

# Ny era inom terapin för typ 2-diabetes – vad är nytt?

## METFORMIN FORTFARANDE FÖRSTAHANDSVAL, MEN DÄREFTER REKOMMENDERAS ATT BEHANDLINGEN INDIVIDUALISERAS

**Michael Alvarsson**, docent, överläkare, patientflödeschef endokrinologi, Karolinska universitetssjukhuset; institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet, Solna  
 ● michael.alvarsson@sl.se

**Carl Johan Östgren**, professor, distriktsläkare, institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet; medicinsk redaktör, Läkartidningen

**Diabetes mellitus** är en av världens vanligaste och snabbast ökande kroniska sjukdomar. Prevalensen av diabetes i en befolkning är starkt åldersberoende, och i 80-årsåldern har närmare var femte individ diabetes i vårt land. Annars brukar en diabetesprevalens i Sverige på cirka 4-5 procent anges [1], där andelen med typ 2-diabetes är klart dominerande. Även om någon dramatisk ökning av antalet individer med typ 2-diabetes inte är att vänta i vårt land kommer en stor andel av för tidig kardiovaskulär sjuklighet inom överskådlig tid att vara orsakad av förekomsten av typ 2-diabetes.

### Relativt friska och yngre behandlas intensivt från start

I det sammanhanget är det intressant att ta del av Läkemedelsverkets nya rekommendationer avseende läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes, som kom under hösten 2017 [2]. Det är ett gediget dokument där man försöker ta ett helhetsgrepp på den glukossänkande behandlingen. Man har

»Målet för glukoskontroll ska anpassas efter ålder, diabetesduration och samsjuklighet och sätts i samråd med patienten.«

i behandlingsrekommendationerna även tagit in barn och ungdomar, graviditetsutlöst diabetes och typ 2-diabetes under graviditet. Nyheter i de rekommendationerna är, förutom den nya evidens som man har tagit hänsyn till, att man trycker på att den glukossänkande läkemedelsbehandlingen ska vara individualiserad och att hänsyn ska tas till patientens förutsättningar och samsjuklighet. Målet för glukoskontroll ska anpassas efter ålder, diabetesduration och samsjuklighet och sätts i samråd med patienten. Eftersom risken för kranskärslsjukdom, hjärtsvikt och stroke är i storleksordningen fördubblad vid typ 2-diabetes, och den relativa riskökningen är särskilt hög bland de yngsta, rekommenderas intensiv glukossänkande behandling redan från debuten om patienten är relativt frisk för övrigt och har lång förväntad överlevnad. HbA<sub>1c</sub>-målet kan under dessa förutsättningar till och

med vara inom det icke-diabetiska området (42-48 mmol/mol).

### Insulin kommer in i senare skede

Metformin utgör fortfarande grunden för den farmakologiska behandlingen, som bör inledas vid diagnos och fortgå så länge läkemedlet tolereras eller kontraindikationer saknas. En nyhet är att all annan farmakologisk behandling är andrahandsalternativ vid otillräcklig effekt av metformin, med reservationen att vissa läkemedel (pioglitazon och akarbos) klassas som möjliga andrahandsalternativ. Insulin anses indicerat vid typ 2-diabetes då patienten inte uppnår målet för glukoskontroll med andra glukossänkande läkemedel. I praktiken kommer därför insulin in senare i behandlingsarsenalen, vilket är en klar tyngdpunktsförskjutning av när insulin ska introduceras vid typ 2-diabetes jämfört med tidigare rekommendationer.

Det finns nu glukossänkande läkemedel med dokumenterad effekt även på makrovaskulära komplikationer hos patienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom. Detta föranleder att Läkemedelsverket nu rekommenderar natriumglukoskotransportör 2 (SGLT2)-hämmarna empagliflozin och kanagliflozin samt glukagonlik peptid 1 (GLP-1)-receptoragonisten liraglutid som särskilt lämpliga läkemedelsval som tillägg eller alternativ till metformin vid manifest hjärt-kärlsjukdom. Vid hjärtsvikt anses empagliflozin och kanagliflozin lämpliga som tillägg eller alternativ

### HUVUDBUDSKAP

- Risken för hjärt-kärlsjukdom är fördubblad vid typ 2-diabetes, med relativt högre risk hos yngre.
- Intensiv glukossänkande behandling bör ges från debuten tills HbA<sub>1c</sub> är nära normalt hos dem som är relativt friska med lång förväntad överlevnad.
- Metformin är fortfarande förstahandsalternativet för glukossänkande behandling. Därefter anger Läkemedelsverket att behandlingen ska individualiseras.
- Empagliflozin, kanagliflozin och liraglutid lyfts fram som särskilt lämpliga läkemedelsval vid manifest hjärt-kärlsjukdom.
- Vid hjärtsvikt anses empagliflozin och kanagliflozin lämpliga.
- Dipeptidylpeptidas 4 (DPP4)-hämmare och insulin rekommenderas vid nedsatt njurfunktion definierad som estimerad GFR < 60 ml/min.

till metformin. Andra grupper där Läkemedelsverket rekommenderar specifika läkemedel, som tillägg eller alternativ till metformin, är GLP-1-receptoragonister, SGLT2-hämmare och möjligen akarbos vid uttalad fetma samt dipeptidylpeptidas 4 (DPP4)-hämmare och insulin vid nedsatt njurfunktion definierad som estimerad GFR < 60 ml/min.

När ska man då använda de gamla trotjänarna sulfonureider och insulin? Det finns diabetespatienter som saknar överviktsproblematik, varför en viss viktuppgång inom eller till normalvikt inte behöver vara något problem. Försiktighet rekommenderas enligt Läkemedelsverket 2017 för sulfonureider i kombination med insulin, då båda har viktuppgång och hypoglykemi risk på sitt minuskonto. Ett användningsområde för insulin är förstås att få snabb glukoskontroll vid kraftig hyperglykemi samt att sänka ett högt fasteplasmaglukos som inte svarat på andra åtgärder.

De nya läkemedlen som kommit de senaste 10 åren har förutom glukossänkning andra för patienten positiva effekter, som mindre risk för hypoglykemier (på grund av att den glukossänkande effekten är glukosberoende hos de nya läkemedlen) och i vissa fall vikt-nedgång.

## Sekundärpreventiv effekt vid hjärt-kärlsjukdom

De nyare diabetesläkemedlen har i varierande grad visat sig skydda mot kardiovaskulära komplikationer. Ingen av DPP4-hämmarna har hittills lyckats visa någon skyddande effekt mot kardiovaskulära sjukdomar. Bland SGLT2-hämmarna har, som framgått tidigare, både empagliflozin och kanagliflozin en dokumenterad sekundärpreventiv effekt mot kardiovaskulära komplikationer, medan en sådan preventiv effekt i

empagliflozin, kanagliflozin och liraglutid hos patienter med manifest hjärt-kärlsjukdom, och hur kliniskt relevant är denna effekt? Antalet patienter som behövde behandlas (NNT, number needed to treat) med empagliflozin under 3,1 år för att förebygga ett dödsfall var 38 [3], att jämföra med att 98 patienter behövde behandlas i 3 år med liraglutid för att förebygga ett dödsfall [4]. I studien med kanagliflozin var den relativa riskreduktionen för kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller stroke signifikant och på samma nivå som i studien med empagliflozin [5], det vill säga 14 procent. Där grumlades dock det positiva resultatet av fyndet av en ökad risk för tåamputationer i den grupp som randomiserats till kanagliflozin.

## Stora prisskillnader

Läkemedelsverket gör i sina nya behandlingsrekommendationer inga prisjämförelser, och denna avslutande artikel i temanumret är inte platsen för en fullständig hälsoekonomisk analys. Man kan dock konstatera att prisskillnaderna är stora för två av de diabetesläkemedel som har en dokumenterad sekundärpreventiv effekt mot kardiovaskulära komplikationer, empagliflozin och liraglutid. Om man ska använda liraglutid i den dos som användes i liraglutidstudien hamnar behandlingens kostnaden på 50 kr/dag, att jämföra med 14 kr/dag för empagliflozin om man använder den lägsta effektiva dos som användes i studien med det läkemedlet.

Det numera utökade antalet verktyg i verktygslådan vid typ 2-diabetes som beskrivs på annan plats i temat kan erbjuda fördelar för patienterna, förutsatt att de läkare som behandlar dessa patienter förmår använda verktygen på ett klokt och ändamålsenligt sätt. Mer än 95 procent av alla patienter med typ 2-diabetes sköts i primärvården, och denna ökade komplexitet bland behandlingsalternativen kan medföra en särskild utmaning för en redan i nuläget på många håll trängd primärvård. Situationen är numera betydligt mera positiv med bättre terapialternativ vid typ 2-diabetes, där insulin framöver kan komma in betydligt senare än tidigare men samtidigt finnas med som en möjlighet för patienter med behandlingssvikt på annan terapi. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Michael Alvarsson har deltagit i utbildningsaktiviteter eller med expertsynpunkter i referensgrupper för följande företag: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk och Sanofi. Carl Johan Östgren har deltagit i utbildningsaktiviteter eller med expertsynpunkter i referensgrupper för följande företag: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Novo Nordisk och Sanofi.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115:EY3P*

## »Hur stor är då den sekundärpreventiva effekten ... hos patienter med manifest hjärt-kärlsjukdom, och hur kliniskt relevant är denna effekt?«

gruppen GLP-1-receptoragonister endast visats för liraglutid och semaglutid (den senare inte registrerad i Sverige ännu). Värt att notera är att inget av de nyare diabetesläkemedlen hittills har visats ha primärpreventivt skyddande effekt mot kardiovaskulära sjukdomar hos patienter med typ 2-diabetes.

Hur stor är då den sekundärpreventiva effekten av

### REFERENSER

1. Jansson SP, Fall K, Brus O, et al. Prevalence and incidence of diabetes mellitus: a nationwide population-based pharmaco-epide-

miological study in Sweden. *Diabet Med.* 2015;32(10):1319-28.

2. Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes - behandlingsrekommendation. Information

från Läkemedelsverket. 2017;28(4):29-48.

3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and

mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.

4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators.

Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.

5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program

Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.