



# KLOKA LISTAN

Expertrådet för endokrinologiska och  
metabola sjukdomar



# Ändringar i Kloka Listan – endokrinologi och osteoporos

- Empagliflozin (Jardiance 10 mg) – in som alternativt andrahandsval till patienter med diabetes typ 2 och manifest hjärt-kärlsjukdom/kardiovaskulär sjukdom
- Kombinationsförpackning veckotablett alendronat + tablett kalcium/kolekalciferol 500mg/800 IE (Tridepos) – in som alternativt förstahandsval vid peroral behandling av osteoporos



# Diabetes



# Kloka Listan – Diabetes mellitus

## Hälsosamma levnadsvanor

- Rekommendera rökstopp och erbjud stödjande insatser. Läs om **Nikotinberoende** på sid 113
- Väl sammansatt kost. Råd om hälsosamma matvanor ska följa de Nordiska näringsrekommendationerna (NNR 2012). Överväg hänvisning till distriktssköterska eller dietist för individanpassning.
- Viktnedgång vid övervikt. **Regionalt vårdprogram övervikt och fetma;** [www.vardgivarguiden.se](http://www.vardgivarguiden.se)
- Regelbunden fysisk aktivitet. Överväg FaR. **Rekommenderad fysisk aktivitet vid diabetes;** [www.fyss.se](http://www.fyss.se)
- Vid riskbruk av alkohol, erbjud rådgivande samtal



# Diabetes mellitus

## Rekommendationer

- Hälsosamma levnadsvanor
  - Rökning
  - Kost
  - Vikt
  - Fysisk aktivitet
  - Alkohol
- Mål för HbA1C – anpassas individuellt
  - Diabetesduration
  - Ålder
  - Samsjuklighet
  - Mål med behandlingen
- Multifaktoriell behandling; anpassas individuellt, vaskulär riskskattning med NDR:s riskmotor
  - Blodtryck < 140/85 (ACE-hämmare, ARB vid albuminuri/mikroalbuminuri)
  - Lipidrubbingar, statinbehandling oftast indicerad (hög och mycket hög risk)



# Diabetes typ 2

## I första hand

metformin

Metformin ...

## I andra hand

### INSULINER

Se separat bild

### INSULINFRISÄTTARE

glimepirid

Glimepirid ..., Amaryl

repaglinid

Repaglinid ..., Novonorm

### GLP-1-AGONIST\*

liraglutid

Victoza

Nytt



### SGLT2-HÄMMARE\*

empagliflozin

Jardiance 10 mg

\* Med förbehåll

## Glukossänkande läkemedelsbehandling

### Hälso- och sjukvården bör

- erbjuda personer med typ 2-diabetes metformin som monoterapi om det inte finns intolerans eller kontraindikationer (*prioritet 1*)
- erbjuda personer med typ 2-diabetes insulin som tillägg till metformin (*prioritet 3*)
- erbjuda personer med typ 2-diabetes och manifest hjärt-kärlsjukdom GLP-1-analogen liraglutid eller SGLT2- hämmaren empagliflozin (*prioritet 3*)

### Hälso- och sjukvården kan

- erbjuda personer med typ 2-diabetes repaglinid eller sulfonureider som monoterapi eller som tillägg till metformin (*prioritet 4*)
- erbjuda personer med typ 2-diabetes behandling med GLP-1-analoger, DPP4-hämmare eller SGLT2-hämmare som tillägg till metformin (*prioritet 5*)
- erbjuda personer med typ 2-diabetes GLP-1-analoger, DPP4-hämmare eller SGLT2-hämmare som monoterapi (*prioritet 7*)

## Glukossänkande läkemedelsbehandling

### *Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall*

- erbjuda personer med typ 2-diabetes akarbos som tillägg till metformin eller som monoterapi (*prioritet 9*)
- erbjuda personer med typ 2-diabetes pioglitazon som tillägg till metformin eller som monoterapi (*prioritet 10*).





# Diabetes typ 2

## I första hand

metformin

Metformin ...

Optimera  
användningen

- Användning även vid måttligt nedsatt njurfunktion i reducerad dos
- Insättning – smyga in – anpassa insättning efter njurfunktion
- Användaranvisningar – intas i samband med/direkt efter huvudmåltider
- Strategier vid gastrointestinala biverkningar
- Tillfällig utsättning vid intorkning eller risk för detta, och inför kontraströntgen om eGFR < 45 ml/min
- Försiktighet vid samtidig behandling med Im som kan försämra njurfunktionen
- Kontraindikationer: tillstånd med risk för vävnadshypoxi och sänkt njurfunktion såsom svår hjärtsvikt, respirationssvikt, leversvikt, allvarlig infektion, alkoholintoxikation och chock



# Metformin vid sänkt njurfunktion

## Nya riktlinjer

GFR 30-59 ml/min:

- GFR bör utvärderas innan behandlingen påbörjas och minst en gång årligen därefter
- Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad
- Sänkt dos (framför allt < 45 ml/min)

GFR < 30 ml/min:

- Kontraindicerat



# Metforminbehandling och bedömning av njurfunktionen

Absolut GFR bör estimeras innan behandling med metformin inleds och minst varje år därefter.

Om ökad risk för ytterligare njurfunktionsförsämring och hos äldre patienter ska njurfunktionen skattas oftare, exv var 3:e–6:e månad.

GFR (ml/min)	Total maximal dygnsdos (ska delas upp i 2–3 doser dagligen)	Att beakta
60–89	Maximal dos 3 000 mg. Effekten anses dock endast öka marginellt vid doser högre än 2 000 mg.	Dosreduktion kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.
45–59	2 000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktatacidos ska bedömas innan behandlingsstart. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
30–44	1 000 mg	
<29	–	Kontraindicerat



# Metformin

## Rekommendationer och praktiska synpunkter\*

- Inled med låg dos, titrera upp till max tolererbar dos. Effekten anses endast öka marginellt vid doser högre än 2 000 mg per dag.
- Mag-tarmbiverkningar är ofta dosrelaterade och kan vara begränsande, men maximal tolerabel dos bör bibehållas. Risken för mag-tarmbiverkningar minskar om metformin tas tillsammans med föda.
- Metformin bör endast användas till välinformerade patienter som instruerats att sätta ut behandlingen vid tillstånd som riskerar att hastigt försämra njurfunktionen, såsom diarré, betydande vätskeförluster, feber eller svårighet att försörja sig med vätska.

\* Läkemedelsverket 2017



# Diabetes typ 2

## I första hand

metformin

Metformin ...

## I andra hand

Optimera  
användningen

### INSULINER

### INSULINFRISÄTTARE

glimepirid

Glimepirid ..., Amaryl

repaglinid

Repaglinid ..., Novonorm

### GLP-1-AGONIST\*

liraglutid

Victoza

Nytt



### SGLT2-HÄMMARE\*

empagliflozin

Jardiance 10 mg

\* Med förbehåll



# Diabetes typ 2

## Insulinfrisättare – en av flera andrahandsval

### INSULINFRI SÄTTARE

- glimepirid
- repaglinid

Glimepirid ..., Amaryl

Repaglinid ..., Novonor

Njurfunktion?

Rätt dos??

Den maximala effekten av SU uppnås vanligtvis redan vid doser motsvarande drygt halva den rekommenderade maxdosen.

Kosthållning?

Problem med hypoglykemier?

Alkohol?



# Diabetes typ 2

## I andra hand – med förbehåll

### GLP-1-AGONIST

liraglutid\*

Victoza

Nytt



### SGLT2- HÄMMARE

empagliflozin\*

Jardiance 10 mg

\* Begränsad subvention; [www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Glukossänkande läkemedelsbehandling

### *Hälso- och sjukvården bör*

- erbjuda personer med typ 2-diabetes och manifest hjärt-kärlsjukdom GLP-1-analogen liraglutid eller SGLT-2-hämmaren empagliflozin (prioritet 3)

### *Hälso- och sjukvården kan*

- erbjuda personer med typ 2-diabetes behandling med GLP-1-analoger, DPP-4-hämmare eller SGLT-2-hämmare som tillägg till metformin (prioritet 5)
- erbjuda personer med typ 2-diabetes GLP-1-analoger, DPP-4-hämmare eller SGLT-2-hämmare som monoterapi (prioritet 7)





# Diabetes typ 2

## I andra hand – med förbehåll

### GLP-1-AGONIST

liraglutid\*

Victoza

- Till patienter med övervikt och otillfredsställande metabol kontroll trots metformin
- Behandlingen ska utvärderas efter 3 månader och sättas ut efter 6 månader om inte HbA1c reducerats med  $\geq 10$  mmol/mol. Indikation för fortsatt behandling förstärks ytterligare vid viktreduktion motsvarande 5 procent
- Kan även ges som tillägg till metformin vid manifest hjärt-kärlsjukdom\*\* och otillfredsställande metabol kontroll

\* Begränsad subvention; [www.tlv.se](http://www.tlv.se)

\*\* Manifest kardiovaskulär sjukdom/ hjärt-kärlsjukdom: angina pectoris, genomgången hjärtinfarkt, perifer artärsjukdom, TIA/stroke



# GLP-1-agonister vid diabetes typ 2

## Liraglutid 2016 – stärkt ställning

LEADER - utvärderingsstudie publicerad 2016 – Kommenterad på Janusinfo:

- "Resultatet av LEADER-studien stärker uppfattningen att liraglutid är ett bra alternativ som tillägg till metforminbehandling hos patienter med dålig metabol kontroll och övervikt"
- "Effekterna för GLP-1-agonisterna (liraglutid och semaglutid) kom successivt under studiernas gång. Det skulle kunna tala för GLP-1-agonisterna har haft en effekt på aterosklerosutvecklingen"

## Liraglutid 2017 – håller ställningen

Ny analys av LEADER med fokus på njurhändelser Referat på Janusinfo 2017

- Minskad uppkomst och progress av diabetesnefropati



# Diabetes typ 2

## I andra hand – med förbehåll

### SGLT2-HÄMMARE



*empagliflozin*

Jardiance 10 mg

- Som tillägg till metformin endast vid manifest kardiovaskulär sjukdom och otillfredsställande metabol kontroll
  - Vid hög kardiovaskulär risk har empagliflozin visats ge lägre risk för kardiovaskulär död och totalmortalitet samt kunna ha njurskyddande effekt
- 
- Observera risk för ketoacidosis även vid normala blodsockervärden
  - Ska sättas ut vid risk för vätskebrist
  - Subventioneras endast som tillägg till behandling med metformin



# Diabetes typ 2 och manifest hjärt-kärlsjukdom\*

## I första hand

metformin

Metformin ...,

## I andra hand

### GLP-1-AGONIST

liraglutid\*\*

Victoza

Nytt



### SGLT2-HÄMMARE

empagliflozin\*\*

Jardiance 10 mg

\* Manifest hjärtkärlsjukdom/kardiovaskulär sjukdom: angina pectoris, genomgången hjärtinfarkt, perifer artärsjukdom, stroke, TIA

\*\* Begränsad subvention; [www.tlv.se](http://www.tlv.se)



# SGLT2-hämmare

## Biverkningar

- Genitala svampinfektioner
- Något ökad risk för urinvägsinfektion
- Euglykemisk/normoglykemisk diabetesketoacidosis
- Ökat antal amputationer (främst av tår) har observerats med kanagliflozin
- Ökat antal frakturer har observerats med kanagliflozin

## Tillfällig utsättning

- Vid risk för dehydrering som vid feber och gastroenterit särskilt om samtidig behandling med diuretika, ACE-hämmare/ARB eller NSAID
- Vid tillstötande sjukdom som påverkar allmäntillståndet, ger dehydrering eller vid större kirurgiska ingrepp



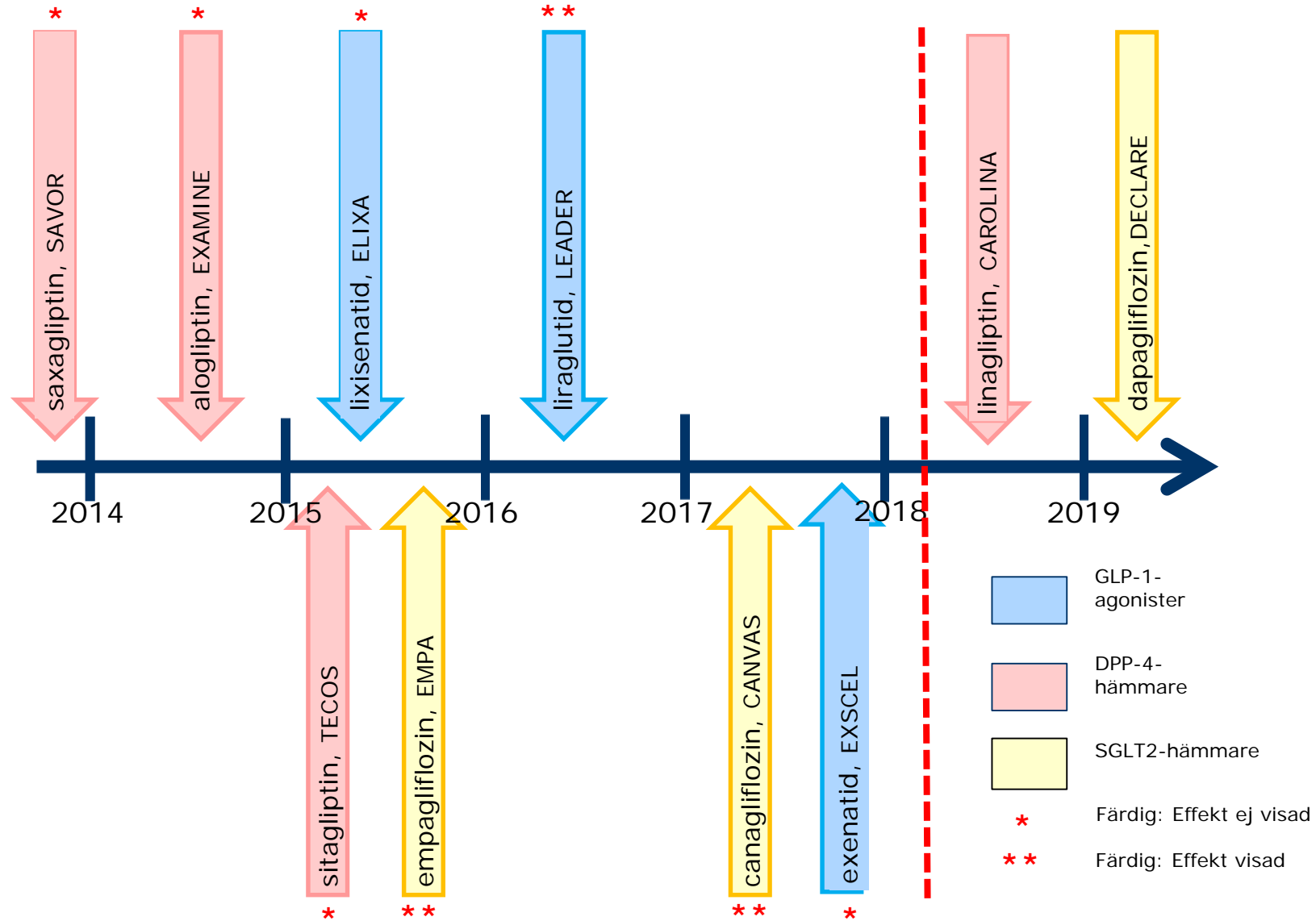
# Diabetes typ 2 –OBSERVANDA SGLT2-hämmare

## Jardiance – empagliflozin motiveringstext i Kloka Listan-databasen

- Ska sättas ut vid risk för vätskebrist
- Ska sättas ut om det föreligger misstanke att allvarlig njurpåverkan kan föreligga eller uppstå
- Allvarliga, ibland livshotande, fall av diabetesketoacidosis har rapporterats hos patienter som behandlas med SGLT2-hämmare vid typ-2 diabetes
- Risk att utveckla diabetesketoacidosis föreligger även vid normala eller måttligt förhöjda blodsockervärden, dvs tillståndet kan vara atypiskt vilket kan leda till svårigheter att ställa diagnos samt försena insättning av adekvat behandling
- Viktigt att patienter får information om, och att sjukvårdspersonal är observant på, risk för uppkomst av ketoacidosis inklusive aktuella symtom
- Patienter som behandlas med SGLT2-hämmare och söker akut med symtom av oklar orsak ska alltid kontrolleras med avseende på förekomst av ketoacidosis

# Nya diabetesläkemedel

## Långtidsstudier med "hårda endpoints"





# DPP-4-hämmare – Varför inte med på Kloka Listan?

## Nya riktlinjer

- Generellt sämre effekt än andra blodsockersänkande läkemedel för behandling av typ 2 diabetes (metformin, sulfonylurea, liraglutid och empagliflozin)
- Ej viktsänkande effekt som med GLP-1-agonister
- Ej visat effekt på kardiovaskulära effektmått
- Bieffekter
  - Risk för svåra artralgi (bedömd som klass-effekt) Sällsynt biverkan men artralgierna kan vara mycket allvarliga då de uppstår (immunologisk effekt?)
  - Möjlig cancerrisk? (pankreas och tyreoidea)





# Läkemedel vid diabetes mellitus typ 2

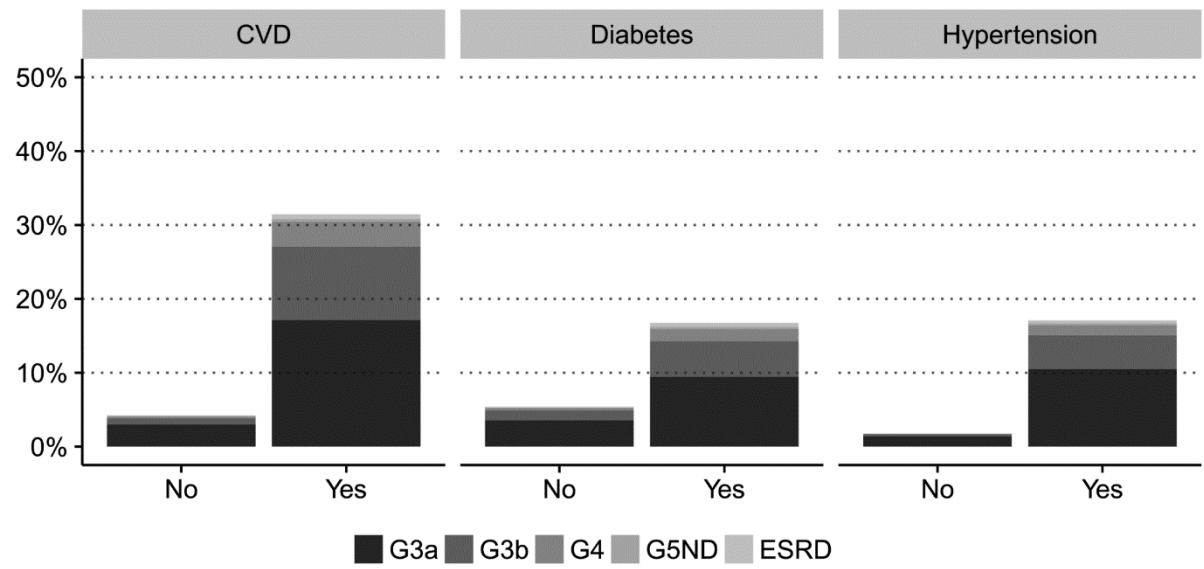
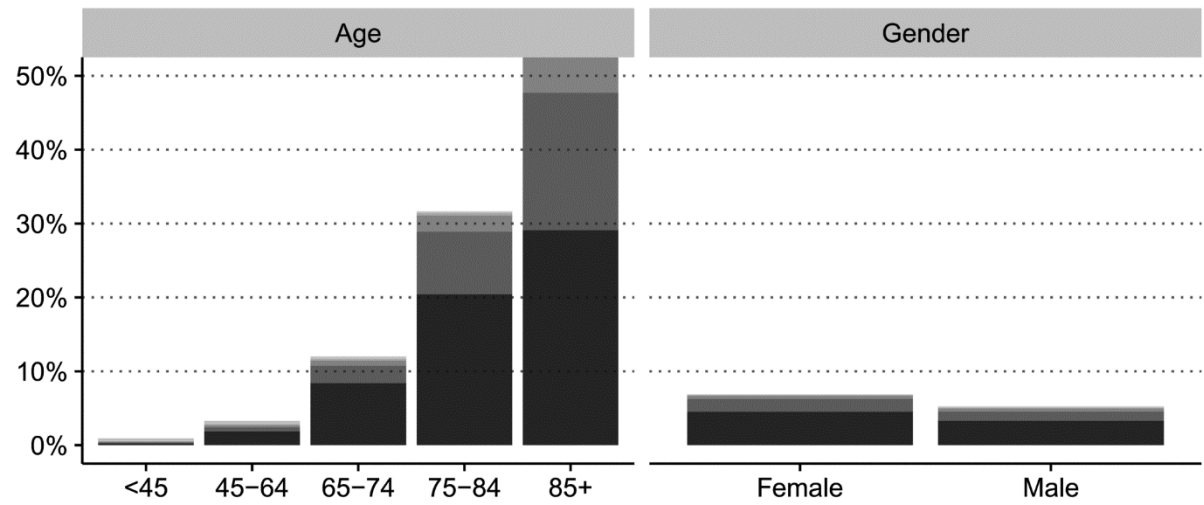
	<b>Kloka Listan 2018</b>	<b>Socialstyrelsen 2017</b>	<b>Läkemedelsverket 2017</b>
Metformin	I första hand	Prioritet 1	Förstahandsval
SU (glimepirid +glipizid)	I andra hand	Prioritet 4 (monoterapi eller tillägg till metformin)	Andrahandsalternativ
Meglitinider (repaglinid)	I andra hand	Prioritet 4 (monoterapi eller tillägg till metformin)	Andrahandsalternativ
Insulin	I andra hand	Prioritet 3 (tillägg till metformin)	Indicerat om ej glukoskontroll med andra medel, insulinbrist
GLP-1-agonist (liraglutid)	I andra hand med förbehåll*	Prioritet 3 (manifest hjärt-kärlsjd)* Prioritet 5 (tillägg till metformin) Prioritet 7 (monoterapi)	Andrahandsalternativ
SGLT2-hämmare (empagliflozin)	I andra hand med förbehåll*	Prioritet 3 (manifest hjärt-kärlsjd)* Prioritet 5 (tillägg till metformin) Prioritet 7 (monoterapi)	Andrahandsalternativ
DPP-4-hämmare	–	Prioritet 5 (tillägg till metformin) Prioritet 7 (monoterapi)	Andrahandsalternativ
Akarbos	–	Prioritet 9	Möjligt andrahandsalternativ
Pioglitazon	–	Prioritet 10	Möjligt andrahandsalternativ



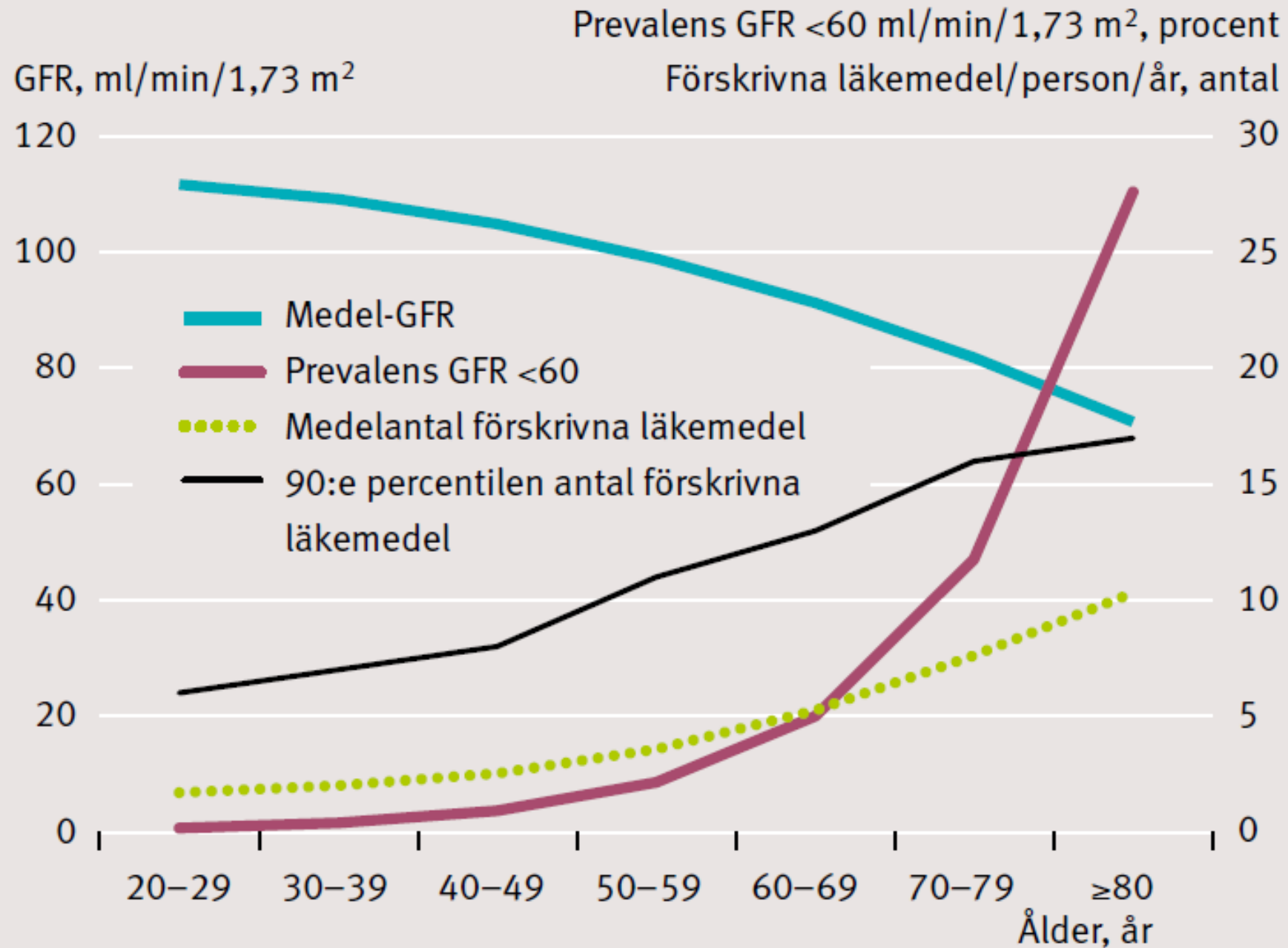
# Läkemedel vid diabetes typ 2 och sänkt njurfunktion

Kloka Listan 2018	GFR ml/min	Kommentarer
Metformin	<30 30–59	Kontraindicerat Dosreduktion
SU: glimepirid	<30 30–59 ≥60	Rekommenderas inte 1–4 mg/dag 4 mg/dag
Meglitinider: repaglinid	OK	Max 16 mg, försiktig dositering om GFR <30 ml/min
Insulin	OK	
GLP-1-agonist: liraglutid	<15 ≥15	Rekommenderas inte OK
SGLT2-hämmare: empagliflozin	<60 ≥60	Rekommenderas inte OK

# CKD prevalence (eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) in Stockholm



## Medel-GFR, nedsatt njurfunktion och förskrivna läkemedel





# Diabetes typ 2

## I andra hand

### Rekommenderade insuliner

#### MEDELLÅNGVERKANDE HUMANINSULIN

<i>insulin humant</i>	Humulin NPH
<i>insulin humant</i>	Insulatard
<i>insulin humant</i>	Insuman Basal

#### MIXINSULINER

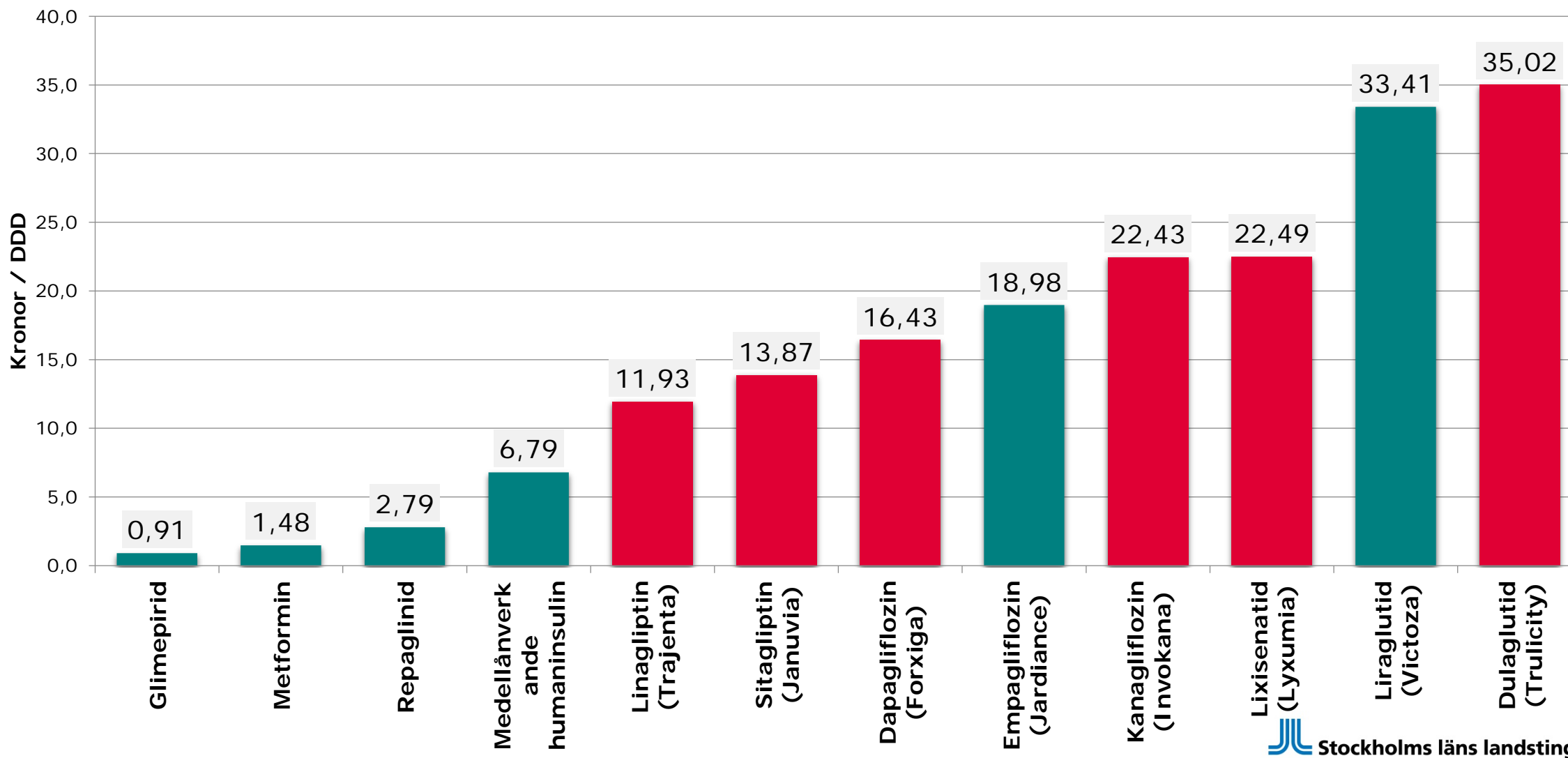
<i>insulin aspart</i>	Novomix
<i>insulin lispro</i>	Humalog Mix

#### DIREKTVERKANDE INSULINANALOGER

<i>insulin aspart</i>	Novorapid
<i>insulin lispro</i>	Humalog



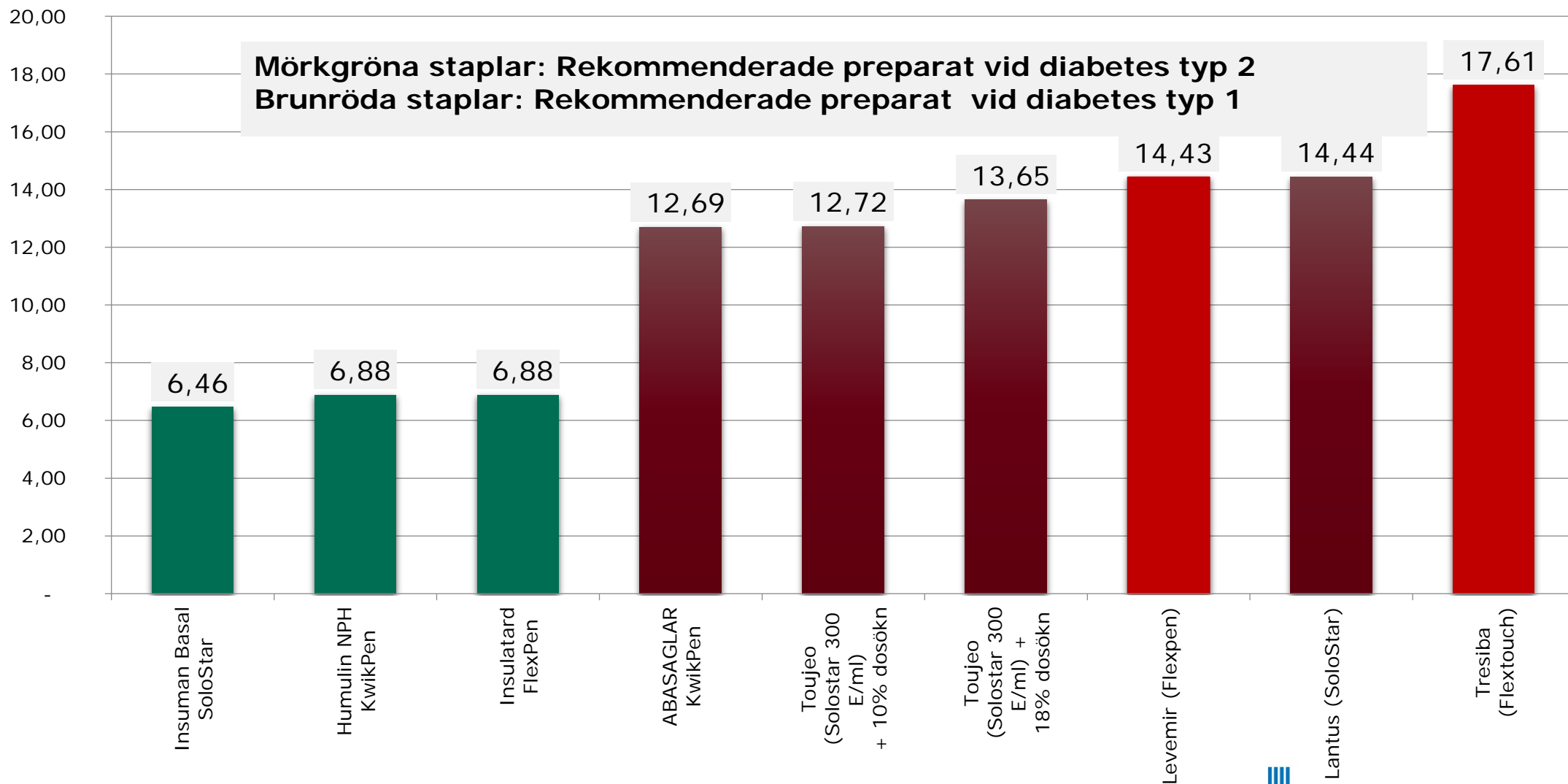
# Kostnad i kronor för en DDD för vissa läkemedel för behandling av diabetes typ 2 baserat på receptförsäljning Sverige sept 2017





# Kostnad i kronor för en DDD eller motsvarande av medellångverkande humaninsulin och långverkande insulinanaloger, förfyllda insulinpennor, försäljning Sverige sept 2017

Kostnad kronor för 1 DDD eller motsvarande





# KLOKA LISTAN

Tack!





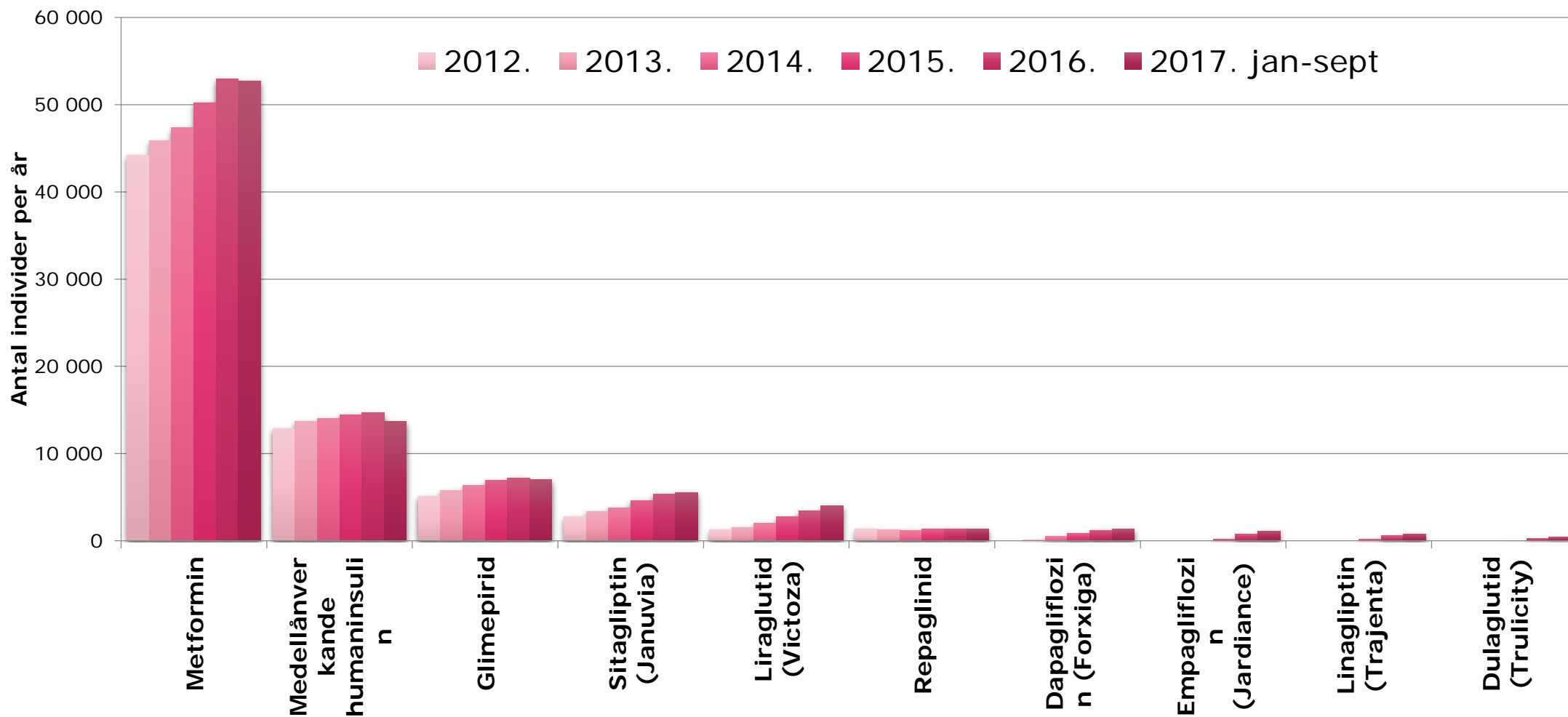
# Diabetes typ 2

## SGLT2-hämmare – empagliflozin

- SGLT2-hämmaren empagliflozin (Jardiance) minskade risken för kardiovaskulär död hos patienter med typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdom
- Påverkade INTE risken för icke-fatal hjärtinfarkt eller stroke
- Mekanismen är okänd?
- Bidragande orsaker kan vara osmotisk diures och blodtryckssänkning
- Ej troligt att den blodglukossänkande effekten minskade risken för kardiovaskulär död

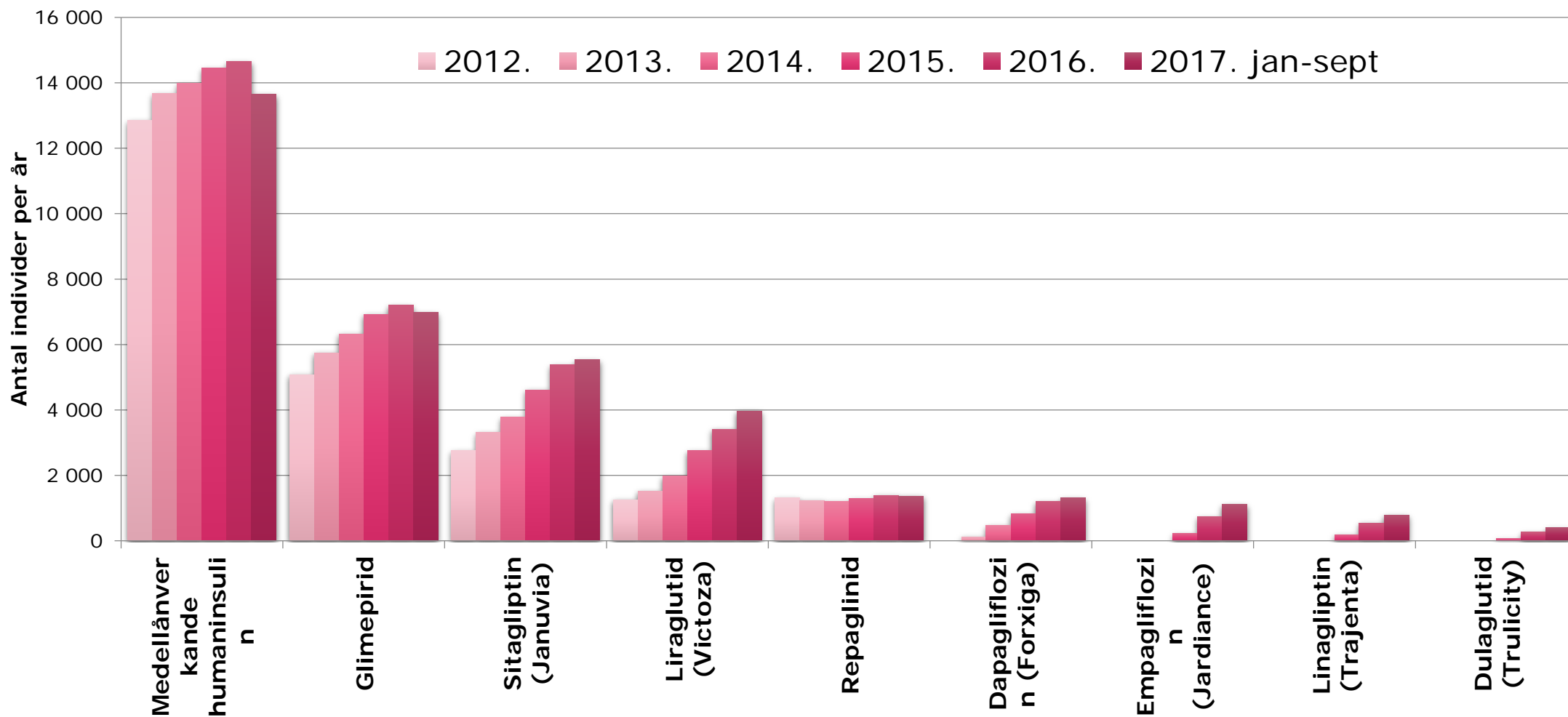


# Antal individer boende Sthlms län som har hämtat ut vissa läkemedel för behandling av diabetes typ 2 på recept år 2012–2016 samt januari till september 2017



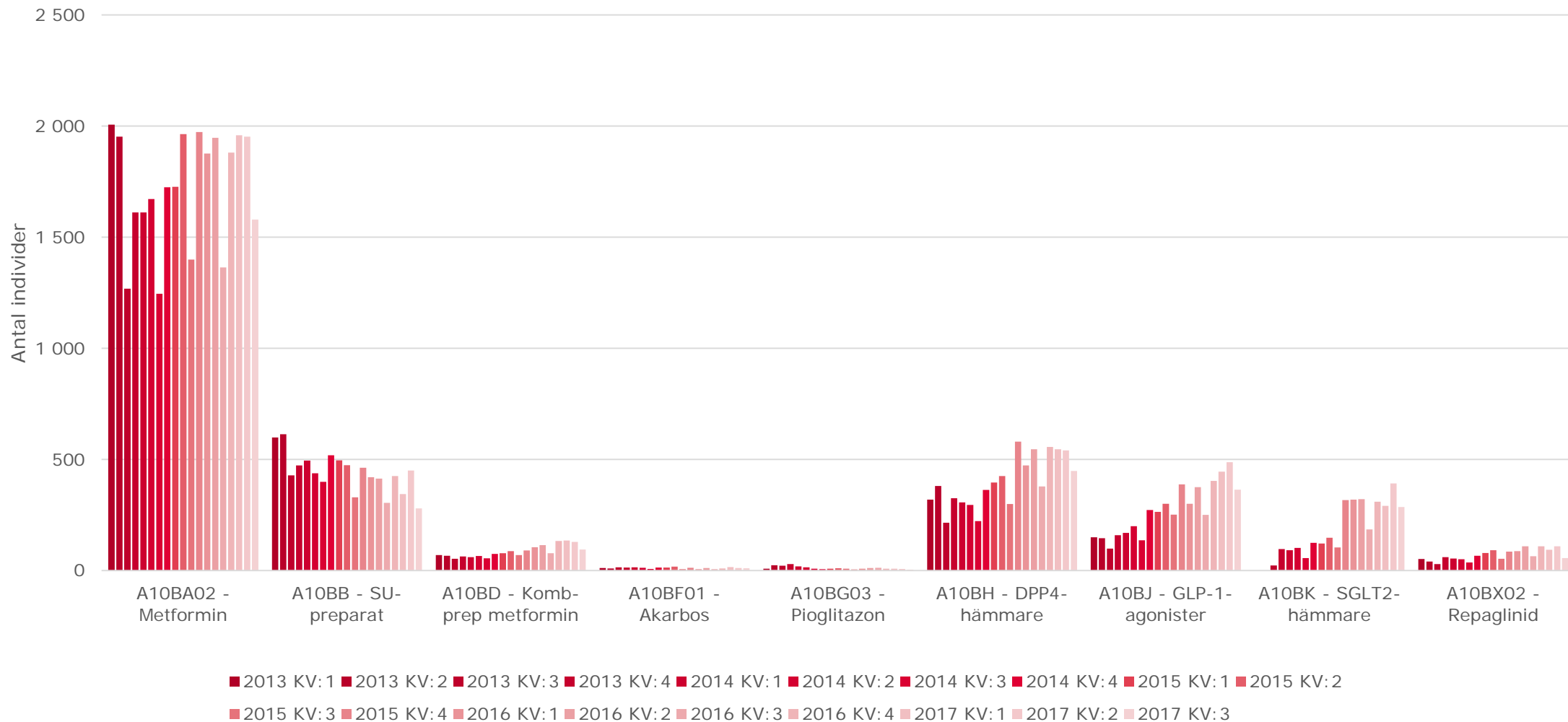


# Antal individer boende Sthlms län som har hämtat ut vissa läkemedel, dock exklusive metformin, på recept för behandling av diabetes typ 2, år 2012–2016 samt januari till september 2017,



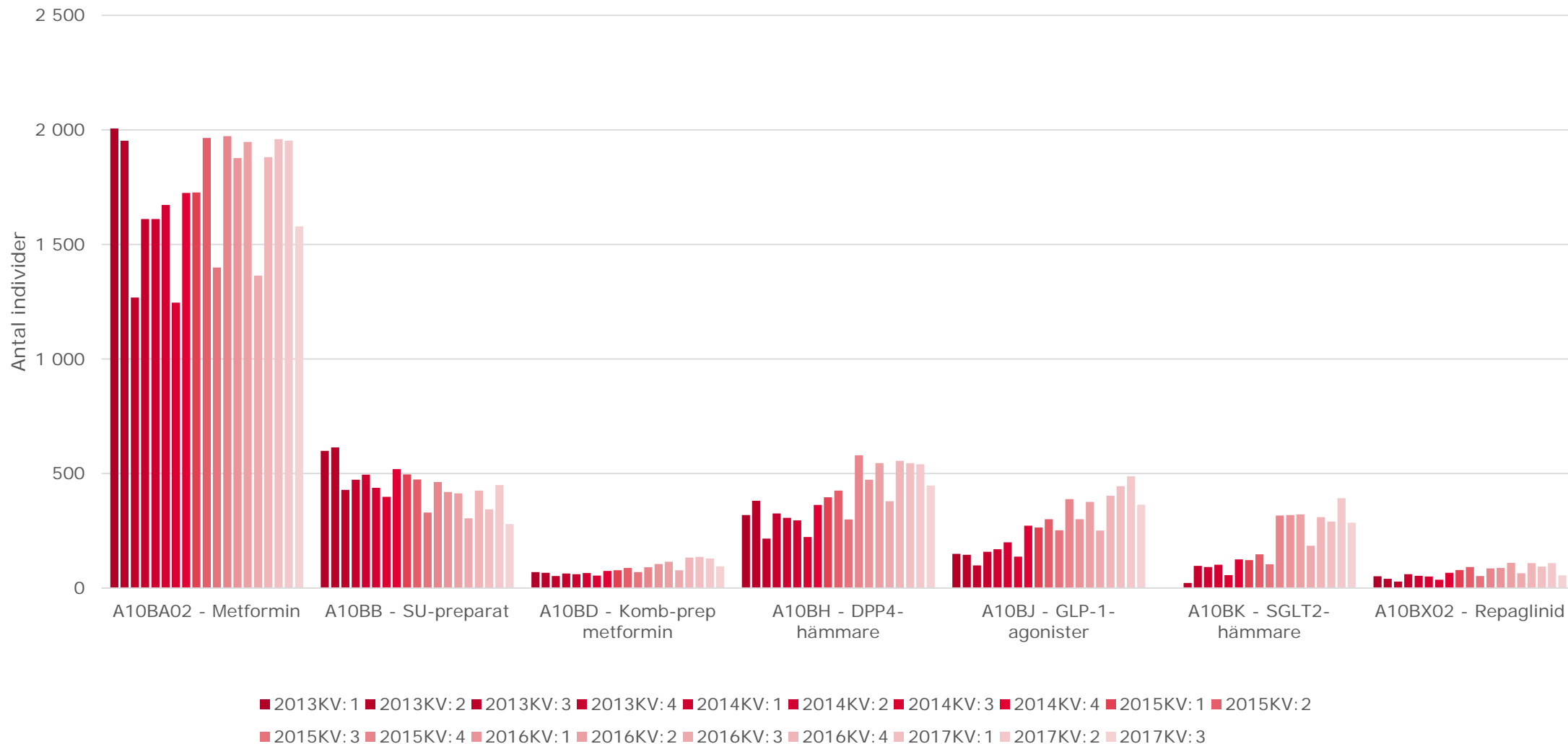


# Nyinsättningar av diabetesläkemedel exkl insuliner boende Sthlms län, antal individer per kvartal 2013 KV:1 - 2017 KV:3



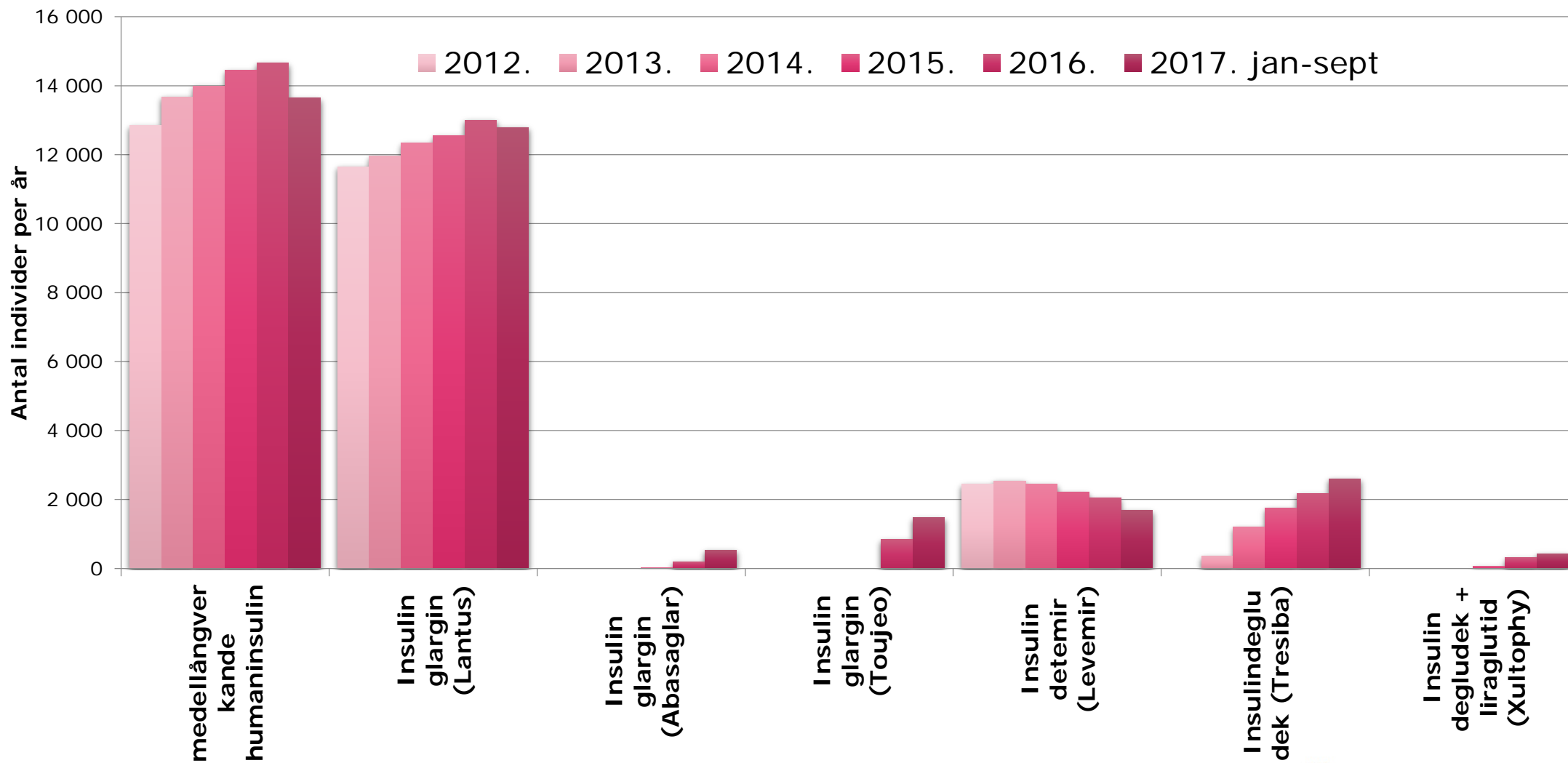


# Nyinsättningar av diabetesläkemedel exkl insuliner, akarbos och glitazoner, boende Sthlms län, antal individer per kvartal 2013 KV:1 - 2017 KV:3



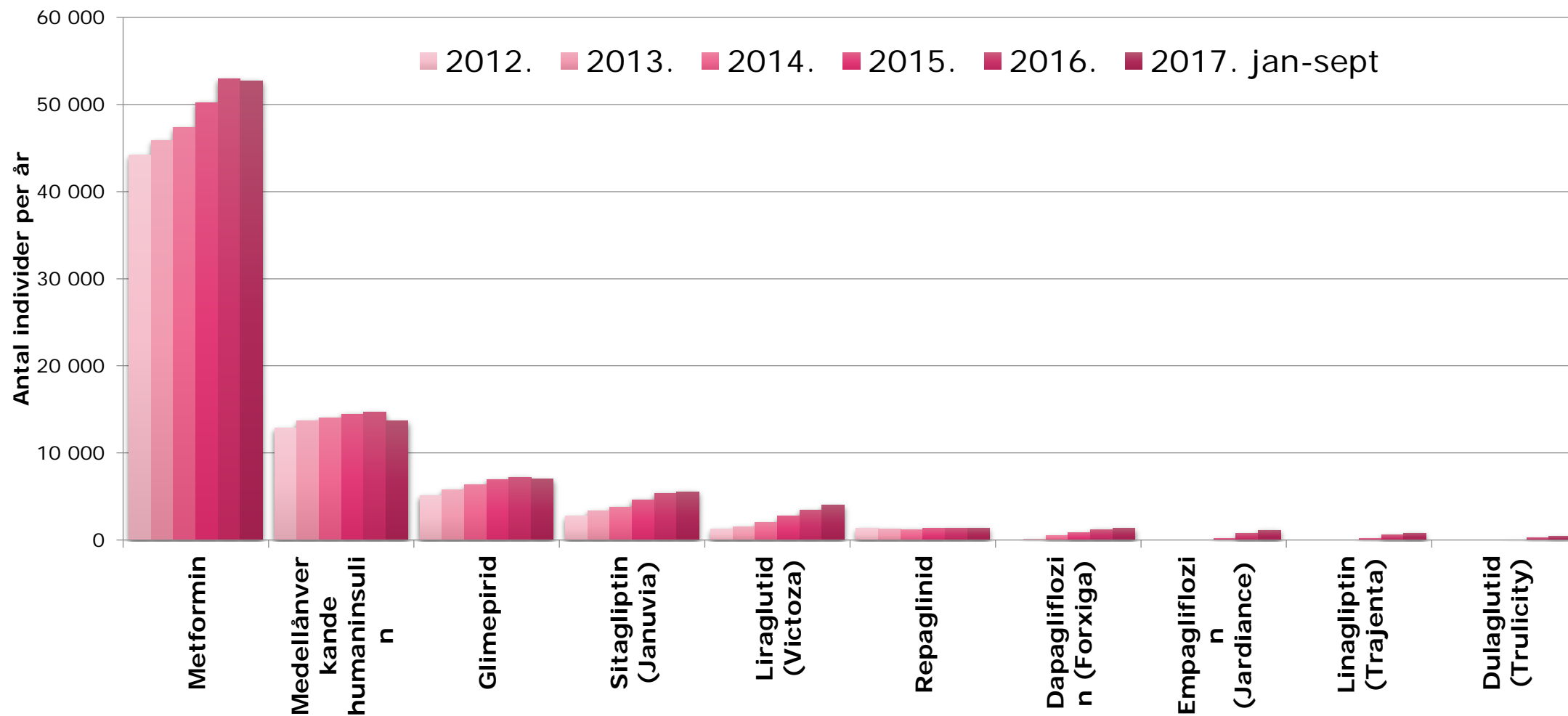


# Antal individer boende Sthlms län som har hämtat ut vissa basinsuliner på recept år 2012–2016 samt januari till september 2017,





# Antal individer boende Sthlms län som har hämtat ut vissa läkemedel för behandling av diabetes typ 2 på recept år 2012–2016 samt januari till september 2017





# Andel Victoza-patienter med typ-2 diabetes diagnos

Utköp Victoza år	Antal individer	
2015	2 752	
2016 jan - sept	3 017	
<b>2015 jan - 2016 sept</b>	<b>3 567</b>	
Bland dessa: Diagnoser under 2011-2016 sept	3 557	
varav DM typ 1	672	19%
<b>varav DM typ 2</b>	<b>3 352</b>	<b>94%</b>
<b>varav DM typ 1 eller DM typ 2</b>	<b>3 412</b>	<b>96%</b>
varav diagnos E1 (någon form av diabetesdiagnos)	3 430	
varav utan diagnos E1	127	
Individer utan någon som helst diagnos under 2011-2016 sept	10	
<b>Totalt</b>	<b>3 567</b>	





# Tidigare LM-behandling hos nyinsatta på Victoza

Tidsurval: 201501-201609						
Wash-out: den tidsperiod där man inte fått vara behandlad med liraglutid respektive de övriga LM	6 mån		12 mån		18 mån	
	n	%*	n	%*	n	%*
LM-urval: Behandlas med liraglutid (A10BX07)						
<b>Nyinsatta enl ovan</b>	<b>2510</b>		<b>2001</b>		<b>1921</b>	
Nyinsatta som inte haft <b>insulin</b> under washoutperioden	1071	43%	799	40%	747	39%
Nyinsatta som inte haft <b>metformin</b> under washoutperioden	444	18%	519	26%	441	23%
Nyinsatta som inte haft <b>sulfonureider</b> under washoutperioden	2011	80%	1501	75%	1403	73%
Nyinsatta som inte haft <b>insulin, metformin eller sulfonureider</b> under washoutperioden	253	10%	145	7%	128	7%

\*andelen av samtliga nyinsatta