

Nya och gamla läkemedel vid typ 2-diabetes Vad säger riktlinjerna i VGR?

2022-06-01

Peter Fors ÖL
Alingsås lasarett

peter.fors@diabeteshandboken.se

diabeteshandboken.se 

Disclaimer

- Dagens utbildning och denna presentation är framtagen och finansierad på uppdrag av Lilly.
- Jag har följande relation till Lilly:
 - ☒ Kontrakterad föreläsare
 - ☐ Kontrakterad rådgivare/konsult
 - ☐ Läkemedelsprövare
 - ☐ Aktieägare
- Jag föreläser även för andra läkemedelsbolag

Reklistan 2022 Västra Götaland

REKlistan 2022
Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen

Diabetes typ 2

Rekommenderade läkemedel
I anslutning till debut
metformin
Basinsulin
NPH-insulin (Insuman Basal)
Direktverkande insulin
insulin lispro (Insulin lispro Sanofi)
insulin aspart (Insulin aspart Sanofi)
Se även [RMR Diabetes typ 2](#)
Terapiråd
Livsstil: Rökstopp, kost och motion är alltid grunden för behandling.
Läkemedelsval vid diabetes typ 2
Farmakologisk behandling bör individualiseras utifrån vikt, kost, fysisk aktivitet, risk för hypoglykemi, njurfunktion, hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt, ålder, beräknad livslängd, samsjuklighet samt patientens motivation och kapacitet. Ju yngre patienten är desto viktigare är det med bra kontroll på alla riskfaktorer och intensiv blodsockerbehandling.

REKlistan 2022
Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen

Behandlingsalgoritm diabetes typ 2

Metformin
Upptitreras till 1 g x 2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

Om patientens målvärde ej uppnåtts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ.

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Ska övervägas vid förekomst av hjärt-kärlsjukdom eller kronisk njursjukdom	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar	Ölämplig vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c-sänkning 4-10 mmol/mol	HbA1c-sänkning 8-19 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca. 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Viss hypoglykemi
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens	Viktuppgång 2 kg
Sämr blodsockersänkande effekt vid eGFR <60 mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15 mL/min om ej vätskeretention	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min om ej vätskeretention	Stor försiktighet till äldre

Utvärdera och omvärdera efter tre månader. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärt-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system.

Diabetes – TYP2 (vuxna)

Fastställd januari 2021 av Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen. Giltig till januari 2023.

Huvudbudskap

- Intervention av levnadsvanor utgör grunden för behandlingen
- Samtliga riskfaktorer ska behandlas tidigt och intensivt. Ju yngre patient desto viktigare att uppnå behandlingsmål.
- Överväg SGLT2-hämmare (Forxiga eller Jardiance) som tillägg till metformin vid etablerad hjärt-kärlsjukdom, albuminuri och vid hjärtsvikt
- Behandlingsmål och läkemedelsval ska individualiseras utifrån ålder, diabetes-duration, vikt, samsjuklighet, risker med hypoglykemi samt patientens motivation och förmåga
- Metformin sätts in i anslutning till debut

Behandlingsmål för lipider och blodtryck

Om behandlingsmålen inte kan uppnås genom ändrad kost och motion bör farmakologisk behandling inledas:

Rekommenderade behandlingsmål

Kolesterol	<4,5 mmol/L
LDL-kolesterol	<2,6 mmol/L Vid kardiovaskulära riskfaktorer: <1,8 mmol/L
Blodtryck	Barn: Åldersrelaterat Vuxna: <130/80 mm Hg Avseende individualiserade mål, se Hypertoni

Diagnos

Faste-P-glukos $\geq 7,0$ mmol/L, OGTT (2h)* $\geq 12,2$ mmol/L (kapillärt), OGTT (2h)* $\geq 11,1$ mmol/L (venöst) eller HbA1c ≥ 48 mmol/mol. Det patologiska värdet måste verifieras med ny provtagning av antingen HbA1c, faste-P-glukos eller OGTT för att ställa diabetesdiagnos om inte patienten har högt blodsocker och samtidigt tydliga symptom på högt blodsocker.

*OGTT (2h) = oralt glukostoleranstest (75g) med provtagning efter 2 timmar.

Behandlingsalgoritmen diabetes typ 2 (Enligt REKlistan 2021)

Farmakologisk behandling bör individualiseras utifrån vikt, kost, fysisk aktivitet, risk för hypoglykemi, njurfunktion, etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt, ålder, beräknad livslängd, samsjuklighet samt patientens motivation och kapacitet. Tidlig och intensiv behandling är viktigt.

Metformin Upptitreras till 1 g x 2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

Om patientens målvärde ej uppnåts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ.

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DP4-hämmare	Glitazoner	Insulin-frisättare
Bör övervägas vid etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt med albuminuri. HbA1c-sänkning 4-10 mmol/mol. Ingen hypoglykemisk risk. Viktnedgång 2-4 kg. Samme blodsockersänkande effekt vid eGFR ≤ 60 mL/min.	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare. HbA1c-sänkning 8-19 mmol/mol. Ingen hypoglykemisk risk. Viktnedgång 2-6 kg. Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min.	Inga kardiovaskulära fördelar. HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol. Ingen hypoglykemisk risk. Viktnedgång 2-6 kg. Kan användas vid njursvikt med eGFR <15 mL/min.	Olämpligt vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention. HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol. Ingen hypoglykemisk risk. Viktnedgång 2 kg. Stor förlustighet till äldre.	Inga kardiovaskulära fördelar. HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol. Viss hypoglykemisk risk. Viktnedgång 2 kg. Stor förlustighet till äldre.

Utvärdera och omvärdera var tredje månad. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärt-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system.

Insulan Basal (NPH-insulin)
Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi (direktverkande Insulin till måltid)

Insulin bör användas vid symptomgivande hypoglykemi vid debut, annan akut sjukdom, högsdos kortisonbehandling, terapivikt på onastående preparat eller tecken på insulinbrist (viktnedgång och höga blodsocker) samt vid uttalad njursvikt.

Individuella mål för HbA1c och blodsocker

Patient	HbA1c-mål (P-Glukos)	Kommentar
Nydiagnostiserad patient eller patient med längre duration utan samsjuklighet eller hypoglykemi	42–52 (7–8,4)	HbA1c 42-48 mmol/mol minimerar risken för komplikationer och eftersträvas hos patienter med: - Lång förväntad överlevnad - Avsaknad av manifest hjärt-kärlsjukdom, andra komplicerande faktorer eller samsjuklighet - Behandling som inte innebär allvarlig hypoglykemi
Patient med problem att uppnå lägre målvärden på grund av biverkningar eller hypoglykemi	53–69 (8,5–10,9)	- Biologisk ålder över 80 år och samtidig behandling med insulin - Allvarlig hypoglykemiprosymatik - Manifest hjärt-kärlsjukdom
Patient med svår kronisk sjukdom, hög ålder eller kort förväntad överlevnad	<80 (8–15)	Behandlingsens syfte är bättre nutrition och att undvika symptom på hypo- och hyperglykemi

Behandling vid etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt (EF <40%) samt vid nefropati med U-Alb/Krea >30

- Vid eGFR >30: Överväg att lägga till en SGLT2-hämmare till metformin oavsett blodsockerläge. Effekten bedöms som icke beroende av blodsockervärdet
- Om en SGLT2-hämmare inte kan användas kan en GLP1-analog övervägas

- Undvik pioglitazon vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention
- Vid insulinbehandling och tendens till hypoglykemi bör högre HbA1c accepteras (se tabell)

Behandling vid övervikt

- Farmakologisk behandling erbjuds patienter som samtidigt avser att minska intaget av energi och alkohol och/eller öka sin fysiska aktivitet

- Om blodsockret behöver sänkas och BMI >30 kan en GLP1-analog vara ett lämpligt val
- Orlistat (Xenical) är enda läkemedlet inom ramen för förmånen som är godkänt för behandling av övervikt. Annars kan liraglutid (Saxenda) och bupropion/haltrexon (Mysimba) övervägas.
- Vid BMI >35 och stor ansamlning riskfaktorer kan remiss till övervakningsenheten för pulverdiät och/eller kirurgi övervägas

Behandling av äldre skör patient

- Prioritera nutrition, välbefinnande och säkerhet
- Minimera risk för hypoglykemi och undvik om möjligt hyperglykemi med P-Glukos över 20 mmol/L som kan ge upphov till volymförlust, elektrolyttrubning, ökad infektionsrisk och malnutrition
- Blodsockermål: 8-15 mmol/L om man har problem med hypoglykemi, inga värden under 5 och helst få över 20
- Undvik metformin (risk för laktatacidosis), SU (risk för långdragna hypoglykemi) och SGLT2-hämmare (ökad risk för volymförlust)
- DP4-hämmare är säkert vid njursvikt, viktneutralt och ger inga allvarliga hypoglykemi

Insulinbehandling

- Vid höga fasteglukosvärden, börja med NPH till natten och titrera upp dosen till ett faste värde under 6 om möjligt
- Vid nattliga hypoglykemi och/eller behov av insulin över dagen kan man dela NPH-dosen i två eller byta till insulin glargin (Abasaglar eller Toujeo) i endos
- Insulin degludek (Tresiba) rekommenderas ej generellt vid diabetes typ 2, men kan övervägas vid återkommande allvarliga nattliga hypoglykemi trots dosjustering av andra basalinsuliner
- Vid stigande glukosvärden efter måltid, lägg till ett direktverkande insulin till en eller flera måltider

Insulin till äldre

- Undvik att ge insulin till natten pga. risk för hypoglykemi. Om nutrition i första hand eftersträvas ges ett NPH-insulin på morgonen så att patienten får insulin under dagen då han/hon äter.
- Förkorta om möjligt nattfastan.
- Vid behov av mer insulin på kväll och natt (höga faste värden) kan NPH-dosen delas i två eller bytas till Abasaglar eller Toujeo
- Patienter med typ 1-diabetes som sköts i hem-sjukvården ska fortsätta med basalinsulin och måltidsinsulin. Hoppa ALDRIG över basaldosen oavsett vid blodsockret visar, för att undvika ketoacidosis.

Insulin vid kortisonbehandling

- Kortison höjer blodsockret som mest 10 timmar efter given dos. Använd i första hand NPH-insulin och ge dosen i anslutning till kortisondosen
- Utvärdera effekten efter 10 timmar och öka dosen successivt till målvärdet är uppnått

Om det inte fungerar: Fundera över diabetestyp!

Typ 1 och LADA (10–15%).

Absolut insulinbrist. Klassiska tecken är viktnedgång och stigande HbA1c. Typ 1 kan debutera i alla åldrar. Vid misstanke kontrolleras GAD6k, IA-2A och stimulerat C-peptid (efter måltid).

Typ 2 (70–80%).

Ofta med stor insulinresistens och övervikt, men finns även normalviktiga med tidigt insulinberoende och ketoanägenhet. Ett stimulerat C-peptid <0,3 nmol/L (vid samtidigt P-Glukos över 10) talar starkt för att välja insulin.

Andra specificerade typer (5–10%)

- Monogen diabetes. Se RMR Monogen diabetes

Läkemedel	Dosering	Fördelar/nackdelar
Biguanid: Metformin	- Insättning i anslutning till debut - Börja med 500 mg 1x1 - Öka med 1 tablett varannan till var tredje vecka till måldos 2 g (3g) eller höga toleransdos - Reducera dosen till 0,5–1 g vid eGFR 30–45 mL/min - Sätt ut vid eGFR <30 mL/min - Pausa vid akut sjukdom med risk för uttorkning (oavsett eGFR), i samband med arteriell kontrasttillförsel (oavsett eGFR) och i samband med intravenös kontrasttillförsel vid eGFR <45 mL/min	- HbA1c $\downarrow$ 10 mmol/mol - Hjärt-kärlskydd - Ingen risk för hypoglykemi - Viktneutralt - Mag-tarmbiverkningar är dosberoende - Risk för laktatacidosis vid akut njursvikt
SGLT2-hämmare: empagliflozin (Jardiance) dapagliflozin (Forxiga)	- Rekommenderad dos 10 mg 1x1 - Sämr blodsockersänkande effekt vid eGFR <60 mL/min - Om indikationen för behandling endast är blodsockret ska SGLT2-hämmare sättas ut vid eGFR <45 mL/min - Om indikationen är etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt (EF <40%) och/eller njursvikt med albuminuri kan behandling sättas in och fortsätta ner till eGFR ≥ 30 - Pausa vid akut sjukdom med risk för uttorkning - Förskiktighet till äldre pga. ökad risk för volymförlust - Syndrår är ett kombinationspreparat som innehåller empagliflozin och metformin till ett lägre pris.	- HbA1c $\downarrow$ 5–14 mmol/mol - SGLT2-hämmare har visat minskad risk för kardiovaskulär sjukdom och död hos patienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom, god effekt mot hjärtsvikt och kraftfullt minskad risk för försämring av njursjukdom vid samtidig albuminuri - Ingen risk för hypoglykemi - Viktnedgång 2–4 kg om bevarat eGFR - Risk för urogenitala infektioner och UVI - Enstaka fall av normoglykemisk ketoacidosis. Undvika att inleda behandling vid höga symptomgivande P-Glukos och samtidig viktnedgång (insulinbrist? Typ 1) - Undvik till patienter med pågående kritisk perifer schemi (gangrän)
GLP1-analoger: dulaglutid (Trulicity)	- Subkutan injektion (1 inj/v) - Startdos = slutdos 1,5 mg - Kan dosökas till 4,5 mg	- HbA1c $\downarrow$ 8–19 mmol/mol - Viktnedgång 2–6 kg - Ingen risk för hypoglykemi - Dosberoende illamående - Minskad risk för kardiovaskulär sjukdom och död hos patienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom - Rybebus har hittills endast visat kardiovaskulär säkerhet - Trulicity även kunnat påvisa positiva kardiovaskulära effekter på patienter med hög risk för men utan etablerad hjärt-kärlsjukdom
liraglutid (Victoza)	- Subkutan injektion - Startdos 0,6 mg x 1 - Dosökas till 1,2 mg x 1 efter tidigast en vecka	
semaglutid (Ozempic)	- Subkutan injektion 1 inj/v - Startdos 0,25 mg/v. Dosökas efter en månad till 0,5 mg och efter ytterligare en månad till måldos 1 mg x 1	
semaglutid (Rybelsus)	- Tablett som måste intas efter 6 timmars fasta, ingen mat eller dryck, eller andra läkemedel för direktare intas inom 30 min för garanterad klinisk effekt - Startdos 3 mg 1x1 som upptrittas via 7 mg till måldos 14 mg 1x1	
DP4-hämmare: linagliptin (Trajenta)	5 mg 1x1 - Behöver ej dosjusteras vid njursvikt	- HbA1c $\downarrow$ 5–8 mmol/mol - Kardiovaskulärt säkert men inga kardiovaskulära fördelar visade jämfört med SU eller insulin - Ingen risk för hypoglykemi - Viktneutralt - Kan användas vid terminal njursvikt
sitagliptin (Januvia)	100 mg 1x1 - Reduceras vid eGFR <45 (se FASS)	
Glitazon: pioglitazon glitazon	- Rekommenderad dos 15 mg 1x1 (ÖS max effekt först efter 8 veckor) - Ingen dosreduktion vid njursvikt	- HbA1c $\downarrow$ 10 mmol/mol - Ingen risk för hypoglykemi - Viktnedgång 2 kg - Förskiktighet vid hjärtsvikt pga. vätskeretention - Ökad risk för osteoporosfrakturer
Insulinfrisättare: Glimepirid SU	- Börja med 1 mg 1x1 - Öka till 2 mg 1x1 (högre doser ger ökad risk för hypoglykemi) - Undvik vid hög ålder och eGFR <30 mL/min	- HbA1c $\downarrow$ 10 mmol/mol - Kardiovaskulära säkerhetsstudier saknas - Risk för långdragna hypoglykemi hos patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion - Viktnedgång 2 kg
Repaglinid meglitinid	- Börja med 1 mg till måltid, dock ökad risk för hypoglykemi - Kan ökas till 2 mg till måltid, dock ökad risk för hypoglykemi	- HbA1c $\downarrow$ 10 mmol/mol - Kardiovaskulära säkerhetsstudier saknas - Viss hypoglykemisk - Viss viktnedgång - Kan användas vid terminal njursvikt

inklusive MODY. Metformin verkningslöst men kan ibland behandlas med SU.

- Sjukdomar i pankreas: pankreatit, tumörer, pankreatektomerade, hemokromatos cystisk fibros m.fl. Oftast insulinberoende.
- Läkemedelsinducerad diabetes (kortison, neuroleptika). Kräver oftast insulin.
- Endokrina sjukdomar: Tyreotoxikos, Cushing, akromegali, feokromocytom. Behandla i första hand grundsjukdomen.

Graviditetsdiabetes (1–2% av alla graviditeter) Gör alltid graviditetstest vid upptäckt diabetes hos en kvinna i fertil ålder.

FÖR TERAPIGRUPP DIABETES

Peter Fors, ordförande

Huvudbudskap

- ▶ Intervention av levnadsvanor utgör grunden för behandlingen
- ▶ Samtliga riskfaktorer ska behandlas tidigt och intensivt. Ju yngre patient desto viktigare att uppnå behandlingsmål.
- ▶ Överväg SGLT2-hämmare (Forxiga eller Jardiance) som tillägg till metformin vid etablerad hjärt-kärlsjukdom, albuminuri och vid hjärtsvikt
- ▶ Behandlingsmål och läkemedelsval ska individualiseras utifrån ålder, diabetes-duration, vikt, samsjuklighet, risker med hypoglykemier samt patientens motivation och förmåga
- ▶ Metformin sätts in i anslutning till debut

Komplikationer

MIKROVASKULÄRA

Retinopati

Nefropati

Neuropati

MAKROVASKULÄRA

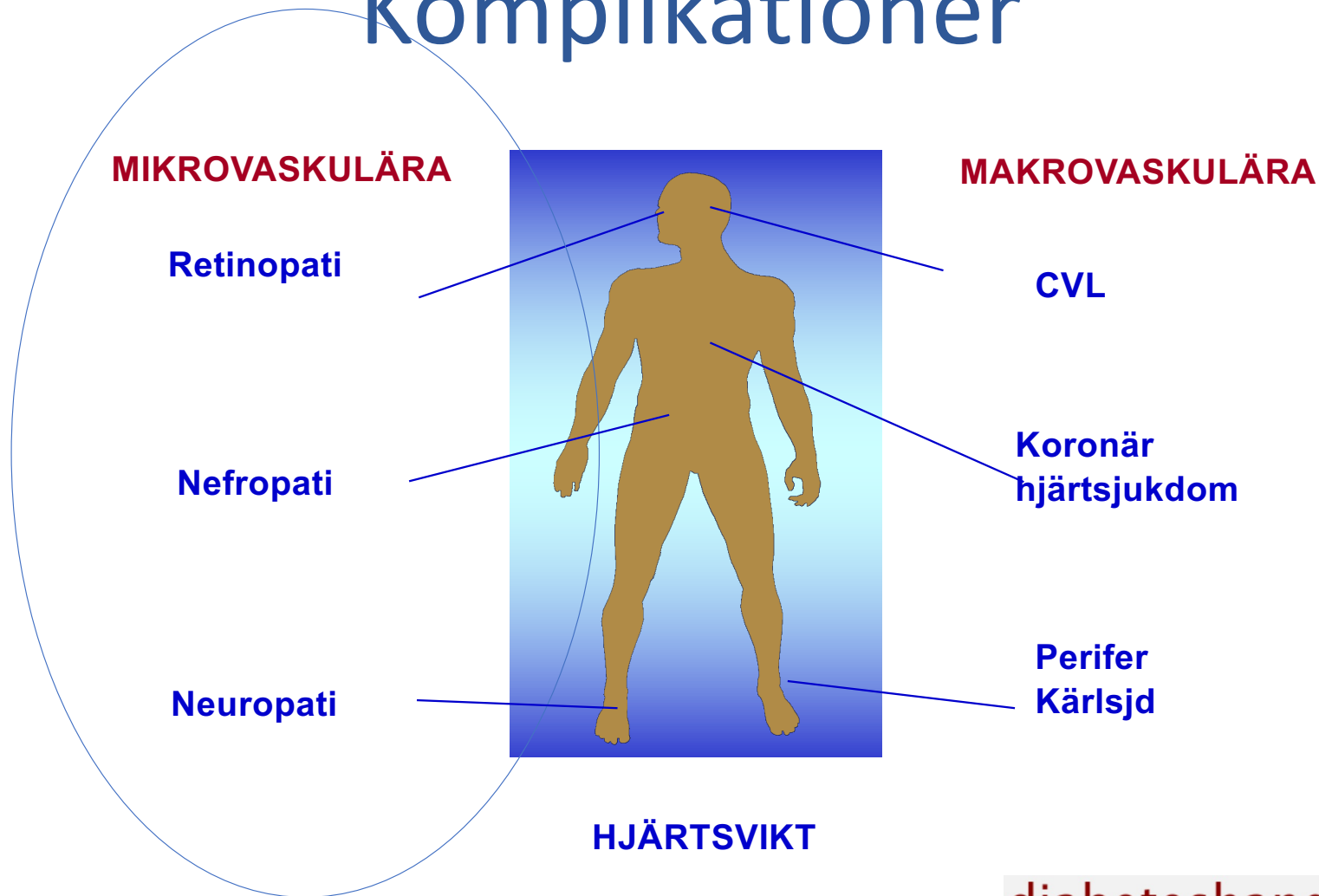
CVL

Koronär
hjärtsjukdom

Perifer
Kärlsjd

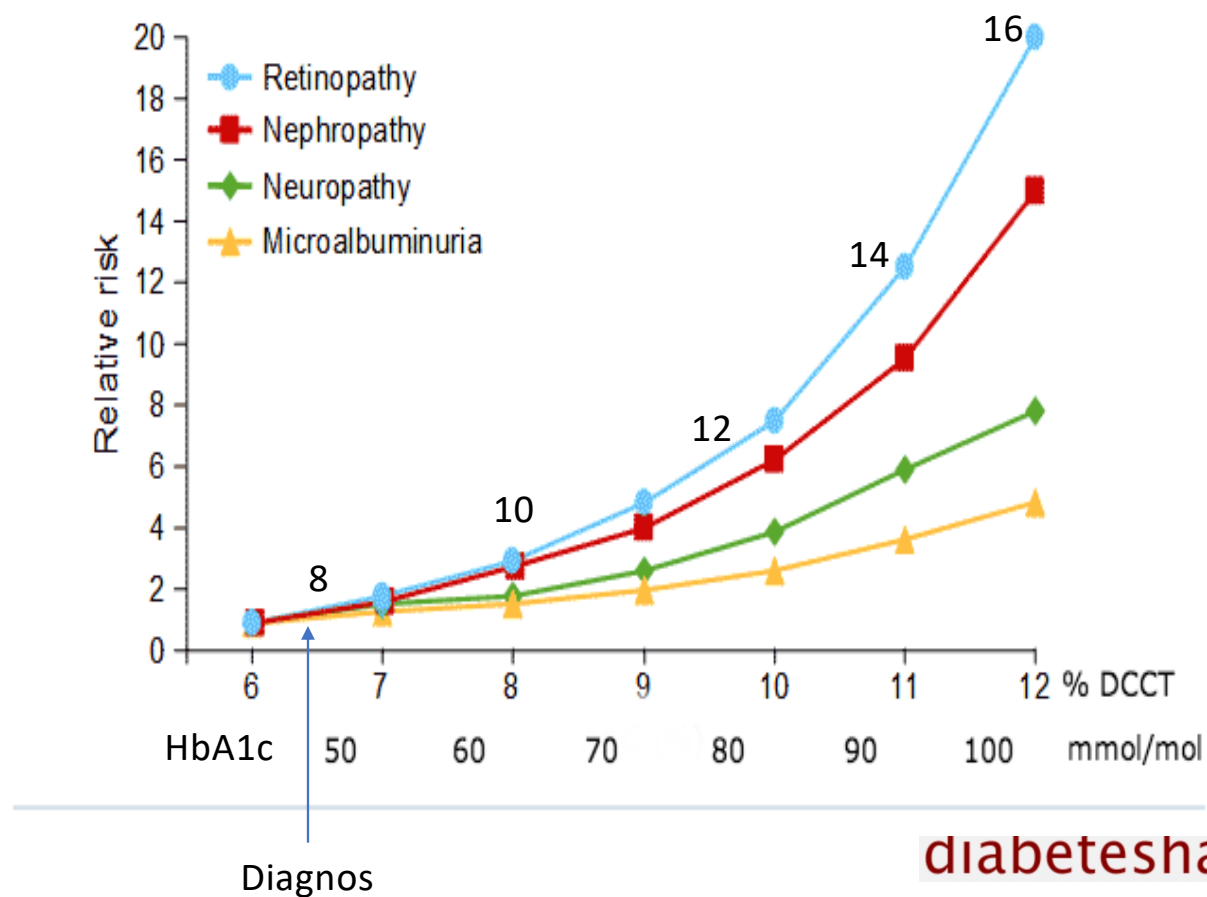
HJÄRTSVIKT

Komplikationer



Evidensläget P-Glukos Njurar och Ögon

Ca 30% RR (8 år) för HbA1c-sänkning 10 mmol/mol



Komplikationer

MIKROVASKULÄRA

Retinopati

Nefropati

Neuropati

MAKROVASKULÄRA

CVL

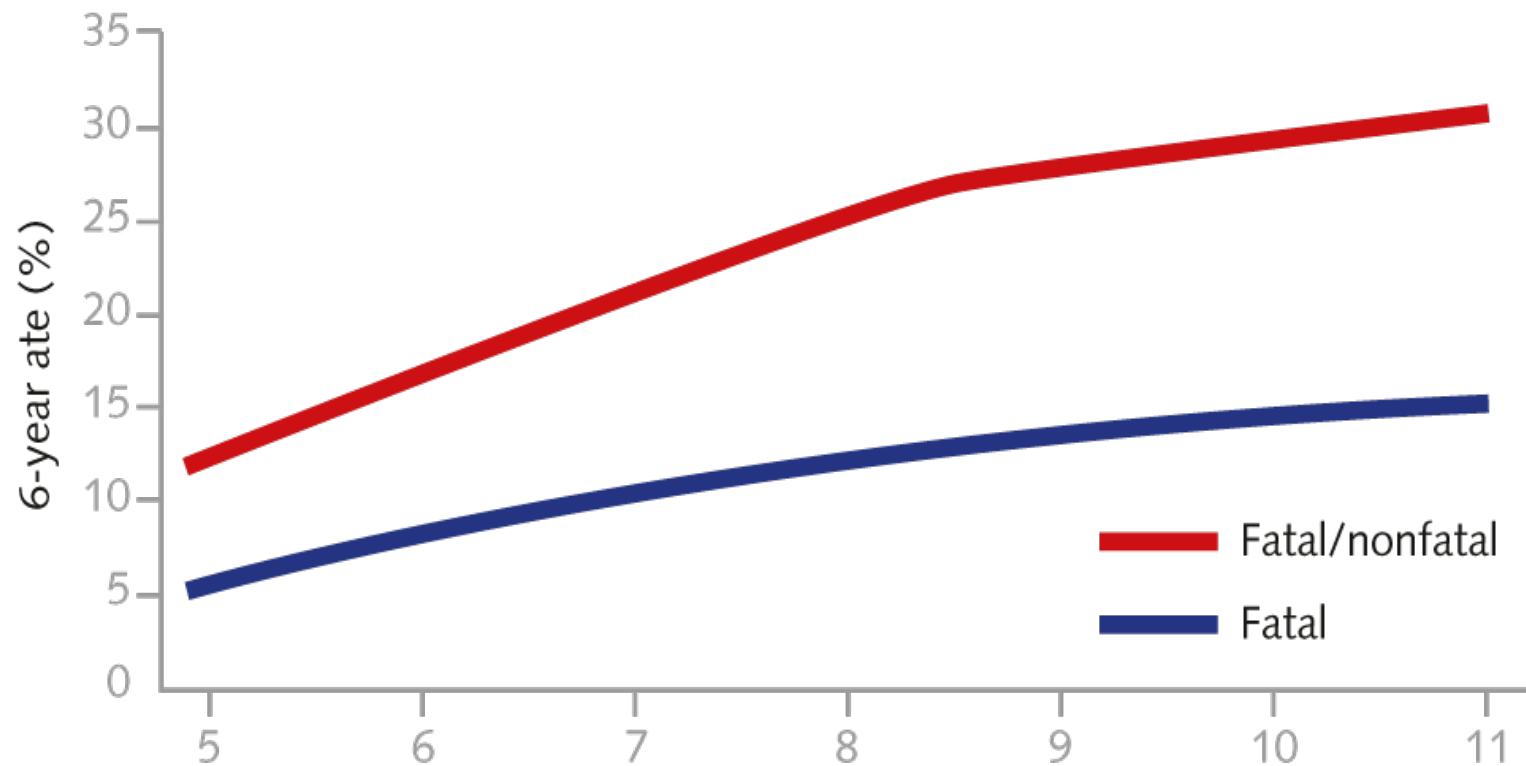
Koronär
hjärtsjukdom

Perifer
Kärlsjd

HJÄRTSVIKT

(c)

CARDIOVASCULAR DISEASE (CVD)



New aspects of HbA1c as a riskfactor for cardiovascular disease in typ 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register: J Intern Med. 2010;268:471-82

Baseline – or updated mean – HbA1c (% DCCT)

42

48

60

70

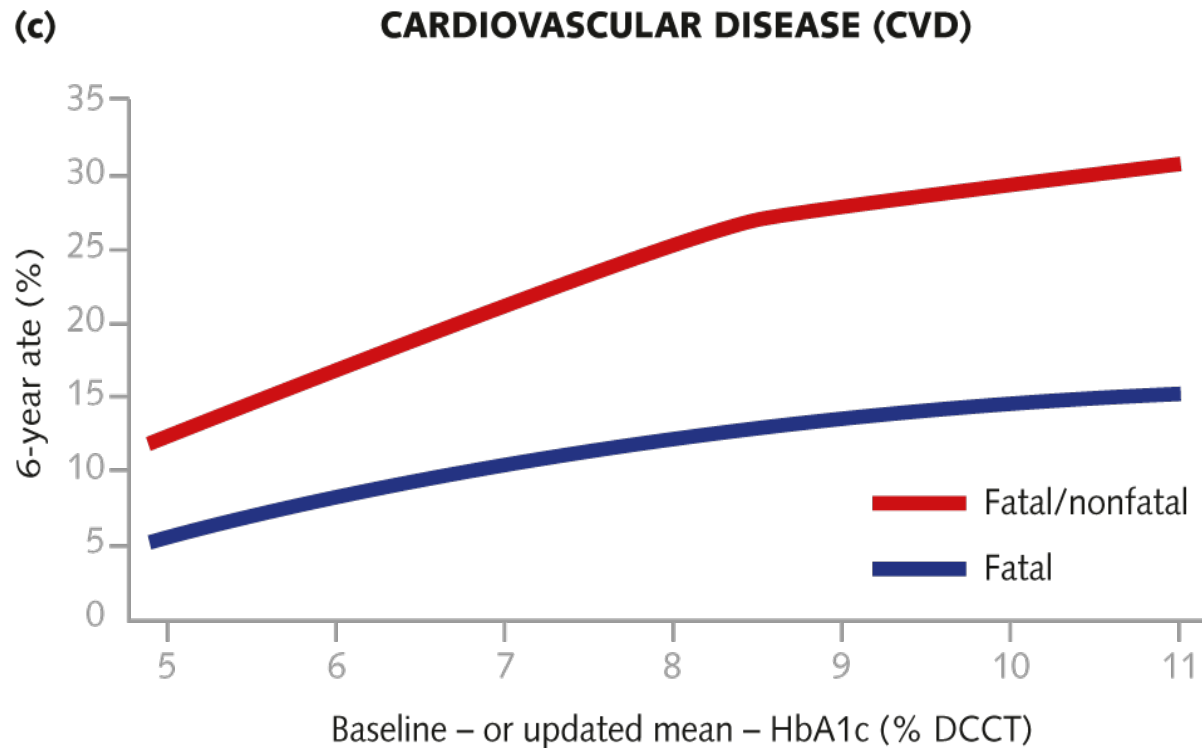
80

90

↑
Diagnos

”Multifaktoriell Riskfaktorintervention”

Riskfaktor	Mål?
1.Rökning	0
2.Fysiska aktivitet	Minska stillasittande: > 7000 steg per dag Fysisk träning 75-150 min/v Styrketräning
3 Övervikt:	BMI: < 25 (27) ??? Midjemått: Kvinnor: 80 cm, Män 94 cm. ("halva längden")
4. Lipidbehandling	Behandla riskgrupper 1,8 mmol/l vid etablerad kärlsjuka 2,5 mmol/l för alla med typ 2 ???
5. Blodtryck	≤ 130/80 Individualisera vid högre åldrar
6. HbA1c	< 52 mmol/mol (48?) Individualisera



Spelar det någon roll HUR man sänker blodsockret?

- Kost och motion eller läkemedel? (Look Ahead?)
- Skiljer det mellan olika läkemedel?

Metformin

Upptitreras till 1g x2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

Om patientens målvärde ej uppnåts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Bör övervägas vid förekomst av etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt med albuminuri	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar	Olämpligt vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c-sänkning 4-10 mmol/mol	HbA1c-sänkning 8-19 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Viss hypoglykemirisk
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens	Stor försiktighet till äldre
Sämre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15 mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min om ej vätskeretention	Stor försiktighet till äldre
ca 14 kr/dag	ca 37 kr/dag	ca 12 kr/dag	ca 3 kr/dag	Ca 1-4 kr/dag

Utvärdera och omvärdera var tredje månad. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärta-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1analoger som verkar på samma system

Insuman Basal

Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi

Forxiga, Jardiance

Metformin

Upptitreras till 1g x2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

Om patientens målvärde ej uppnåtts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Bör övervägas vid förekomst av etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt med albuminuri	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar	Olämpligt vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c-sänkning 4-10 mmol/mol	HbA1c-sänkning 8-19 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Viss hypoglykemirisk
Viktne gång 2-4 kg	Viktne gång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens	Stor försiktighet till äldre
Sämlre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15 mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min om ej vätskeretention	Stor försiktighet till äldre
ca 14 kr/dag	ca 37 kr/dag	ca 12 kr/dag	ca 3 kr/dag	Ca 1-4 kr/dag

Utvärdera och omvärdera var tredje månad. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärta-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1analoger som verkar på samma system

Insuman Basal

Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi

SGLT2-hämmare

Forxiga, Jardiance

(Invokana, Steglatro)

- Man kissar ut 50 – 80 g socker per dag
- Viktnedgång 2-4 kg
- HbA1c 4-10 mmol/mol (eGFR > 60)
- Viss diuretisk effekt
- Svampinfektioner i underlivet
- Urinvägsinfektioner (Fourniers gangrän?)
- "Normoglykem ketoacidosis"?
- 14 - 16.- kr/dag (8.- kr?)

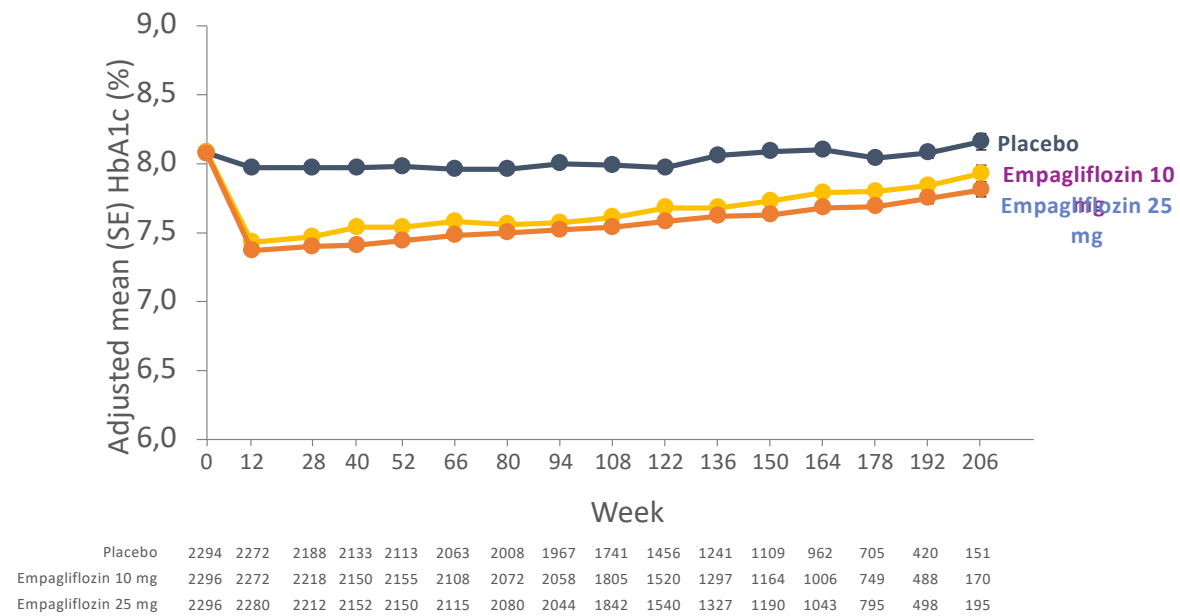


EMPA-REG
OUTCOME®

Bernard Zinman et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (**EMPA-Reg**).
N Engl J Med 2015;373:2117–2128.

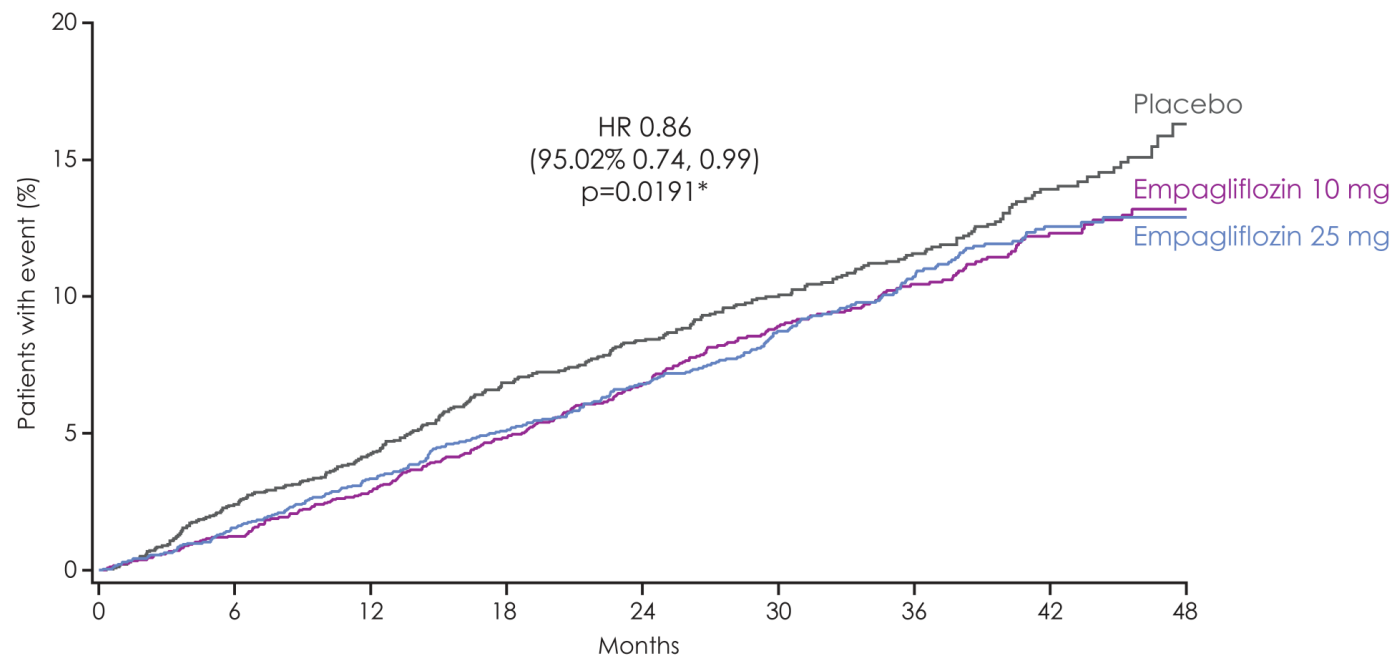
diabeteshandboken.se 

HbA1c



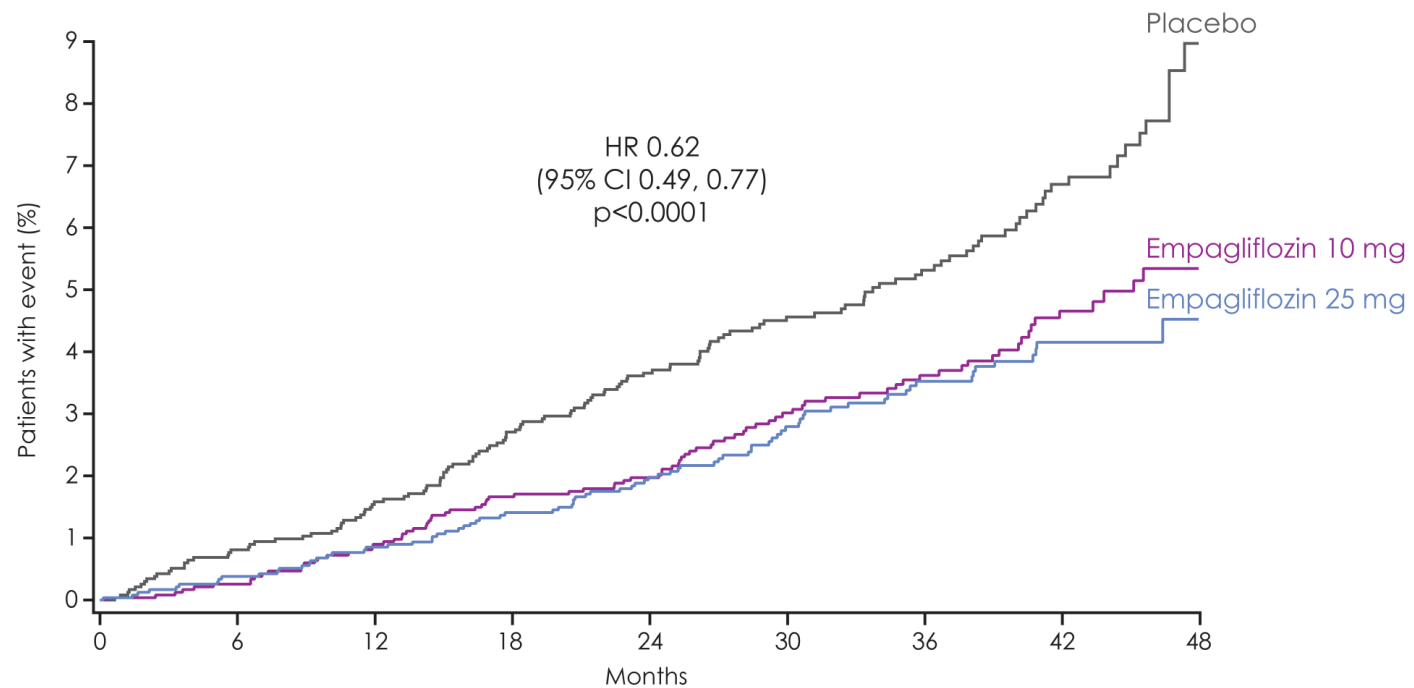
3-point MACE

Stroke, Hjärtinfarkt eller kardiovask död



No. of patients									
Empagliflozin 10 mg	2345	2292	2233	2167	1918	1415	1177	753	178
Empagliflozin 25 mg	2342	2288	2222	2161	1933	1406	1182	781	192
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

Kardiovaskulär död

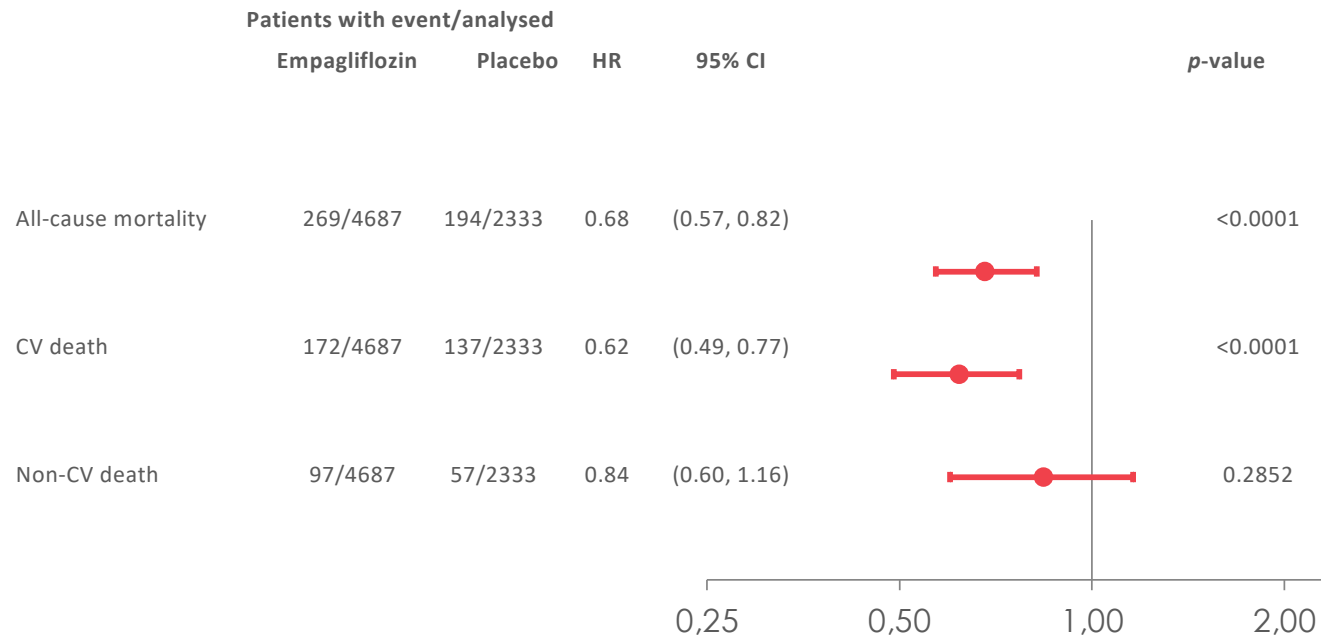


No. of patients									
Empagliflozin 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
Empagliflozin 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

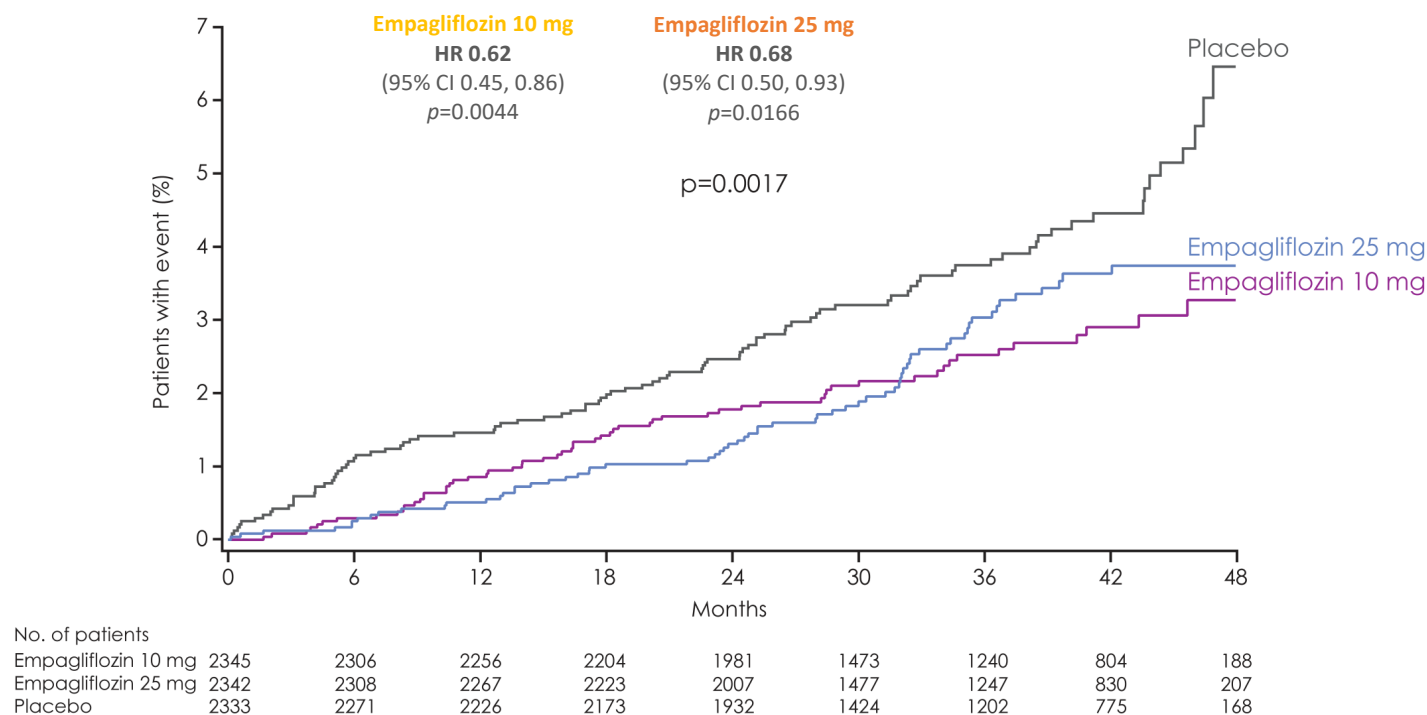
Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

Totalmortaliet

AR 3,6% = NNT 38 (3 år)

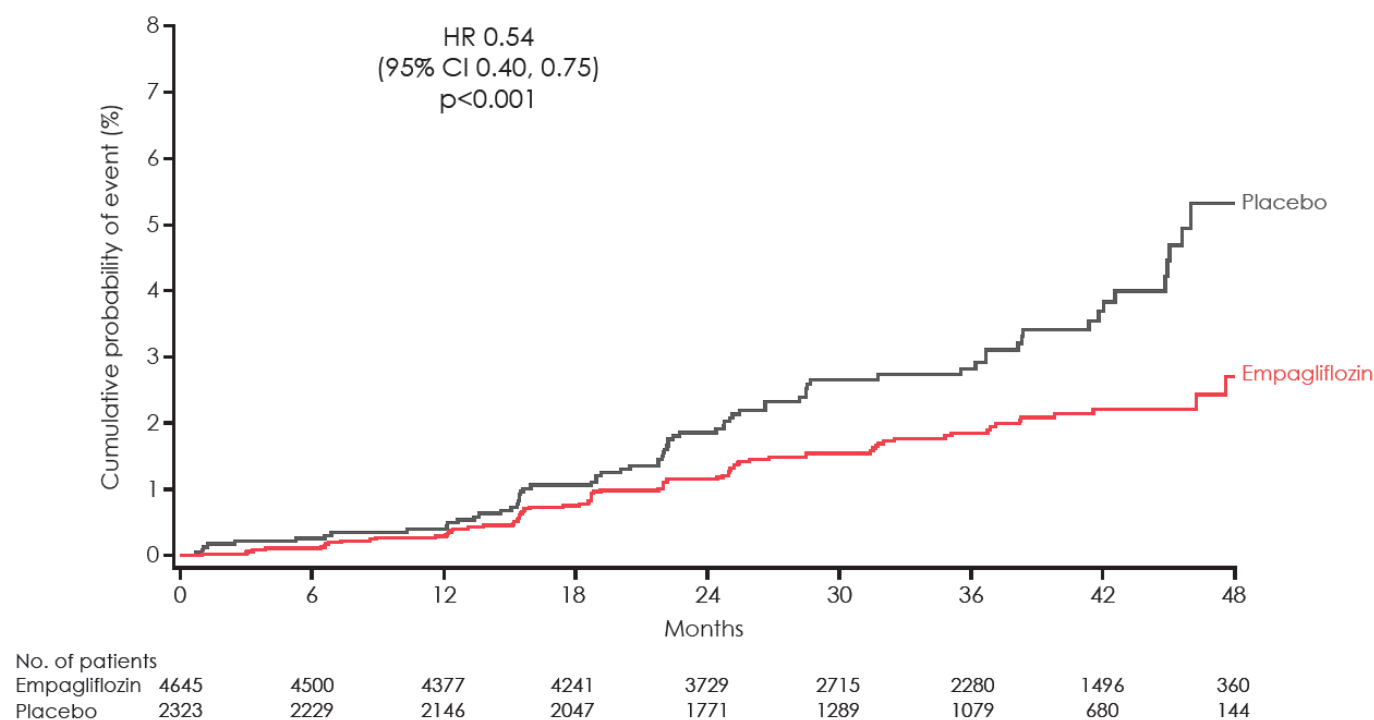


Inläggning på sjukhus för hjärtsvikt



Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

Dubblering av S-Kreatinin, Dialys eller Njurdöd



Kaplan-Meier estimates in patients treated with ≥ 1 dose of study drug. Hazard ratios are based on Cox regression analyses.
Post-hoc analyses.

Studier på SGLT-2-hämmare:

- J.J.V. McMurray et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (**DAPA HF**). N Engl J Med 2019; 381:1995-2008
- M. Packer et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure (**EMPEROR**). N Engl J Med 2020; 383:1413-1424
- Hiddo J.L. et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (**DAPA-CKD**). N Engl J Med 2020; 383:1436-1446.
- Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes (**CANVAS**). N Engl J Med 2017; 377:644-657
- V. Perkovic et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (**CREDENCE**). N Engl J Med 2019; 380:2295-2306

Indikationer för SGLT-2 vid diabetes

1. Blodsockerbehandling med eGFR över 45-60
 - Vid etablerad hjärt- kärlsjukdom
2. Vid njursvikt (oavsett diabetes)
 - U-Alb/Krea > 3 och/eller
 - eGFR 25-60 ml/min
3. Hjärtsvikt (oavsett diabetes)

Kostnad SGLT-2-hämmare

- Ca 30% av våra patienter har en etablerad hjärt kärlsjukdom. Om alla dessa får en SGLT-2-hämmare innebär det en kostnad för
 - Hela VGR: ca 110 miljoner per år.
 - För Normalstor vct (ca 150 pat) = 5000.- kr per år = 750 000.- kr/år
 - Om indikationen hjärtsvikt ???

Hur vanligt är Normoglykem ketoacidosis ?

1/2000-4000 pat/år

Studie	Aktiv beh	Kontroll
EMPA-Reg	0,1% (4)	< 0,1% (1)
Canvas p=0,14	0,06% / år	0,03% / år
Declare p=0,02	0,3%	0,1%
Registerstudie	0,12% / år	0,06% / år

Hur undvika risker med SGLT-2

Orsaker till ketonbildning

- Kolhydratsvält (Malnutrition)
- Insulinbrist (typ 1? Pankreasvikt)
- Akut stress (glukagon, adrenalinpåslag)

Hur undvika risker med SGLT-2

Normoglykem KETOACIDOS!

- Undvik att inleda behandling vid misstanke om insulinbrist (höga symtomgivande blodsocker och ofrivillig viktnedgång).
- Säkra att patienten får i sig tillräcklig mängd med kolhydrat. Får ej kombineras med strikt LCHF (Low Carb High Fat Diet).
- Bör sättas ut tillfälligt i samband med akut sjukdom.
- Försiktighet till sköra äldre?
- Ej vid graviditet!

Ozempic, Victoza Trulicity (Rybelsus?)

Metformin

Upptitreras till 1g x2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

Om patientens målvärde ej uppnåts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Bör övervägas vid förekomst av etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt med albuminuri	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar	Olämpligt vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c-sänkning 4-10 mmol/mol	HbA1c-sänkning 8-19 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemicrisk	Ingen hypoglykemicrisk	Ingen hypoglykemicrisk	Ingen hypoglykemicrisk	Viss hypoglykemicrisk
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens	Stor försiktighet till äldre
Sämlre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15 mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min om ej vätskeretention	Stor försiktighet till äldre
ca 14 kr/dag	ca 37 kr/dag	ca 12 kr/dag	ca 3 kr/dag	Ca 1-4 kr/dag

Utvärdera och omvärdera var tredje månad. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärta-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system

Insuman Basal

Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi

En GLP1-analog (Ozempic, Trulicity, Victoza, Rybelsus) kan övervägas till:

- Patienter med behov av kraftfull blodsockersänkande behandling och samtidigt behov av viktnedgång:
 - GLP1-analoger sänker HbA1c 8-19 mmol/mol och leder till en viktnedgång på mellan 2-6 kg. Indikation för fortsatt behandling med en GLP1-analog efter 6 månader är uppnådd HbA1c-sänkning på ≥ 10 mmol/mol. Indikation stärks ytterligare vid viktreduktion motsvarande 5%.
 - Patienter med etablerad hjärt- kärlsjukdom om SGLT2-hämmare inte kan användas

Victoza, Ozempic, Trulicity (Rybelsus) ?

- Semaglutid (Ozempic)² och liraglutid (Victoza)¹ har visat minskad risk för hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död hos patienter med etablerad hjärt-kärl- sjukdom.
- Dulaglutid (Trulicity)³ som ges en gång per vecka har kunnat visa på minskad risk för hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död även hos de som inte har en etablerad hjärt-kärl- sjukdom.

1. Steven P. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (**LEADER**) N Engl J Med 2016; 375:311-322.
2. Lawrence A. Leiter et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the **SUSTAIN 6** trial N Engl J Med 2016; 375:1834-1844
3. Hertzel C Gerstein Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (**REWIND**). Lancet Volume 394, Issue 10193, 13–19 July 2019, Pages 121-130

Kostnad GLP-1 RA enligt rekommendation ???

- Behandling kostar 37.– kr/dag
- 47% av våra patienter har ett BMI över 30 (gränsvärde för fetma) och skulle teoretiskt vara av värde att behandlas med en GLP-1.analog. En del med etablerad hjärt kärlsjukdom som inte tål en SGLT-2 tillkommer. Räknar vi lågt med att 30% av patienterna får en GLP-1RA blir kostnaden för:
 - Hela VGR: ca **350 miljoner per år.**
 - För normalstor vct: **2,5 milj kronor per år.**

En GLP1-analog (Ozempic, Trulicity, Victoza, Rybelsus) kan övervägas till:

- Patienter med behov av kraftfull blodsockersänkande behandling och samtidigt behov av viktnedgång:
 - GLP1-analoger sänker HbA1c 8-19 mmol/mol och leder till en viktnedgång på mellan 2-6 kg. Indikation för fortsatt behandling med en GLP1-analog efter 6 månader är uppnådd HbA1c-sänkning på ≥ 10 mmol/mol. Indikation stärks ytterligare vid viktreduktion motsvarande 5%.
 - Patienter med etablerad hjärt- kärlsjukdom om SGLT2-hämmare inte kan användas

Januvia, Trajenta

Metformin

Upptitreras till 1g x2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

Om patientens målvärde ej uppnåts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Bör övervägas vid förekomst av etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt med albuminuri	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar	Olämpligt vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c-sänkning 4-10 mmol/mol	HbA1c-sänkning 8-19 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Viss hypoglykemi
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens	Stor försiktighet till äldre
Sämlre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15 mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min om ej vätskeretention	Stor försiktighet till äldre
ca 14 kr/dag	ca 37 kr/dag	ca 12 kr/dag	ca 3 kr/dag	Ca 1-4 kr/dag

Utvärdera och omvärdera var tredje månad. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärta-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system

Insuman Basal

Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi

DPP4-hämmare (Trajenta, Januvia):

- DPP4-hämmare har inte kunnat visa på några kardiovaskulära fördelar jämfört med SU-preparat, pioglitazon eller insulin *
- DPP4-hämmare har en begränsad effekt på HbA1c och har ett högt pris
- Enda fördelen är en minskad risk för hypoglykemier och att de inte leder till någon viktuppgång
- DPP4-hämmare kan övervägas vid hög ålder och vid terminal njursvikt men används idag i för stor utsträckning till yngre och friskare patientgrupper där mer effektiva (SGLT2-hämmare) och billigare preparat (SU, pioglitazon) kan övervägas istället
- Januvia blir generika 2022?

vgregion.se/lakemedel/diabetes

* Julio Rosenstock et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(12):1155-1166

Pioglitazone

Metformin

Upptitreras till 1g x2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

Om patientens målvärde ej uppnåts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Bör övervägas vid förekomst av etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt med albuminuri	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar	Olämpligt vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c-sänkning 4-10 mmol/mol	HbA1c-sänkning 8-19 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Viss hypoglykemi
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens	Stor försiktighet till äldre
Sämlre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15 mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min om ej vätskeretention	Stor försiktighet till äldre
ca 14 kr/dag	ca 37 kr/dag	ca 12 kr/dag	ca 3 kr/dag	Ca 1-4 kr/dag

Utvärdera och omvärdera var tredje månad. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärta-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system

Insuman Basal

Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi

Glimepiride, Repaglinide

Metformin

Upptitreras till 1g x2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

Om patientens målvärde ej uppnåts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Bör övervägas vid förekomst av etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt med albuminuri	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar	Olämpligt vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c-sänkning 4-10 mmol/mol	HbA1c-sänkning 8-19 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Viss hypoglykemi
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens	Stor försiktighet till äldre
Sämlre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15 mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min om ej vätskeretention	Stor försiktighet till äldre
ca 14 kr/dag	ca 37 kr/dag	ca 12 kr/dag	ca 3 kr/dag	Ca 1-4 kr/dag

Utvärdera och omvärdera var tredje månad. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärta-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system

Insuman Basal

Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi

Kan vi sluta med insulin?

Metformin

Upptitreras till 1g x2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

Om patientens målvärde ej uppnåtts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Bör övervägas vid förekomst av etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt med albuminuri	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar	Olämpligt vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c-sänkning 4-10 mmol/mol	HbA1c-sänkning 8-19 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Viss hypoglykemi
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens	Stor försiktighet till äldre
Sämre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15 mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min om ej vätskeretention	Stor försiktighet till äldre
ca 14 kr/dag	ca 37 kr/dag	ca 12 kr/dag	ca 3 kr/dag	Ca 1-4 kr/dag

Utvärdera och omvärdera var tredje månad. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärta-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1analoger som verkar på samma system

Insuman Basal

Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi

Klassifikation WHO 1999, rev 2019

1. Typ 1 (10-15%)

Definition: Destraktion av de insulinproducerande betacellerna och samtidigt bevarad god insulinkänslighet. En form som ibland brukar benämnas LADA som är en sent debuterande insulinberoende diabetes med långsamt insjuknande.

2. Typ 2 (70-80%)

Definition: Nedsatt känslighet för insulin, med eller utan defekt insulinproduktion och/eller frisättning. Finns även typ 2 med ketosbenägenhet utan absolut insulinbrist.

3. Andra specificerade typer (5-10%)

Monogenetiska rubbningar av insulinsekretionen och insulinfunktion (inklusive MODY 1-3)

Sjukdomar i pankreas Pankreatiter, tumörer, postoperativa, Cystisk fibros, Hemokromatos m.fl.

Läkemedels inducerad Kortison, Neuroleptika

Endokrina sjukdomar Cushing, Akromegali, Tyreotoxikos, Feokromocytom

Genetiska syndrom Down's syndrom, Turner, Klinefelter mfl. PCOS (?)

Infektioner: Coxsackie, CMV, kongenital rubella.

4. Graviditetsdiabetes (1-2% av alla graviditeter)

Definition: Debut (eller upptäckt) av diabetes eller nedsatt glukostolerans under graviditet.

Tack !

Peter Fors ÖL
Alingsås lasarett

peter.fors@diabeteshandboken.se

diabeteshandboken.se 