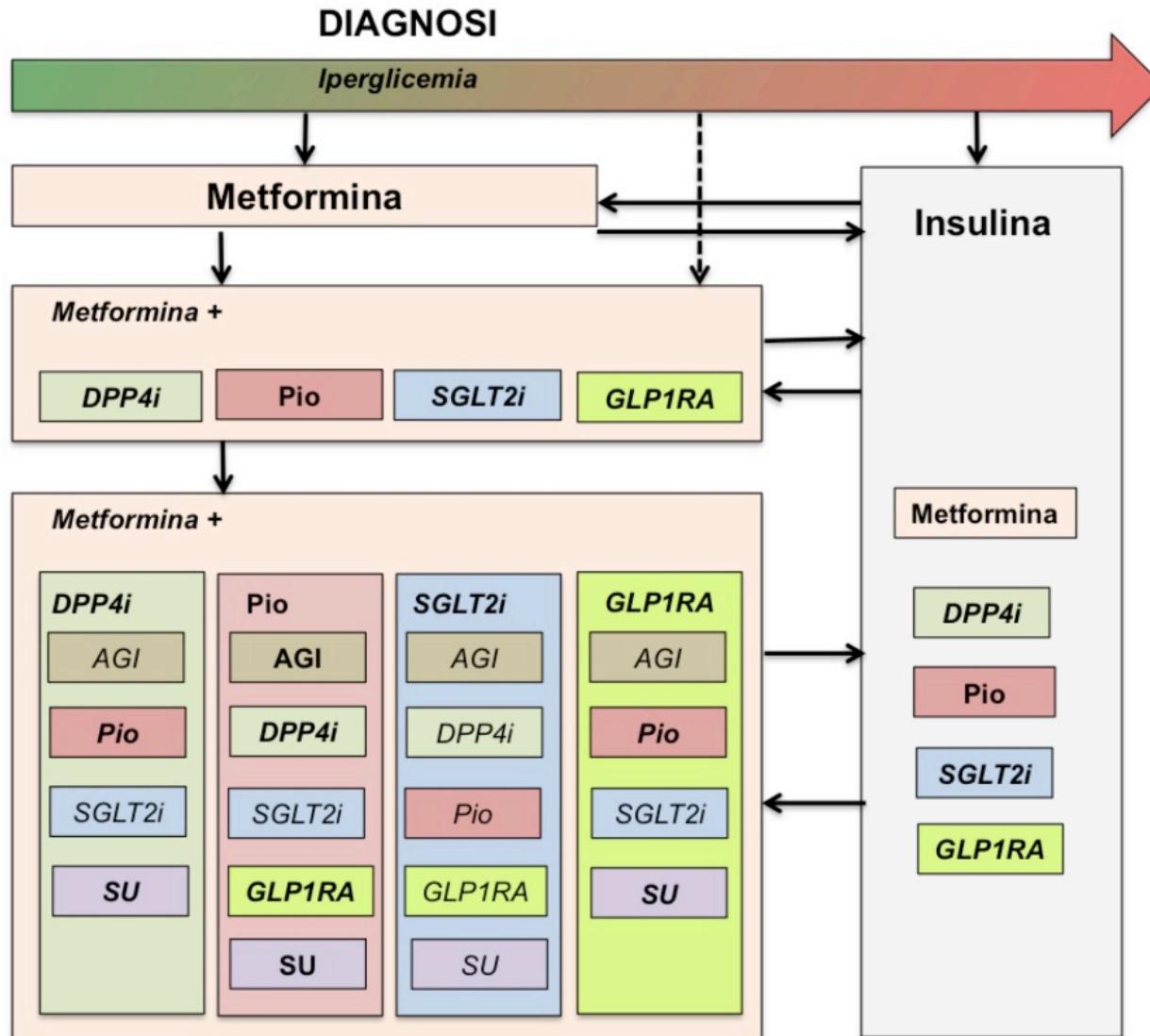
ROY ELDOR, MD, PHD

MUHAMMAD ABDUL-GHANI, MD, PHD

Two general approaches to the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) have been advocated.

- 1) A “guideline” approach that advocates **sequential addition of antidiabetes agents** with “**more established use**”; this approach more appropriately should be called the “**treat to failure**” approach.
- 2) A “**pathophysiologic**” approach **using initial combination therapy** with agents known to correct established pathophysiologic defects in T2DM.

Standard di cura SID/AMD 2018 e nuovi farmaci antidiabetici



DDP4i: inibitori della DPP4;
Pio: pioglitazone;
SGLT2i: inibitori di SGLT2;
GLP1RA: agonisti rec. di GLP-1;
AGI: inibitori della a-glucosidasi;
SU: sulfaniluree o glinidi.

In **Grassetto** le combinazioni prescrivibili senza piano terapeutico in regime di rimborsabilità;
in **Grassetto corsivo** le combinazioni prescrivibili in regime di rimborsabilità con piano terapeutico;
in **Corsivo** le combinazioni prescrivibili secondo scheda tecnica, ma non rimborsate.
[secondo disposizioni AIFA aggiornate al 27/04/2018]

Standard Italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD

Edizione 2018

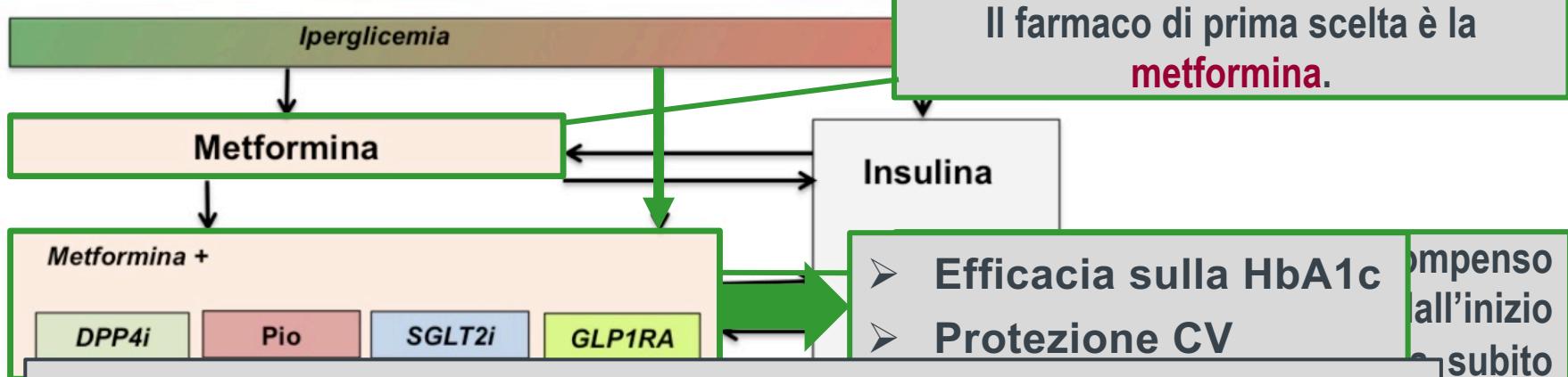
In tutte le persone con diabete le glicemie e l'HbA1c vanno mantenute entro i livelli appropriati per la specifica condizione clinica al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche. IA

Il trattamento dell'iperglicemia deve essere tempestivamente aggiornato quando il controllo è perduto e l'obiettivo di HbA1c dovrebbe essere collocato sotto 48 mmol/mol (6.5%), valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari e macrovascolari. Ciò vale per il diabete mellito di tipo 1 non complicato, essendo plausibile un limite di 53 mmol/mol (7.0%) per i soggetti con complicanze. Nel caso di diabete di tipo 2 è applicabile il limite di 48mmol/mol (6.5%) purché tale livello sia raggiungibile con farmaci che comportano un basso rischio di ipoglicemia. IB

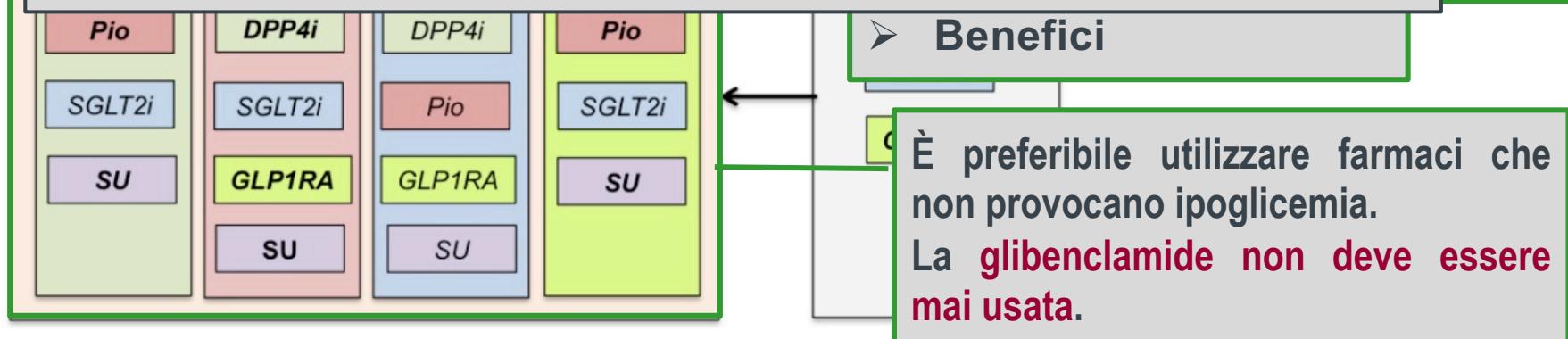
Nei pazienti con ridotta aspettativa di vita (per età avanzata e/o per comorbidità), nei quali il beneficio a lungo termine derivato dalla prevenzione delle complicanze croniche è meno rilevante, si possono tollerare livelli più elevati di HbA1c. III C

Standard Italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD

DIAGNOSI

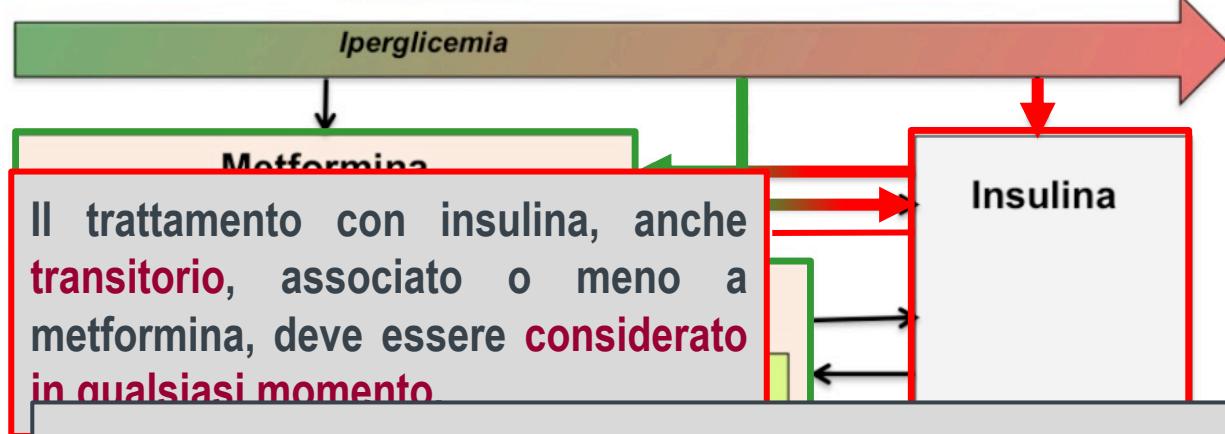


Nei pazienti con **pregressi eventi CV** maggiori **SGLT-2i, GLP-1 agonisti** a lunga durata d'azione e **pioglitazone** devono essere considerati farmaci di prima scelta, salvo controindicazioni.

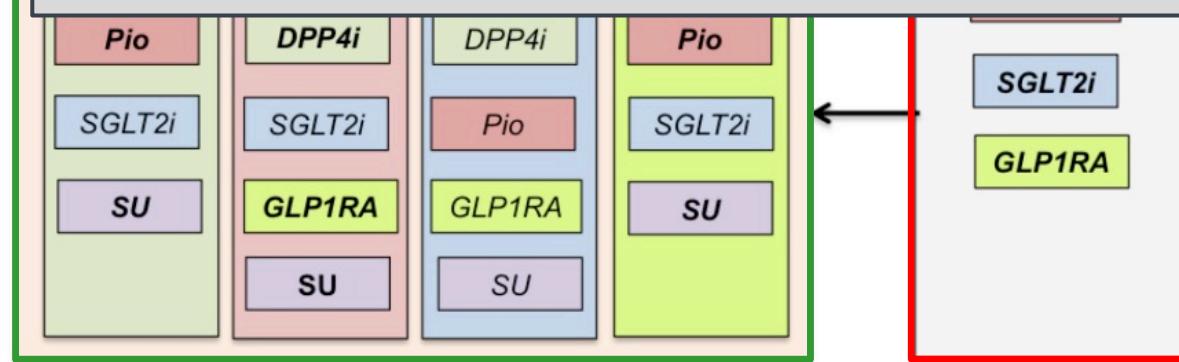


Standard Italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD

DIAGNOSI



L'aggiunta alla terapia insulinica di **SGLT2i**, agonisti del GLP1 e **DPP4i**, con o senza metformina, consente di ridurre le dosi giornaliere di insulina e limitare l'incremento ponderale.



Standard Italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD

Edizione 2018

Benefici dei farmaci per il diabete di tipo 2.

	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliiflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina basale	Insulina basal-bolus
Riduzione HbA1c a breve termine (3-4 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione HbA1c a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione HbA1c a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione morbilità e mortalità cardiovascolare**	+/-	+/-	++ ^a	+++ ^b	-	++	-	-	-

* Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi. ** A parità di obiettivo glicemico perseguito. ^a Per liraglutide e semaglutide. ^b Per empagliflozin; per canagliflozin limitatamente alla morbilità. ND: dato non disponibile.

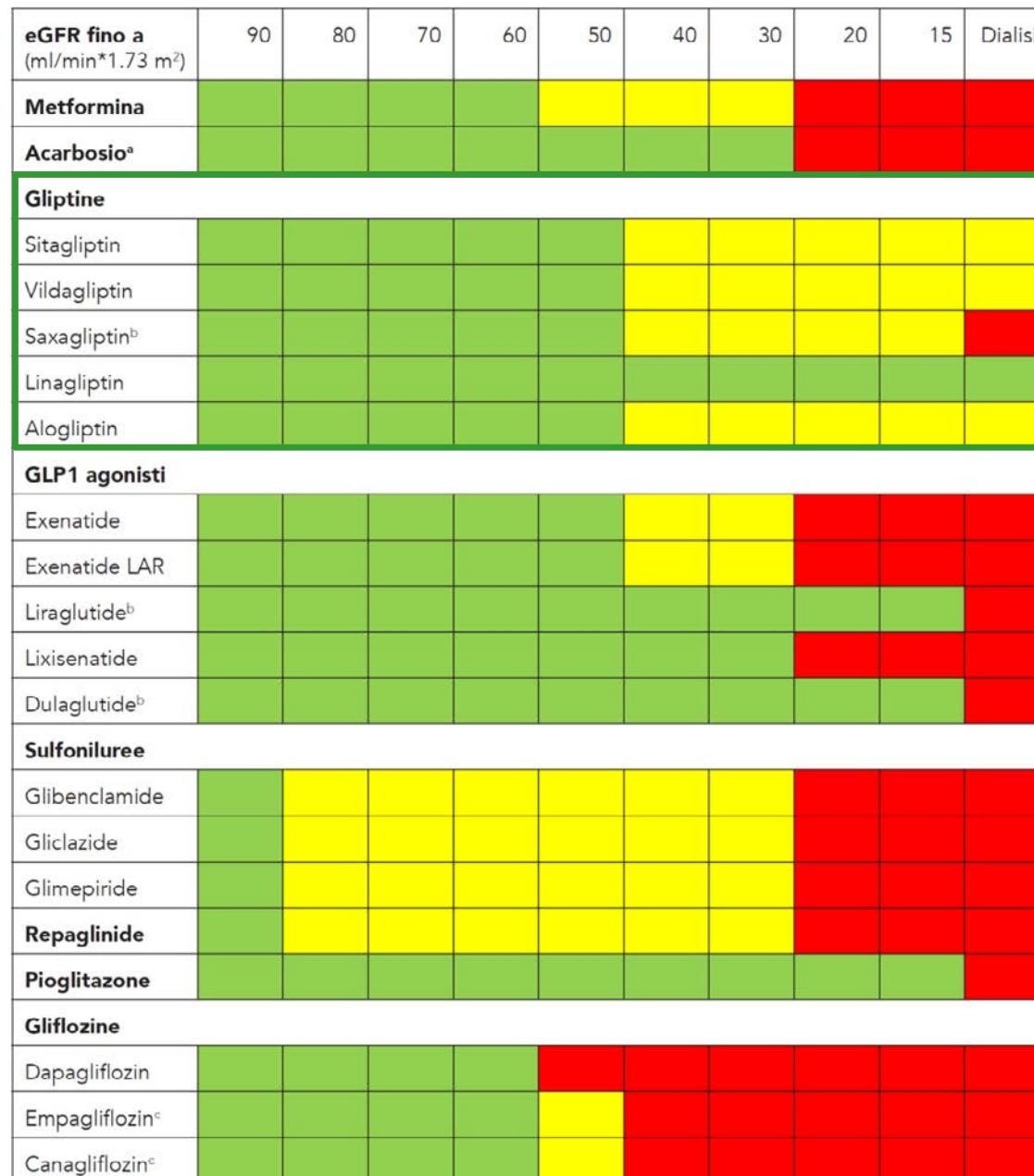
Pharmacological approaches to Glycemic Treatment

Drug-specific and patient factors to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes

	Efficacy	Hypoglycemia	Weight change	CV effects		Renal effects
				ASCVD	CHF	
Metformin	High	No	Neutral	Potential benefit	Neutral	Neutral
SGLT-2is	Intermed	No	Loss	Benefit: Canagliflozin Empagliflozin†	Benefit: Canagliflozin Empagliflozin	Benefit: Canagliflozin Empagliflozin
GLP-1 RAs	High	No	Loss	Neutral: Lixenatide, exenatide extended release Benefit: Liraglutide†	Neutral	Benefit: Liraglutide
DPP-4 inhibitors	Intermed	No	Neutral	Neutral	Potential risk: Saxagliptin, alogliptin	Neutral
Thiazolidinediones	High	No	Gain	Potential Benefit: Pioglitazone	Increased risk	Neutral
Sulphonylureas (2nd gen)	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Neutral
Insulins	Highest	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Neutral

†FDA approved for CVD benefit; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; DKA, diabetic ketoacidosis; DKD, diabetic kidney disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; RAs, receptor agonists; SQ, subcutaneous; T2DM, type 2 diabetes.

Farmaci antidiabetici e funzione renale



Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019

9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*

American Diabetes Association

Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):S90–S102 | <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>

The ADA/EASD consensus report recommends a **patient-centered approach** to choosing appropriate pharmacologic treatment of blood glucose. This includes consideration of efficacy and key patient factors:

- 1) Important comorbidities such as atherosclerotic cardiovascular disease (**ASCVD**), chronic kidney disease (**CKD**), and heart failure (**HF**)
- 2) Hypoglycemia risk
- 3) Effects on body weight
- 4) Side effects
- 5) Cost
- 6) Patient preferences

Lifestyle modifications should be emphasized along with any pharmacologic therapy.

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

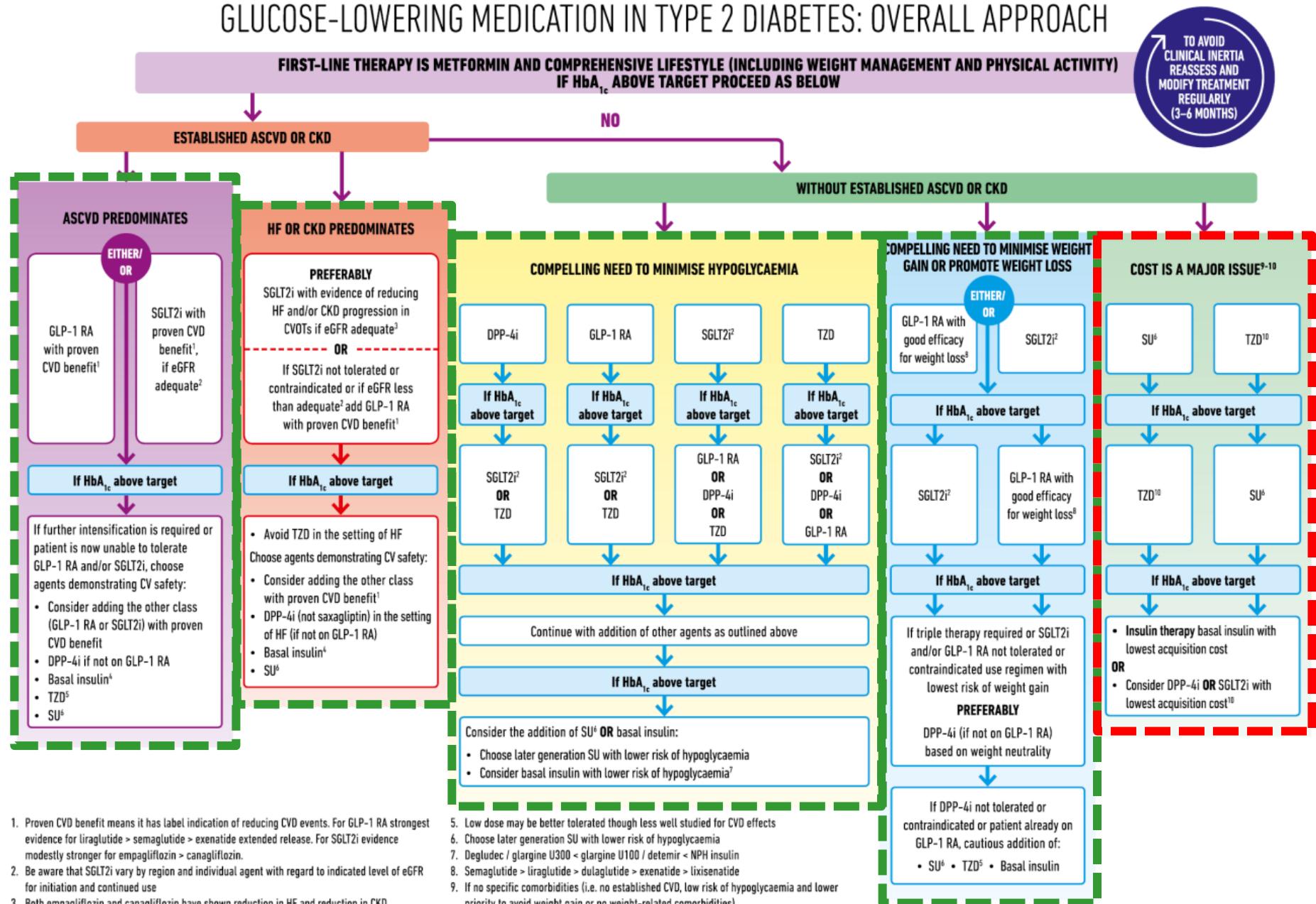
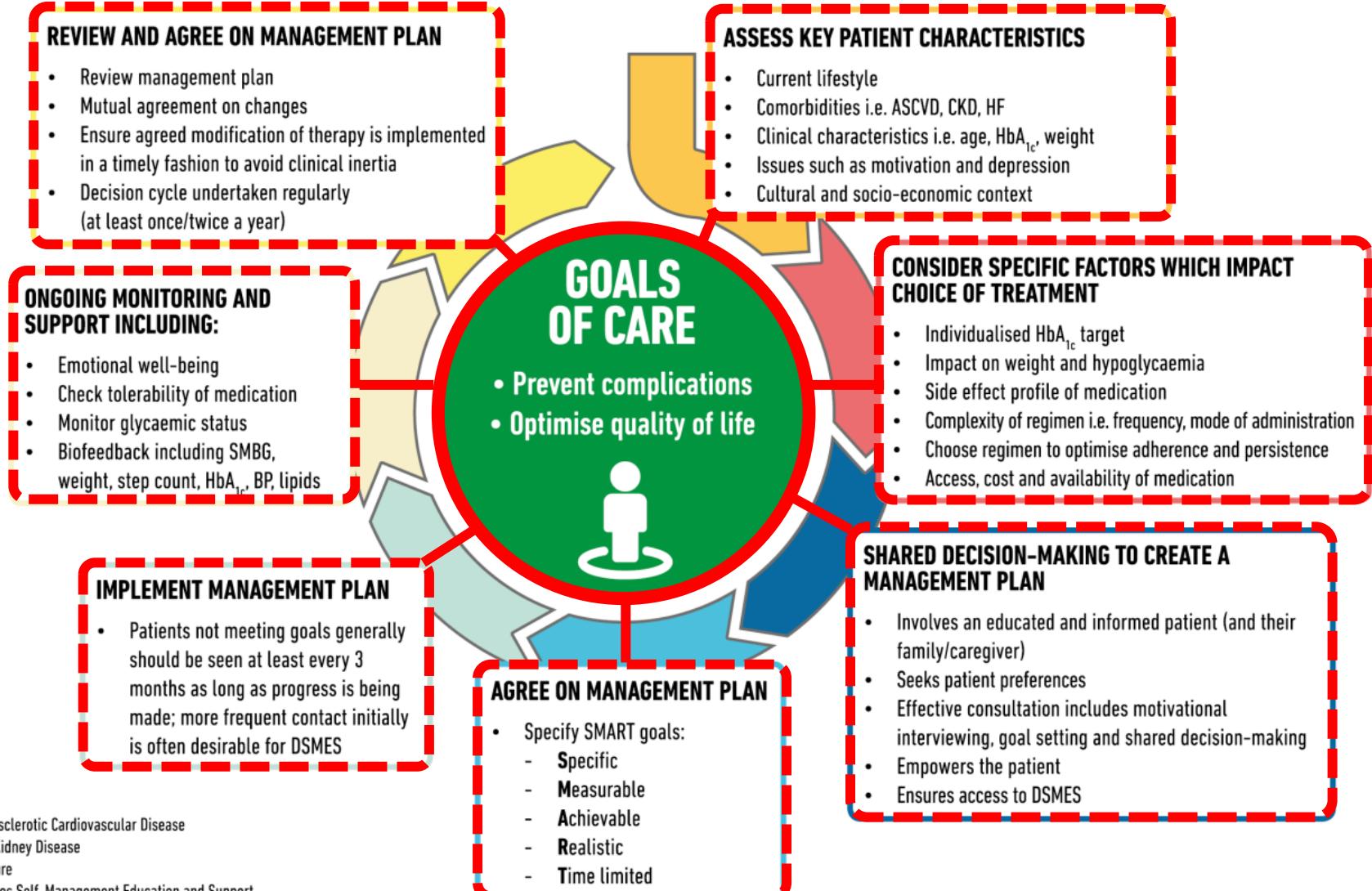


Fig. 2 Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach

DECISION CYCLE FOR PATIENT-CENTRED GLYCAEMIC MANAGEMENT IN TYPE 2 DIABETES



ASCVD = Atherosclerotic Cardiovascular Disease

CKD = Chronic Kidney Disease

HF = Heart Failure

DSMES = Diabetes Self-Management Education and Support

SMBG = Self-Monitored Blood Glucose

Fig. 1 Decision cycle for patient-centred glycaemic management in type 2 diabetes

Grazie