Update i farmakologisk behandling af type 2-diabetes

STORE PRAKSISPERSONALEDAG 2023

PRAK. LÆGE GITTE KROGH MADSEN

Agenda

- Type 2 diabetes
- Antiglyæmisk behandling
- Den generelle algoritme
- SGLT-2-hæmmere og GLP-1-RA
- Cases

Målet med behandling af hyperglykæmi

- Forhindre udvikling og progression af mikrovaskulære komplikationer (øjne-, nyre- og nervekompl.)
- Organbeskyttelse ved SLGT-2 og GLP-1 ud over den glykæmiske effekt. Anbefales derfor uafhængigt af hbA1c

Case 1
Ole Jensen 73 år. Haft type 2 diabetes i 3 år

Har det godt, cykler dagligt + går tur med hunden. Stabil vægt. Ryger ikke.

BMI 26 , HbA1c 60 mmol/mol, BT 130/75, , LDL-kolesterol : 2,1 mmol/l., Albumin/kreatinin ratio: <30 mg/g. eGFR 88

Ikke kendt hjertesyg

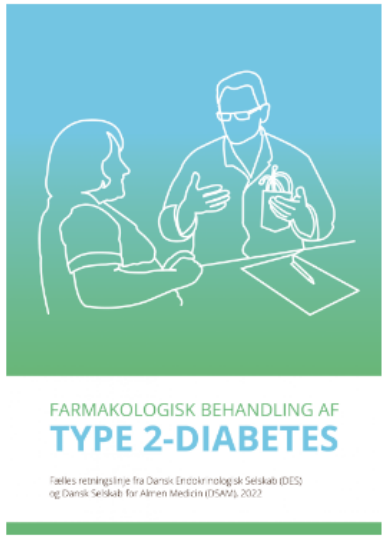
Du og Ole har aftalt at hbA1c skal ned under 54 mmol/mol

Medicin:

Tbl. Metformin 500 mg, 2x2, Tbl. Simvastatin 40 mg x1, Tbl. Losartan 50 mg x 1

Hvad vil du vælge? Diskuter et par minutter med din sidemakker

Valg af farmakologisk behandling



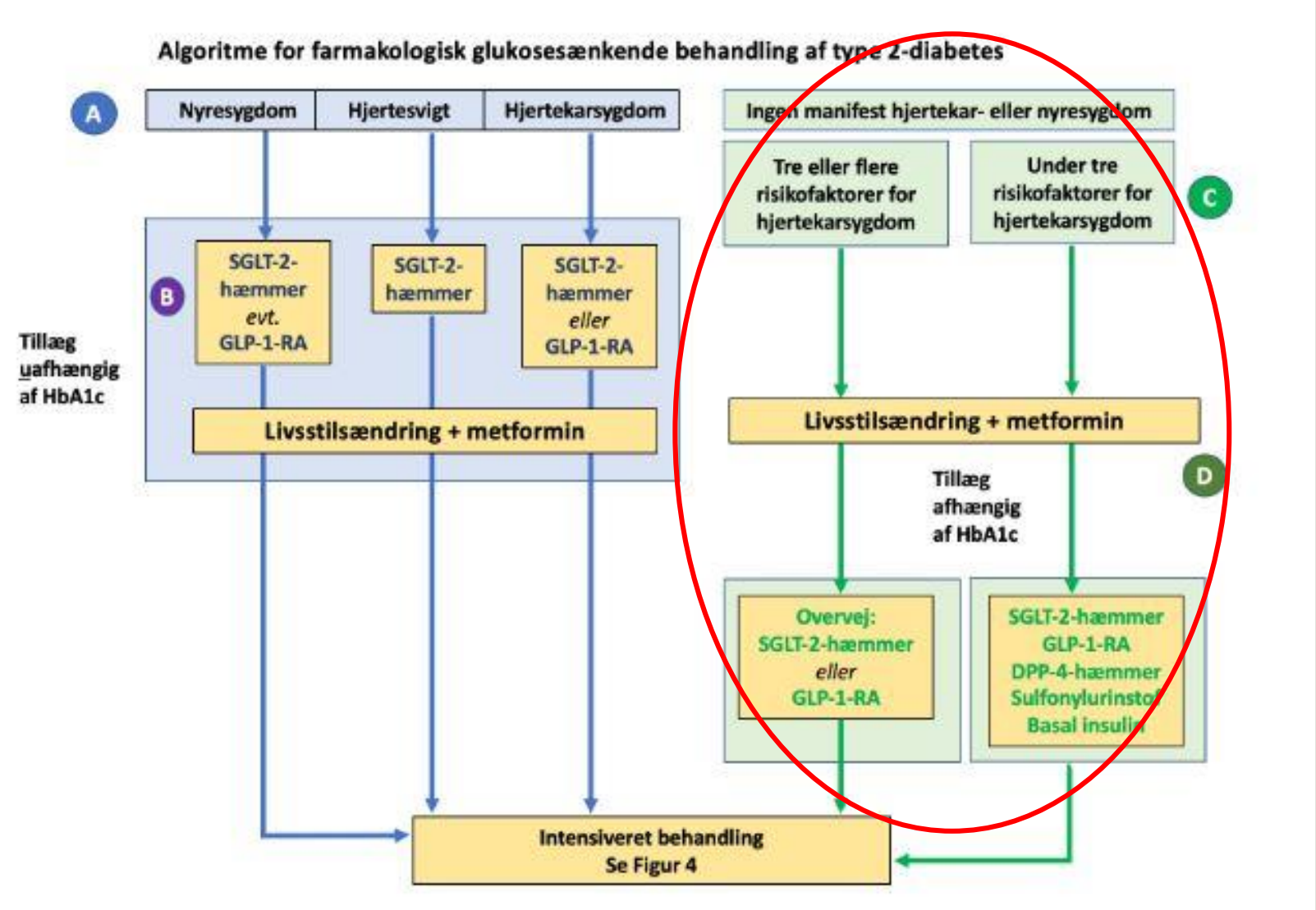
Farmakologisk behandling af type 2-diabetes (2022)
- Fælles retningslinje fra DES og DSAM

Pixi-udgave

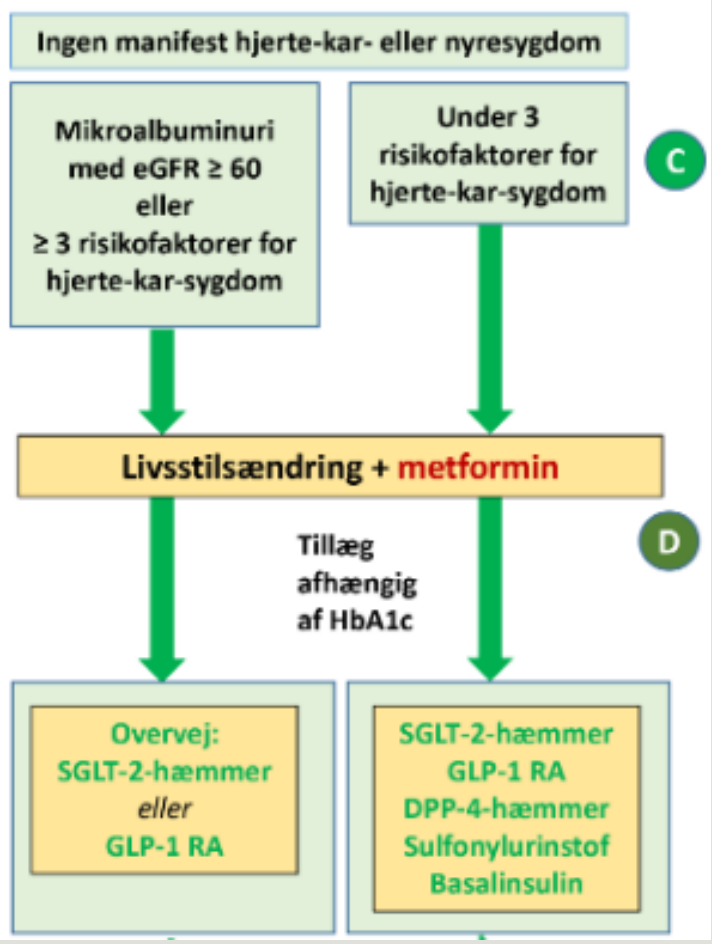
dsam.dk

endocrinology.dk/nbv/

Valg af behandling



endocrinology.dk/nbv 2023



C

Risikofaktorer

- Alder > 60 år
- Mandligt køn
- Familiær disposition
- Dysreguleret hypertension
- Hyperlipidæmi
- Rygning > 10 pakkeår

D

Tillægsbehandling – individuelt

- Glucosesænkende effekt
- Vægtreduktion
- Egen insulinproduktion (evt. c-peptid)
- Bivirkninger
- Pris
- Patientpræferencer

Egenskaber ved 2.-valgspræparater

	DPP-4-hæmmer	Sulfonyl-urinstof	SGLT-2-hæmmer	GLP-1 RA	Basalinsulin
Effekt på HbA1c	++	+++	+++	++++	++++
Effekt på CVD	Neutral	Neutral	Forebygger#	Forebygger#	Neutral
Effekt på hjertesvigt	Neutral	Neutral	Forebygger#	Neutral	Neutral
Effekt på nyresygdom ved diabetes	Neutral	Neutral	Forebygger#	Forebygger#	Neutral
Vægt	Neutral	Stigning	Fald	Fald	Stigning
Hypoglykæmi	Ingen risiko	Øget risiko	Ingen risiko	Ingen risiko	Øget risiko
Øvrige ulemper			Genital infektion	Gastrointest. bivirkninger	
Pris	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Variabel

Figur 3: Egenskaber ved de forskellige antiglykæmiske præparater. CVD: hjerte-kar-sygdom.
Ved kendt CVD, nyresygdom ved diabetes, hjertesvigt.

DSAM/DES 2022

2. valget efter metformin hos den hjerte- og nyreraske
Hvad betyder noget for valget?

Kan man opnå mere ved livsstilsændring?

Hvad er behandlingsmålet og er lægemidlets effekt tilstrækkelig?

Er vægttab vigtig for effekt eller præference?

Skal hypoglykæmi undgås?

Er der andre vigtige faktorer som nedsat nyrefunktion, komorbiditet, høj biologisk alder

Vil patienten købe dyr medicin?

Case 1 – 2. valget
Let overvægtig, fysisk aktiv mand, HbA1c 60

Stofgruppe	HbA1c: i mål	CVD reduktion	Vægt	Hypo-glykæmi	Betydende bivirkninger	Pris
SU	Sandsynligt	-	↑	Ja	Måske	Lav
DPP-4	**Måske**	**-**	**-**	**Nej**	**Nej**	**Moderat**
GLP-1-RA	Sandsynligt	Ja	↓	Nej	Ja, GI	Høj
SGLT-2	**Sandsynligt**	**Ja**	**↓**	**Nej**	**Ja, candida**	**Moderat**
Insulin	Sandsynligt	-	↑↑	Ja	Nej	Moderat
Pioglitazon	Sandsynligt	Måske	↑	Nej	Ja, flere	Moderat

Case 2
Bruno 67 år, har haft type 2 diabetes igennem ca. 10 år.

Han kommer i dag til den årlige statusundersøgelse. Han har for ca 2 år siden haft et hjerteinfarkt. Han har forud for dagens konsultation været i praksis for at blive vejet, få målt blodtryk og taget blodprøve.

BMI 31, HbA1c 66 mmol/l, BT 120/70, kolesterol LDL 1.7 mmol/l., Urin alb/creat ratio: 25

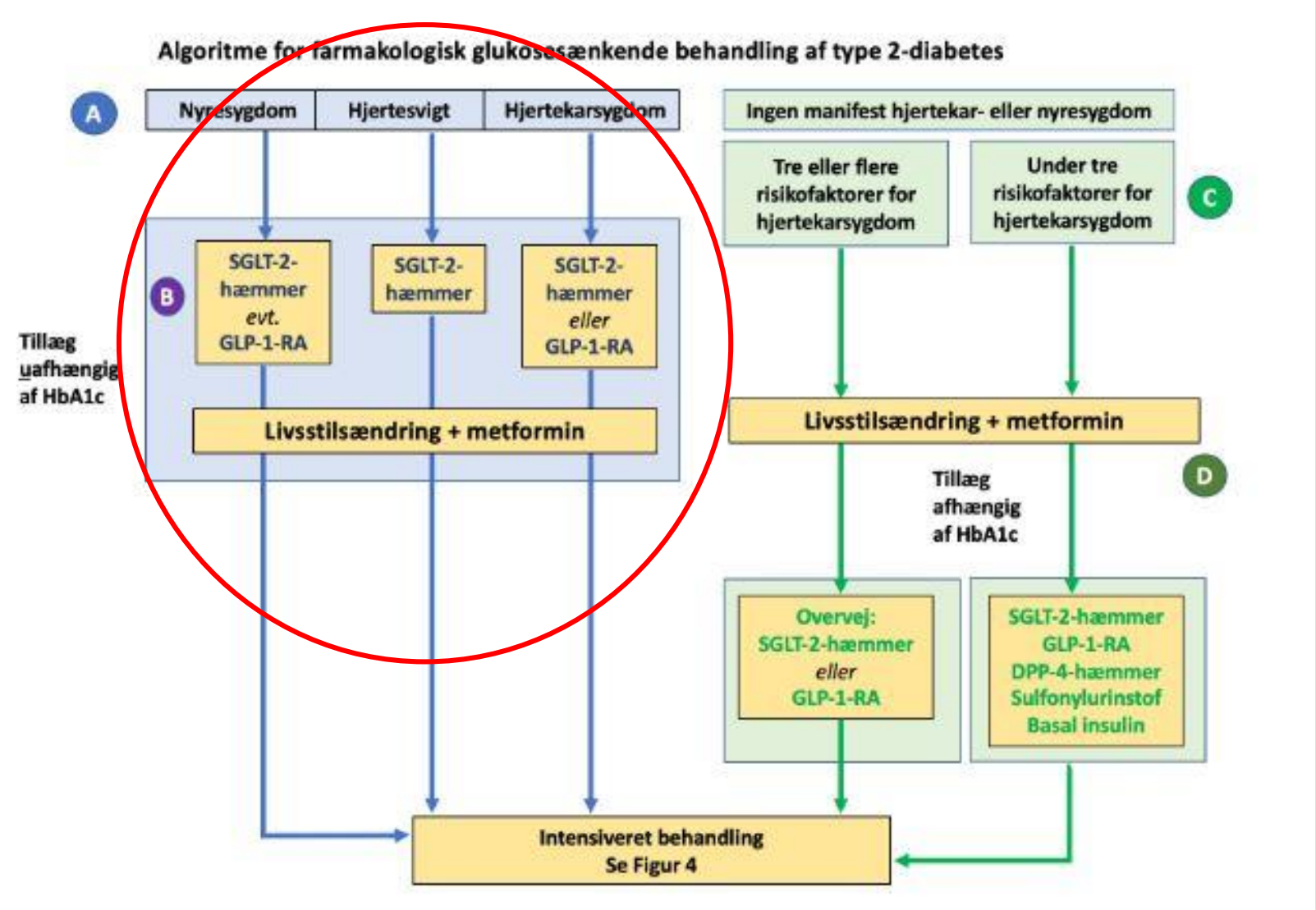
Du og Bruno har aftalt at hbA1c skal ned under 58 mmol/mol

Medicin:

Tbl. Metformin 500 mg 2x2. , Tbl. Atorvastin 80 mg x1, Tbl. Losartan 100 mg x 1

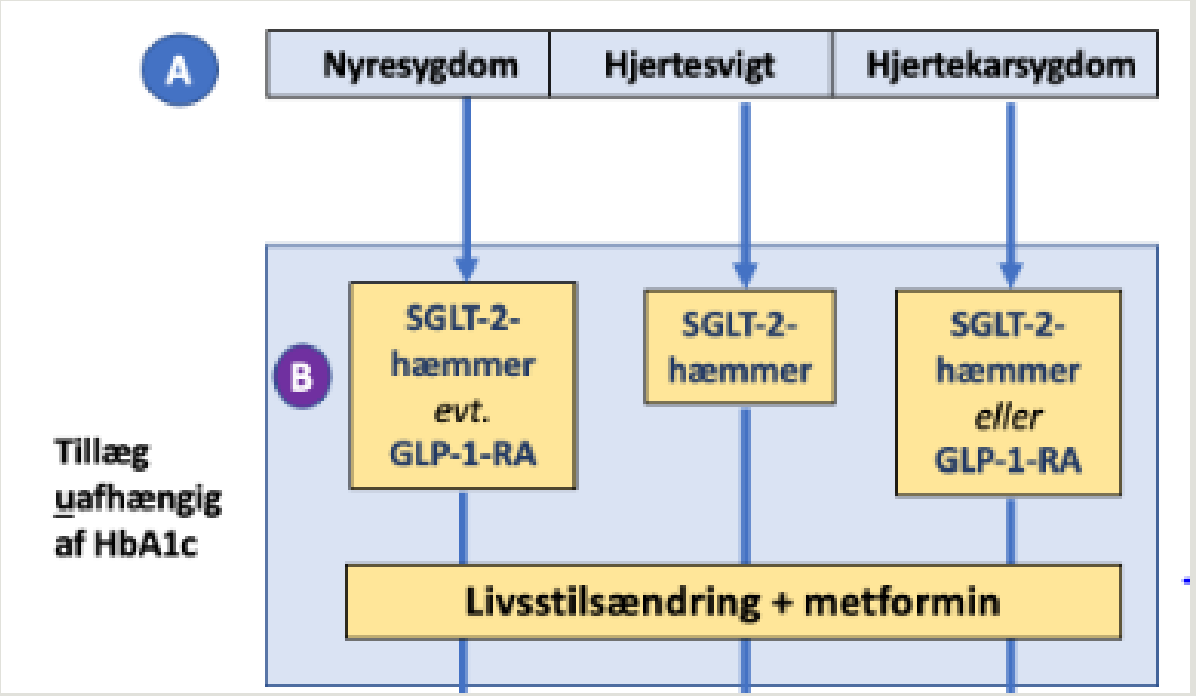
Hvad vil du gøre? Diskuter 2 min. med din sidemakker

Valg af behandling



endocrinology.dk/nbv 2023

Valg af behandling



A

Hjertekarsygdom; IHD; cerebral iskæmi, perifere arteriel insufficiens
Hjerteinsufficiens; både reduceret og bevaret LVEF
Nyresygdom; nedsat nyrefunktion (eGFR<60 ml/min/1.73 m2) og/eller albuminuri (≥ 30 mg/g)

B

2. valget uafhængig af HbA1c.
Nyre-/hjertebeskyttelse prioriteres **før** metformin.

Case 2
67 årig mand, BMI 31, HbA1c 66
Diabetes og hjertekarsygdom

Stofgruppe	HbA1c: i mål	CVD reduktion	Vægt	Hypo-glykæmi	Betydende bivirkninger	Pris
SU	Måske	Nej	↑	Ja	Måske	Lav
DPP-4	Næppe	Nej	-	Nej	Nej	Moderat
GLP-1-RA	**Sandsynligt**	**Ja**	**↓**	**Nej**	**Ja, GI**	**Høj**
SGLT-2	**Sandsynligt**	**Ja**	**↓**	**Nej**	**Ja, candida**	**Moderat**
insulin	Sandsynligt	Nej	↑↑	Ja	Nej	Moderat
Pioglitazon	Næppe	Måske	↑	Nej	Ja, flere	Moderat

Tilskud til GLP-1 analoger

Klausuleret tilskud til patienter med diabetes mellitus type 2:

der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med andre antidiabetika med generelt tilskud

eller

for hvem supplerende behandling med andre antidiabetika med generelt tilskud efter lægens samlede vurdering af patienten ikke anses for hensigtsmæssig.

For de patienter, der opfylder klausulen, påtegnes recepten med ordet "tilskud".

Antidiabetika, priser

Tabel 1. Karakteristika, pris og tilskud for udvalgte lægemiddelgrupper.

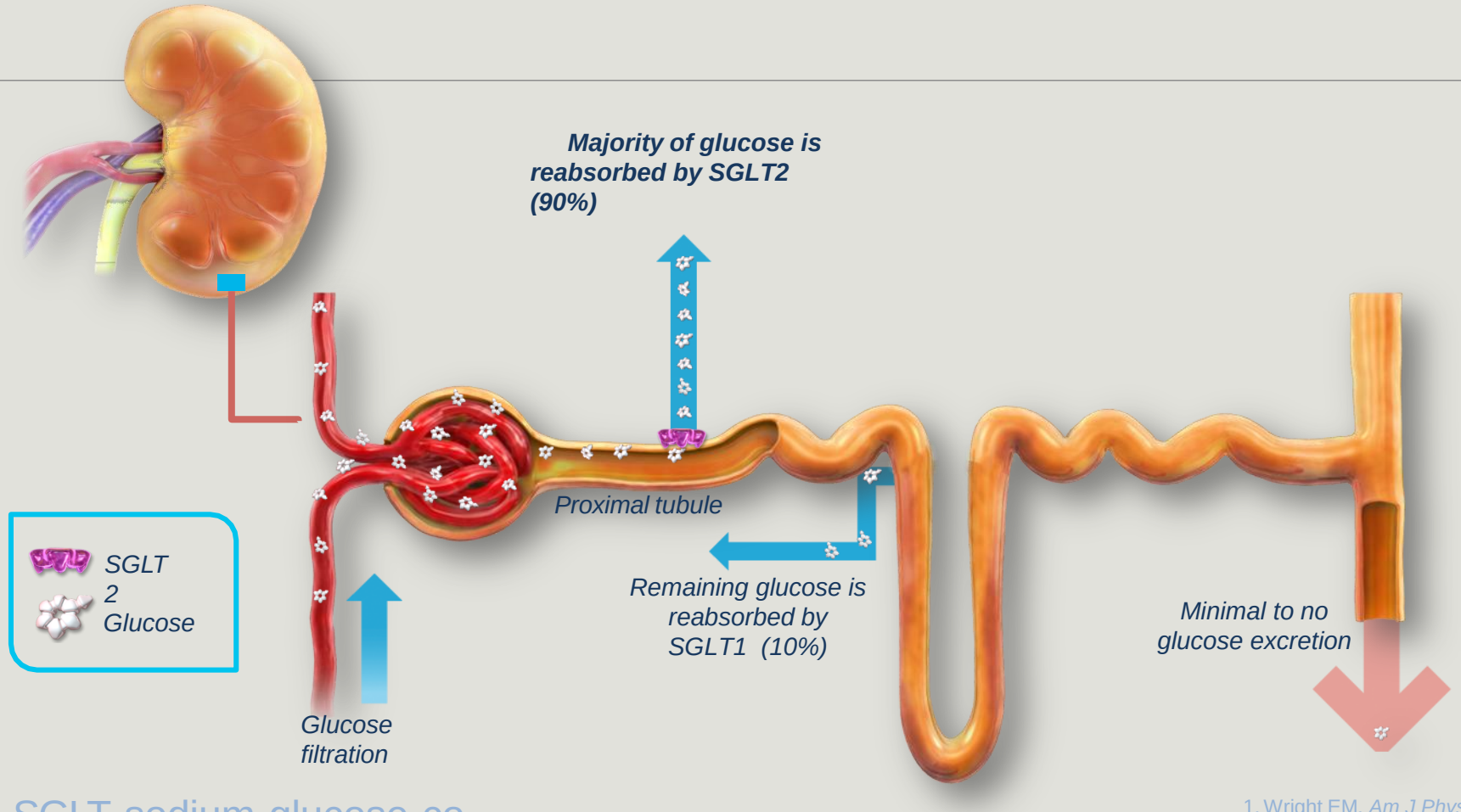
	Sulfonylurinstof	DPP4-hæmmer	SGLT-2-hæmmer	GLP-1-RA	Basalinsulin
Anbefalede lægemidler	Glimepirid Gliclazid	Januvia	Forxiga Jardiance Invokana	Trulicity Ozempic	Insulin glargin 100E/ml (fx Semglee)
Effekt på HbA1c	+++	++	+++	++++	++++
Effekt på kardiovaskulære events	Neutral	Neutral	Forebygger[1]	Forebygger[1]	Neutral
Effekt på hjertesvigtsindlæggelser	Neutral	Neutral	Forebygger[1]	Neutral	Neutral
Effekt på fremkomst/forværring i diabetisk nyresygdom	Neutral	Neutral	Forebygger[1]	Forebygger[1]	Neutral
Effekt på kropsvægt	Øgning	Neutral	Fald	Fald	Stigning
Risiko for hypoglykæmi	Øget	Neutral	Neutral	Neutral	Øget risiko
Øvrige væsentlige ulemper			Genital infektion	Gastroinst. bivirkninger	
Behandlingspris pr. år*	400-800 kr.	4.400 kr.	5.100-5.800 kr.	11.500-13.900 kr.	2.500-3.400 kr.
Tilskud (til anbefalede præparater)	Generelt tilskud	Generelt tilskud	Generelt tilskud	Klausuleret tilskud	Generelt tilskud

*Billigste priser per juli 2022 for anbefalede lægemidler. Medicinrådets sammenligningsdoser er anvendt.

[1)] Ved kendt nyresygdom ved diabetes, hjertesvigt, hjertekarsygdom.

Basislisten, Region Hovedstaden

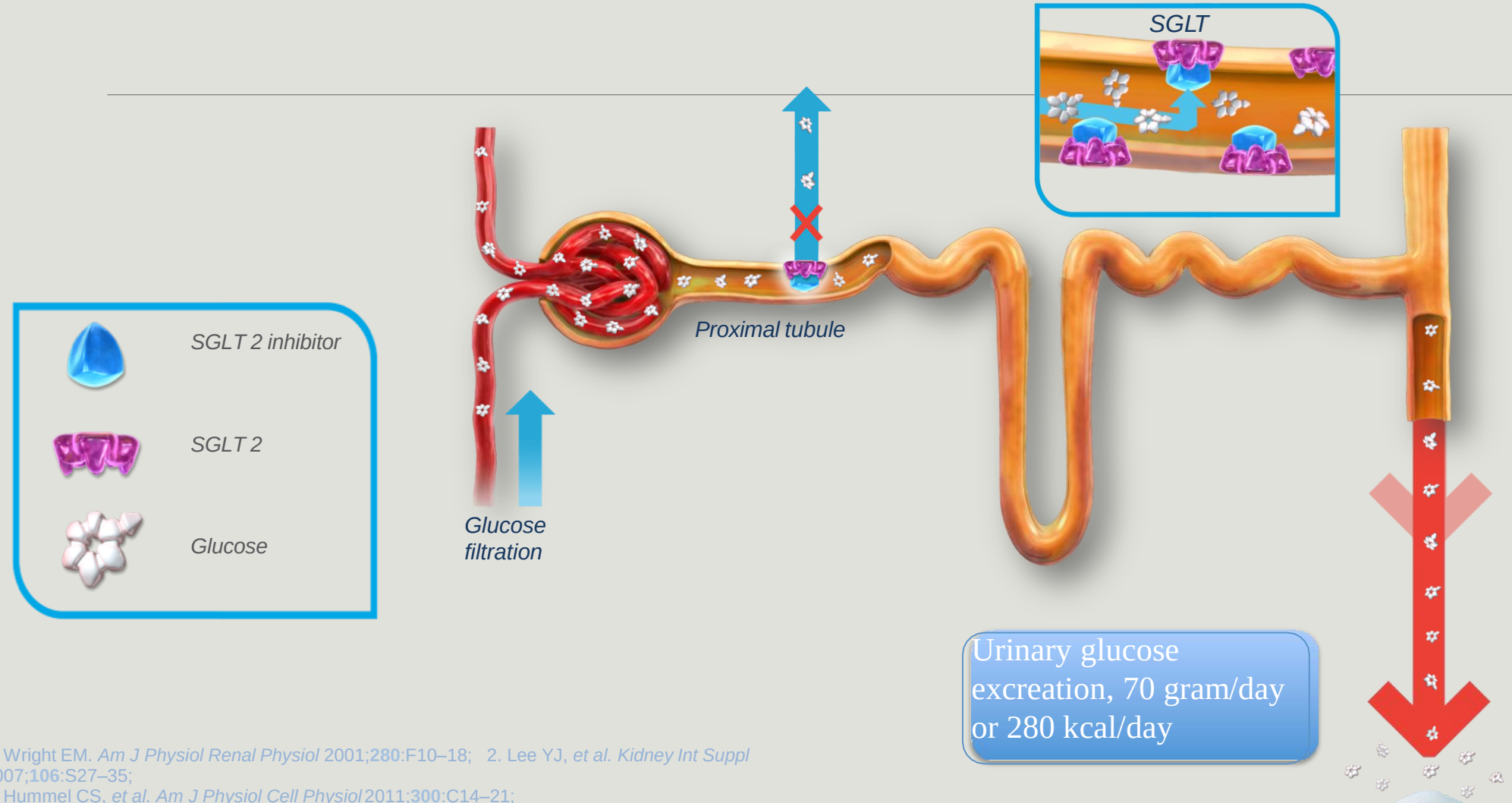
Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) hæmmere



SGLT, sodium-glucose co-transporter

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;**280**:F10–18;
2. Lee YJ, *et al. Kidney Int Suppl* 2007;**106**:S27–35;
3. Hummel CS, *et al. Am J Physiol Cell Physiol* 2011;**300**:C14–21.

SGLT-2 hæmmere



1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;**280**:F10–18; 2. Lee YJ, *et al. Kidney Int Suppl* 2007;**106**:S27–35;
3. Hummel CS, *et al. Am J Physiol Cell Physiol* 2011;**300**:C14–21;

SGLT2 hæmmere

Canagliflozin (Invokana), Empagliflozin (Jardiance)
Dapagliflozin (Forxiga)

Fordele:

Reducerer dødelighed og risiko for progression af hjertesygdom

Reduktion i dødelighed af og risiko for indlæggelse for hjerteinsufficiens

Reducerer risikoen for progression af diabetisk nyresygdom

Holdbar effekt på BG

Vægttab

Blodtryksfald

Ingen hypoglykæmi

Ulemper:

Genitale svampeinfektioner (x 4-5)

Urinvejsinfektioner ?

Synkoper (BT fald)

Ketoacidose risiko

Pris

SGLT-2-hæmmere og nyrefunktion

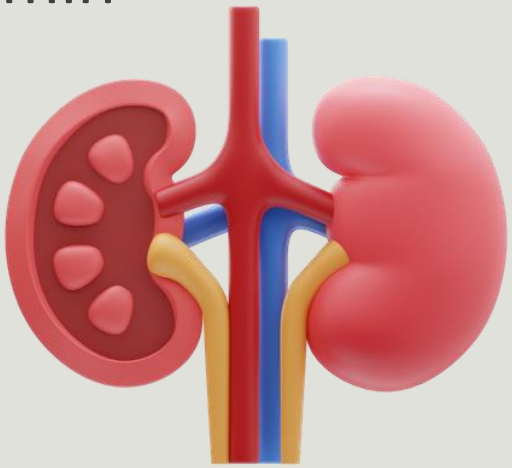
Den glukosesænkende effekt aftager med faldende nyrefunktion

Har glukosesænkende effekt ned til eGFR ca. 45 ml/min

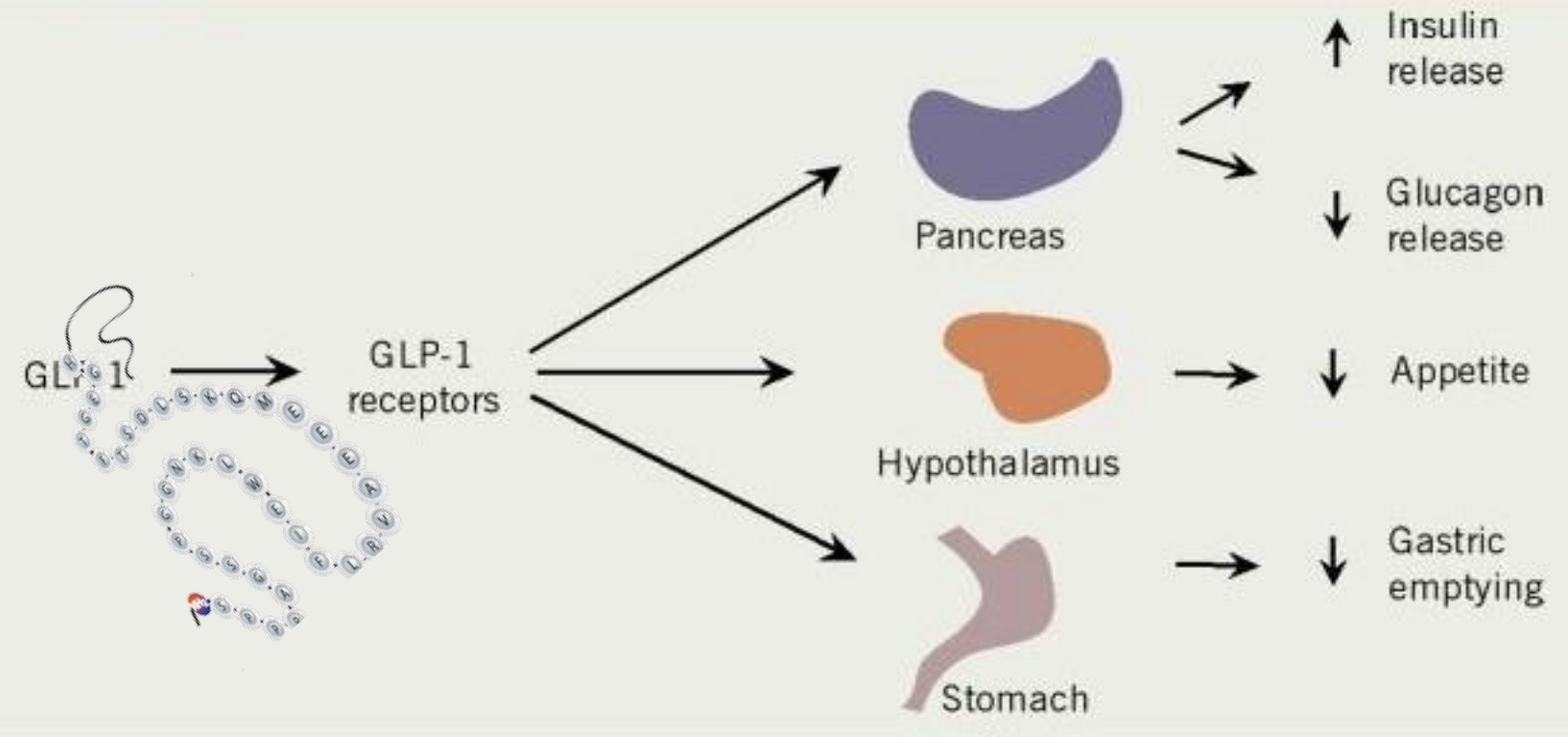
Har fortsat organbeskyttende effekt ved eGRF 20-45 ml/min

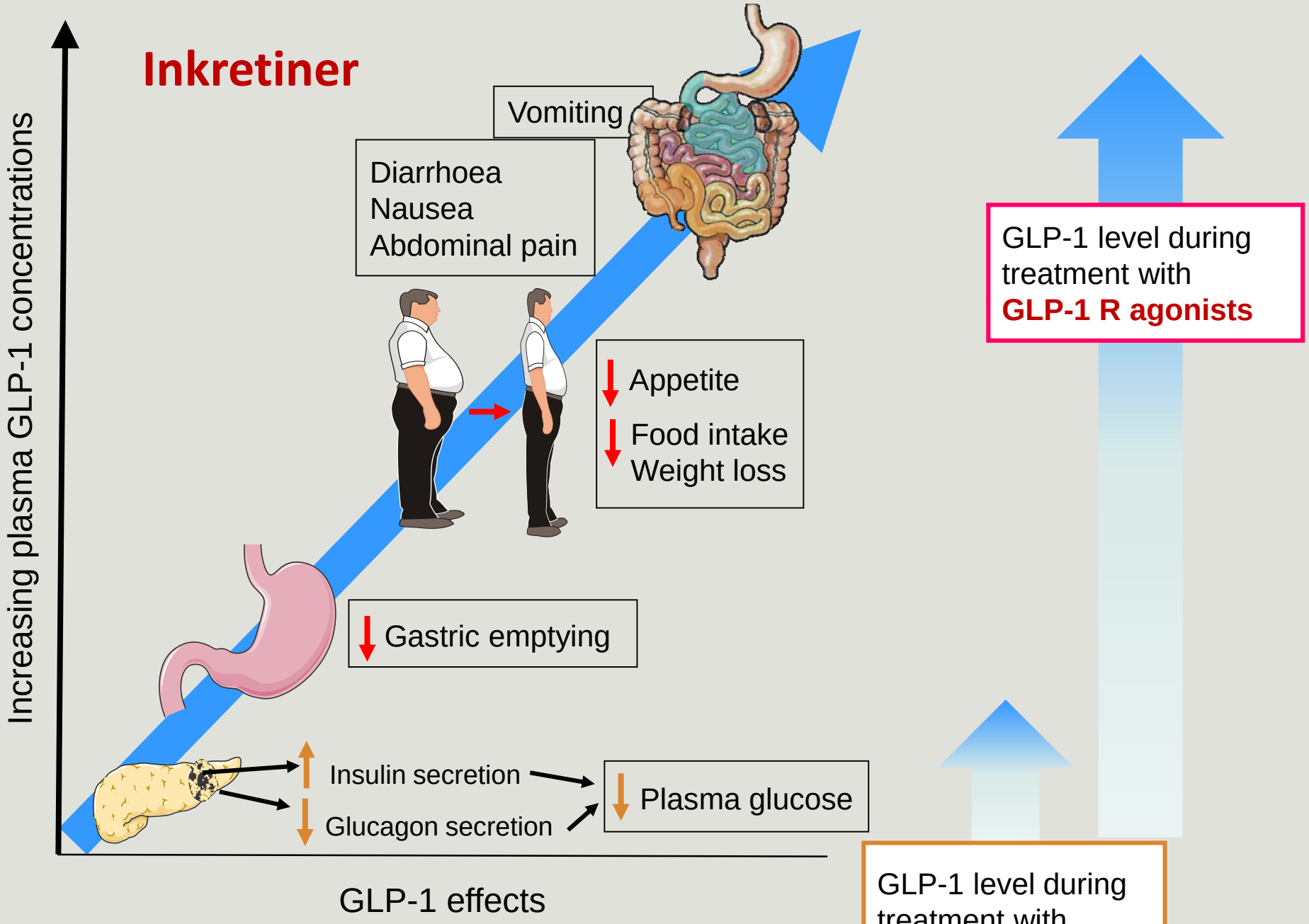
Kan fortsættes ved yderligere tab i nyrefunktion ned til dialyse/transplantation

Obs! Typisk lille fald i eGFR ved start på behandlingen



Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) analoger





Madsbad S. Lancet 2009; 373: 438-39

GLP-1 analoger

Liraglutid (Victoza), Semaglutide (Ozempic, Rybelsus) og Dulaglutid (Trulicity)

Fordele:

Hurtig effekt

Vægttab

Fald i BT

Ingen hypoglykæmi

Reducerer risikoen for progression af hjertekarsygdom

(både ved manifest hjertekarsygdom og ved høj risiko)

Reducerer risikoen for udvikling

af diabetisk nyresygdom

Ulemper:

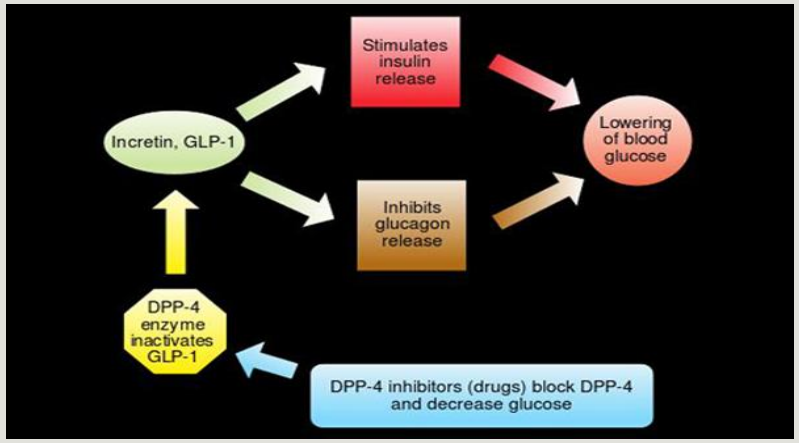
GI bivirkninger (oftest forbigående)

Injektion

Pris

Mistanke om øget risiko for pancreatitis

Cancer??



Case 3; Randi Hansen, 62 år gammel

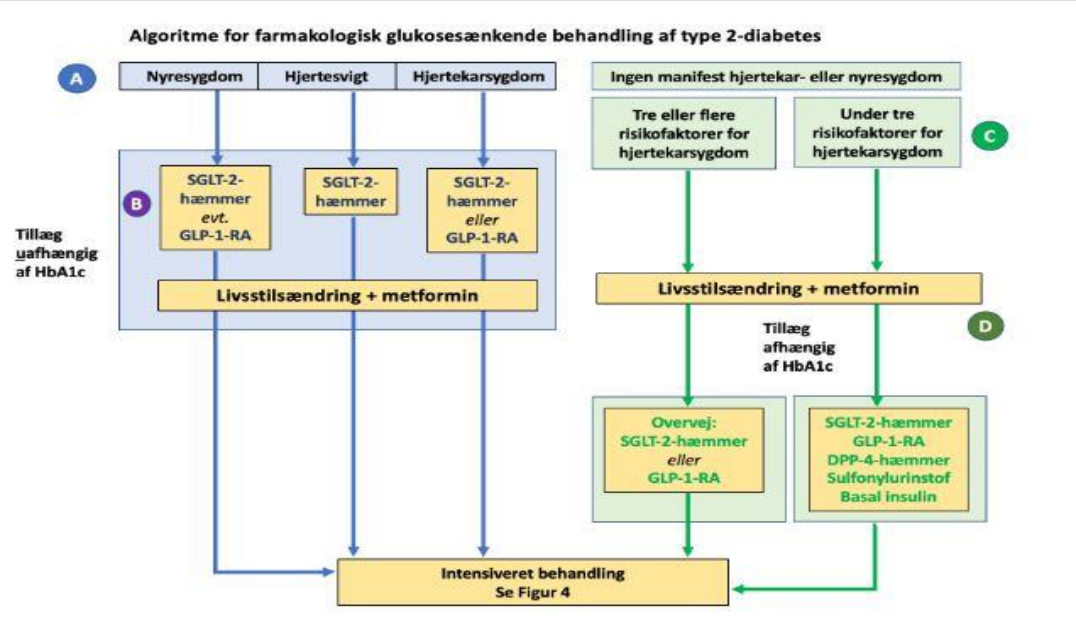
Randi er 62 år gammel. Hun havde for 3 år siden et hjerteinfarkt. Hun henvender sig nu i praksis pga træthed. Hun bliver udredt og får konstateret type 2-diabetes. Hun er familiært disponeret hertil.

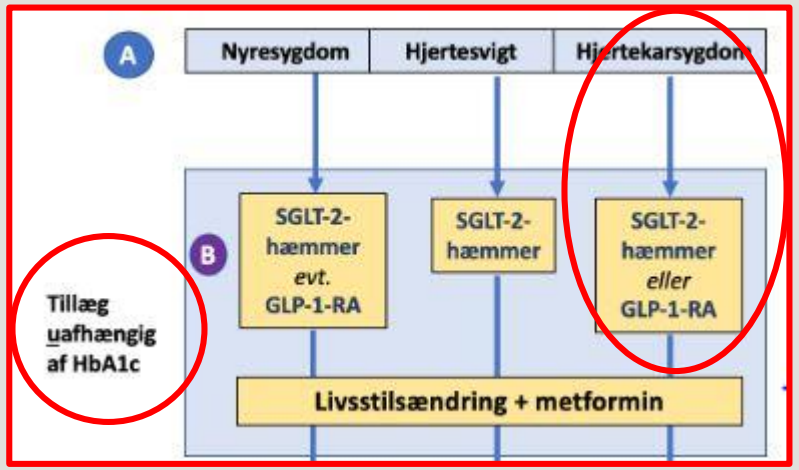
BMI 29, HbA1c 56 mmol/l, BT 130/80, kolesterol- LDL 2,8 mmol/l., Urin alb/crea ratio < 20

Hvilken type behandling vil I tilbyde Randi?

Diskuter et par minutter med din sidemakker

Randi, 62 år


Algoritme for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes
A
Nyresygdom
Hjertesvigt
Hjertekarsygdom
Ingen manifest hjertekar- eller nyresygdom
Tre eller flere risikofaktorer for hjertekarsygdom
Under tre risikofaktorer for hjertekarsygdom
C
B
SGLT-2-hæmmer evt. GLP-1-RA
SGLT-2-hæmmer
SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-RA
Tillæg uafhængig af HbA1c
Livsstilsændring + metformin
Livsstilsændring + metformin
D
Tillæg afhængig af HbA1c
Overvej: SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-RA
SGLT-2-hæmmer
GLP-1-RA
DPP-4-hæmmer
Sulfonylurinstof
Basal insulin
Intensiveret behandling
Se Figur 4


A
Nyresygdom
Hjertesvigt
Hjertekarsygdom
B
SGLT-2-hæmmer evt. GLP-1-RA
SGLT-2-hæmmer
SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-RA
Tillæg uafhængig af HbA1c
Livsstilsændring + metformin

Case 3, Randi

Randi har hjertekarsygdom på diagnosetidspunktet

Bør tilbydes SGLT2-hæmmer (eller hvis den ikke tåles i stedet GLP1 analog)

Reducerer dødelighed og risiko for progression af hjerte-kar-sygdom

Den helt nye anbefaling: Metformin tillægges først **efter** initiering af SGLT2-hæmmer/GLP-1 RA.

Behandlingen anbefales uafhængigt af HbA1c

Case 4.
Solveig Jensen, 65 år, har haft type 2 diabetes i 12 år

Dispositioner: Pater død 53 år gammel af AMI. Er ex-ryger. Får ikke dyrket særlig meget motion pga slidgigt i begge knæ. Er pensionist.

BMI: 28,2, BT 133/88 mmHg, HbA1c 52 mmol/mol, LDL: 2,4 mmol/l, S-creatinin: 131 µM, eGFR: 49 ml/min, UACR: 256 mg/g

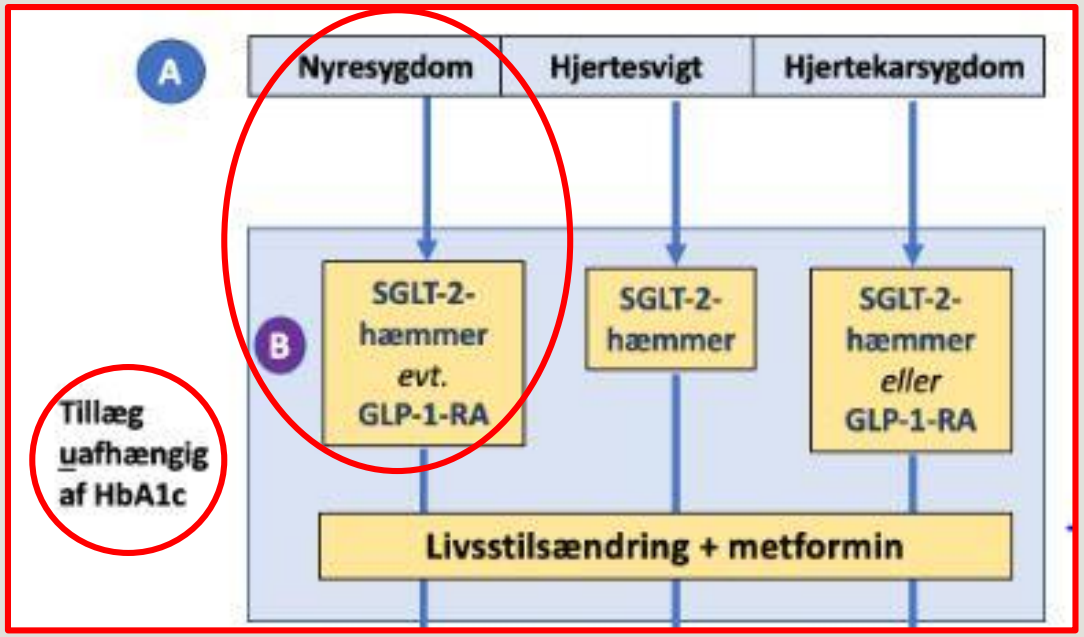
Du har aftalt med Solveig, at hendes mål for HbA1c er < 53

Medicin:

Tbl. Metformin 1 g x 2 dgl, tbl. Losartan 50 mg x 1, tbl. Atorvastatin 40 mg x 1

Vil du gøre noget? Diskuter et par minutter med din sidemakker

Solveig, 65år, eGFR 49 ml/min og UACR 256 mg/g



Case 4
65 årig kvinde, BMI 28, HbA1c 52
Diabetes og nyrepåvirkning. Høj risiko for hjertesygdom

Stofgruppe	HbA1c: i mål	Nyrebeskyttelse	Vægt	Hypo-glykæmi	Betydende bivirkninger	Pris
SU	Måske	Nej	↑	Ja	Måske	Lav
DPP-4	Næppe	Nej	-	Nej	Nej	Moderat
GLP-1-RA		**Ja**	**↓**	**Nej**	**Ja, GI**	**Høj**
SGLT-2		**Ja**	**↓**	**Nej**	**Ja, candida**	**Moderat**
insulin	Sandsynligt	Nej	↑↑	Ja	Nej	Moderat
Pioglitazon	Næppe	Måske	↑	Nej	Ja, flere	Moderat

Nyresyg patienter

Ny definition på kronisk nyresygdom;

eGFR<60 ml/min og/eller albuminuri > 30 mg/g

Alle ptt uanset HbA1c tilbydes SGLT-2-hæmmer

- Reducerer progression af nyresygdommen

Hvis SGLT-2-hæmmer ikke tåles kan GLP-1-RA anvendes

HUSK:

eGFR 30-60 ml/min

Metformin i halveret dosis.

eGFR < 30 ml/min

Metformin seponeres

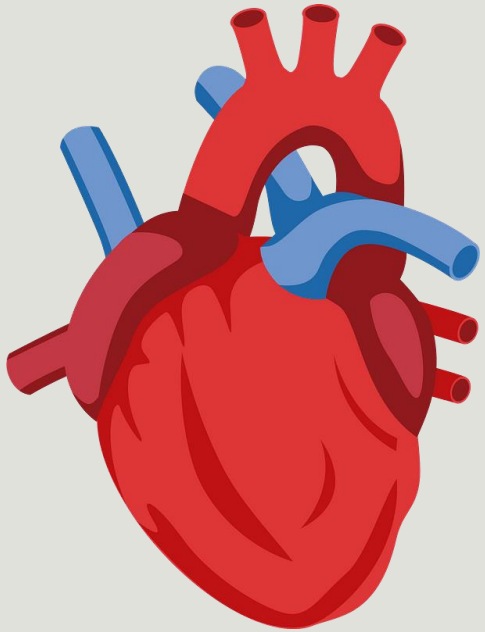
Strategi for behandling af type 2 diabetespatienten med hjertesygdom

Iskæmisk hjertesygdom

- SGLT-2-hæmmer/GLP-1-RA startes uafhængigt af hbA1c
- Reduktion i dødelighed og progression af hjertekarsygdom
- Behandling med SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-RA må ikke forsinkes af optitrering af metformin. Metformin kan tillægges efterfølgende
- Hvis pt. allerede er i metformin behandling så fortsættes denne

Hjerteinsufficiens

- 1. valg er SGLT-2-hæmmer
- Reduktion i dødelighed og i risiko for indlæggelse for hjertesvigt
- SGLT-2-hæmmer gives uafhængigt at hbA1c
- Metformin som skitseret ovenfor
- GLP-1-RA har beskeden/ingen beskyttende effekt
- GLP-1-RA frarådes ved udtalt hjertesvigt



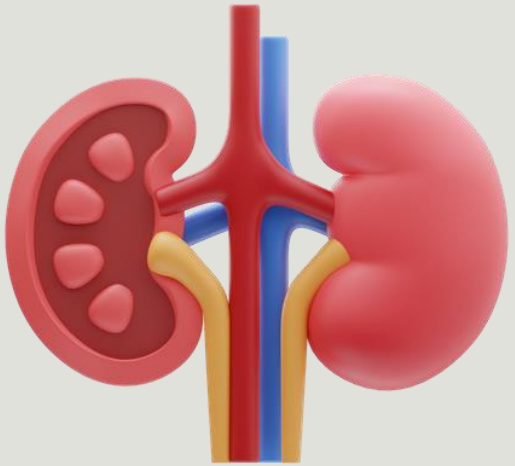
Strategi for behandling af type 2-diabetes patienten med nyresygdom

5-10% af diabetespatienter udvikler diabetisk nefropati over tid

Dårligt prognostisk tegn

Bør alle tilbydes SLGT-2-hæmmer behandling uafhængigt at hbA1c

RAS-blokade og intensiv behandling af hyperlipidæmi



De vigtigste budskaber

- Brug algoritmen fra DSAM/DES
- Har patienten hjertekarsygdom, hjerteinsufficiens eller nyreinsufficiens?
- Eller høj risiko?
- Ved hjertekarsygdom anbefales SGLT-2-hæmmere evt. GLP1-analoger
- Ved hjerteinsufficiens anbefales SGLT-2-hæmmere
- Ved nyreinsufficiens anbefales SGLT-2-hæmmere
- HUSK; at det er uafhængigt at udgangsværdien og målet for Hba1c