



İleri yaşta oral antidiyabetik ajanların güvenliği; güncel veriler

PROF. DR. RIFAT EMRAL

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
BİLİM DALI**

Yaşlı hastalarda T2DM tedavisinin kısıtlılıkları

Çoklu ilaç kullanımı
Eşlik eden hastalıklar
Artmış hipoglisemi riski
Böbrek yetersizliği



Güçsüzlük
Bilişsel bozukluklar
KV morbidite
Depresyon

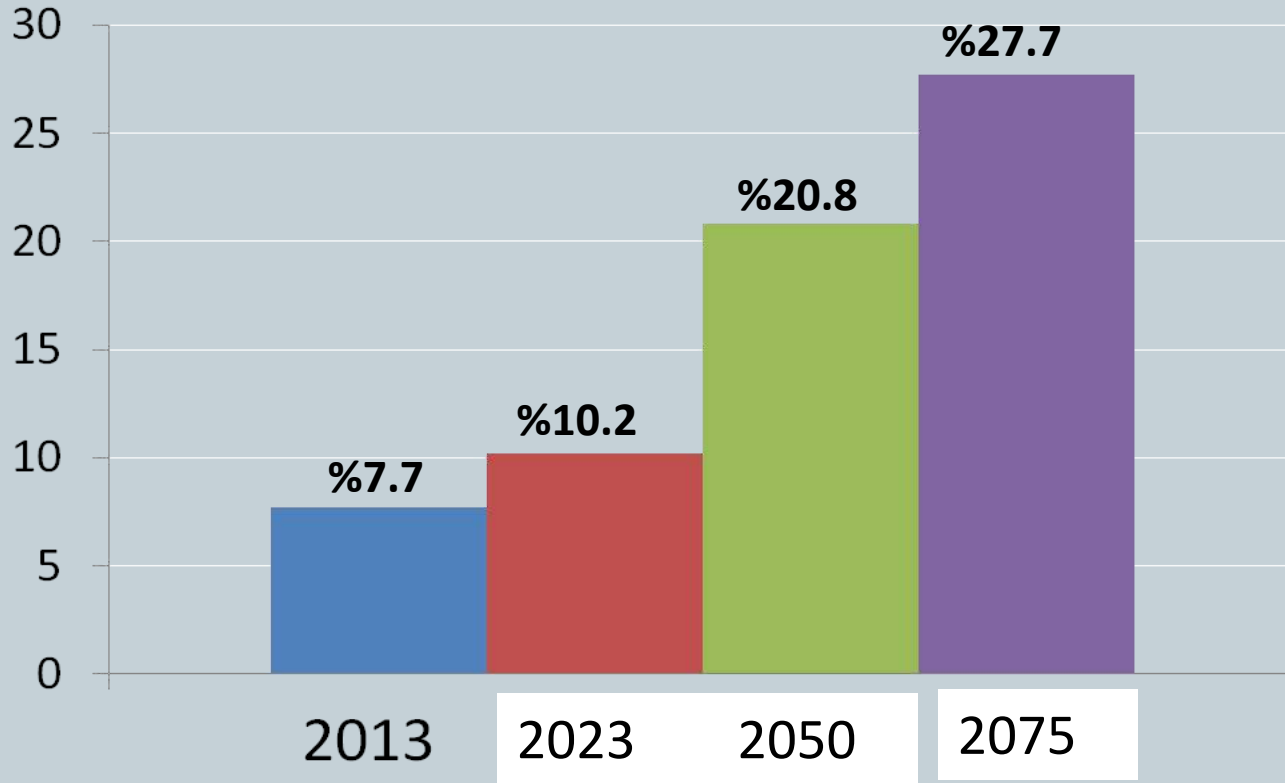


Hipoglisemi
semptomlarının fark
edilmemesi

1. ADA Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1):S1–S112.

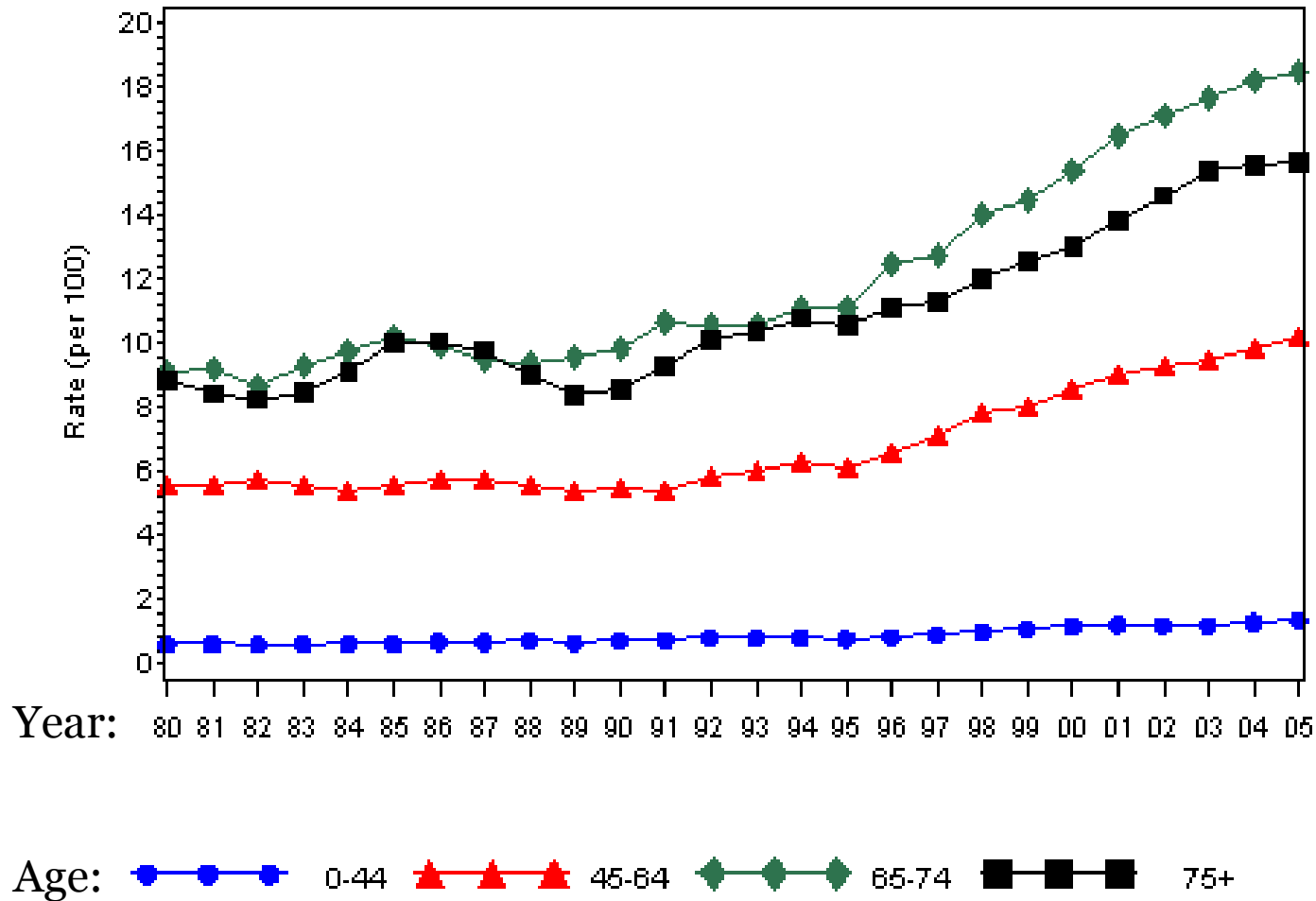
2. TEMD Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem kılavuzu 2016.

Türkiye’de yaşlı (≥ 65 yaş) popülasyon oranı 2013-2075¹



Birleşmiş Milletler’in tanımına göre bir ülkedeki yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranının **%8 ile %10** arasında olması o ülke nüfusunun “**yaşlı**”, **> %10** olması ise “**çok yaşlı**” olduğu anlamına gelmektedir.

ABD'deki Diyabet Prevalansı



Yaşlı Hastada Diyabet Yönetimi



- **Yaşlı hastada etkinlik**
 - Diyabet süresinin uzunluğu
 - Kötü kontrollü hasta
 - Komorbidite
- **Yaşlı hastada güvenlik**
 - KV ve renal risk
 - Yan etki, ilaç etkileşimi
 - Takip gereksinimi
- **Kılavuzlar**

Yaşlı Hastalarda Diyabetle İlişkili Durumlar

İlişkili Durumlar:

- Prematür Ölüm
- Fonksiyonel yetersizlik
- Hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler ateroskleroz
- Depresyon
- Kognitif bozukluk
- Üriner inkontinans
- Sakatlayıcı düşme
- Ağrı
- Polifarmasi

Diğer Advers Olaylar:

- Körlük
- Renal yetersizlik
- Amputasyon
- İnfeksiyonlar
- Konjestif kalp yetersizliği
- Gastroözofageal reflü
- Hospitalizasyon
- Hastane komplikasyonları
- Kendi kendine yetememe

Yaşlı Diyabetiklerde OAD'lerle İlgili Güvenlik Verileri



- SU monoterapisi diğer monoterapi ajanlarına göre acile başvuruları artırmıştır¹.
- SU'ler yaşlılarda hipoglisemiye daha çok yol açar².
- Metformin ve alfa-glukozidaz inhibitörlerinin gastrointestinal yan etkileri yaşlılarda da sıktır².
- DPP-4 inh ve SGLT-2 inh'leri yaşlılarda kilo nötral olup hipoglisemi riskleri de düşüktür³.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION

MANAGING OLDER PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES

GLOBAL GUIDELINE



Fonksiyonel Kategoriye Göre Genel Glisemik Hedefler*



FONKSİYONEL KATEGORİ	Genel glikozillenmiş hemoglobin hedefleri
Fonksiyonel olarak bağımsız	%7.0-7.5 / 53-59 mmol/mol
Fonksiyonel olarak bağımlı	%7.0-8.0 / 53-64 mmol/mol
<ul style="list-style-type: none">• Zayıf	<ul style="list-style-type: none">• % 8.5'a kadar / 70 mmol/mol
<ul style="list-style-type: none">• Demanslı	<ul style="list-style-type: none">• % 8.5'a kadar / 70 mmol/mol
Yaşam sonu	Semptomatik hiperglisemiden kaçın

* Glisemik hedefler, hastanın fonksiyon durumuna, komorbiditelerine, özellikle KV hastalık, hipoglisemi riski/öyküsü ve mikrokomplikasyon varlığına göre bireyselleştirilmelidir.



Yaşlı T2DM hastalarının tedavisinde kılavuz önerileri:^{1,2}



- Hastalık süresi uzun veya hastalığı daha fazla komplike olan yaşlı hastalarda glisemik hedefler genç hastalardan farklıdır.
- Tedavi seçiminde güvenliliğe, özellikle hipoglisemi riskini en aza indirecek tedavilere odaklanmak gerekir.

Çoklu ko-morbiditeler nedeniyle

- Daha az agresif hedefler
- Sıkı hedeflere kolayca ulaşamaz ise HbA1c < %7.5-8.0
- İlaç güvenliliğine odaklanın

Diyabeti olan yaşlı hastalarda tedavi algoritması



YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ

Daha sonra eğer hedef HbA1C düzeyinde değilse

Birinci basamak tedavi

Metformin

DPP-4 inhibitörü
Sülfonilüre

Akarboz
Glinidler
GLP-1RA
SGLT2 inhibitörü
Tiyazolidindionlar

İkinci basamak tedavi, ikili tedavi

DPP-4 inhibitörü
Sülfonilüre

Metformin
(Eğer 1. basamakta
kullanılmadıysa)

Akarboz
Glinidler
İnsülin
GLP-1RA
SGLT2 inhibitörü
Tiyazolidindionlar

Üçüncü basamak tedavi, üçlü oral tedavi veya insülin, GLP1-RA

DPP-4 inhibitörü
Sülfonilüre

veya

Bazal insülin
Premix insülin

GLP-1RA

Akarboz
Glinidler
SGLT2 inhibitörü
Tiyazolidindionlar

Daha sonraki seçenekler

Oral ajanı değiştir
Bazal insülin veya
premix insülin

veya

GLP-1RA

veya

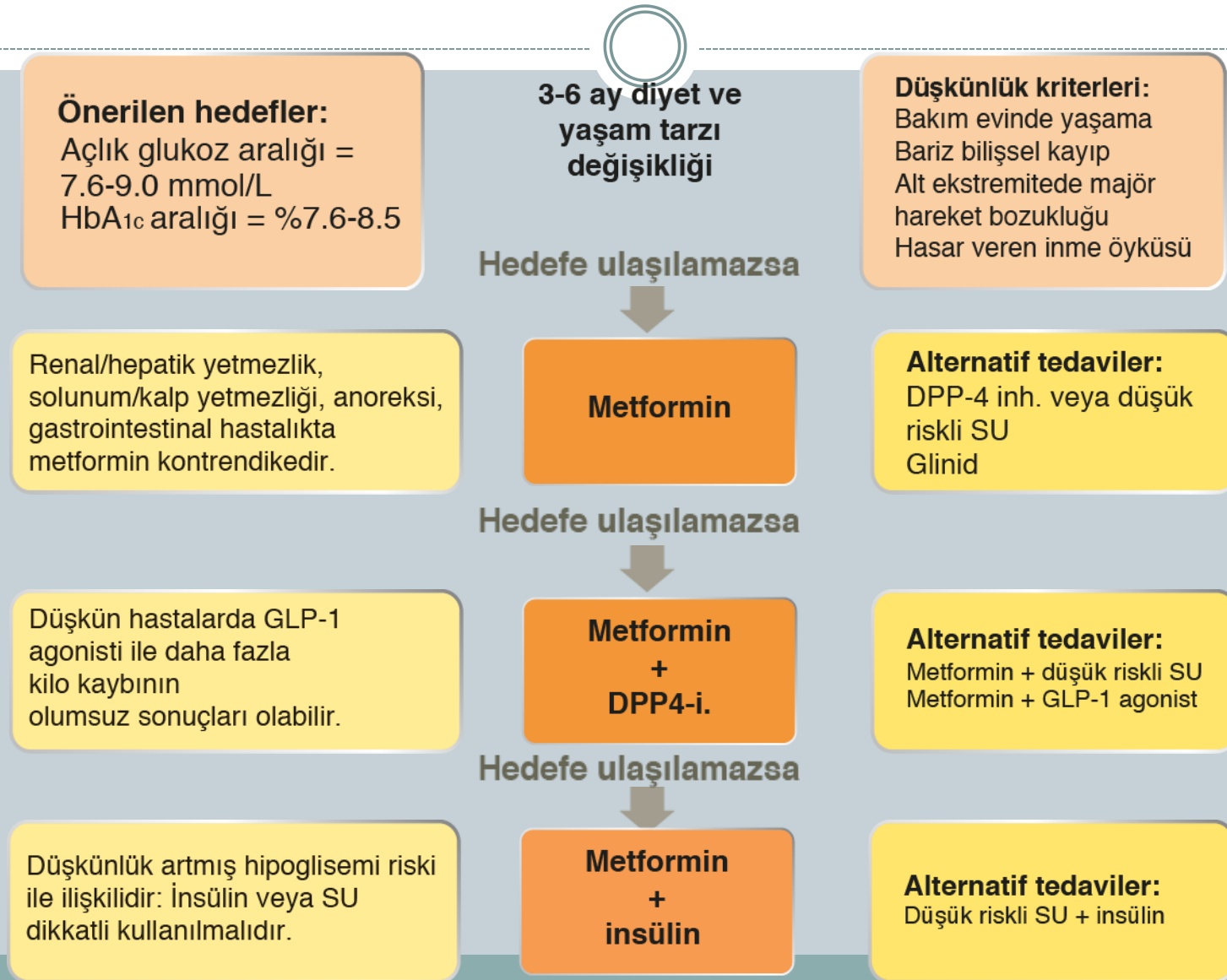
Bazal + öğün
zamanı insülin

- Genel Yaklaşım
- Alternatif Yaklaşım
- Diğer seçenekler
(alfabetik sırayla)



International
Diabetes
Federation

Avrupa Yaşlı Hastalar Diyabet Çalışma Grubu Düşkün Tip2DM hastalarında tedavi algoritması¹



Mevcut OAD'lerin KÜB'lerinde Yer Alan Geriatrik Diyabetik Populasyonla İlgili Bölümler



- **Metformin:** Yaşlı kişilerde, böbrek fonksiyonlarının azalma potansiyeli nedeniyle metformin hidroklorür dozu, böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının düzenli kontrolü gereklidir.
- **Gliklazid:** 65 yaşın üzerindeki hastalarda da 65 yaş altındaki hastalarda kullanılan şekli ile reçete edilmelidir.
- **Nateglinid:** Güvenlilik ve etkinlik profilleri bakımından yaşlı hastalarla toplum geneli arasında herhangi bir fark gözlemlenmemiştir. Ayrıca hastanın yaşı farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir. Bu nedenle de yaşlı hastalarda kullanılacak dozun ayarlanması gerekmez.
- **Pioglitazon:** İnsülinle birlikte kullanım, ciddi kalp yetmezliği riskinin artmış olması nedeniyle yaşlılarda dikkatle değerlendirilmelidir. İlerleyen yaşla ilişkili riskler (özellikle mesane kanseri, kırıklar ve kalp yetersizliği) ışığında, faydalar ve riskler dengesi yaşlılarda hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında dikkatle değerlendirilmelidir.

DPP-4 İnh ve SGLT-2 İnh'lerinin KÜB'lerinde Yer Alan Geriatrik Diyabetik Populasyonla İlgili Bölümler



- **Sitagliptin:** Yaşa bağılı doz ayarlamasına gerek yoktur. 75 yaş ve üstü hastalarda sınırlı güvenlilik verisi bulunmaktadır ve bu hastalarda dikkatli olunmalıdır .
- **Vildagliptin:** 65 yaş ve üzeri ile 75 yaş ve üzeri hastalar ve genç hastalar arasında, genel güvenlilik, tolerabilite veya etkililik farkı gözlenmemiştir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.
- **Saxagliptin:** Yalnızca yaşa dayalı olarak herhangi bir dozaj ayarlamasının yapılması önerilmemektedir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunda azalma görülmesi daha olası olduğundan, yaşlılarda böbrek fonksiyonuna dayalı olarak yapılan doz seçiminde dikkatli olunmalıdır. 75 yaş üstündekilerde deneyim çok kısıtlı olduğundan dikkatli olunmalıdır.
- **Linagliptin:** Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. 80 yaş üstündekilerde deneyim sınırlıdır; dikkatli kullanılması önerilmektedir.
- **Dapagliflozin:** Genellikle yaşa bağılı olarak herhangi bir doz ayarlamasının yapılması önerilmemektedir. Böbrek fonksiyonu ve vücut sıvı dengesi göz önünde bulundurulmalıdır. 75 yaş ve üzeri hastalarda terapötik deneyim sınırlı olduğundan önerilmemektedir.

A randomized controlled trial comparing treatment with oral agents and basal insulin in elderly patients with type 2 diabetes in long-term care facilities

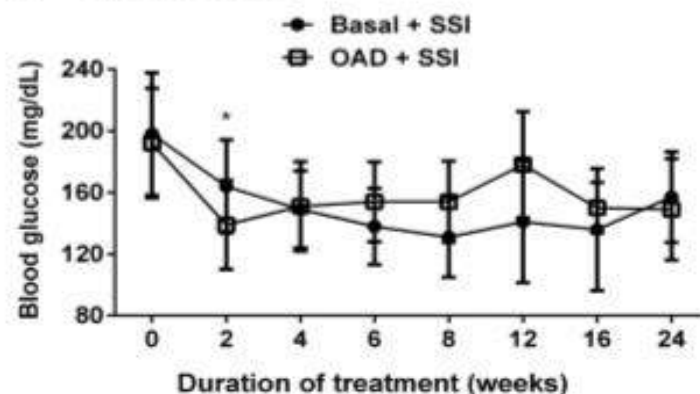
Francisco J Pasquel,¹ Winter Powell,¹ Limin Peng,² Theodore M Johnson,¹ Shadi Sadeghi-Yarandi,¹ Christopher Newton,¹ Dawn Smiley,¹ Marcos T Toyoshima,¹ Pedram Aram,¹ Guillermo E Umpierrez¹

Table 1 Clinical characteristics of study patients

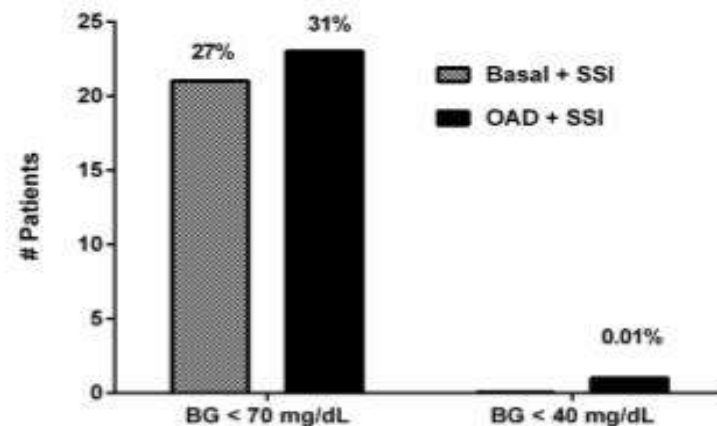
	Basal insulin	OAD	p Value
Number of patients	75	75	
Gender, n (F/M)	49/26	47/28	0.73
Age, years	79±8	79±8.1	0.97
Race: black/white/other, n	24/49/1	29/44/2	0.28
BMI, kg/m ²	30±6	30±7	0.73
Diabetes duration, years	8.6±4.9	7.7±5.2	0.15
HbA1C, %	6.9±0.9	6.5±0.7	0.05
Previous diabetes therapy			0.95
Metformin, n (%)	19 (25)	21 (28)	
Sulfonylurea (SU), n (%)	21 (28)	20 (27)	
DPP-4i, n (%)	8 (11)	6 (8)	
Other, n (%)	27 (36)	28 (37)	
Comorbidities			
Hypertension, n (%)	68 (91)	61 (81)	0.16
Coronary heart disease, n (%)	25 (36)	22 (29)	0.11
Heart failure, n (%)	29 (39)	21 (28)	0.17
Acute kidney injury, n (%)	21 (28)	23 (31)	0.72
Dyslipidemia, n (%)	34 (45)	33 (44)	0.87
Dementia, n (%)	27 (36)	18 (24)	0.11
Mental illness, n (%)	33 (44)	25 (33)	0.18
Admission area			0.99
Subacute Rehab	70 (93)	69 (92)	
Long-term care	5 (7)	6 (8)	

HbA1C, glycated hemoglobin; BMI, body mass index.

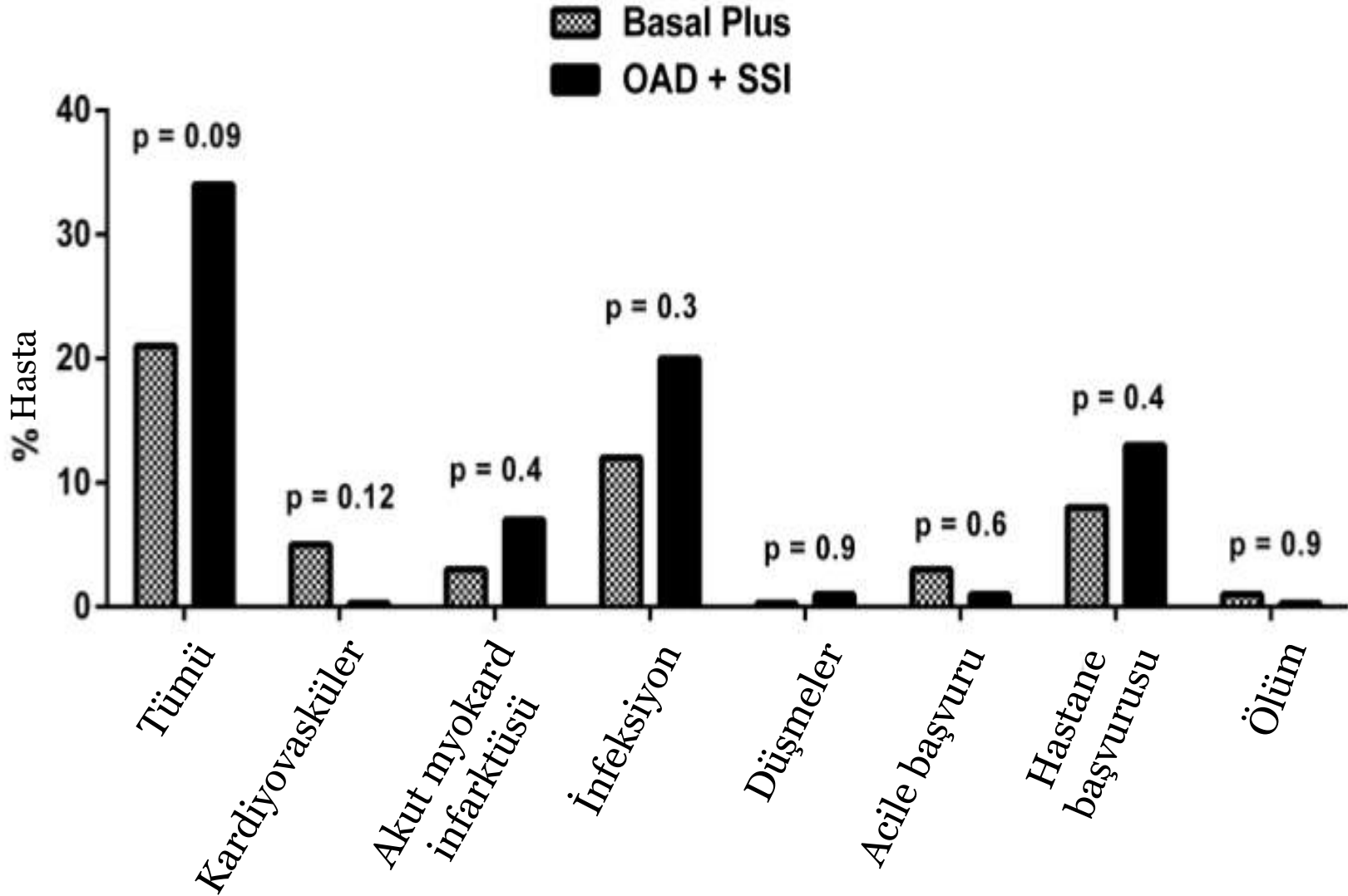
A Glycemic control



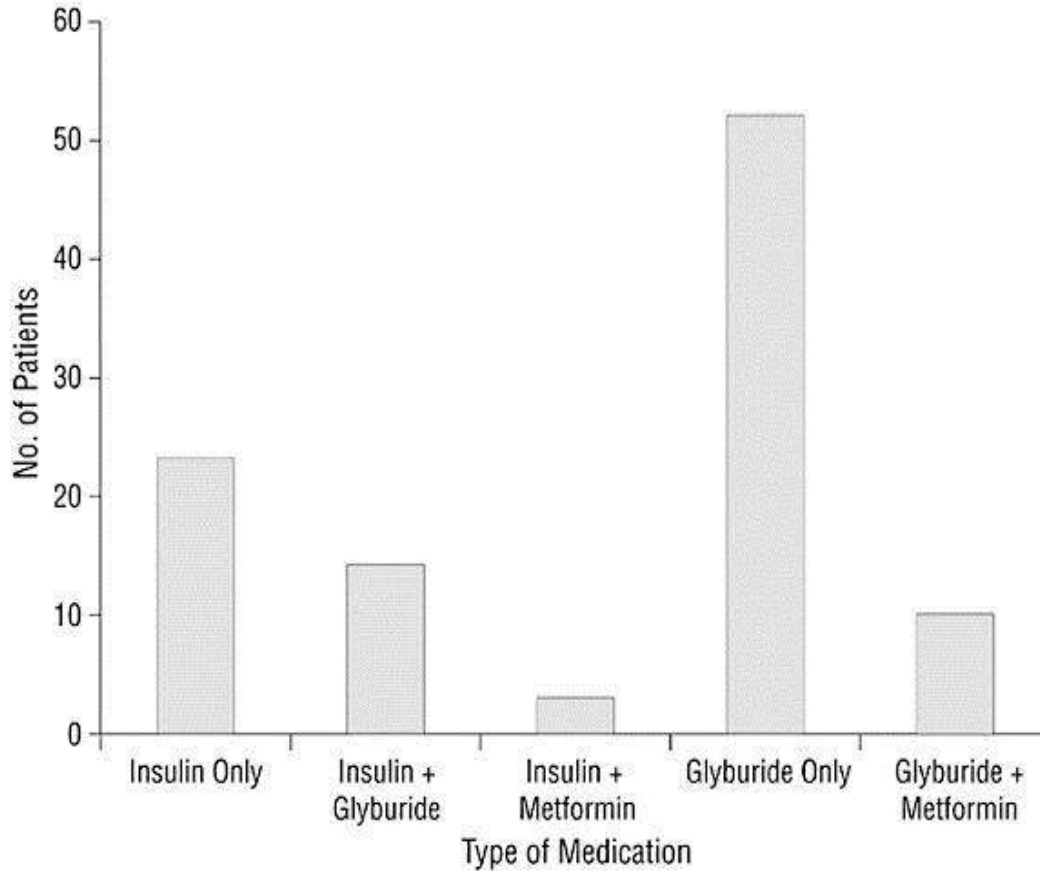
B Hypoglycemia



Yaşlı hastalarda insülin ve OAD'lerin yan etkilerinin karşılaştırılması



Sülfonilüreler ve Yaşlı Hastalarda Hipoglisemi



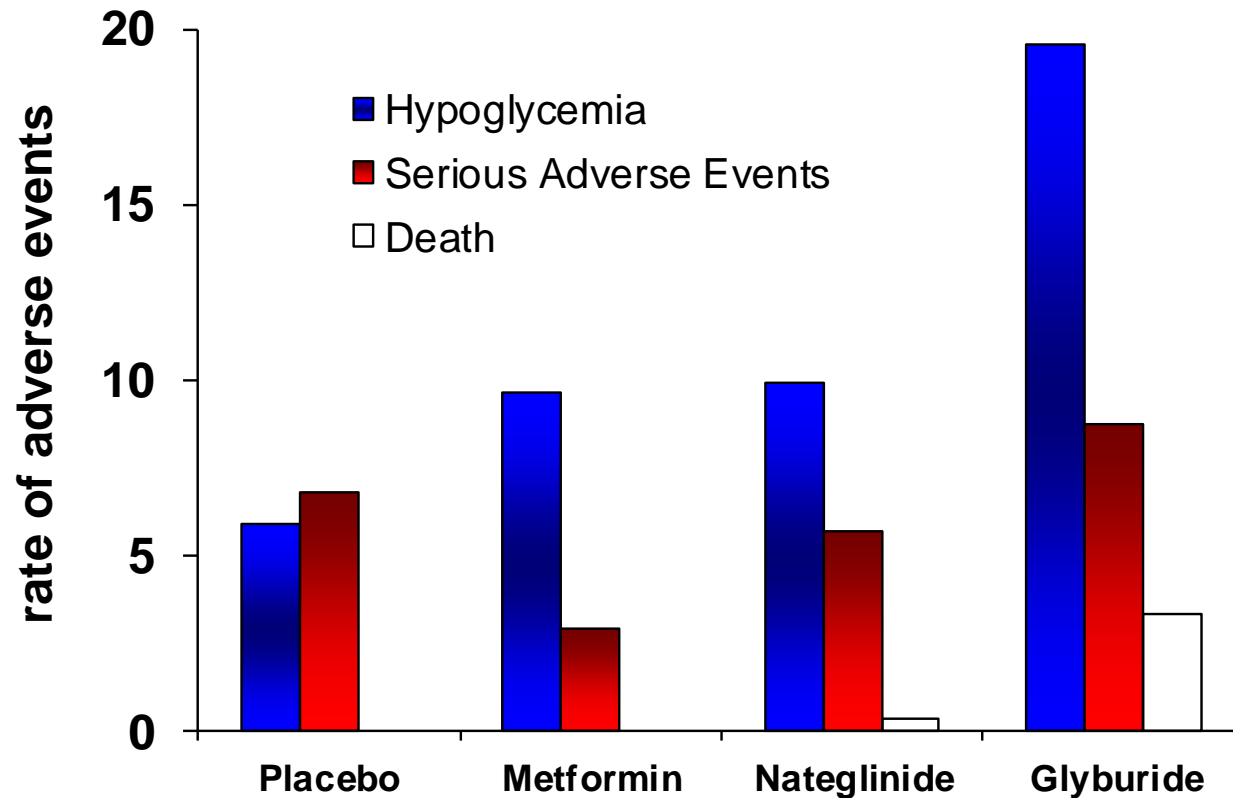
Yaş en önemli ilişkili faktör

- %80'i 60 yaş üstü
- Doruk yaş 71-80

Diğer ilişkili faktörler:

- Renal fonksiyon
- Enerji alımı
- İnfeksiyon

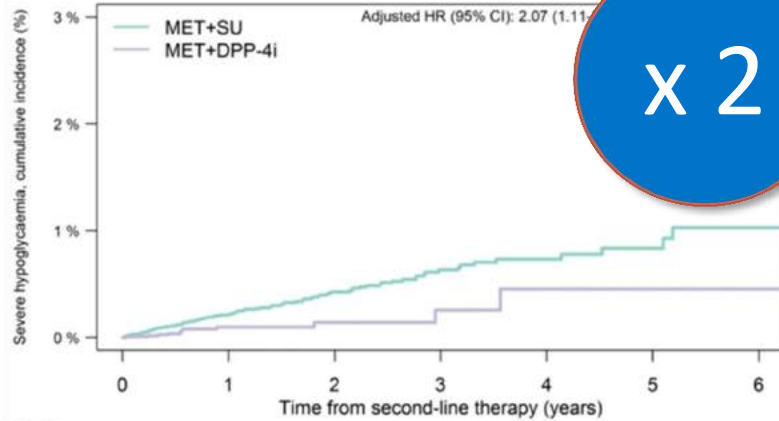
SU-benzeri Ajanlar ve Yaşlılardaki Hipoglisemi



Sülfonilüreler ile KV olay riski artar

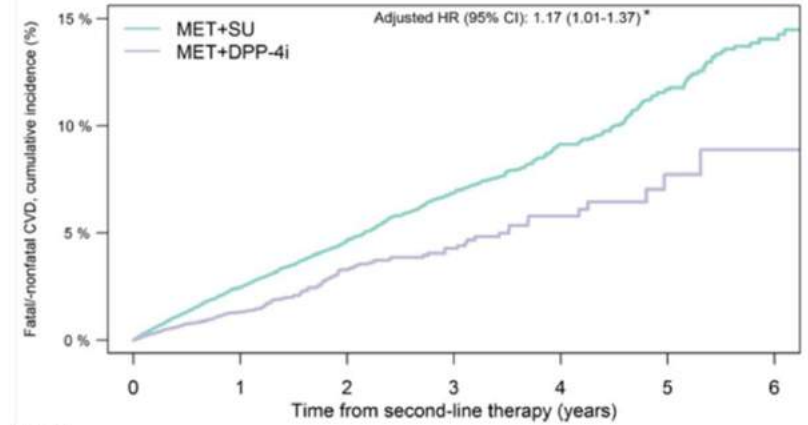
2006-2013 yılları arasında İsveç'te SU ve DPP4inh'leri ile tedavi edilen 52.670 hasta (Median takip süresi 3.4 yıl (SU) ve 2.5 yıl (DPP4i))

Risk of severe hypoglycaemia



x 2

Risk of fatal/non-fatal CVD



x
1.2

Tüm nedenlere bağlı mortalite riski x1.25 kat artmıştır

All patients: Mean 64.4 (11.8) ages

Sülfonilüreler ile, DPP4inh'lerine göre mortalite ve kardiyak olay riski artmıştır



DPP4 inhibitörleri* ve farklı sınıflardan Sülfonilürelerin* majör advers olaylar ve kardiyak güvenlikleri analiz edildiğinde :

x 1.35

Mortalite

x 1.71

MACE

%89

Gliklazid kullanımı

**Her iki tedavi kolunun Metformin ile tedavileri karşılaştırılmıştır. Birebir eşleşen 6000 hastanın verisi değerlendirilmiştir. (toplam hasta sayısı 34.000)*

DPP4: 59.6 (11.5) yaş
SU:62.3 (12.8) yaş

Original article

Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

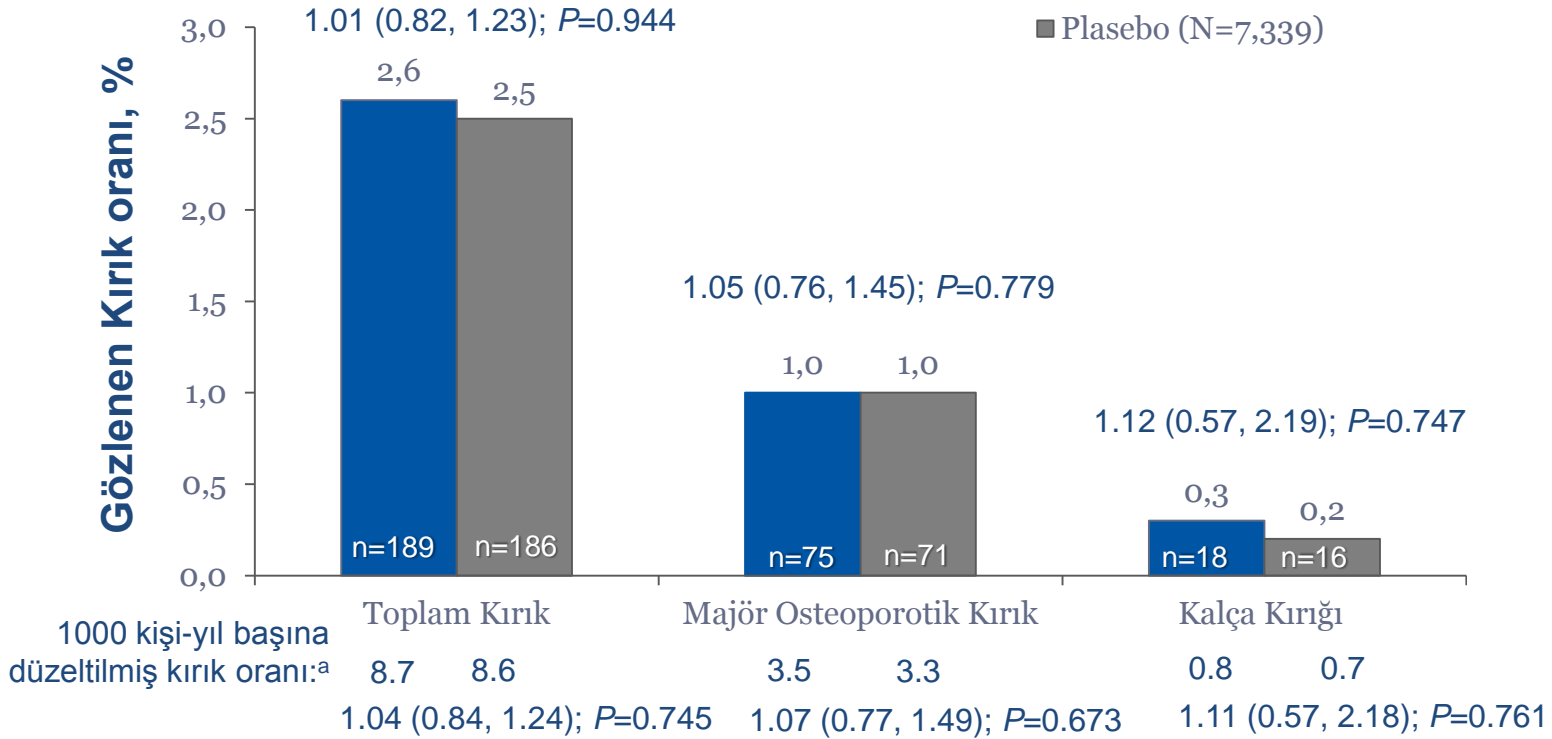
	Placebo (<i>n</i> = 104)	Sitagliptin (<i>n</i> = 102)	Difference in percentage*, % (95% CI)
Overview			
Number (%) of patients with one or more:			
Clinical AE	55 (52.9%)	47 (46.1%)	−6.8% (−20.0 to 6.7)
Drug-related† clinical AE	9 (8.7%)	11 (10.8%)	2.1% (−6.3 to 10.6)
Serious clinical AE	14 (13.5%)	7 (6.9%)	−6.6% (−15.2 to 1.9)
Serious, drug-related† clinical AE	0	0	
Number (%) of patients discontinued because of an AE	3 (2.9%)	5 (4.9%)	2.0% (−3.9 to 8.4)
Number (%) of patients with AEs that were of prespecified interest‡			
Hypoglycemia	0	0	
Abdominal pain	0	2 (2.0%)	2.0% (−1.9 to 6.9)
Nausea	0	0	
Vomiting	1 (1.0%)	0	−1.0% (−5.2 to 2.8)
Diarrhea	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0.0% (−4.3 to 4.5)
Number (%) of patients with specific AEs with an incidence ≥3% in either treatment group‡			
Constipation	0	5 (4.9%)	4.9% (0.4 to 11.0)
Contusion	4 (3.8%)	0	−3.8% (−9.5 to 0.5)
Nasopharyngitis	3 (2.9%)	4 (3.9%)	1.0% (−4.7 to 7.1)
Pain in extremity	3 (2.9%)	5 (4.9%)	2.0% (−3.9 to 8.4)
Sinusitis	2 (1.9%)	4 (3.9%)	2.0% (−3.4 to 7.9)
Upper respiratory tract infection	5 (4.8%)	3 (2.9%)	−1.9% (−8.1 to 4.1)
Urinary tract infection	6 (5.8%)	4 (3.9%)	−1.8% (−8.5 to 4.7)

TECOS KV Güvenlilik Çalışmasındaki Hastalarda Kırık Riskinde Artış Yoktur¹

Kırık Riski¹

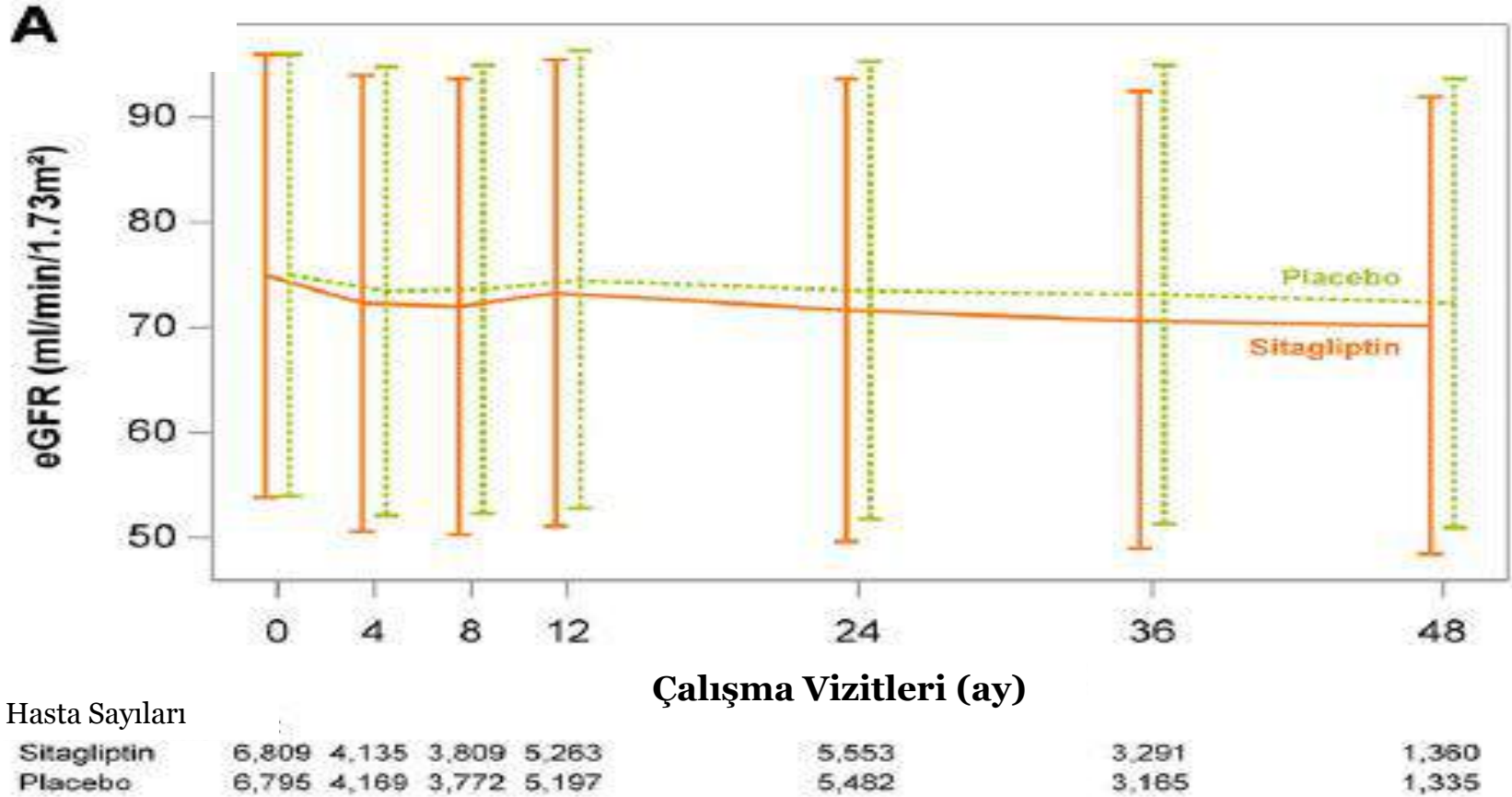


■ Sitagliptin (N=7,332)
■ Plasebo (N=7,339)



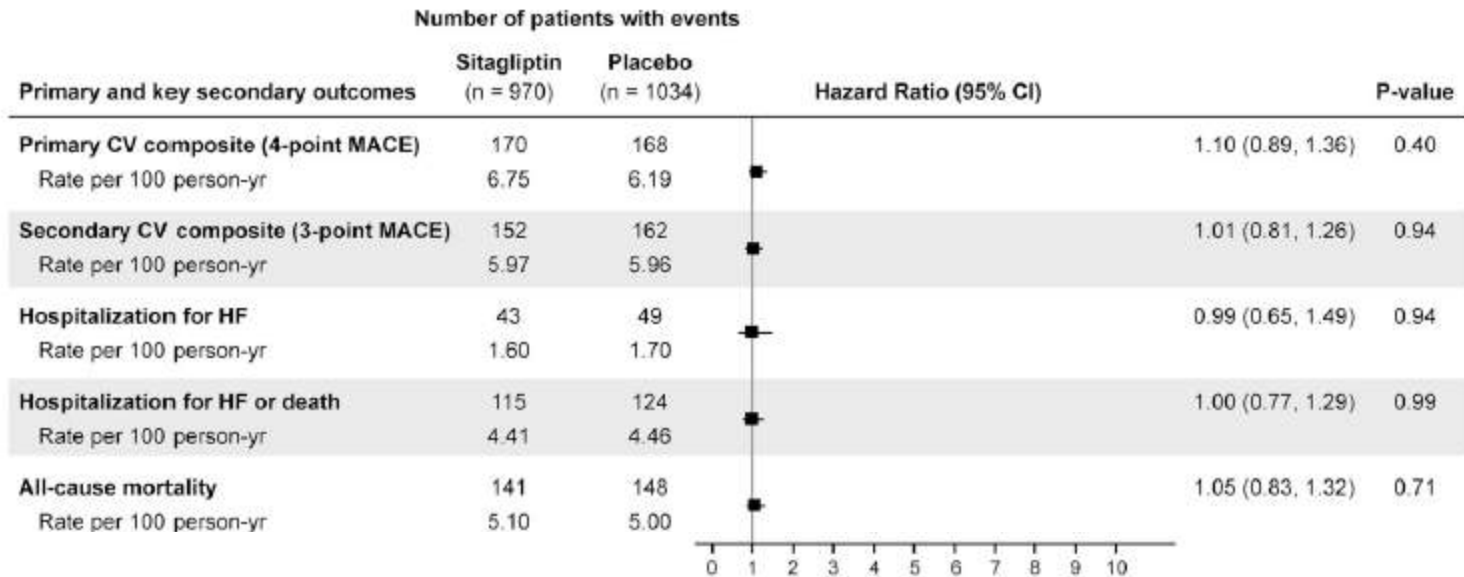
^aYaş, cinsiyet, beyaz ırk, diyastolik kan basıncı, sigara içiciliği, diyabet durumu, diyabetik nöropati, ve metformin, sülfonilüre, tiazolidindion, ve insülin kullanımı için düzeltilmiştir.

TECOS – Böbrek Fonksiyonu/eGFR



TECOS – Yaşlı Hastalar

- TECOS çalışmasına dahil edilen 14,351 hastanın 2,004'ü (%14) 75 yaş ve üstü hastalardır. (ortalama yaş 78,3)
- Sitagliptin bu grup hastada da KV riski arttırmamıştır






Sitagliptin lehine

Plasebo lehine

Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials

A. Schweizer¹, S. Dejager², J. E. Foley³, Q. Shao³ & W. Kothny³

		Age ≥ 75 years		Age < 75 years	
		Vilda 50 mg bid	Comparators	Vilda 50 mg bid	Comparators
Mean exposure (weeks)		n = 132 55.0	n = 169 37.4	n = 5984 62.6	n = 6041 55.2
AEs	n (%)	86 (65.2)	114 (67.5)	4139 (69.2)	4174 (69.1)
	SYE-adj	133.9	200.6	147.9	177.3
Drug-related AEs 	n (%)	18 (13.6)	24 (14.2)	943 (15.8)	1325 (21.9)
	SYE-adj	14.5	21.8	14.9	26.0
SAEs 	n (%)	12 (9.1)	19 (11.2)	533 (8.9)	538 (8.9)
	SYE-adj	8.8	16.5	7.8	8.9
Discontinuation of study drug due to AEs	n (%)	10 (7.6)	9 (5.3)	337 (5.6)	391 (6.5)
	SYE-adj	7.2	7.5	4.7	6.1
Deaths 	n (%)	0 (0.0)	2 (1.2)	24 (0.4)	21 (0.3)
	SYE-adj	0.0	1.7	0.3	0.3
AEs in SOCs					
Cardiac disorders	n (%)	9 (6.8)	16 (9.5)	366 (6.1)	359 (5.9)
	SYE-adj	6.8	14.0	5.3	5.9
Gastrointestinal disorders	n (%)	27 (20.5)	33 (19.5)	1413 (23.6)	1360 (22.5)
	SYE-adj	23.3	31.5	24.4	26.2
Infections and infestations	n (%)	44 (33.3)	49 (29.0)	2118 (35.4)	1965 (32.5)
	SYE-adj	42.2	51.9	41.8	42.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders	n (%)	22 (16.7)	35 (20.7)	1352 (22.6)	1278 (21.2)
	SYE-adj	18.1	32.7	23.3	24.6
Neoplasms benign, malignant and unspecified	n (%)	3 (2.3)	4 (2.4)	146 (2.4)	140 (2.3)
	SYE-adj	2.2	3.4	2.1	2.2
Nervous system disorders	n (%)	32 (24.2)	28 (16.6)	1288 (21.5)	1446 (23.9)
	SYE-adj	28.4	25.7	21.9	29.6
Skin and subcutaneous tissue disorders	n (%)	13 (9.8)	20 (11.8)	756 (12.6)	873 (14.5)
	SYE-adj	10.1	18.2	11.7	16.0
Hepatic safety					
Any hepatic AE	n (%)	1 (0.8)	2 (1.2)	84 (1.4)	91 (1.5)
	SYE-adj	0.7	1.7	1.2	1.4
ALT or AST $\geq 3 \times$ ULN [†]	n (%)	n = 133 0 (0.0)	n = 187 1 (0.6)	n = 6026 51 (0.9)	n = 6895 40 (0.6)
	SYE-adj	0.0	0.8	0.7	0.6
AEs in mild renal impairment [†]					
	n (%)	n = 82 51 (62.2)	n = 98 67 (68.4)	n = 1720 1216 (70.7)	n = 1820 1278 (70.2)
	SYE-adj	120.1	211.3	138.0	178.0

Çok yaşlı hastalarda birleştirilmiş veri analizi: Demografik ve başlangıç özellikleri

	≥ 75 yaş Vilda 50 mg 2x1 n=132	Yaş ≥ 75 Karşılaştırma ilaçları n=169	< 75 yaş Vilda 50 mg 2x1 n=5984	< 75 yaş Karşılaştırma ilaçları n=6041
Yaş (yıl)	76.9	77.0	54.9	55.9
Erkek (%)	42.4	55.0	55.3	54.7
Beyaz ırk (%)	84.8	79.3	72.6	72.5
Ortalama VKİ (kg/m ²)	29.4	28.9	31.5	31.3
Ortalama HbA1c %	8.3	7.9	8.3	8.0
AKŞ (mmol/l)	9.9	8.8	10.1	9.8
T2DM süresi (yıl)	6.3	5.9	4.1	4.5
GFH, # (% hasta)				
normal	27.3	34.9	70.1	68.8
hafif (≥50, ≤80)	62.1	58.0	28.7	30.1
orta (≥30, <50)	10.6	6.5	1.0	1.0
ağır (<30)	0.0	0.6	0.1	0.0
Yüksek KV risk durumu* (%)	31.8	36.1	15.0	15.2

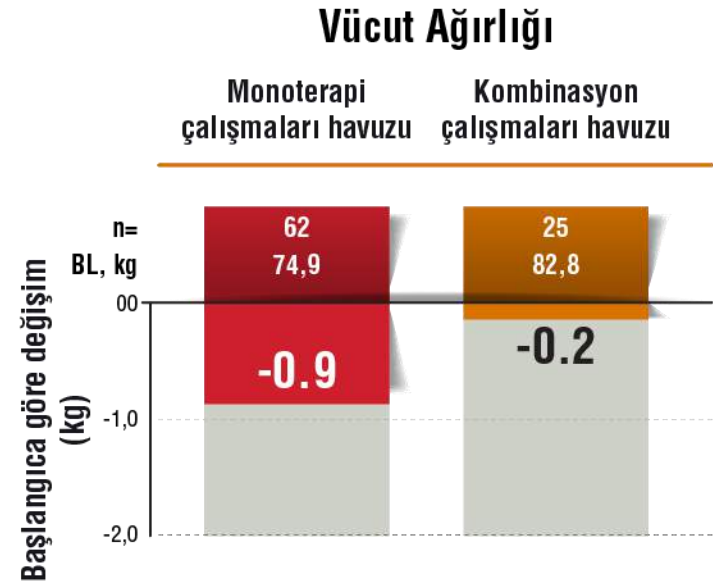
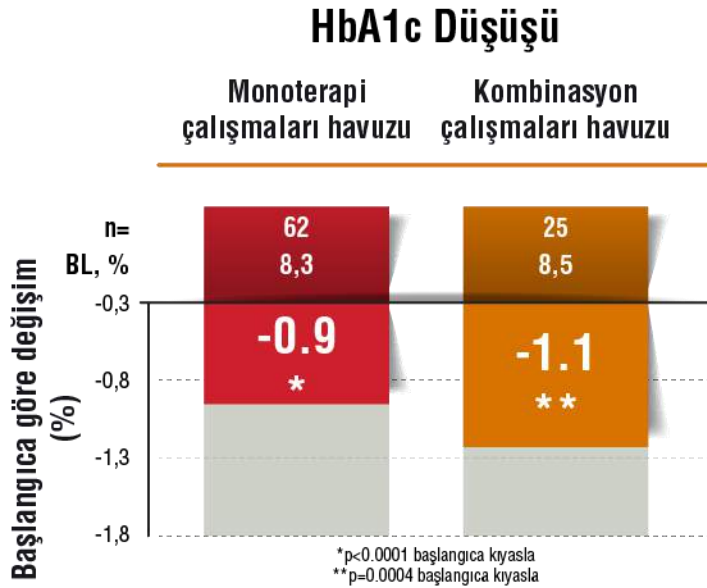
*SMQ'de önceden var olan tüm kronik SKV olay hikayeleri «iskemik kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler durumlar ve/veya arteriyel emboli/trombotik olaylar»

Sunulan veriler «tüm çalışmalar» daki (açık etiketli çalışmalar hariç) güvenlilik popülasyonundaki hastalar içindir.

MDRD = mL/dk/1.73m² Vidagliptinin önerilen dozu 2x50mg/gündür.

VKİ=vücut kitle indeksi; AKŞ=açlık kan şekeri; GFH=glomerüler filtrasyon hızı; KV=kardiyovasküler

Vildagliptin ile ≥ 75 yaş hastalarda hipoglisemi ve kilo artış riski olmadan HbA1c düşüşü elde edilmiştir¹



≥ 75 yaş hastalarda hipoglisemik olaylar	Monoterapi çalışmaları	Kombinasyon çalışmaları
Tüm olaylar	0	0
Ciddi olaylar	0	0

Grafikler 1 no'lu referanstan uyarlanmıştır. BL: başlangıç. 24. haftada birleştirilmiş analiz.

1.Schweizer A. et al, Diabetes, Obesity and Metabolism 2011;13: 55–64.

Vildagliptin: Çok ileri yaşlı hastalarda daha az AO, CAO ve ilaca bağlı AO

	≥ 75 yaş Vilda 50 mg 2x1 n=132	≥ 75 yaş Karşılaştırma ilacı n=169	< 75 yaş Vilda 50 mg 2x1 n=5984	< 75 yaş Karşılaştırma ilacı n=6041
Herhangi bir AO; HYM-ayarlı, n (%)	133.9 86 (65.2)	200.6 114 (67.5)	147.9 4139 (69.2)	177.3 4174 (69.1)
İlaca bağlı AO HYM-ayarlı, n (%)	14.5 18 (13.6)	21.8 24 (14.2)	14.9 943 (15.8)	26.0 1325 (21.9)
CAO HYM-ayarlı, n (%)	8.8 12 (9.1)	16.5 19 (11.2)	7.8 533 (8.9)	8.9 538 (8.9)
AO'ya bağlı olarak tedaviyi bırakma HYM-ayarlı, n (%)	7.2 10 (7.6)	7.5 9 (5.3)	4.7 337 (5.6)	6.1 391 (6.5)
Ölüm HYM-ayarlı, n (%)	0.0 0 (0.0)	1.7 2 (1.2)	0.3 24 (0.4)	0.3 21 (0.3)

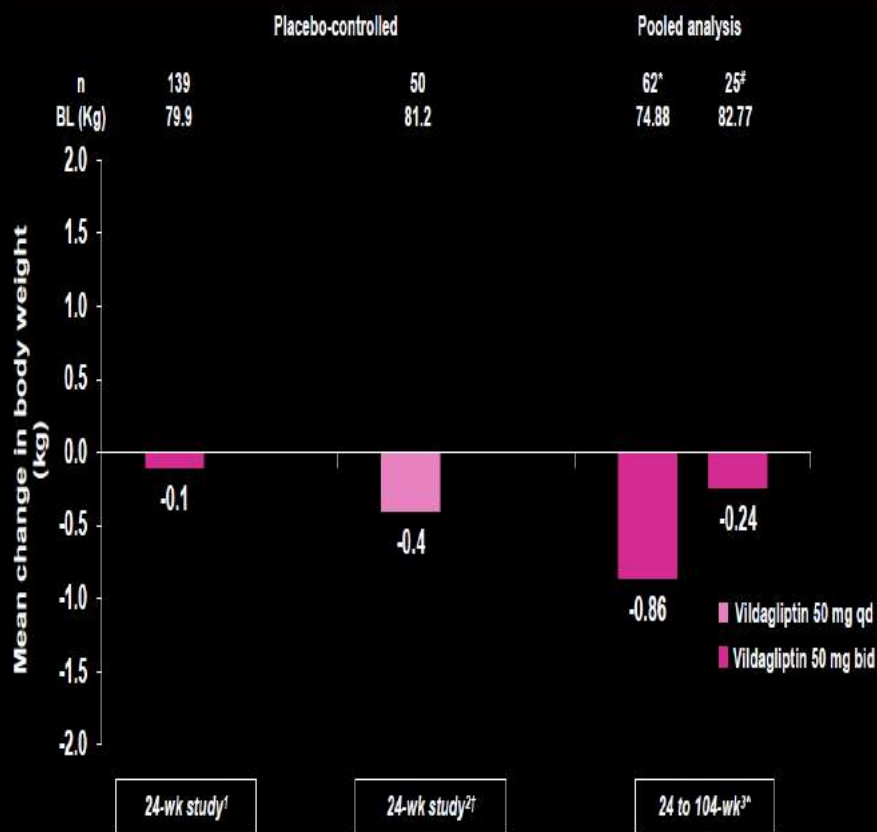
HYM =Hasta yılı maruziyeti; AO=advers olay; CAO=ciddi advers olay

Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study



	Vildagliptin (n=139)	Placebo (n=139)
Overall*	66 (47.5%)	63 (45.3%)
SAEs†	8 (5.8%)	5 (3.6%)
Discontinuations due to AEs	6 (4.3%)	3 (2.2%)
Deaths	1 (0.7%)	1 (0.7%)
AEs (of any severity) in ≥5% of participants in any treatment group		
Dizziness	11 (7.9%)	3 (2.2%)
Headache	8 (5.8%)	4 (2.9%)
Nasopharyngitis	7 (5.0%)	7 (5.0%)
Any predefined risk‡	21 (15.1%)	24 (17.3%)
Hepatic-related AEs	0	0
Infection-related AEs	18 (12.9%)	24 (17.3%)
Pancreatitis-related AEs	0	0
Muscle-related AEs	1 (0.7%)	0
Neuropsychiatric-related AEs	1 (0.7%)	0
Lactic-acidosis-related AEs	0	0
Skin or vascular-related AEs	1 (0.7%)	0
Cardiovascular or cerebrovascular AEs	5 (3.6%)	3 (2.2%)

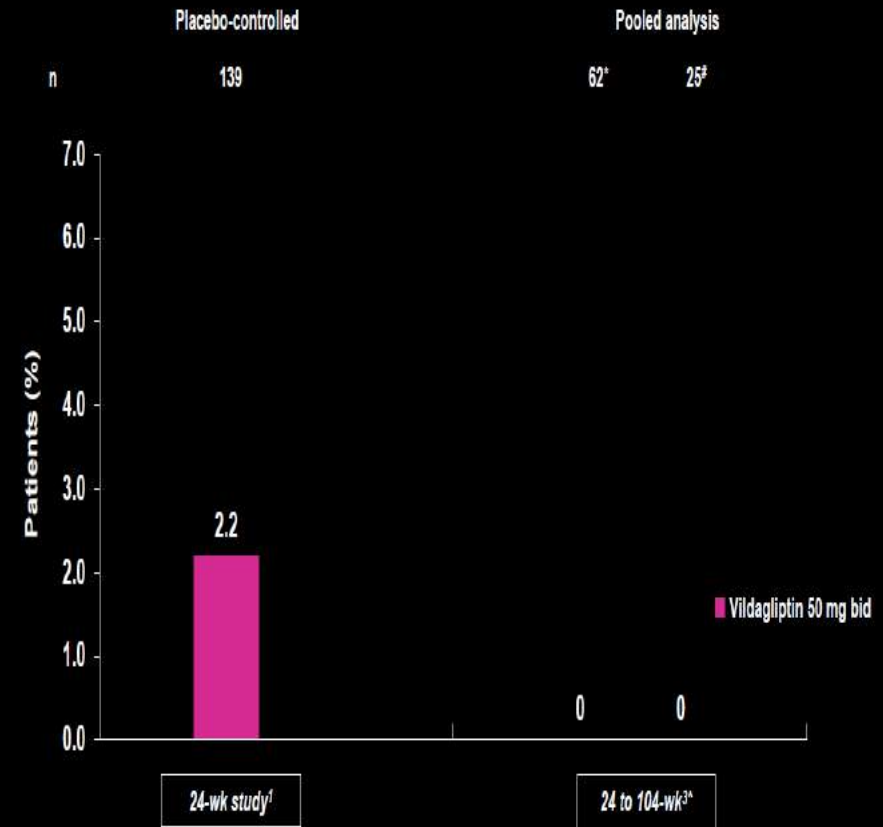
Yaşlı hastalarda vildagliptin kilo nötral etki göstermektedir



n and BL values are presented for the randomized population. ¹Post hoc subanalysis of 24-week study in patients with moderate or severe RI; [†]Vildagliptin monotherapy; ^{*}Vildagliptin add-on to metformin; [‡]Pool of 38 Phase II and III studies. bid, twice daily; BL, baseline; qd, once daily; RI, renal impairment

¹Strain WD et al. *Lancet* 2013;382:409-16; ²Schweizer A, Dejager S. *Diabetes Ther* 2013;4:257-67; ³Schweizer A et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:55-64

Yaşlı hastalarda vildagliptin düşük hipoglisemi riski ile ilişkilidir



• The rate of hypoglycemia was 0.49 events per patient-year with vildagliptin.^{2†}

n values are presented for the randomized population. ¹Post hoc subanalysis of 24-week study in patients with moderate or severe RI; [†]Vildagliptin monotherapy; ^{*}Vildagliptin add-on to metformin; [‡]Pool of 38 Phase II and III studies. bid, twice daily; BL, baseline; qd, once daily; RI, renal impairment

¹Strain WD et al. *Lancet* 2013;382:409-16; ²Schweizer A, Dejager S. *Diabetes Ther* 2013;4:257-67; ³Schweizer A et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:55-64

Use of metformin and vildagliptin for treatment of type 2 diabetes in the elderly

Table 3 Model of gross and adjusted costs according to study group (mean unit cost in Euros) in the 2 year study period

Study groups	Metformin + OA	Metformin + vildagliptin	Total	P-value
Patients, n (%)	n=717	n=270	n=987	
Gross costs model				
Primary care costs	2,374.6 (1,277.4)	2,272 (1,098.7)	2,346.5 (1,231.4)	0.244
Medical visits	723.5 (365.7)	557.9 (335.4)	678.2 (365.1)	<0.001
Laboratory tests	70.1 (40.3)	51.2 (31.6)	64.9 (39)	<0.001
Conventional radiology	18.5 (22.5)	20.6 (24)	19.1 (22.9)	0.189
Complementary tests	17.4 (28.4)	17.3 (25.7)	17.4 (27.7)	0.950
Drug costs (total)	1,545.1 (1,087.4)	1,625 (946.4)	1,566.9 (1,050.8)	0.287
Metformin	598.9 (342.2)	430.2 (385.1)	552.8 (457.5)	0.031
OA versus vildagliptin	655.2 (539.2)	992.5 (888.7)	747.5 (659.4)	0.012
Other drugs	291.1 (194.1)	202.3 (155.3)	266.7 (177.3)	0.597
Specialized care costs	310.3 (442.6)	245.4 (287.8)	292.6 (407)	0.026
Days of hospitalization	17.9 (184.9)	8.3 (64.4)	15.3 (161.2)	0.405
Medical visits	261 (379.6)	201.9 (251.3)	244.8 (350.1)	0.018
Emergency room visits	31.5 (64)	35.3 (71.2)	32.5 (66.1)	0.422
Health costs	2,684.9 (1,456.5)	2,517.5 (1,173.2)	2,639.1 (1,386.2)	0.041
Adjusted costs model*				
Primary care costs	2,383.7	2,294.5	-89.2	0.290
95% CI	2,297.6–2,469.8	2,153.3–2,435.7		
Specialized care costs	315.3	249.5	-65.9	0.028
95% CI	284.8–345.9	199.3–299.6		
Health costs	2,699.1	2,544.0	-155.1	0.044
95% CI	2,602.2–2,795.9	2,385.1–2,702.8		

Notes: Values expressed as the mean (standard deviation). *Analysis of covariance model, the contrasts are based on comparisons of linearly independent pairs among the estimated marginal means.

Abbreviations: OA, oral antidiabetics, includes sulfonylureas and glitazones; CI, confidence interval.

Vildagliptin ile farklı hasta alt gruplarında KV olay riskinde artış gözlemlenmemiştir

MACE* ve alt bileşenleri için insidans ve risk oranları

	Vildagliptin n/N (%)	Karşılaştırma kolu n/N (%)	M-H RR (%95 GA)	
Yaş, cinsiyet ve KV risk durumuna göre alt gruplarda MACE				
Cinsiyet				
Erkek	57/5310 (1.07)	64/3928 (1.63)	0.74 (0.52–1.05)	
Kadın	26/4289 (0.61)	21/3174 (0.66)	1.06 (0.61–1.85)	
Yaş (yıl)				
<65 yaş	39/7239 (0.54)	50/5119 (0.98)	0.63 (0.42–0.95)	
≥65 yaş	44/2360 (1.86)	35/1983 (1.77)	1.09 (0.70–1.71)	
Yüksek KV risk**				
Var	19/5167 (0.37)	16/3609 (0.44)	1.01 (0.51–2.00)	
Yok	64/4432 (1.44)	69/3493 (1.98)	0.78 (0.56–1.09)	
Uzun süreli çalışmaların alt gruplarında MACE				
≥52 hafta süreli çalışmalar	66/4391 (1.50)	62/3836 (1.62)	0.93 (0.66–1.30)	

0.01 0.1 1.0 10.0 100.0

Vildagliptin daha iyi Karşılaştırma kolu daha iyi

*MACE, majör advers kardiyovasküler olaylar–ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan inme veya KV ölüm. Yüksek KV risk durumu 'var' daha önce standart MeDRA Sorgulamalarında iskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, iskemik serebrovasküler olaylar ve/veya embolik trombotik olay hikayesi olması anlamına gelmektedir. Vildagliptin = 50 mg 1x1/2x1; M-H RR, Mantel-Haenszel risk oranı

Original article

Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus

AEs, <i>n</i> (%)	Ages <65 years		Ages ≥65 years	
	SAXA 5 mg (<i>n</i> = 740)	Placebo (<i>n</i> = 662)	SAXA 5 mg (<i>n</i> = 142)	Placebo (<i>n</i> = 137)
Patients reporting at least one AE*	531 (71.8)	445 (67.2)	99 (69.7)	109 (79.6)
Infections				
URTI	62 (8.4)	51 (7.7)	6 (4.2)	10 (7.3)
UTI	52 (7.0)	41 (6.2)	8 (5.6)	8 (5.8)
Nasopharyngitis	42 (5.7)	44 (6.6)	7 (4.9)	10 (7.3)
Influenza	26 (3.5)	24 (3.6)	4 (2.8)	11 (8.0)
Bronchitis	17 (2.3)	7 (1.1)	2 (1.4)	7 (5.1)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	30 (4.1)	39 (5.9)	6 (4.2)	10 (7.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Back pain	27 (3.6)	35 (5.3)	11 (7.7)	6 (4.4)
Pain in limbs	24 (3.2)	26 (3.9)	3 (2.1)	7 (5.1)
Nervous system disorders				
Headache	52 (7.0)	38 (5.7)	5 (3.5)	9 (6.6)
Dizziness	17 (2.3)	19 (2.9)	4 (2.8)	10 (7.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	21 (2.8)	25 (3.8)	3 (2.1)	11 (8.0)

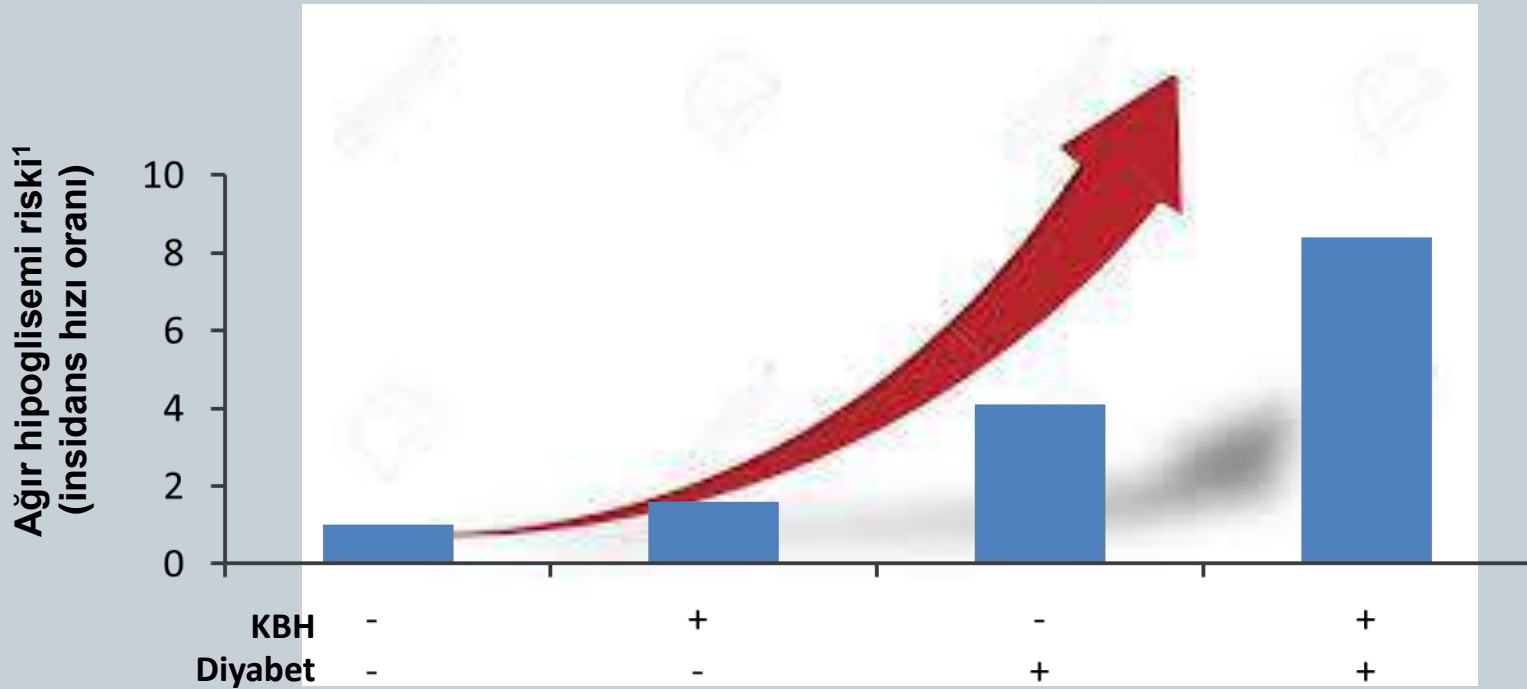
Yaşla böbrek hastalığı sıklığı artar



Yaşlı böbrekte olan glomeruloskleroz, interstisyel fibrozis ve vasküler skleroz gibi altta yatan spontan fibrotik değişiklikler ve azalmış fonksiyonel rezerve bağlı **yaşlılarda KBY'nin ilerleyişi daha hızlıdır.**

Böbrek hastalığı glukoz kontrolünü zorlaştırır

- Böbrek hastalığı olan hastalarda ağır hipoglisemi riski artmaktadır¹
 - Hipoglisemi, KV olay riskinde artış ile ilişkilidir²



Renal fonksiyon değiştikçe tedaviler kısıtlanıyor

Clinical Practice Guideline

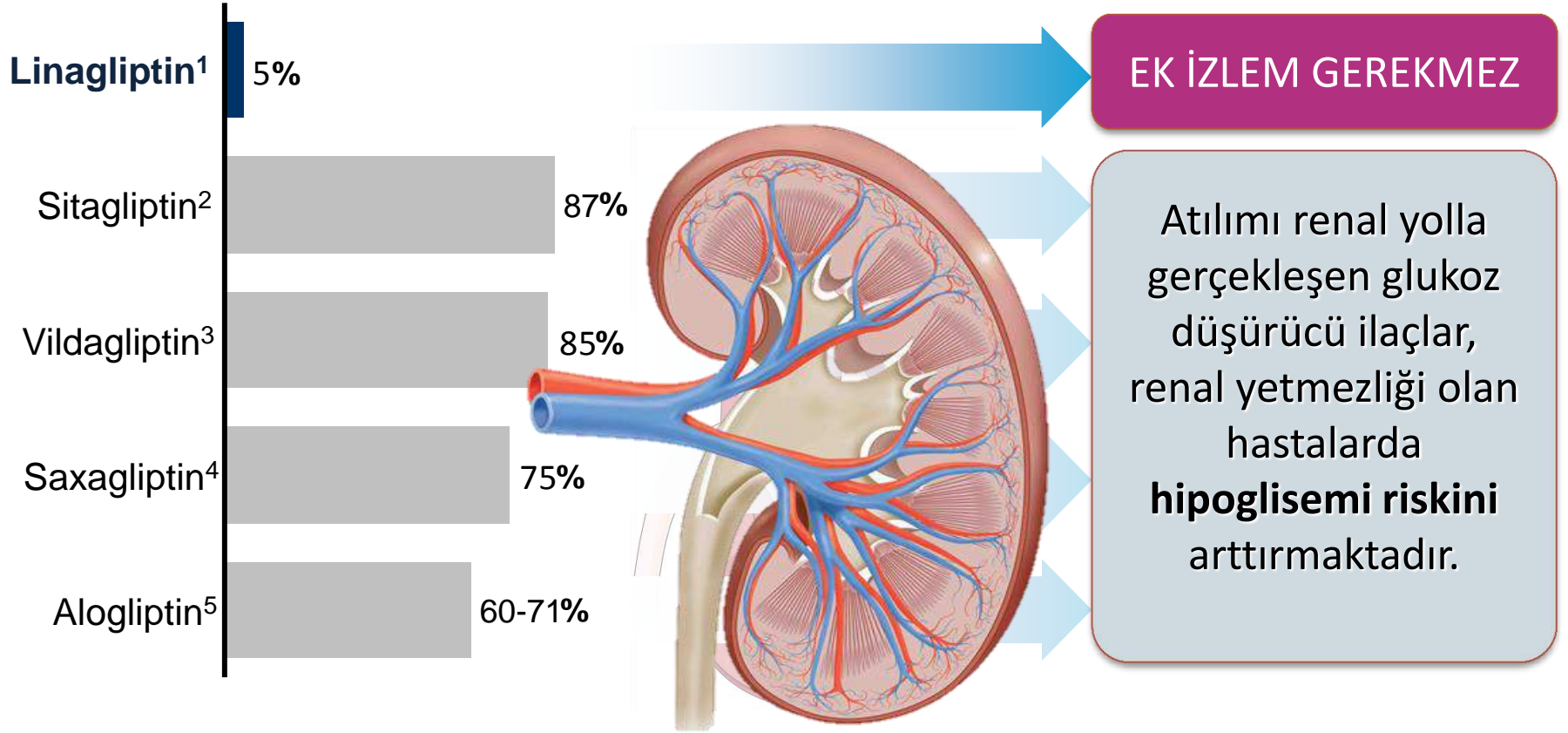
Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min)

	CKD-1	CKD-2	CKD-3	CKD-4	CKD-5ND	CKD-5D	
Sulfonylureas	Metformin	No adjustments		1,5g-850 mg/day*	500 mg/day**	Consider carefully/Awaiting further data	
	Glicazide	Start at low doses and dose titration every 1-4 weeks					
	Glyburide	To be avoided					
	Glimepiride	Reduce dosage to 1 mg/day				To be avoided	
	Gliquidone	No adjustments					
	Repaglinide	No adjustments				Limited experience available	
	Nateglinide	No adjustments				Start at 60 mg/day	To be avoided
α-gluc inhibitors	Acarbose	No adjustments			use lowest dose and <50mg		
	Miglitol	Limited experience available					
DPP-IV inhibitors	Pioglitazone	No adjustments					
	Sitagliptin	No adjustments		Reduce to 50 mg/day	Reduce to 25 mg/day		
	Vildagliptin	No adjustments		Reduce to 50 mg/once daily			
	Saxagliptin	No adjustments		Reduce to 2,5 mg/once daily			
	Linagliptin	No adjustments					
	Alogliptin	No adjustments		Reduce to 12,5 mg/daily			
Incretin Mimetics	Exenatide	No adjustments		Reduce dose to 5 mcg/once to twice daily		To be avoided	
	Liraglutide	Limited experience available					
	Lixisenatide	No adjustments		Careful use if GFR 80-50 mL/min			No experience available

GFR düzeyleri : (KBH 1:90+,KBH2:89-60,KBH3:59-30,KBH4:29-15,KBH5:15 altı veya diyaliz

Linagliptinin büyük bir kısmı değişmeden safra ve bağırsaklar yoluyla atılır

Renal Atılım Oranı



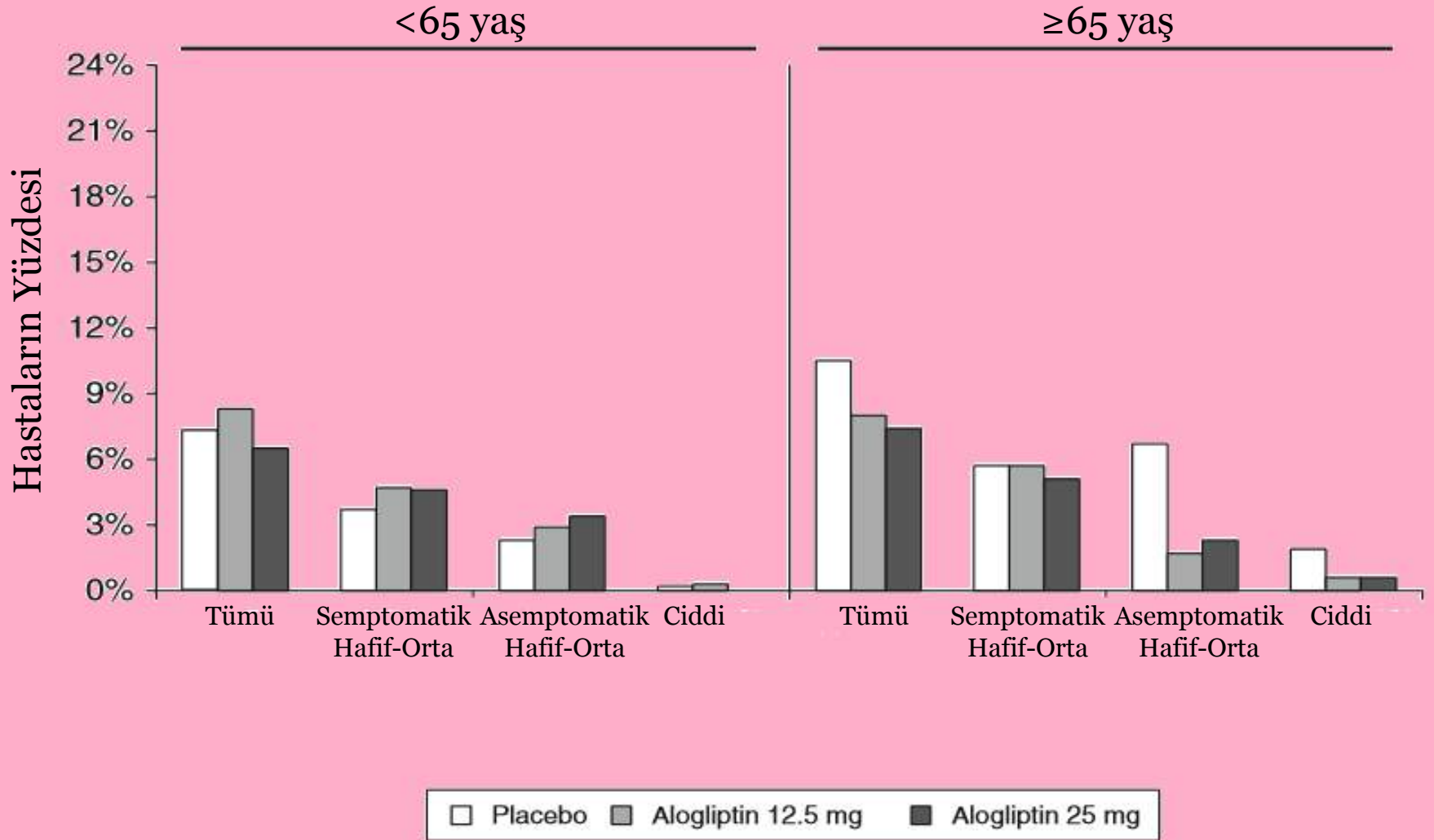
Alogliptin Use in Elderly People: A Pooled Analysis from Phase 2 and 3 Studies

Richard E. Pratley, MD,* Thérèse McCall, PhD,[†] Penny R. Fleck, MT,[‡] Craig A. Wilson, PhD,[‡] and Qais Mekki, MD, PhD[‡]

≥65

Variable	Placebo n = 105	Alogliptin 12.5 mg n = 175	Alogliptin 25 mg n = 175
Any adverse event	68 (64.8)	117 (66.9)	111 (63.4)
Any event leading to withdrawal*	2 (1.9)	6 (3.4)★	7 (4.0)★
Any related event [†]	11 (10.5)	26 (14.9)	27 (15.4)
Any serious event	6 (5.7)	8 (4.6)	13 (7.4)
Most common events[‡]			
Diarrhea	3 (2.9)	1 (0.6)	4 (2.3)
Dyspepsia	5 (4.8)	1 (0.6)	3 (1.7)
Peripheral edema	3 (2.9)	5 (2.9)	8 (4.6)
Bronchitis	2 (1.9)	4 (2.3)	1 (0.6)
Nasopharyngitis	7 (6.7)	11 (6.3)	8 (4.6)
Sinusitis	2 (1.9)	0 (0.0)	4 (2.3)
Upper respiratory tract infection	6 (5.7)	5 (2.9)	2 (1.1)
Urinary tract infection	5 (4.8)	10 (5.7)	7 (4.0)
Fall	1 (1.0)	8 (4.6)★	2 (1.1)
Back pain	4 (3.8)	3 (1.7)	6 (3.4)
Dizziness	2 (1.9)	6 (3.4)	5 (2.9)
Headache	1 (1.0)	8 (4.6)	6 (3.4)
Pruritus	1 (1.0)	4 (2.3)	9 (5.1)★
Hypertension	3 (2.9)	6 (3.4)	6 (3.4)

Alogliptin kullanan yaşlı diyabetiklerde hipoglisemi riskinde anlamlı artış yok



Kalp Yetmezliği Sebebiyle Hastaneye Yatış¹

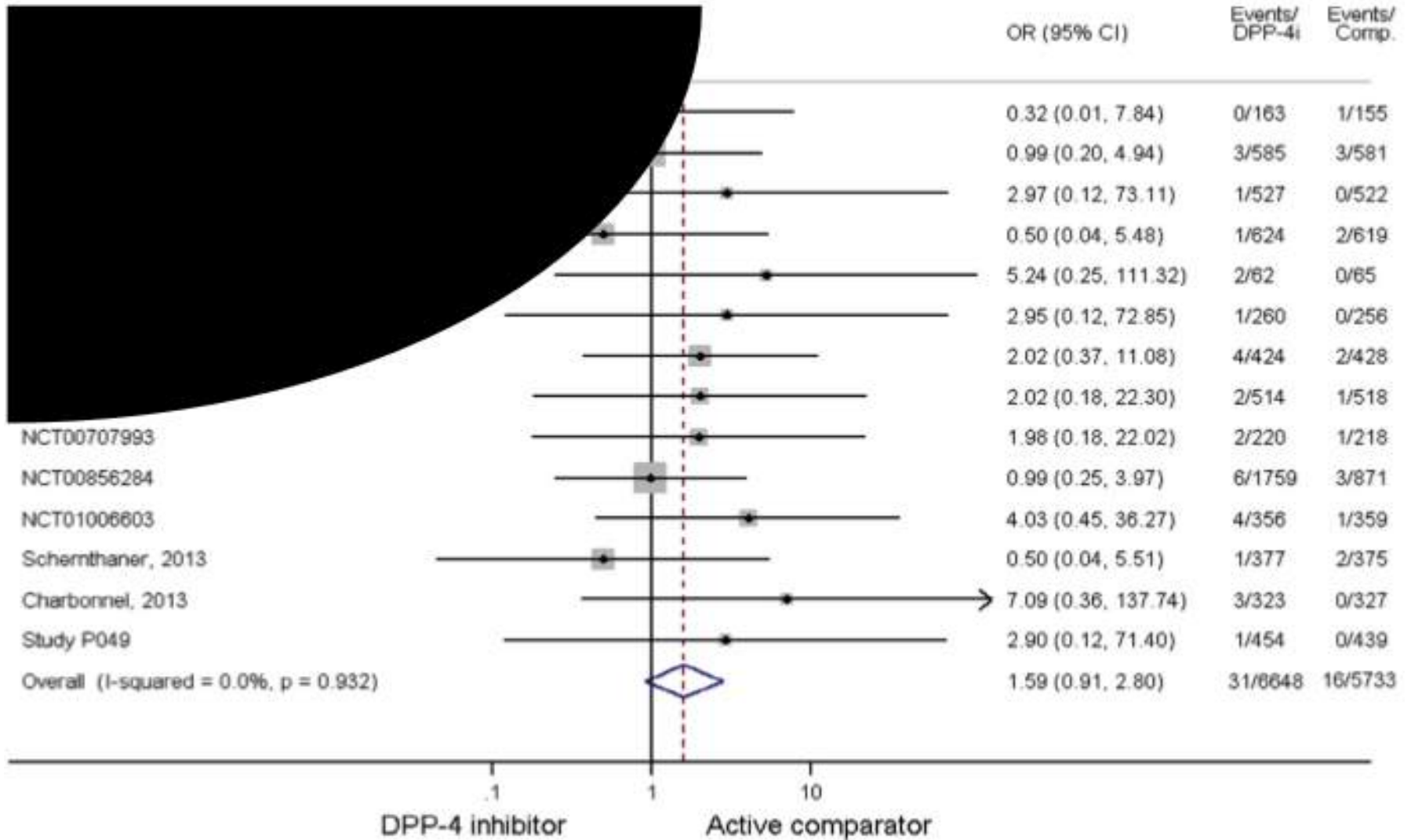


	SAVOR-TIMI N=16.492		EXAMINE N=5.380		TECOS N=14.671	
	Saksagliptin (N=8280)	Plasebo (N=8212)	Alogliptin (N=2701)	Plasebo (N=2679)	Sitagliptin (n=7332)	Plasebo (n=7339)
Kalp Yetmezliği Sebebiyle Hastaneye Yatış	290 (3.5)	230 (2.8)	106 (3.9)	89 (3.3)	228 (3.1)	229 (3.1)
Risk Oranı (%95 GA)	1.27 (1.07-1.51); <i>P</i> =0.007		1.19 (0.90-1.58); <i>P</i> =0.22		1.00 (0.83-1.20); <i>P</i> =0.98	

Tablo referans 1'den uyarlanmıştır.

- **Vildagliptinin KV güvenlilik çalışması yapılmamıştır**
- **Linagliptin KV güvenlilik çalışmaları sonuçları henüz yayınlanmamıştır**

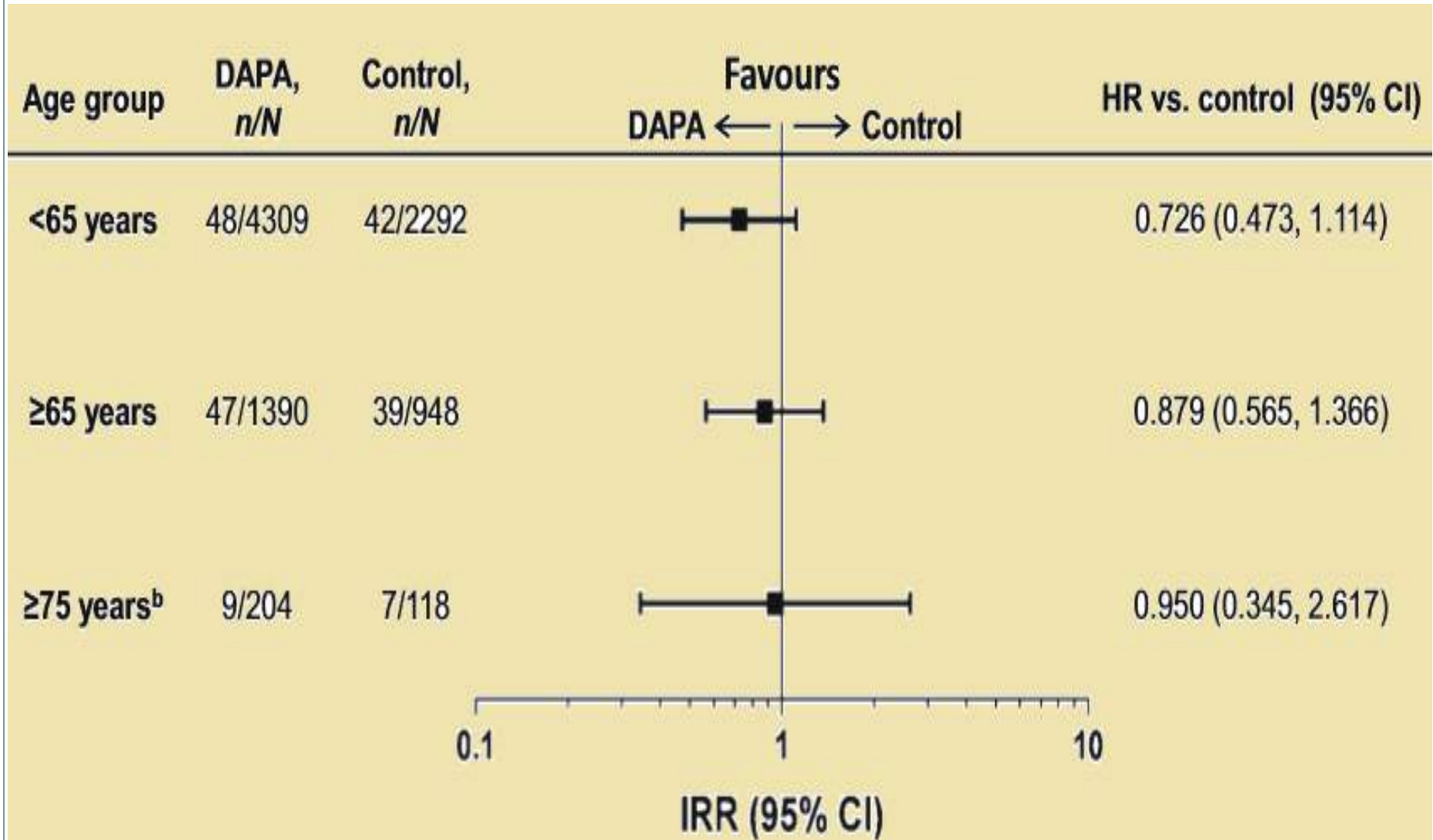
DPP-4 inhibitörleri ve kırık riski



Long-Term Safety of Dapagliflozin in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Phase IIb/III Studies

<i>n</i> (%)	Age <65 years		Age ≥65 years		Age ≥75 years ^a	
	Dapagliflozin 10 mg (<i>n</i> = 1406)	Placebo (<i>n</i> = 1301)	Dapagliflozin 10 mg (<i>n</i> = 620)	Placebo (<i>n</i> = 655)	Dapagliflozin 10 mg (<i>n</i> = 97)	Placebo (<i>n</i> = 77)
AEs						
All	1028 (73.1)	920 (70.7)	480 (77.4)	479 (73.1)	78 (80.4)	58 (75.3)
AE leading to discontinuation	83 (5.9)	65 (5.0)	89 (14.4)	80 (12.2)	26 (26.8)	17 (22.1)
Any SAE ^b	154 (11.0)	154 (11.8)	124 (20.0)	132 (20.2)	19 (19.6)	14 (18.2)
Deaths	7 (0.5)	7 (0.5)	11 (1.8)	5 (0.8)	2 (2.0)	1 (1.3)
AEs of special interest						
Hypoglycaemia						
All	253 (18.0)	174 (13.4)	125 (20.2)	116 (17.7)	17 (17.5)	13 (16.9)
Major episodes ^c	2 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0
Genital infection						
All	115 (8.2)	13 (1.0)	41 (6.6)	6 (0.9)	7 (7.2)	0
Female	78 (12.5)	12 (2.2)	20 (8.8)	3 (1.2)	6 (14.0)	0
Male	37 (4.7)	1 (0.1)	21 (5.4)	3 (0.7)	1 (1.9)	0
SAEs ^b	0	0	0	0	0	0
Urinary tract infection						
All	124 (8.8)	71 (5.5)	50 (8.1)	50 (7.6)	8 (8.2)	7 (9.1)
Female	93 (14.9)	52 (9.5)	28 (12.3)	34 (13.4)	4 (9.3)	5 (16.1)
Male	31 (4.0)	19 (2.5)	22 (5.6)	16 (4.0)	4 (7.4)	2 (4.3)
SAEs ^b	3 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	0
Pyelonephritis	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0
Volume reduction^d						
All	24 (1.7)	16 (1.2)	14 (2.3)	11 (1.7)	3 (3.1)	2 (2.6)
SAEs ^b	1 (<0.1)	3 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.4)	0	1 (1.3)
Syncope	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)	0	1 (1.3)
Circulatory collapse	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	0	0
Renal function						
All	49 (3.5)	30 (2.3)	87 (14.0)	52 (7.9)	29 (29.9)	16 (20.8)
SAEs ^b	4 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (1.3)	0

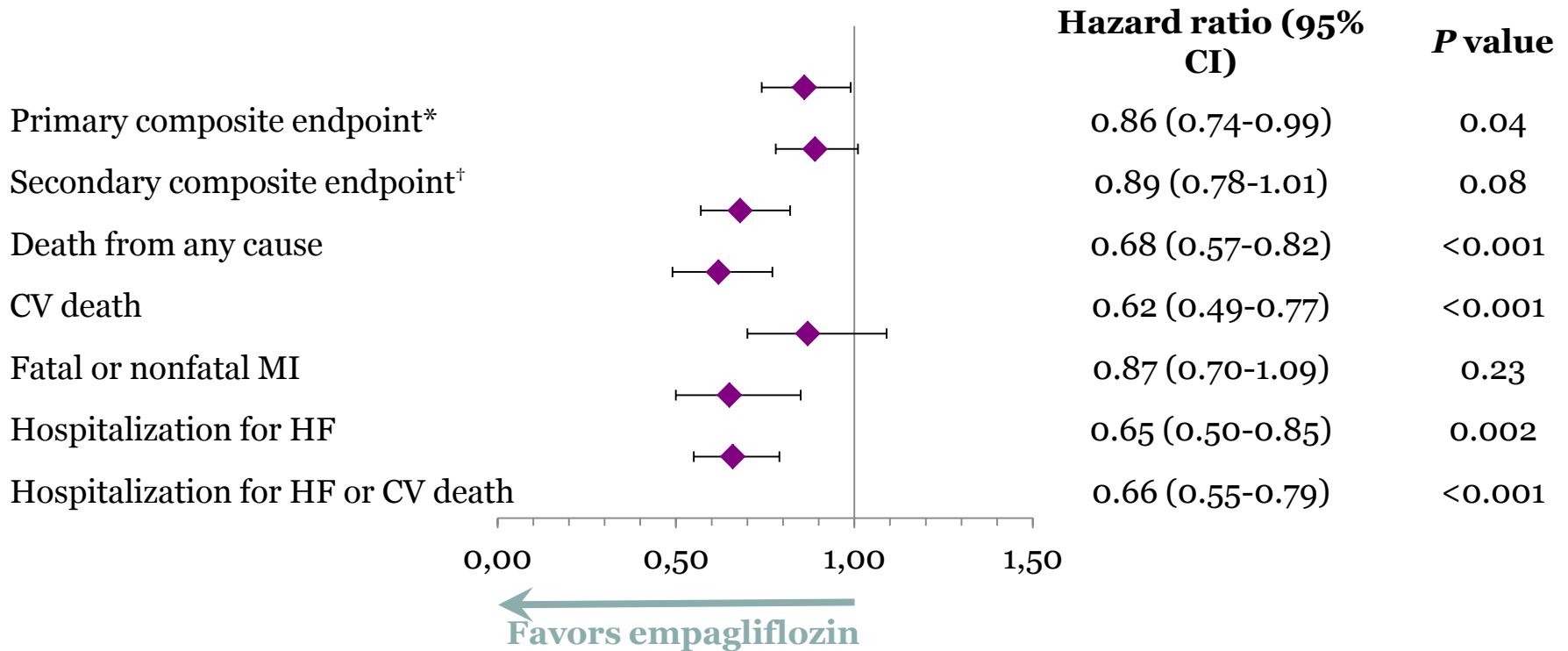
Dapagliflozin ile Kardiyovasküler Sonuçlar



Empagliflozin ile Klinik Sonlanımlar



EMPA-REG OUTCOME Pooled Analysis (N=7020)



*CV death, nonfatal MI (excluding silent MI), or nonfatal stroke; †CV death, nonfatal MI (excluding silent MI), nonfatal stroke, and hospitalization for unstable angina.

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Event	Placebo (N = 2333)	Empagliflozin, 10 mg (N = 2345)	Empagliflozin, 25 mg (N = 2342)	Pooled Empagliflozin (N = 4687)
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	2139 (91.7)	2112 (90.1)	2118 (90.4)	4230 (90.2)†
Severe adverse event	592 (25.4)	536 (22.9)	564 (24.1)	1100 (23.5)‡
Serious adverse event				
Any	988 (42.3)	876 (37.4)	913 (39.0)	1789 (38.2)†
Death	119 (5.1)	97 (4.1)	79 (3.4)	176 (3.8)§
Adverse event leading to discontinuation of a study drug	453 (19.4)	416 (17.7)	397 (17.0)	813 (17.3)§
Confirmed hypoglycemic adverse event¶				
Any	650 (27.9)	656 (28.0)	647 (27.6)	1303 (27.8)
Requiring assistance	36 (1.5)	33 (1.4)	30 (1.3)	63 (1.3)
Event consistent with urinary tract infection	423 (18.1)	426 (18.2)	416 (17.8)	842 (18.0)
Male patients	158 (9.4)	180 (10.9)	170 (10.1)	350 (10.5)
Female patients	265 (40.6)	246 (35.5)	246 (37.3)	492 (36.4)‡
Complicated urinary tract infection**	41 (1.8)	34 (1.4)	48 (2.0)	82 (1.7)
Event consistent with genital infection††	42 (1.8)	153 (6.5)	148 (6.3)	301 (6.4)†
Male patients	25 (1.5)	89 (5.4)	77 (4.6)	166 (5.0)†
Female patients	17 (2.6)	64 (9.2)	71 (10.8)	135 (10.0)†
Event consistent with volume depletion‡‡	115 (4.9)	115 (4.9)	124 (5.3)	239 (5.1)
Acute renal failure§§	155 (6.6)	121 (5.2)	125 (5.3)	246 (5.2)§
Acute kidney injury	37 (1.6)	26 (1.1)	19 (0.8)	45 (1.0)‡
Diabetic ketoacidosis¶¶	1 (<0.1)	3 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
Thromboembolic event§§§	20 (0.9)	9 (0.4)	21 (0.9)	30 (0.6)
Bone fracture	91 (3.9)	92 (3.9)	87 (3.7)	179 (3.8)

Yaşlı tip 2 DM'lu hastalarda canagliflozin etkinlik ve güvenliğiyle ilgili veriler



- Canagliflozin ile A1c düşüşü, yaşlılarda genç Tip 2 DM'lilere göre daha az ancak anlamlı
- Sistolik KB ve VA'nda gençlere benzer düşüş
- İdrar yolu enfeksiyonları ve mikotik genital enfeksiyonlarda artış var

ÖZET



- **Yaşlı tip 2 DM'lu hastalarda glisemik hedefler güvenli sınırlarda tutulmalı**
- **Medikal ajan seçiminde öncelik kontrendikasyon yoksa metformindir**
- **İkinci basamakta konvansiyonel OAD'ler olan sülfonilüre ve meglitinidler kullanılabilir; hipoglisemi ve kilo aldirmaları bunların önemli sınırlılıkları**
- **Yaşlılarda güvenli kullanılabilecek ikinci basamak ajanlar arasında DPP4 inhibitörleri kılavuzlara girmiş durumda**
- **Yeni geliştirilen oral antidiyabetiklerin kardiyovasküler açıdan güvenli oldukları, hatta üstün olduklarını gösterir yeni veriler mevcut**
- **SGLT-2 inhibitörleri yaşlı hastalarda avantajları kadar potansiyel yan etkileri açısından dikkatle kullanılmalı**



İlginiz ve Sabrınız
için
Teşekkür Ederim