

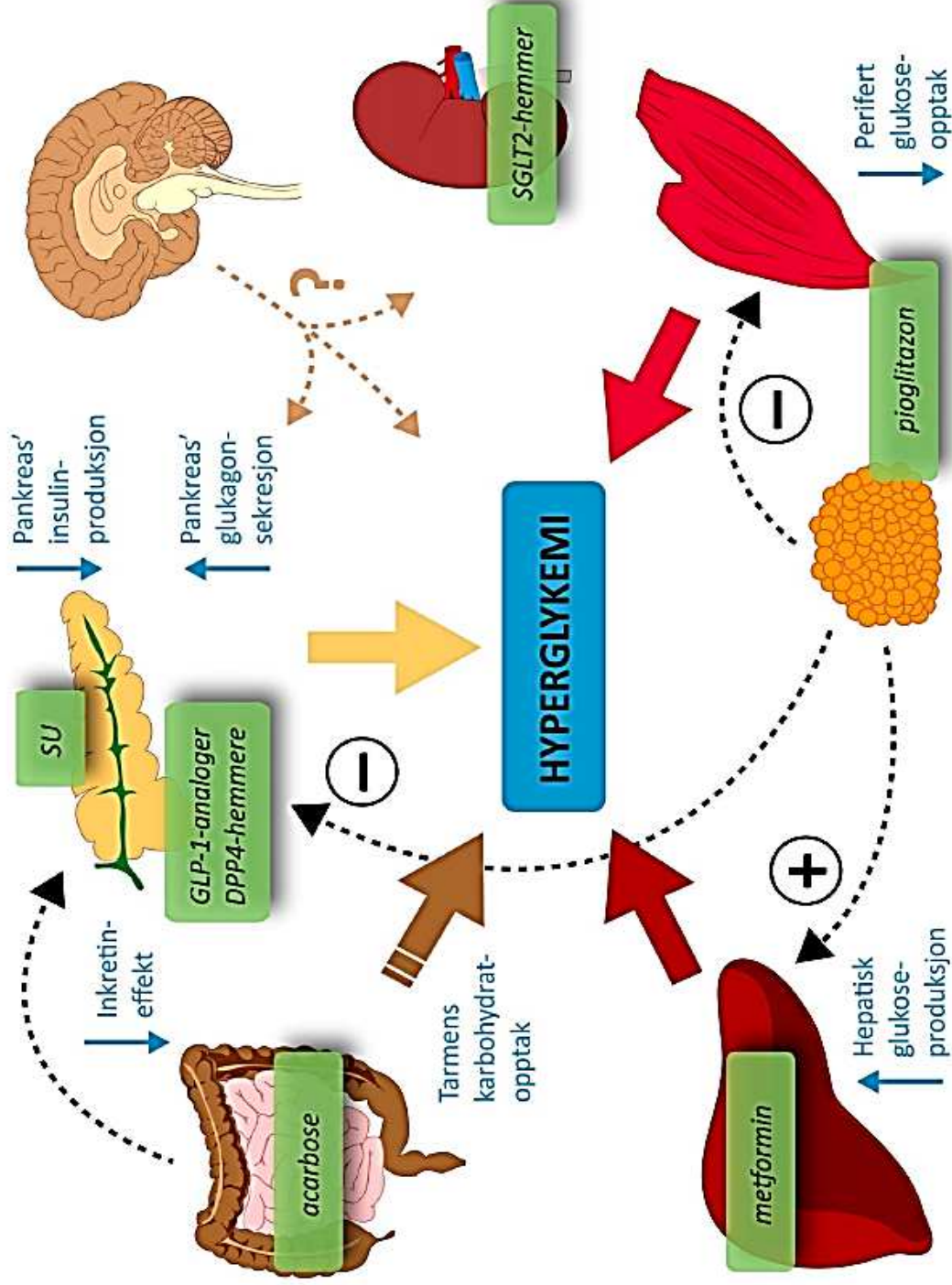
Nye blodsukkersenkende medikamenter – når skal de brukes ?

Sondre Meling, LIS
Diabetespoliklinikken SUS

Interessekonflikter: Mottatt honorar fra
Lilly, Sanofi Aventis, BI og Novartis

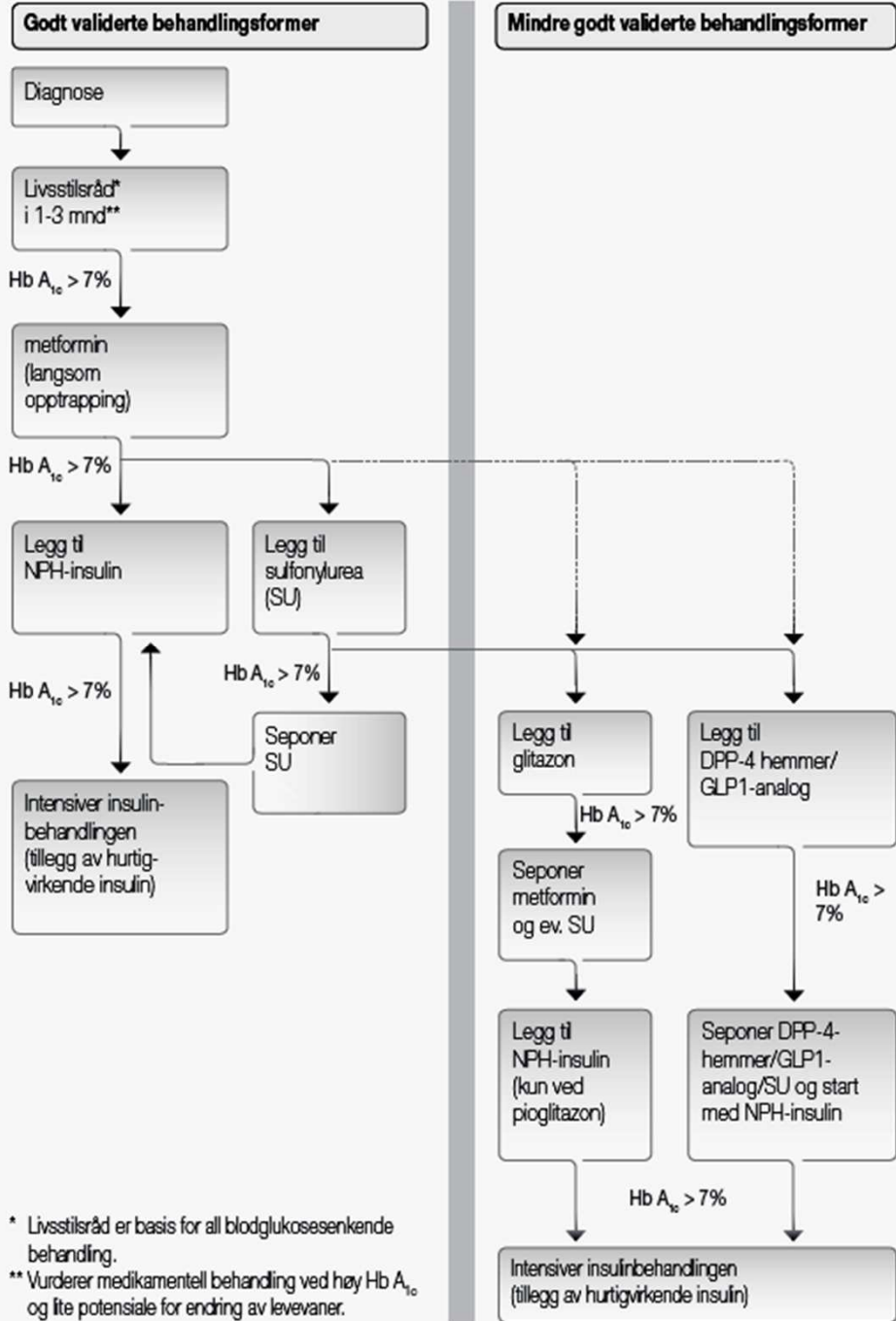
Klasse	Virkestoff
Biguanid	Metformin* Glucophage
Sulfonylurea	Glimepirid, Glibenklamid, Glipizid Amaryl
DPP-4 -hemmere	Linagliptin (Trajenta)
	Sitagliptin (Januvia)
	Vildagliptin (Galvus)
	Saxagliptin (Onglyza)
GLP-1 analoger	Dulaglutid (Trulicity)
	Exenatid (Byetta)
	Liraglutid (Victoza)
	Exenatid ukentlig (Bydureon)
	Lixisenatid (Lyxumia)
Glitazon	Pioglitazon (Actos)
SGLT-2-hemmer	Empagliflozin (Jardiance)
	Dapagliflozin (Forxiga)
Insulin	Insulin

Hvorfor er blodsukkeret høyt ved T2D?



DIABETES
Forebygging, diagnostikk og behandling

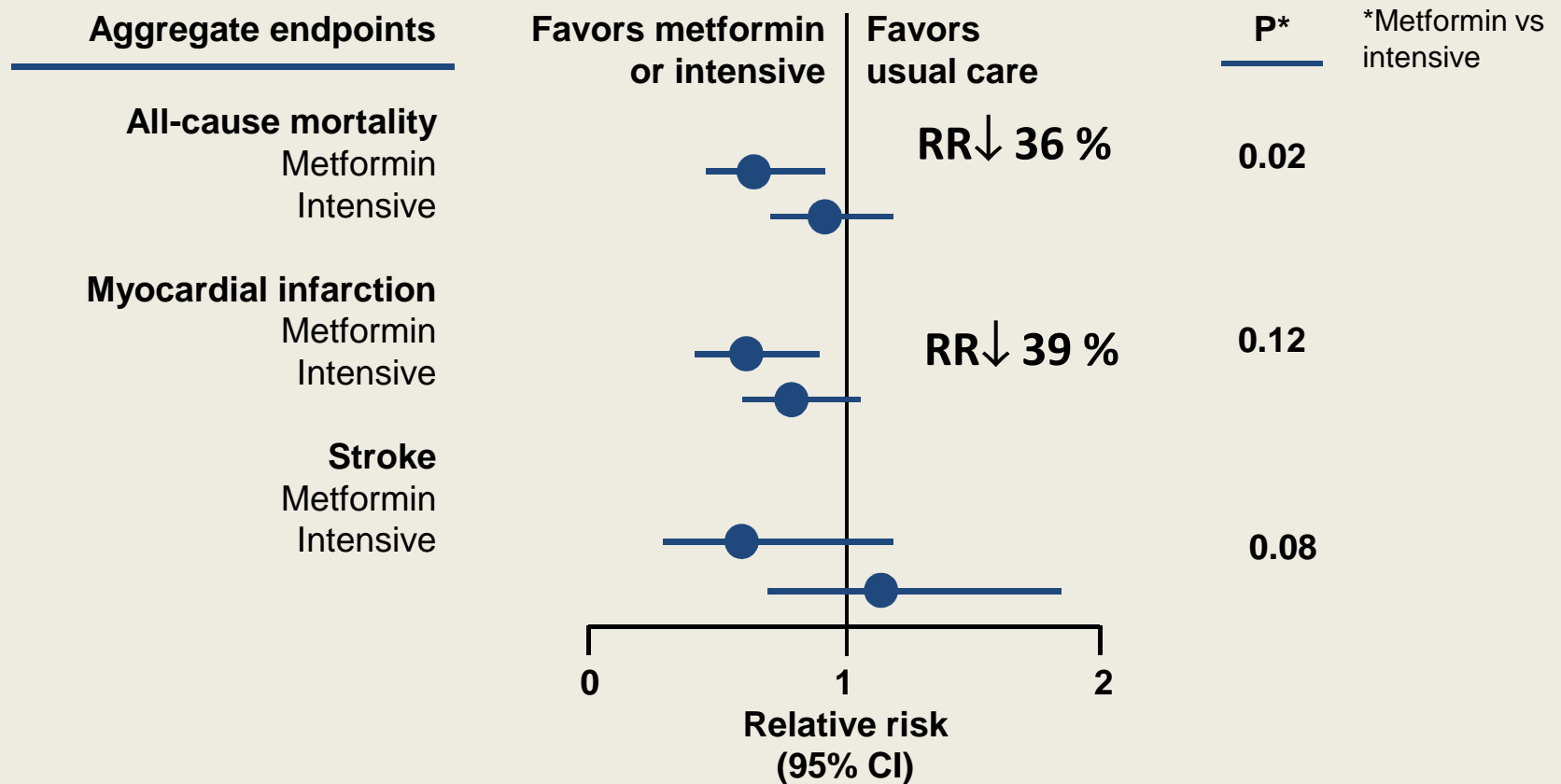
Behandlingsalgoritme for type 2 diabetes



Metformin

-reduserer død og MI hos overvektige type 2 diabetikere

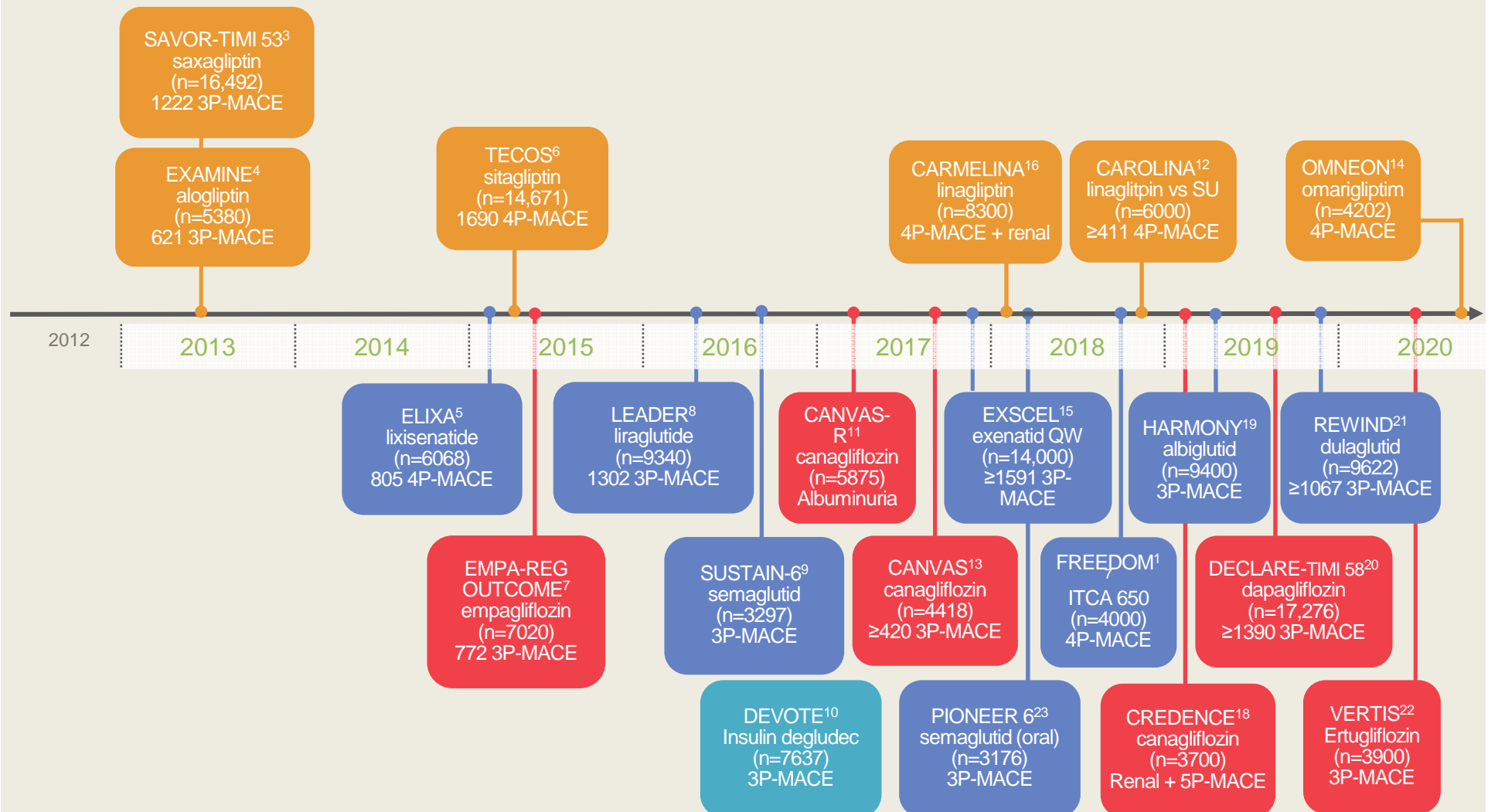
n = 1704 overweight, with diabetes; n = 342 metformin group vs 951 intensive group



Sulfonylurea

- Godt dokumentert effekt i flere studier som blodsukkersenkende.
- Vist å redusere mikrovaskulære komplikasjoner.
- Ikke vist effekt på harde endepunkter.

Kardiovaskulære sikkerhetsstudier innen type 2-diabetes



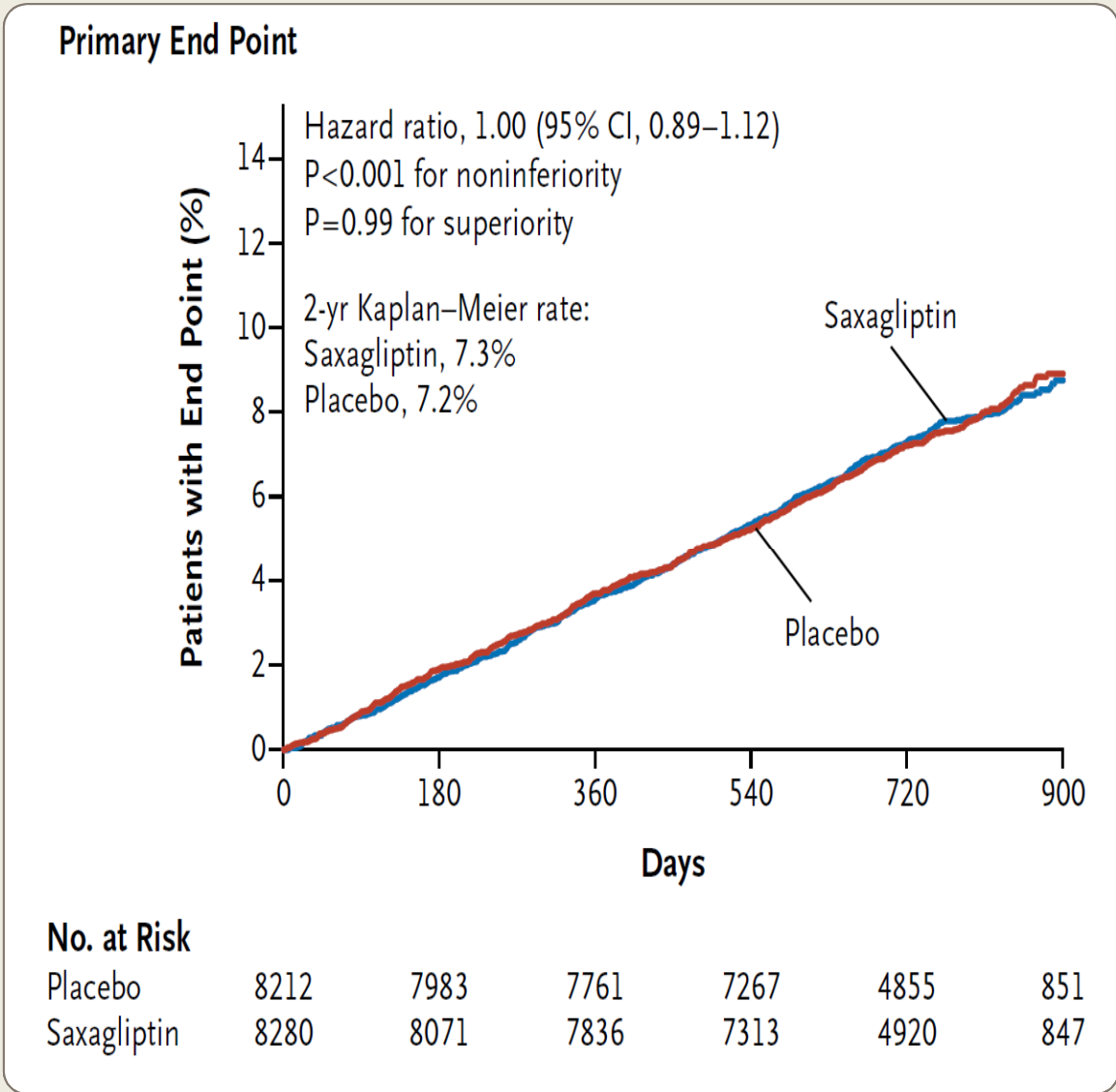
Nøkkel



SAVOR TIMI-53 – Onglyza (saxagliptin)

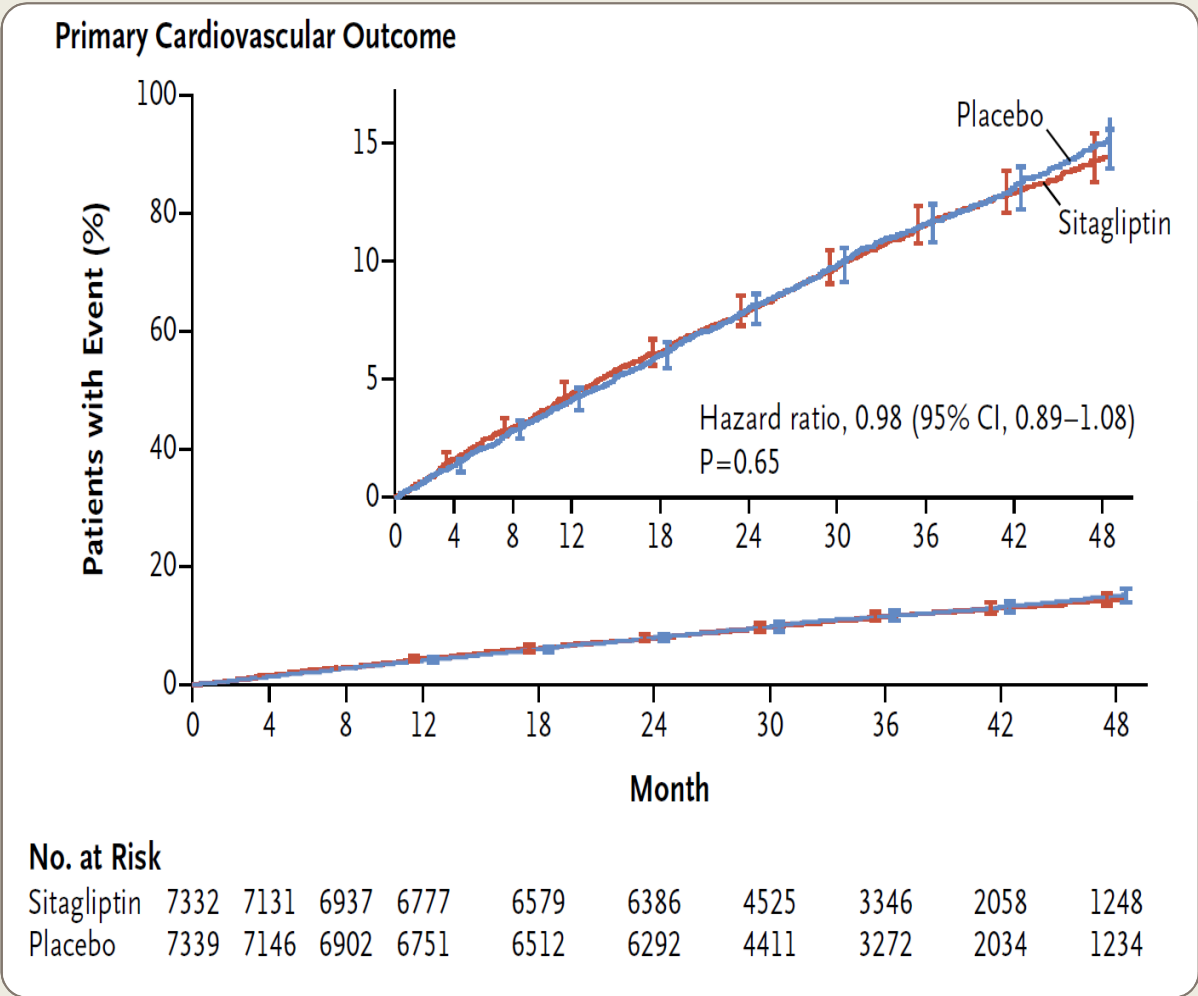
SAVOR TIMI-53	
Bakgrunn	Type 2-diabetes m/ - Kardiovaskulær sykdom - Høy kardiovaskulær risiko
Antall pasienter	16.492
HbA1c	8.0%
BMI	31.2
Varighet	2.1 år
Primært endepunkt	3P-MACE

Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369:1317



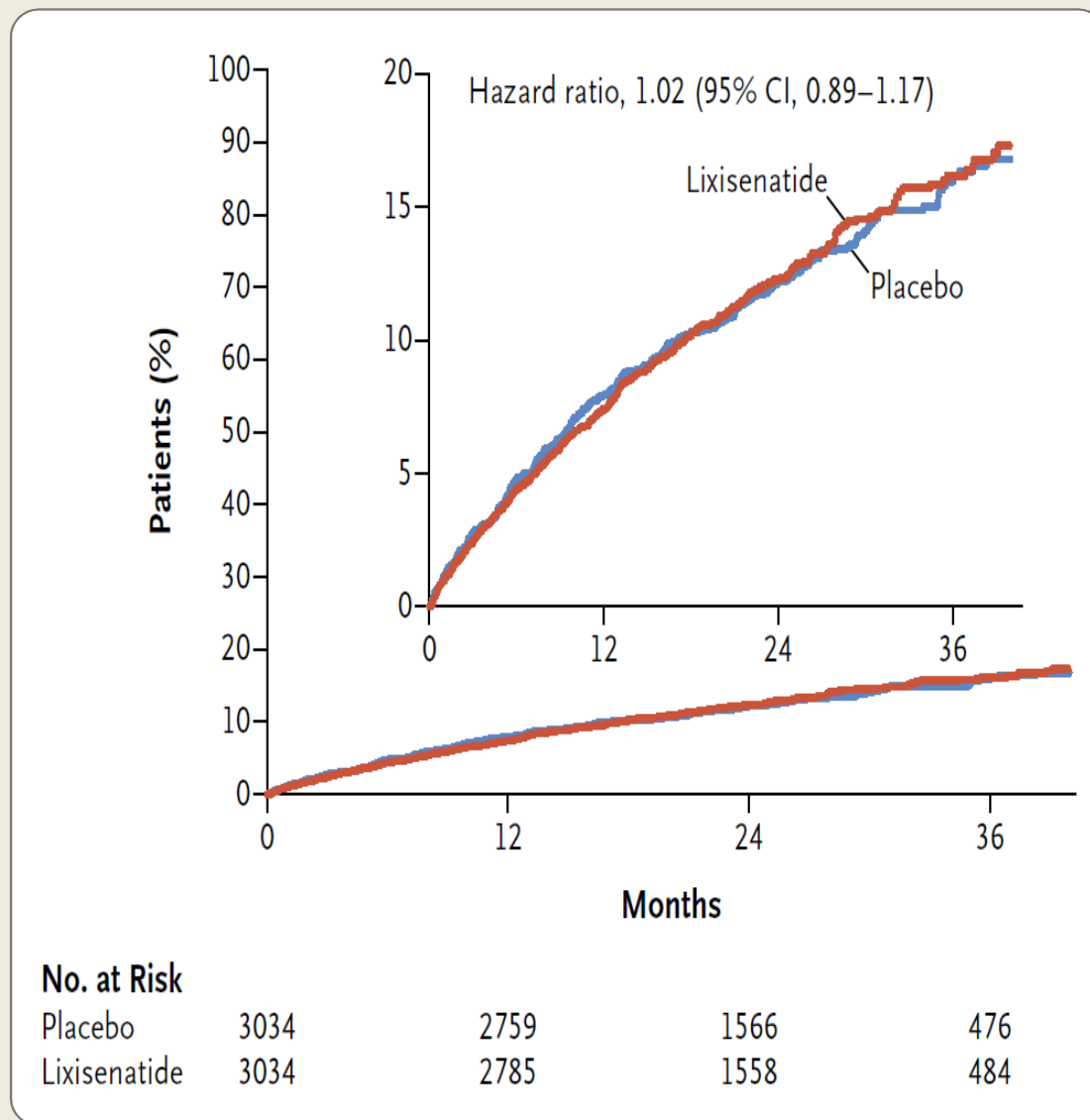
TECOS – Januvia (sitagliptin)

TECOS	
Bakgrunn	Type 2-diabetes m/ kardiovaskulær sykdom
Antall pasienter	14.671
HbA1c	7.2%
BMI	30.2
Varighet	3.0 år
Primært endepunkt	4P-MACE



ELIXA – Lyxumia (lixisenatid)

ELIXA	
Bakgrunn	Type 2-diabetes m/ Akutt koronarsykdom
Antall pasienter	6.068
HbA1c	7.7%
BMI	30.2
Varighet	2.1 år
Primært endepunkt	4-MACE

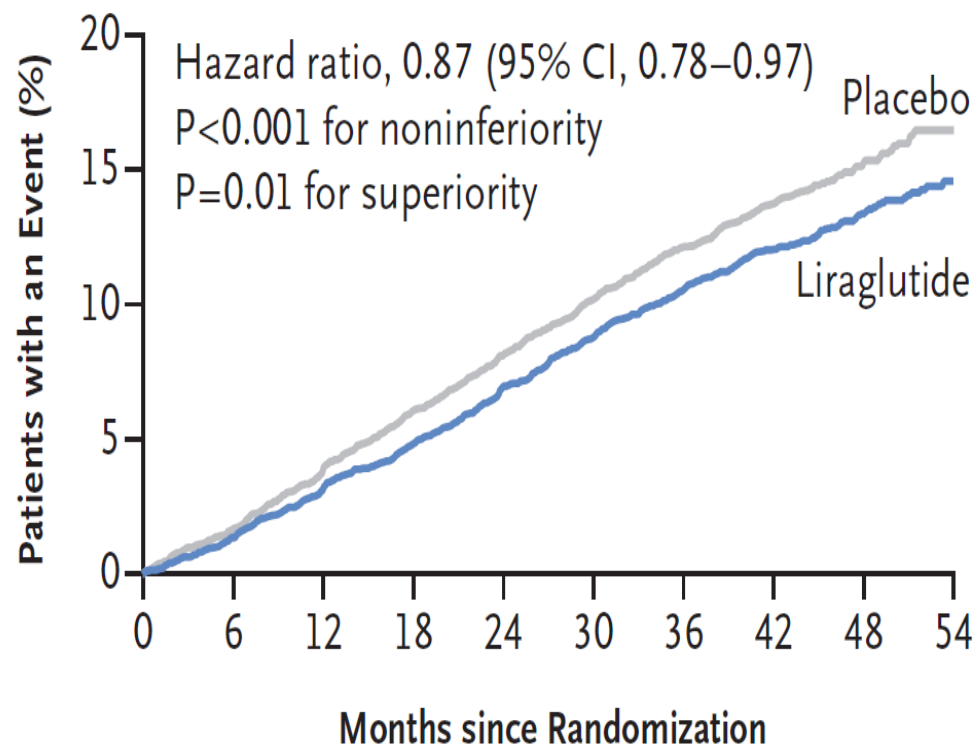


LEADER – Victoza (liraglutid)

LEADER	
Bakgrunn	Type 2-diabetes m/ 81% kardiovaskulær sykdom 19% høy kardiovaskulær risiko
Antall pasienter	9.340
HbA1c	8.7%
BMI	32.5
Varighet	3.8 år
Primært endepunkt	3P-MACE

Marso SP et al. N Engl J Med. 2016 375:311-22

Primary Outcome

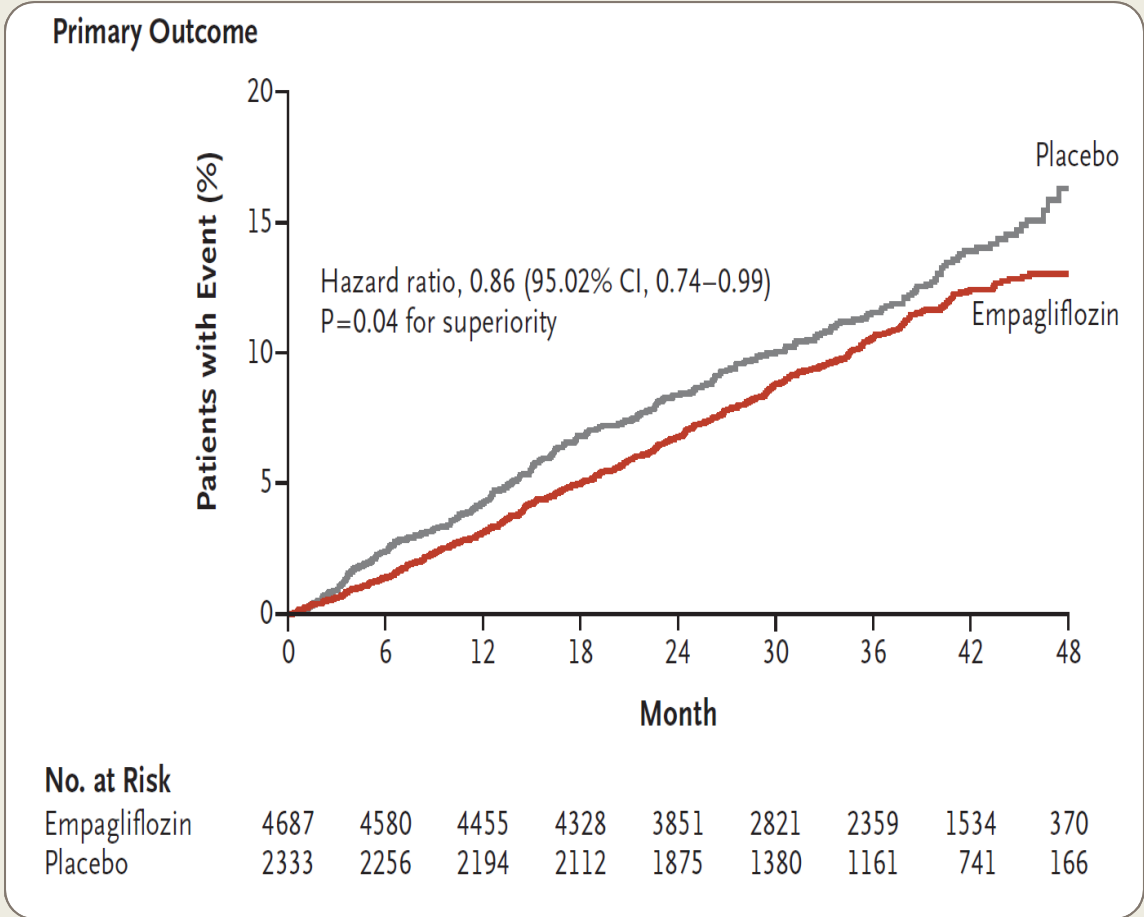


No. at Risk

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

EMPA-REG OUTCOME – Jardiance (empagliflozin)

EMPA-REG OUTCOME	
Bakgrunn	Type 2-diabetes m/ kardiovaskulær sykdom
Antall pasienter	7.020
HbA1c	8.1%
BMI	30.6
Varighet	3.1 år
Primært endepunkt	3P-MACE



Nye medikamenter til diabetesbehandling – 2016

GLP-1 agonister (injeksjon)

- Byetta/ Bydureon
- Victoza
- Lyxumia
- Trulicity
- Albiglutide
- MAR701



SGLT-2 hemmere (tabletter)

- Forxiga
- Jardiance
- Canagliflozin
- Tofogliflozin
- Luseogliflozin
- LX4211



DPP4-hemmere (tabletter)

- Januvia
- Galvus
- Onglyza
- Trajenta
- Alogliptin
- Gemigliptin



Insuliner

- Tresiba (Insulin degludec)
- Toujeo (insulin glargin 300 E/l)
- Abasaglar (insulin glargin)



Behandlingsmål

5.2.1 Behandlingsmål for HbA1c ved diabetes type 2

Ved diabetes type 2 anbefales intensivert blodsukkersenkende behandling tilpasset den enkelte pasient.

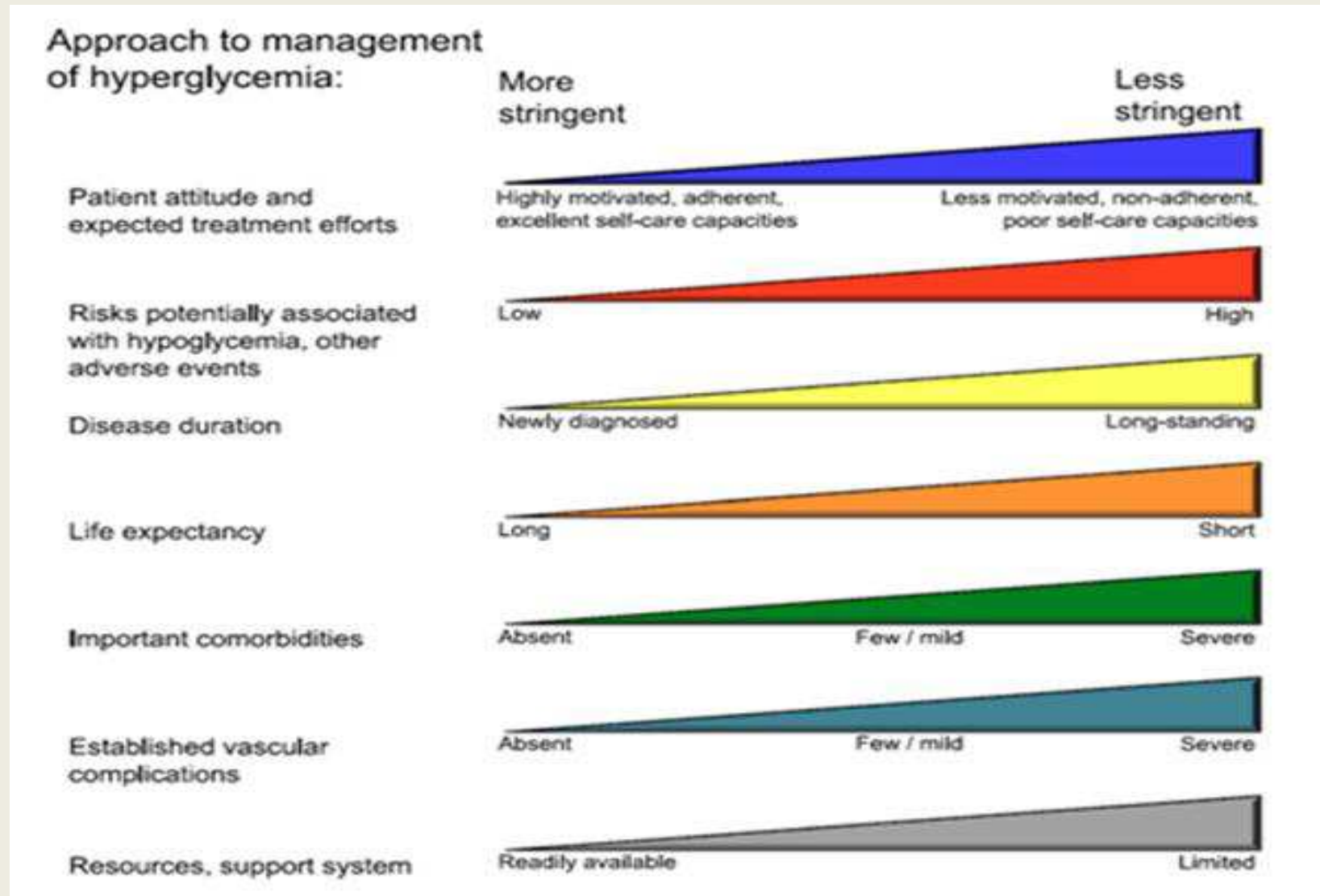
Behandlingsmål for de fleste pasienter er HbA1c omkring 7 % (53 mmol/mol).

HbA1c mellom 7.0 - 8.0 % (53 - 64 mmol/mol) kan være aktuelt for pasienter med:

- Lang sykdomsvarighet
- Betydelig komorbiditet (særsilt redusert nyrefunksjon, eGFR < 45 ml/min/1.73 m²)
- Risiko for hypoglykemi

For personer på sykehjem og andre med betydelig reduserte leveutsikter er målet å unngå symptomatisk hyperglykemi. Det oppnås hos de fleste når blodsukkeret sjelden overstiger 12-14 mmol/l.

Individualisert behandling



	Metformin	SU	NPH-insulin	Glitazon	DPP-4-hemmer	GLP-1-analog	SGLT-2-hemmer
HbA1c	1-2%	1-2 %	Høy	1-1.5%	0.5-0.8%	0.8-1.5%	0.5-0.8%
Vekt	↓	↑	↑	↑	↔	↓	↓
Hypoglykemi	Lav	Middels	Høy	Lav	Lav	Lav	Lav
Pris	Lav (~1-2 kr/dag)	Lav (~1-2 kr/dag)	Middels-Høy	Middels (~4 kr/dag)	Høy (~14 kr/dag)	Høy (~30-50 kr/dag)	Høy (~15 kr/dag)
Bivirkninger	Kvalme, brekninger, diaré, buksmerter Laktoacidose?	Hypoglykemi Vektøkning	Hypoglykemi Vektøkning	Ødem Hjertesvikt Frakturer	Sjelden Pankreatitt? Hjertesvikt?	Kvalme, oppkast. Pankreatitt?	Urinveis- og genitale infeksjoner. Volum-deplesjon Ketoacidose?
Mikrovaskulær sykdom	↔	↓	↓	Ukjent	Ukjent	Ukjent	Ukjent
Makrovaskulær sykdom	↓	↔	↔	↓	↔	↓	↓

Blodsukkersenkende behandling ved diabetes type 2

Opplæring, motivasjon, sunt kosthold, fysisk aktivitet og vektreduksjon ved overvekt gjennom hele forløpet

Monoterapi

Metformin

Erfaring

Lang

Bivirkninger

Gastrointestinale/Laktacidose

Risiko for hypoglykemi

Lav

Vektpåvirkning

Nøytral/liten reduksjon

Antatte fordeler med metformin:

- Lang erfaring
- Gir sjelden hypoglykemi
- Er i en randomisert klinisk studie vist å redusere kardiovaskulære hendelser (UKPDS 34, 1998). (Det må dog presiseres at overførbarhet av dette effektestimatet til dagnes diabetespulasjon er forbundet med begrensninger, da den øvrige beskyttelse mot kardiovaskulære hendelser (som statiner og RAS-hemming) var fraværende på tiden UKPDS var utført)
- Godkjent for bruk hos pasienter med moderat redusert nyrefunksjon (eGFR > 45 ml/min/ 1.73 m²) og også ved stabil, kronisk hjertesvikt

Antatte ulemper med metformin:

- Gastrointestinale bivirkninger
- Vitamin B12-mangel
- Risiko for laktacidose (sjeldent)
- Kontraindisert ved sterkt nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30-45 ml/min/ 1.73 m²), acidose, hypoksi og dehydrering

**Kombinasjonsbehandling
(andrevalgs-legemiddel)**

Metformin +

Legemiddelklasse*	Sulfonylurea	DPP-4-hemmer	SGLT2-hemmer	GLP-1-analog	Basalinsulin
Erfaring	Lang	Middels	Kort	Kort	Lang
Bivirkninger	Få	Få	Genital infeksjon, UVI, dehydrering, ketoacidose?	Kvalme, gastrointestinale	Hypoglykemi, vektøkning
Risiko for hypoglykemi	Moderat	Lav	Lav	Lav	Høy
Vektpåvirkning	Liten økning	Ingen	Moderat reduksjon	Moderat reduksjon	Moderat økning
Kommentar	Fortrinnsvis glimepirid. Fortrinnsvis til pasienter <65 år uten hjerte- og karsykdom	Fortrinnsvis sitagliptin	Fortrinnsvis empagliflozin	Fortrinnsvis liraglutid eller lixisenatid. Særlig egnet ved overvekt/fedme	Ved behov for betydelig reduksjon i blodsukker

Opplæring, motivasjon, sunt kosthold, fysisk aktivitet og vektreduksjon ved overvekt gjennom hele forløpet

Dersom ikke metformin er nok...

Hvis nyrefunksjonen er normal og det ikke foreligger spesielle kontraindikasjoner eller intoleranser anbefales det å beholde metformindosen uendret og starte med ett av følgende legemidler i tillegg:

- **glimepirid** ([A10BB12](#)) 1 mg økende inntil 4(-6) mg/d i én morgendose over 2-6 uker
- **sitagliptin** ([A10BH01](#)) 100 mg (dosereduksjon ved nedsatt nyrefunksjon)
- **empagliflozin** ([A10BX12](#)) 10 mg/d eller 25 mg/d
- **liraglutid** ([A10BX07](#)) 0,6 mg/d økende til 1,2 mg/d etter minst en uke (evt. videre økning til 1,8 mg) eller **lixisenatid** ([A10BX10](#)) 10 mikrogram/d økende til 20 mikrogram/d etter to uker

Hvis det er behov for å senke HbA1c mer enn 2 %-poeng, anbefales det å velge insulin, da de andre alternativene har mindre blodsukkersenkende virkning.

- **basalinsulin** ([A10AC](#))

Sulfonylurea (A10BB)

Antatte fordeler:

- Lang erfaring
- Kan redusere risiko for diabetiske senkomplikasjoner (UKPDS)

Antatte ulemper:

- Kan indusere hypoglykemi
- Er assosiert med moderat vektøkning

DPP-4-hemmere ([A10BH](#))

Antatte fordeler:

- Det er kort erfaring med legemidlene i gruppen i klinisk praksis. Det er imidlertid gjennomført og publisert tre placebokontrollerte sikkerhetsstudier med tilstrekkelig varighet og deltakerantall til at sikkerheten kan bedømmes
- Gir sjelden hypoglykemi
- Gir ikke vektøkning
- Generelt godt tolerert

Antatte ulemper:

- Kan gi urticaria, angioødem (OBS! kombinasjon med A2-blokker og/eller ACE-hemmer)
- Kan muligens (men sjelden!) forårsake akutt pankreatitt
- Saksagliptin ([A10BH03](#)) assosiert med økt antall innleggelse for hjertesvikt (Scirica BM, 2013)

SGLT-2-hemmere ([A10BX12](#) og [A10BX09](#))

Antatte fordeler:

- Det er kort erfaring med legemidlene i gruppen i klinisk praksis. Det er imidlertid gjennomført og publisert en placebokontrollerte sikkerhetsstudie med empagliflozin av tilstrekkelig varighet og deltakerantall til at sikkerheten kan bedømmes.
- Kan gi tilleggsfordeler til blodsukkerreduksjon med redusert risiko for tidlig død og hjertekarsykdom samt gunstige langtidseffekter på nyrefunksjonen hos pasienter med hjerte-/karsykdom (EMPAREG-studien).
- Gir sjelden hypoglykemi
- Kan redusere vekten (~2 kg over 3-6 mnd)
- Kan redusere blodtrykk (~2-4/~1-2 mmHg over 3-6 mnd)
- Har effekt også når insulinsekresjonen er betydelig redusert sent i sykdomsforløpet

Antatte ulemper

- Mangler langtidsstudier som dokumenterer sikkerhet og effekt av dapagliflozin .
- Kan forårsake genitale infeksjoner (2-5 ganger økt forekomst hos hhv. kvinner og menn, sammenlignet med placebo)
- Er assosiert med økt risiko for urinveisinfeksjoner (varierende resultater i ulike studier)
- Har redusert/manglende effekt på HbA1c ved nedsatt nyrefunksjon
- Er muligens assosiert med økt risiko for ketoacidose. Ved risiko for volumdepleksjon, hypotensjon og/eller elektrolyttubalanse: Grunnet virkningsmekanismen, øker dapagliflozin ([A10BX09](#)) diuresen assosiert med en liten reduksjon av blodtrykket, som kan være mer tydelig ved svært høy blodglukose
- Gir en liten økning i LDL-kolesterol og HDL-kolesterol
- Gir en (forbigående) reduksjon i eGFR

GLP-1 reseptor-agonister ([A10BX07](#), [A10BX10](#), [A10BX04](#) og [A10BX14](#))

Antatte fordeler:

- Det er kort erfaring med legemidlene i gruppen i klinisk praksis. Det er imidlertid gjennomført og publisert to placebokontrollerte sikkerhetsstudier med tilstrekkelig varighet og deltakerantall til at sikkerheten kan bedømmes.
- Kan gi tilleggsfordeler til blodsukkerreduksjon med redusert risiko for tidlig død og hjertekarsykdom hos pasienter med hjerte-/karsykdom (LEADER-studien).
- Gir sjelden hypoglykemi
- Kan medvirke til vektreduksjon (gjennomsnittlig 2-4 kg over 3-6 mnd)
- Kan forhindre stor stigning i blodglukose etter måltid
- Kan gi liten reduksjon i blodtrykk

Antatte ulemper:

- Gastrointestinale bivirkninger (20-40 % initialt)
- Kan muligens (men sjelden!) forårsake akutt pankreatitt
- Kan forårsake C-celle hyperplasi og svulster i forsøksdyr
- Gir en liten økning i hjertefrekvensen
- Må injiseres, krever opplæring

Thiazolidinedioner (A10BG)

Antatte fordeler:

- Lang erfaring, vist gunstig effekt på hjerte-/karsykdom i en langtidsstudie (PROactive, Lancet 2005)
- Gir sjelden hypoglykemi
- Kan gi økt HDL-kolesterol
- Kan redusere triglyserider

Antatte ulemper:

- Kan føre til vektøkning
- Kan føre til væskeretensjon, ødem og hjertesvikt
- Assosiert med økning av risiko for frakturer, særlig postmenopausale kvinner (Colhoun HM et al.; Diabetologia 2012;55:2929–2937)

Mindre brukte medikamenter...

Alfa-glukosidase hemmere ([A10BF](#))

Antatte fordeler:

- Gir sjelden hypoglykemi
- Kan forhindre stor stigning i blodglukose etter måltid

Antatte ulemper:

- Ofte gastrointestinale bivirkninger
- Må tas ofte (opptrapping til dosering 2-3 ganger daglig)
- Begrenset blodsukkersenkende effekt






























Repaglinid ([A10BX02](#))

Antatte fordeler:

- Kan forhindre stor stigning i blodglukose etter måltid
- Fleksibel dosering


Antatte ulemper:


- Kan forårsake hypoglykemi
- Kan forårsake vektøkning
- Må doseres ofte (til hvert måltid)

Antidiabetika og nedsatt nyrefunksjon		eGFR (ml/min/1.73m ²)				
Klasse	Virkestoff	>90	90-60	60-30	<30	ESRD
Biguanid	Metformin*			* 		
Sulfonylurea	Glimepirid, Glibenklamid, Glipizid Amaryl					
DPP-4 -hemmere	Linagliptin (Trajenta)	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
	Sitagliptin (Januvia)	100mg	100mg	50mg	25mg	25mg
	Vildagliptin (Galvus)	50mg x2	50mg x2	50mg	50mg	50mg
	Saxagliptin (Onglyza)	5mg	5mg	2.5mg	2.5mg	
GLP-1 analoger	Dulaglutid (Trulicity)	1.5 mg i uken	1.5 mg i uken	1.5 mg i uken		
	Exenatid (Byetta)	10µg x2	10µg x2	Forsiktighet		
	Liraglutid (Victoza)	1.2-1.8mg	1.2-1.8mg	1.2-1.8mg		
	Exenatid ukentlig (Bydureon)	2 mg i uken	2 mg i uken			
	Lixisenatid (Lyxumia)	20µg daglig	20µg daglig	Forsiktighet		
Glitazon	Pioglitazon (Actos)					
SGLT-2-hemmer	Empagliflozin (Jardiance)			** 		
	Dapagliflozin (Forxiga)					
Insulin	Insulin					



 Kan benyttes uten dosejustering

 Kan benyttes, men med dosejustering / monitorering av nyrefunksjon

 Kan benyttes, men med ytterligere dosejustering / monitorering av nyrefunksjon

 Anbefales ikke

* Metformin kan benyttes ned til eGFR 30 ml/min/1.73m² jfr nye retningslinjer: Bruk av metformin ved nedsatt nyrefunksjon og hjertesvikt, 16.jan 2015

** Empagliflozin skal ikke initieres ved eGFR <60 ml/min/1,73 m², men kan opprettholdes til eGFR 45 ml/minutt/1,73 m² (dosejustering bør vurderes)

Kilder: SPC tekster, Statens Legemiddelverk
eGFR: estimert glomerulær filtrasjonsrate
ESRD: End stage renal disease
DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4
GLP-1: Glukagonlignende peptid-1
SGLT-2: Sodium –glucose co-transporter-2

Som alltid ved nye medisiner...

- Ved oppstart av antidiabetika: ta alltid en runde i Felleskatalogen....
- Kontraindikasjoner, forsiktighetsregler og medikamentinteraksjoner
 - eks. leverinsuffisiens, fare for vevshypoksi (metformin)
 - tidligere sykdom i pankreas (DPP-4, GLP-1)
 - ACE-hemmere (økt hypoglykemisk effekt, økt risiko for laktacidose sammen med metformin)
 - eks osteoporose (Pioglitazon)

Hva med refusjoner

- Metformin – nå indisert uten nødvendigvis livsstilsendringer først...
- SU – fortsatt der livsstilsendringer ikke er nok...
- «Resten»: Skal ha prøve Metformin og/eller SU eller gode grunner for ikke å bruke...
- Som oftest: I kombinasjon med Metformin og/eller SU og/eller basalinsulin.
 - Januvia og Galvus i reduserte doser: Monoterapi dersom nedsatt nyrefunksjon
 - betyr bla. at flere av våre anbefalte kombinasjoner ikke går sammen ift refusjon...
 - Unntak: Trulicity og Actos foreløpig ikke med basalinsulin...
- OBS: STADIG NYE ENDRINGER....

Oppsummering

- Nye retningslinjer for behandling høsten 2016:
- Fortsatt livsstilsendring i bunn...
- Metformin førstevalg medikamentelt
- 2.valg (og 3.valg) i første omgang basert på dokumentert sikkerhet, medikamentets egenskaper og ko-morbiditet.
- **Individualiser behandlingsmål og behandling!**