

Update i farmakologisk behandling af type 2-diabetes

STORE PRAKSISDAG 2023

PRAK. LÆGE GITTE KROGH MADSEN

Agenda

- Type 2 diabetes
- Antiglykæmisk 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 SGLT-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 og 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 med din sidemakker

Valg af farmakologisk behandling

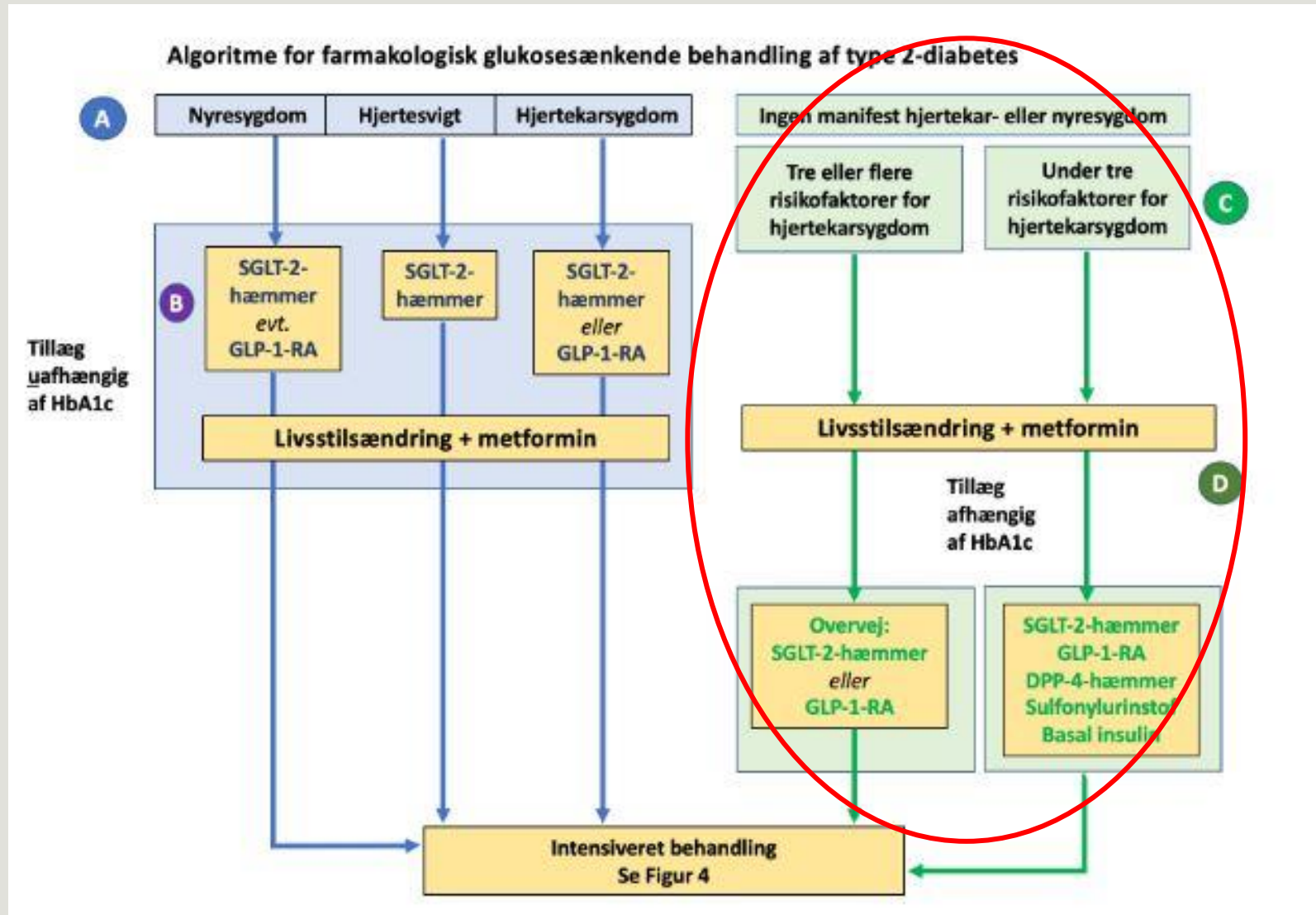


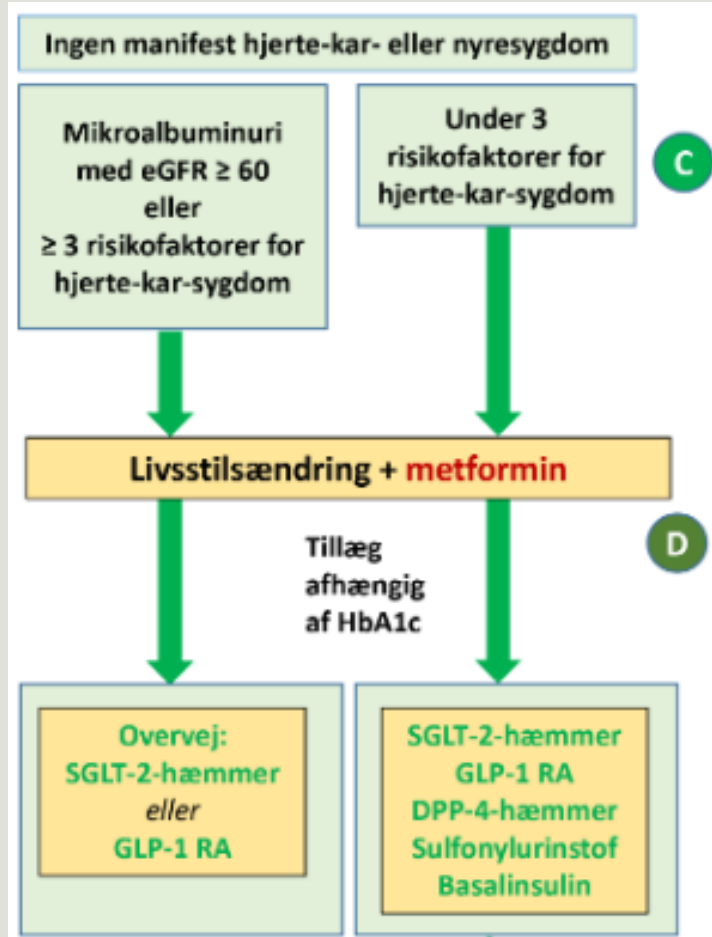
dsam.dk



endocrinology.dk/nbv/

Valg af behandling





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.



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 AMI, han har forud for dagens konsultation været hos sygeplejersken i praksis for at blive vejret, 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, eGFR 75

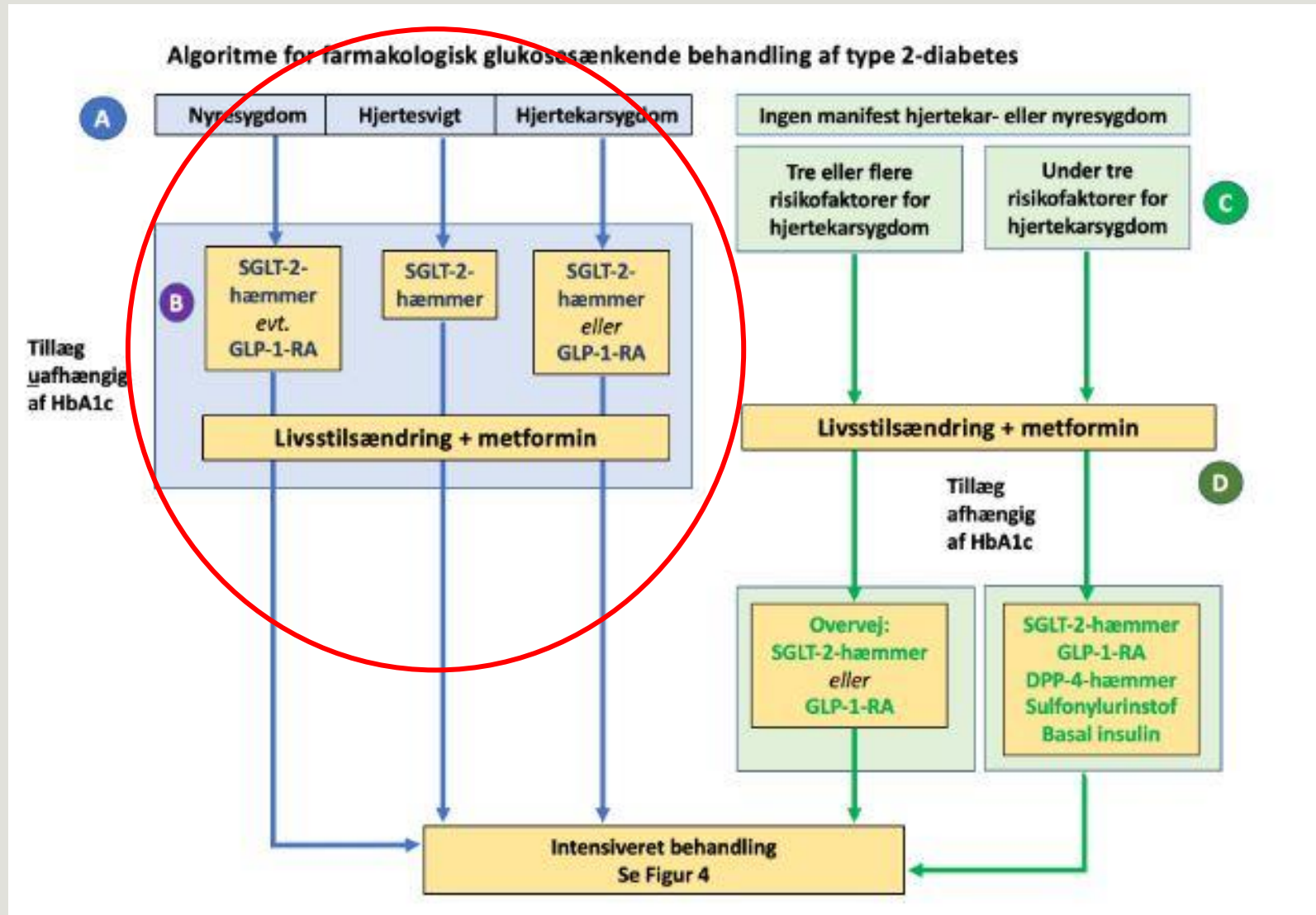
Du og Bruno har aftalt at hba1c skal ned under 58 mmol/mol

Medicin:

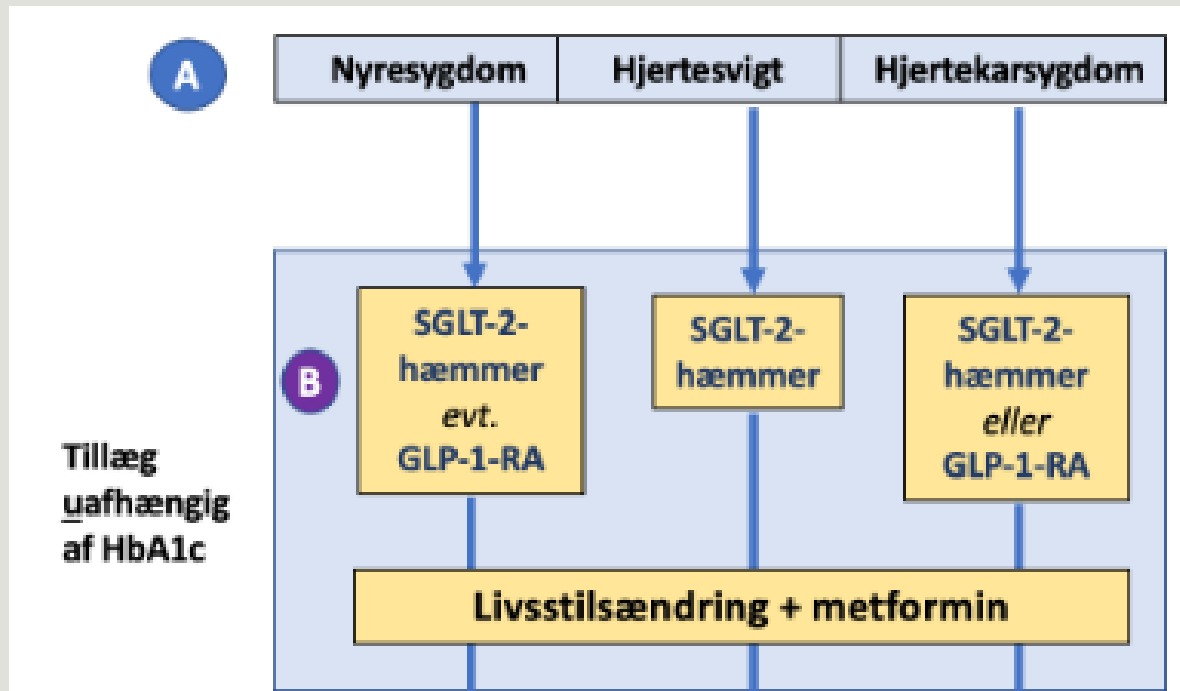
Tbl. Metformin 500 mg 2x2. , Tbl. Atorvastin 80 mg x1, Tbl. Losartan 100 mg x 1

[Hvad vil du gøre?](#) Diskuter 2 min. med din sidemakker

Valg af behandling



Valg af behandling



A

Hjertekarsygdom; IHD; cerebral iskæmi, perifer 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-/hjerterbeskyttelse 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

ANTIDIABETIKA OVERSIGT		Basislistens anbefalinger		pr. marts 2023		
Lægemiddelgruppe* Lægemiddelstof (præparateksempel)	Pris pr. døgn (kr.)*	Reduktion i HbA1c-niveau	CVD/nyre- beskyttende effekt	Vægt	Hypoglykæmi	Kontraindikation /bivirkninger
Biguanid Metformin	0,20-1,20	↓↓↓	CVD: Mulig gunstig effekt Nyre: Neutral	Fald	Ingen risiko	Svær nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min/1.73 m ²) og/eller leverfunktion /Gastrointestinale bivirkninger (15 %, optitrer langsomt (ugentligt)), B12-vitaminmangel
DPP-4 hæmmer Sitagliptin (Januvia) Vildagliptin (Galvus®) Alogliptin (Vipidia) Linagliptin (Trajenta) Saxagliptin (Onglyza)	1,99 3,82 10,69 13,93 15,28	↓↓	CVD: Neutral (Ved hjertesvigt foretrækkes linagliptin og sitagliptin) Nyre: Neutral	Neutral	Ingen risiko	Gastrointestinale bivirkninger < 5%. Forsigtighed ved hjertesvigt (især ved alogliptin og saxagliptin). Reduceret dosis anbefales ved eGFR <60 ml/min/1.73 m ² (fraset linagliptin)
GLP-1 analog Dulaglutid (Trulicity) Semaglutid (Rybelsus®) Semaglutid (Ozempic®) Liraglutid (Victoza®)			CVD: Forebygger, Nyre: Gunstig effekt	Fald	Ingen risiko	Galdsten og akut pancreatitis (usikkert). Gastrointestinale bivirkninger (15-50 %, optitrer langsomt)
SGLT-2 hæmmer Canagliflozin (Invokana) Empagliflozin (Jardian) Ertugliflozin (Steglatro) Dapagliflozin (Forxiga®)			CVD: Forebygger, gunstig effekt på hjertesvigt dapagliflozin og empagliflozin) Nyre: Gunstig effekt	Fald	Ingen risiko	Tvivlsom effekt på glukoseniveau ved eGFR <45 ml/min/1,73 m ² /Genital infektion, dehydratio/hypotension, let øget risiko for ketoacidose
Sulfonylurinstof Glimepirid Repaglinid (NovoNorm®) Gliclazid (Diamicron Uno) Glipizid (Minodiab)	0,80 1,70 1,73 4,58	↓↓↓	CVD: Neutral Nyre: Neutral	Stigning	Øget risiko	Svær nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m ² , fraset repaglinid) Svær nedsat leverfunktion

Pris pr år:
 SGLT2i 5.500 kr
 GLP1 14.500 kr

Ikke anbefalede kombinationer:
 SU + insulin
 DPP-4 hæmmer + GLP-1 analog

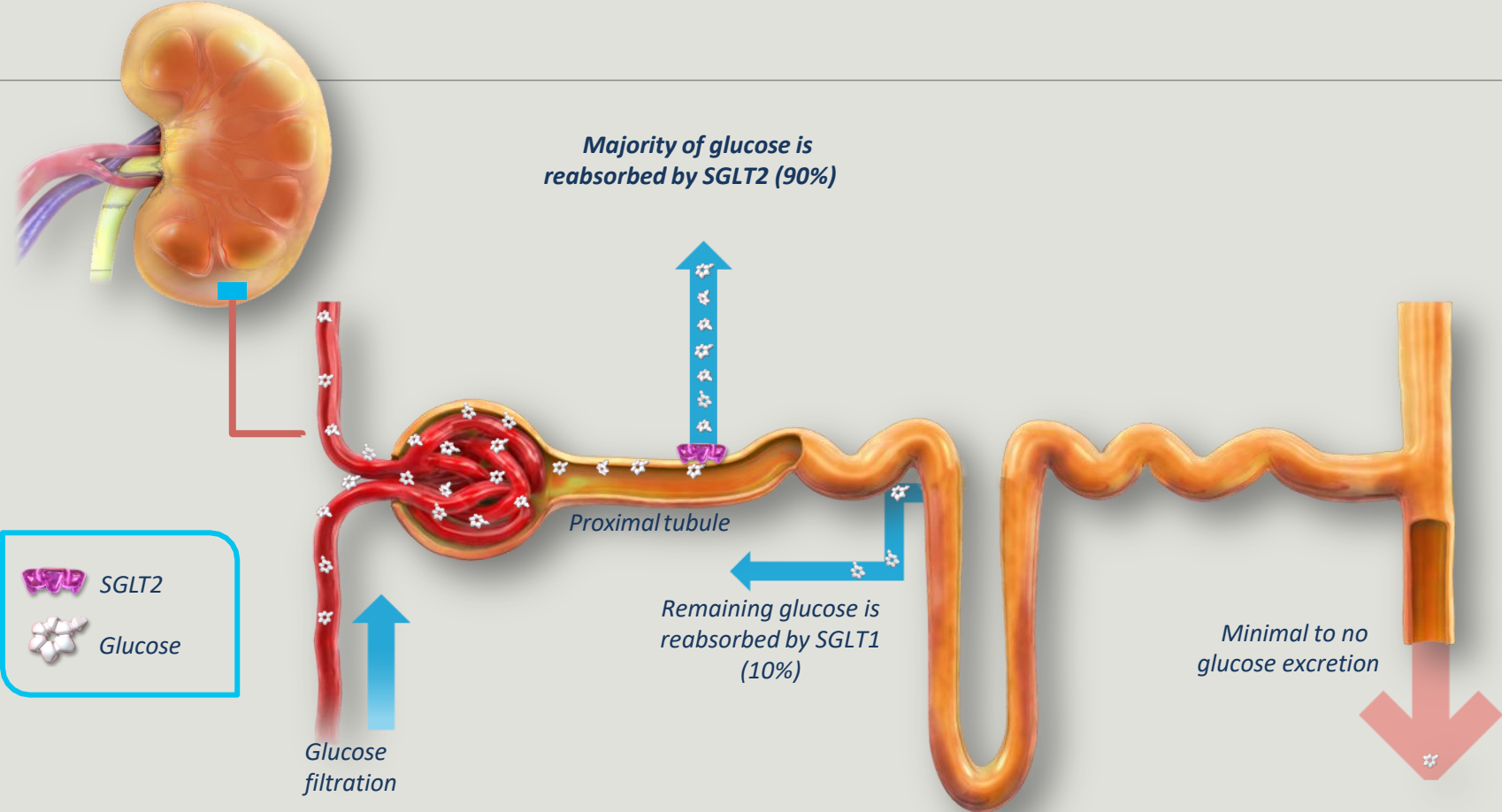
*Laveste prisniveau pr. døgn fra medicinpriser.dk pr. 3/3-23 ud fra anbefalet vedligeholdelsesdosis på pro.medicin.dk.
 *Alfabetisk rækkefølge. Ikke prioriteret rækkefølge.

Kilder: Pro.medicin.dk; Produktresuméer; Dansk Endokrinologisk Selskab, 2022. NBV: Type 2-diabetes; Medicinrådet, 2021. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antidiabetika til type 2-diabetes Sundhedsstyrelsen, 2020. Den Nationale Rekommandationsliste: Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes, medicinpriser.dk.

Imeneheden@regionsjaelland.dk ved spørgsmål vedr. oversigten.

REGION
SJÆLLAND
Lægemedelenheden

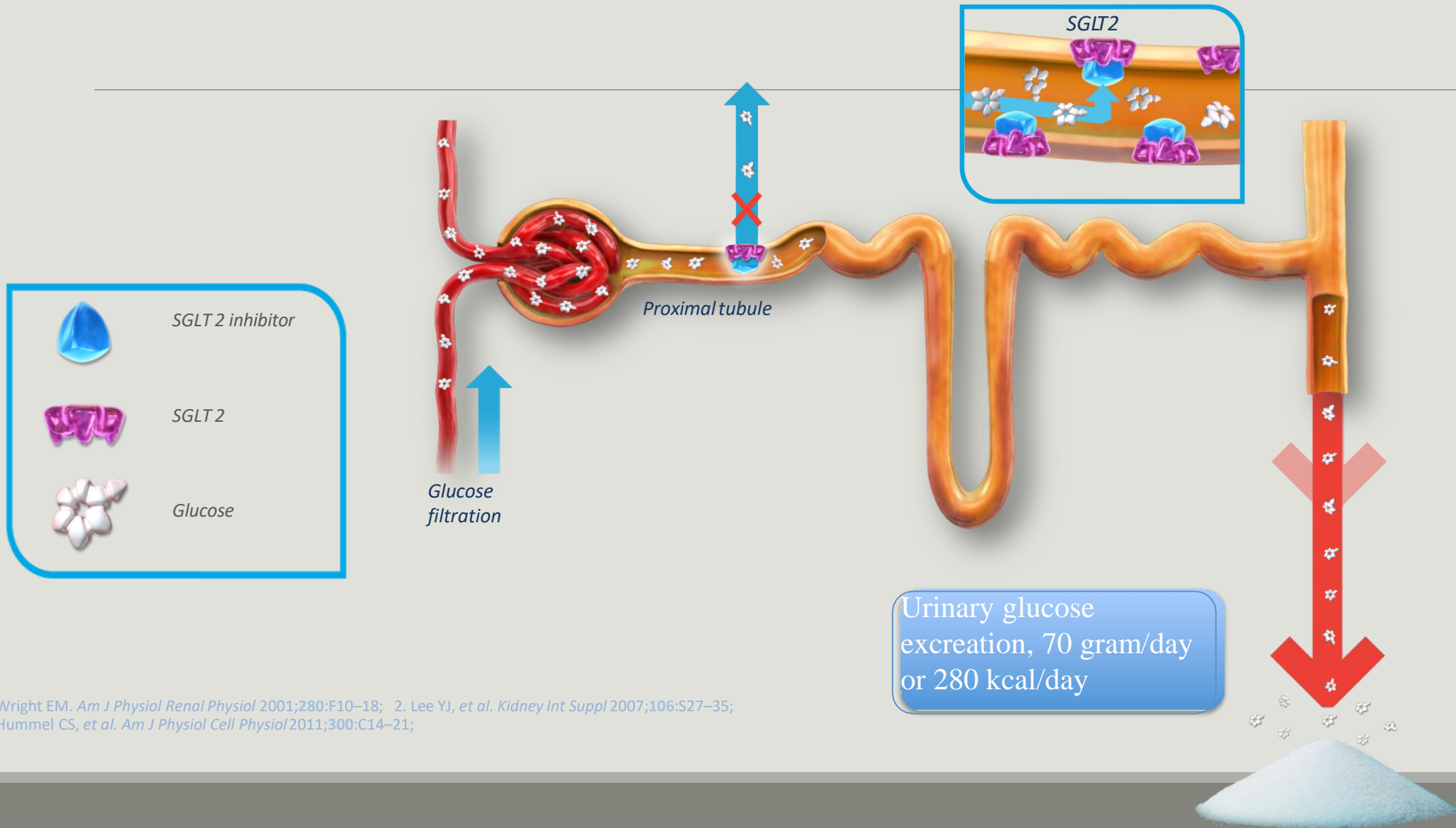
Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) hæmmere



SGLT, sodium-glucose co-transporter

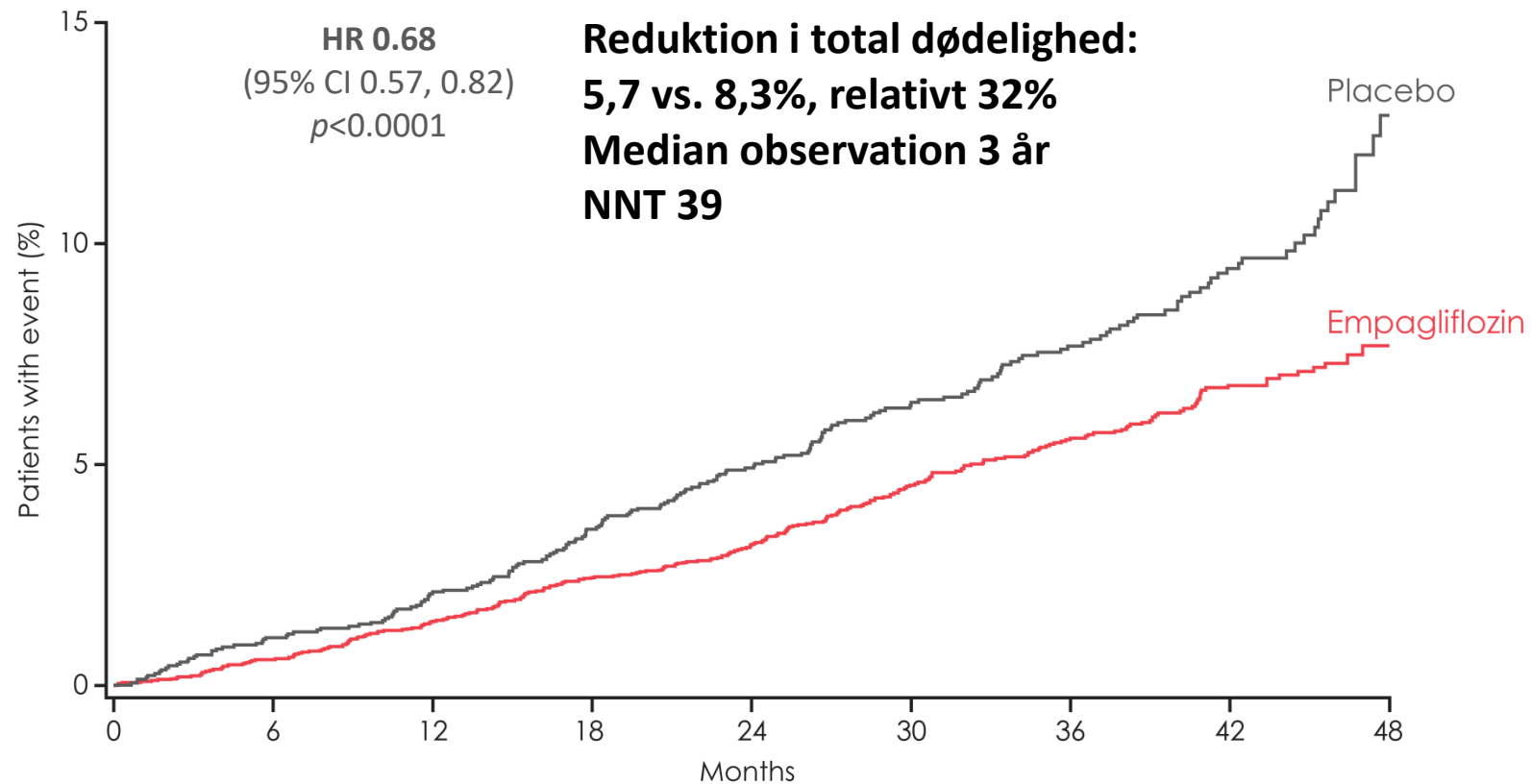
1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10–18;
2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27–35;
3. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300:C14–21.

SGLT-2 hæmmere



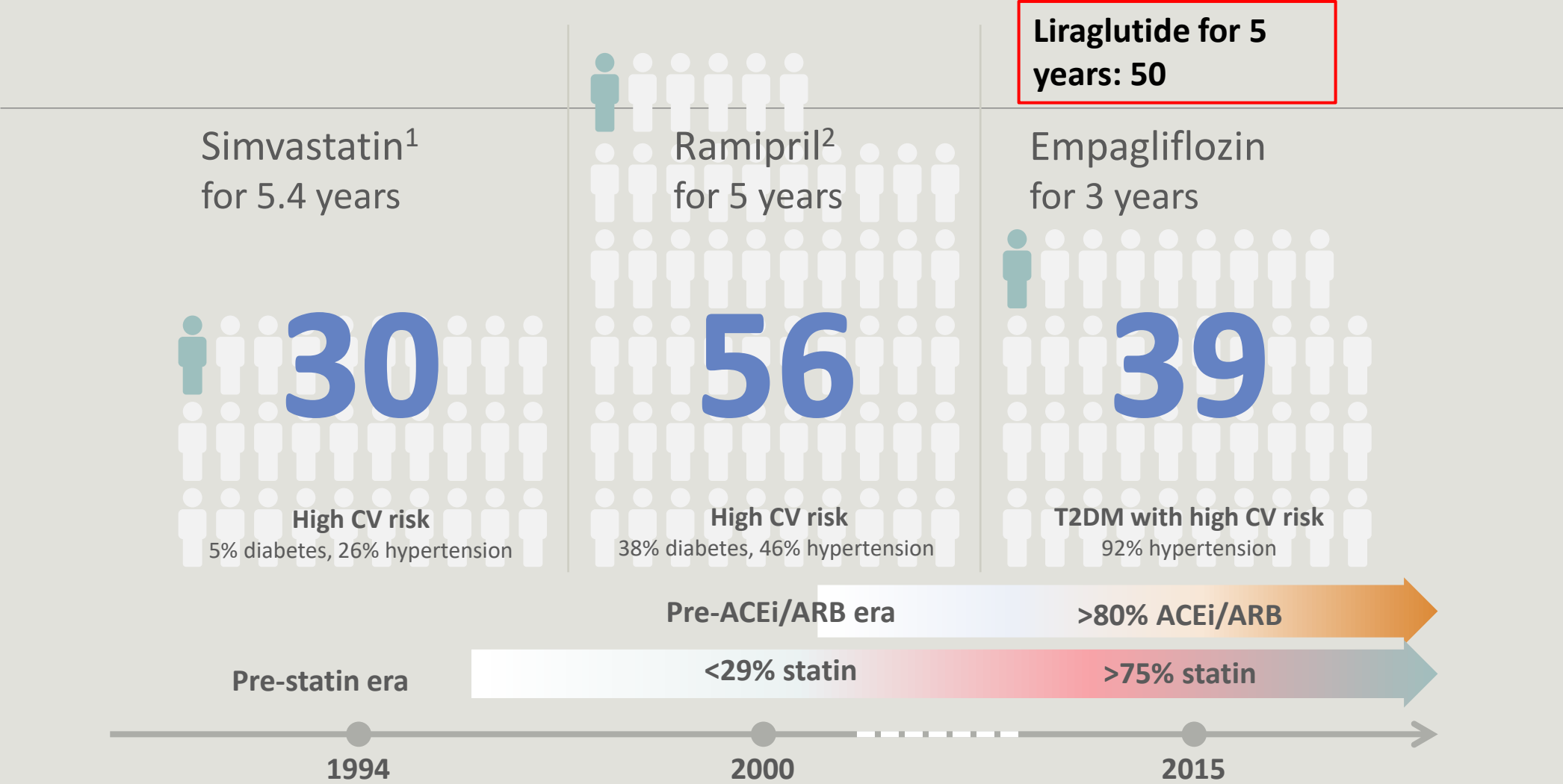
1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;**280**:F10–18; 2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;**106**:S27–35;
3. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;**300**:C14–21;

EMPA-REG: All-cause mortality



No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Number needed to treat (NNT) to prevent one death across landmark trials in patients with high CV risk



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

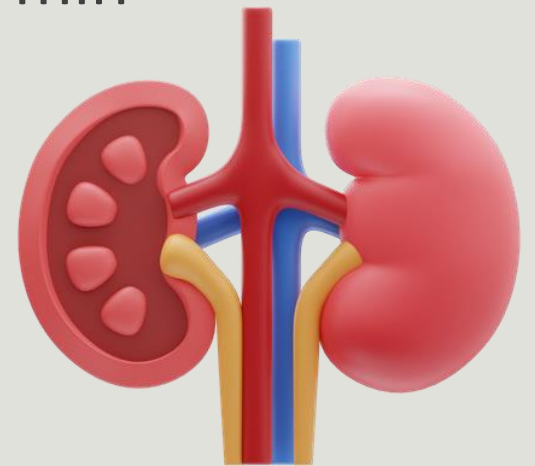
Den glukosesænkende effekt aftager med faldende nyrefunktion

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

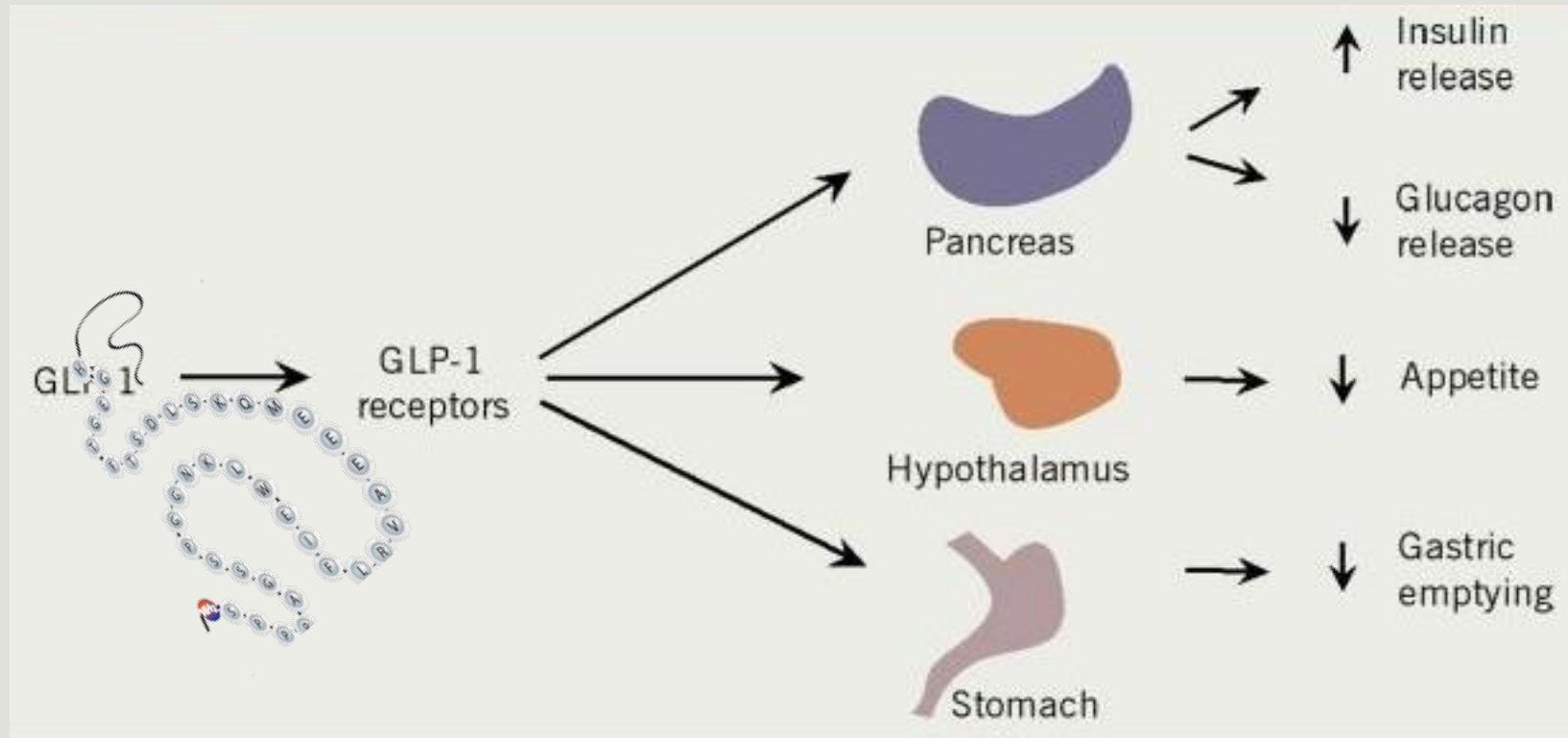
Har fortsat organbeskyttende effekt ved eGFR 20-45 ml/min

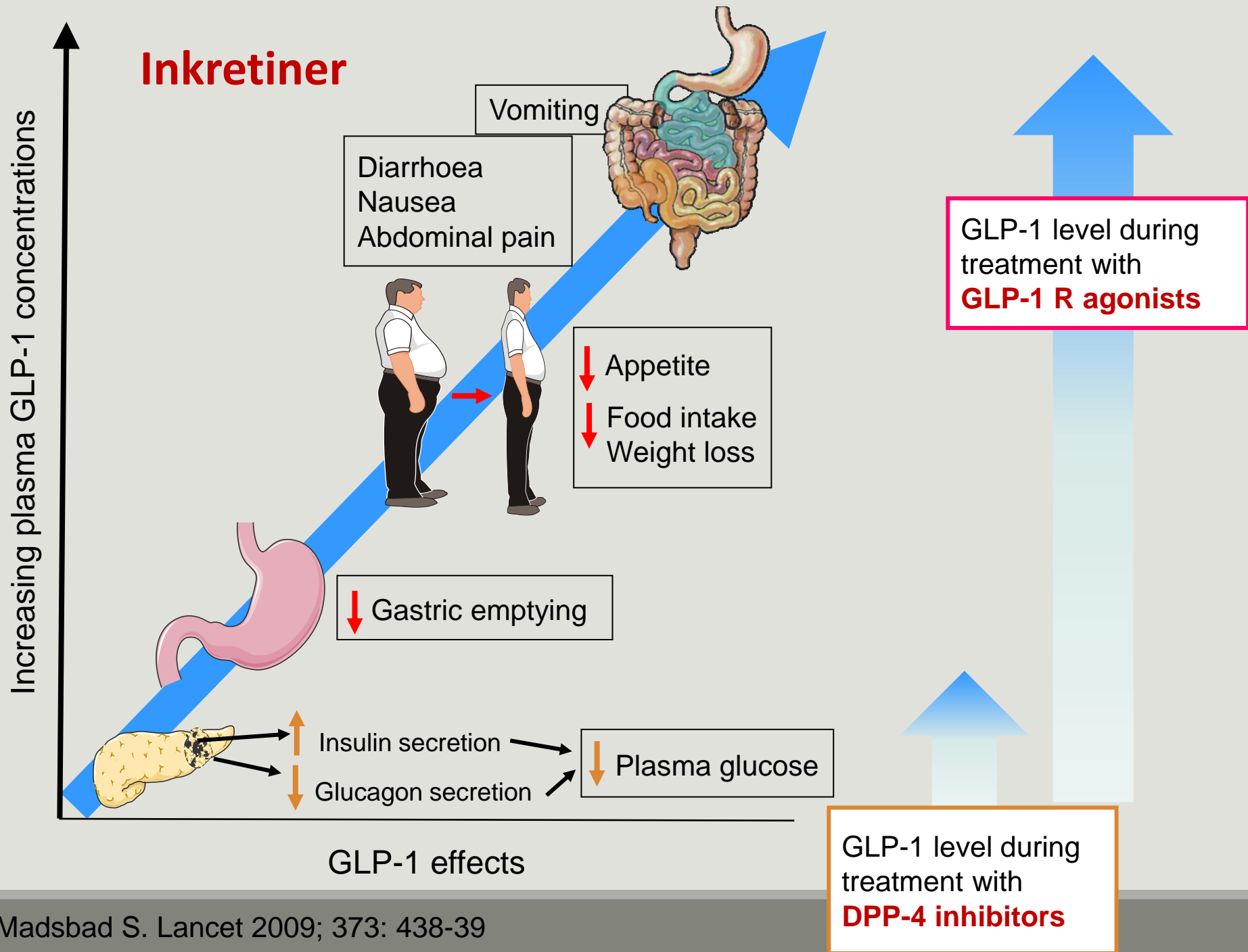
Kan fortsættes ved yderligere tab i nyrefunktion ned til dialyse/transplantation

Obs! Typisk lille fald i eGFR ved start på behandlingen



Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) analoger



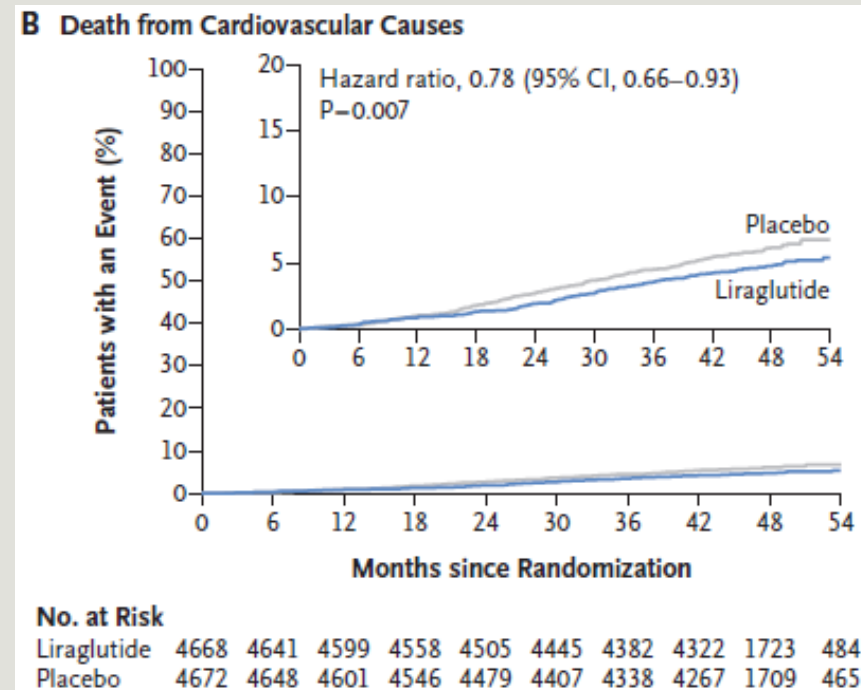
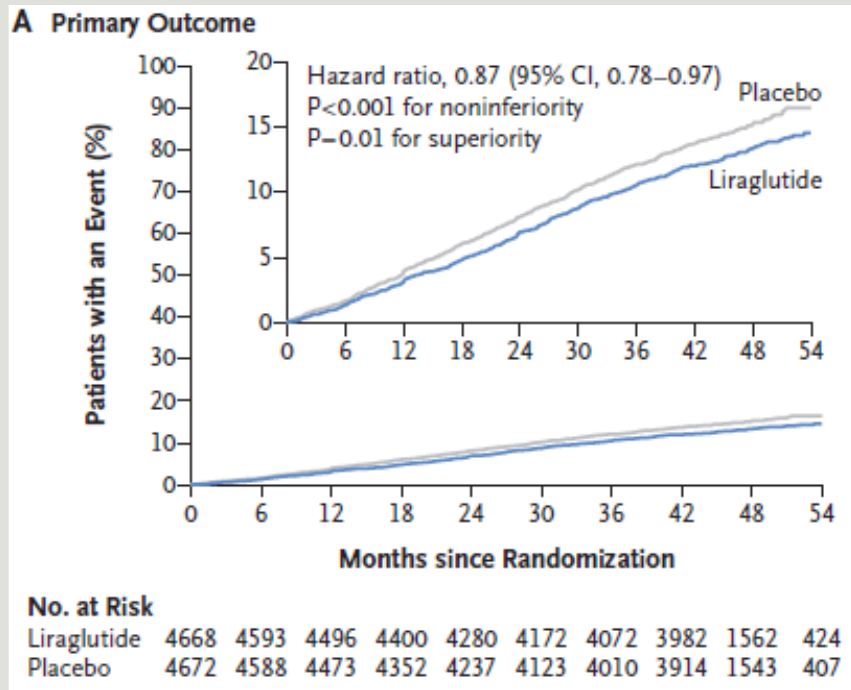


Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

This article was published on June 13, 2016, at NEJM.org.

Sammensat endepunkt: CV død, apoplexi, AMI
 13,0% vs 14.9%
 Observationstid 3,5 år
 NNT=53

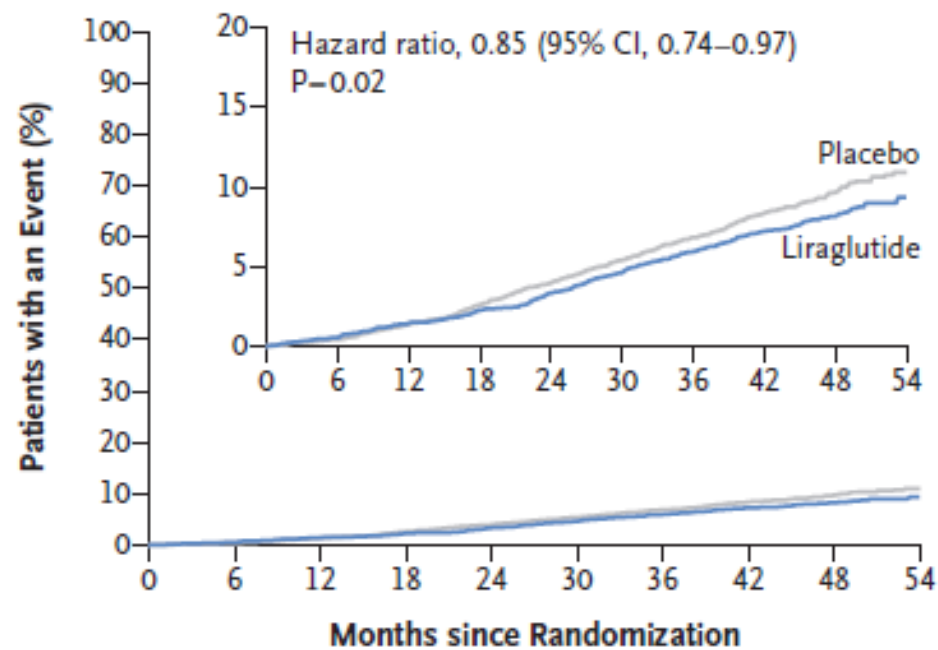
Død af kardiovaskulær årsag, 4.7% vs. 6.0%
 NNT=77



Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

This article was published on June 13, 2016, at NEJM.org.

E Death from Any Cause



No. at Risk

Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4268	1709	465

Total dødelighed

8,2% vs. 9.6%

Observationstid 3,5 år

NNT=71

GLP-1 analoger

IRF: Liraglutid (Victoza), Semaglutide (Ozempic) 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:

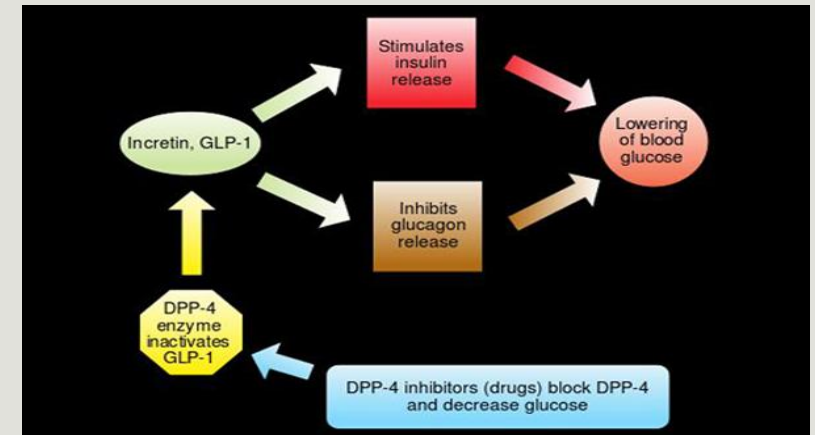
GI bivirkninger (oftest forbigående)

Injektion

Pris

Mistanke om øget risiko for pancreatitis?

Cancer??



Case 3; Randi 62 år gammel

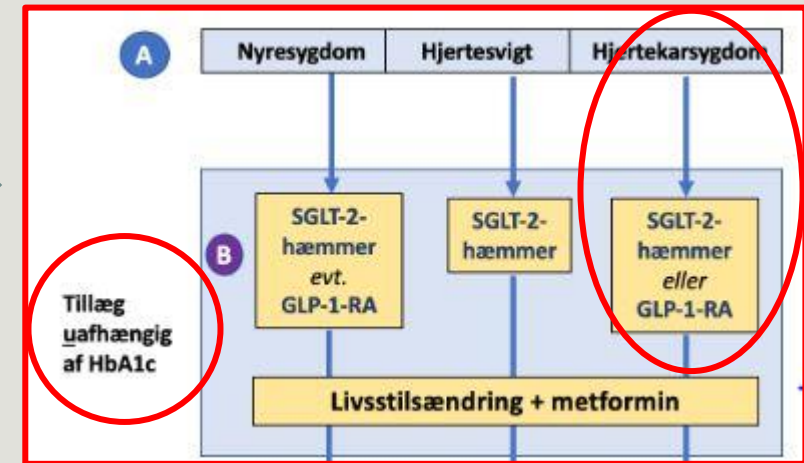
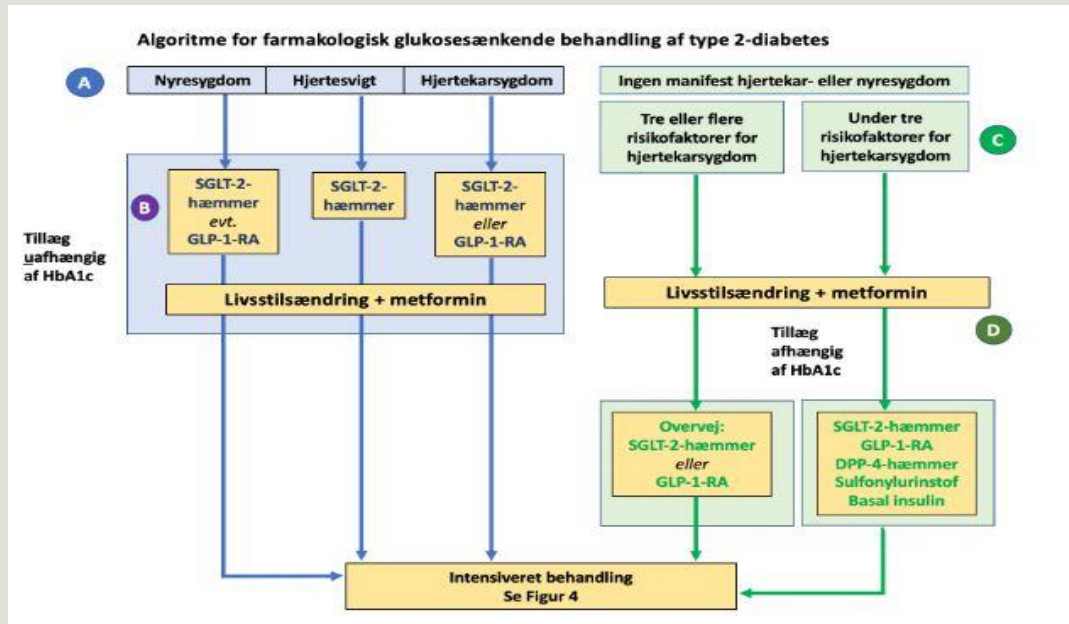
Randi er 62 år gammel. Hun havde for 3 år siden et hjerteinfarkt. Hun henvender sig nu i praksis pga træthed. Hun bliver udredt og får konstateret type 2-diabetes. Hun er familiært disponeret hertil.

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 par minutter med din sidemakker

Randi, 62 år



Randi

Randi har hjertekarsygdom

Bør tilbydes SGLT2-hæmmer (eller hvis den ikke tåles 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

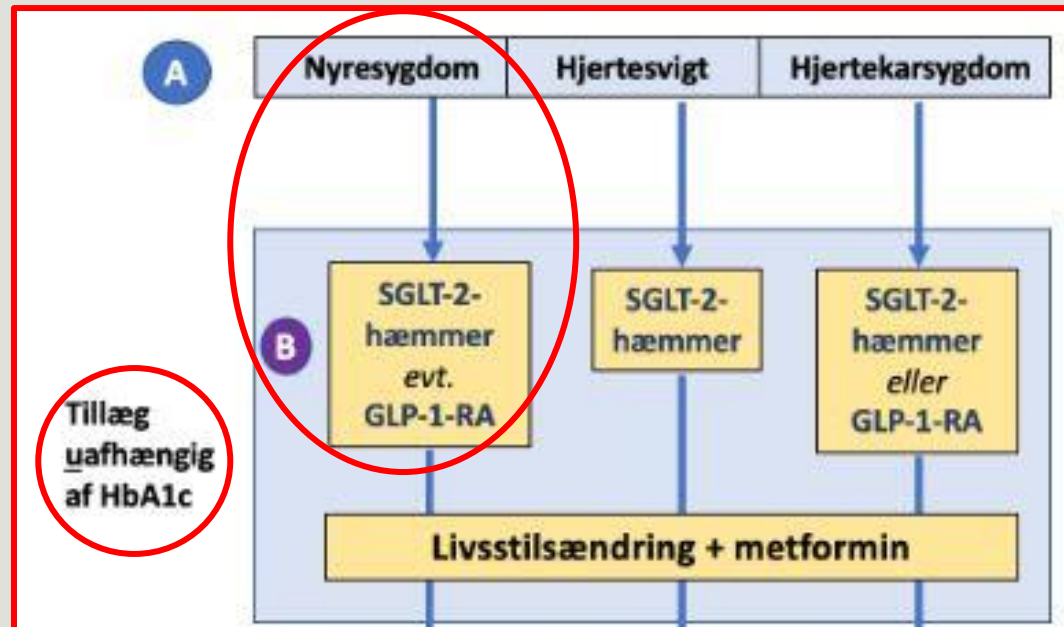
Du har aftalt med Solveig, at hendes mål for HbA1c er < 53

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	Nyrebeskytelse	Vægt	Hypoglykæmi	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

Diabetespatienter med nyresygdom

Ny definition af kronisk nyresygdom;

eGFR < 60 ml/min og/eller albuminuri > 30 mg/g i min. 3 måneder

Alle ptt uanset HbA1c tilbydes SGLT-2-hæmmer

- Reducerer progression af nyresygdommen og reducerer samtidig risikoen for hjertekarsygdom

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

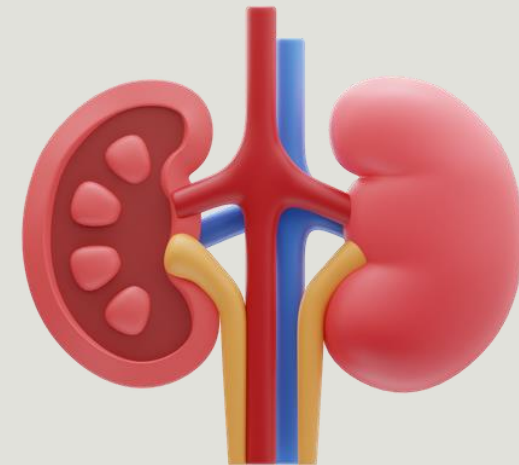
HUSK:

eGFR 30-60 ml/min

Metformin i halveret dosis.

eGFR < 30 ml/min

Metformin seponeres



Mineralocorticoidrecepter antagonistister

Nyt princip:

Finerenon – Kerendia®

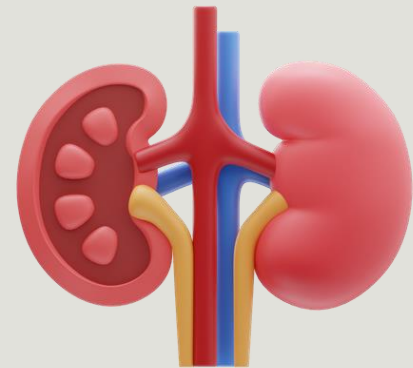
Indikation; til behandling af kronisk nyresygdom med albuminuri ved type 2-diabetes

- albuminuri > 30 mg/g
- eGFR 30-60 ml/min
- S-kalium < 4.8

På trods af RAS-blokade og behandling med SGLT2i

Effekten af SGLT2i og finerenon er formentlig additive

Skal konfereres med endokrinolog/nefrolog for at opnå klausuleret tilskud



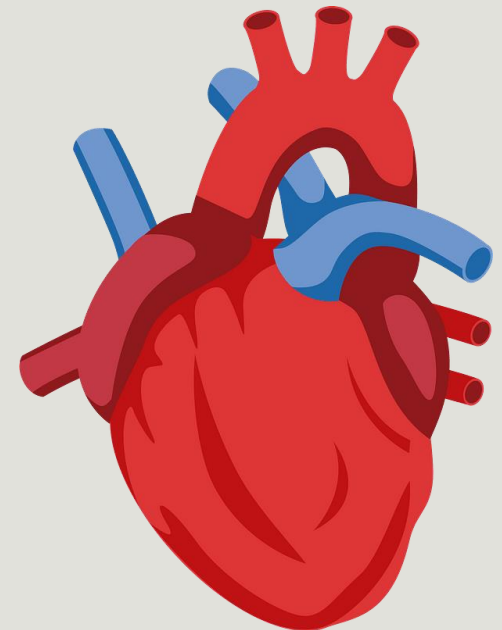
Strategi for behandling af type 2 diabetespatienten med hjertesygdom

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 af 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

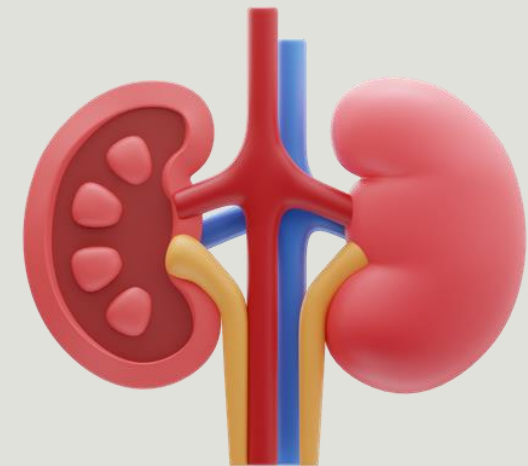
5-10% af diabetespatienter udvikler diabetisk nefropati over tid

Dårligt prognostisk tegn

RAS-blokade og intensiv behandling af hyperlipidæmi

Bør alle tilbydes SGLT-2-hæmmer behandling uafhængigt af hbA1c

Finerenon – ved vedvarende albuminuri på trods af ovenstående



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