



KLOKA LISTAN

2019

Expertrådet för endokrinologiska sjukdomar



Nyheter – Diabetes mellitus typ 1 och typ 2


Direktverkande insulinanaloger – nya rekommendationer

- Insulin lispro Sanofi – ersätter Humalog
- Novorapid – restriktioner i rekommendationen
 - Inte för nyinsättning
 - Iterering endast när byte till Insulin lispro Sanofi bedöms ogenomförbart



Diabetes mellitus typ 1 och typ 2

Nytt DIREKTVERKANDE INSULINANALOGER

 *insulin lispro* Insulin lispro Sanofi

 ~~*insulin lispro*~~ Humalog

Utgår

Nytt
 Inte för nyinsättning

insulin aspart Novorapid

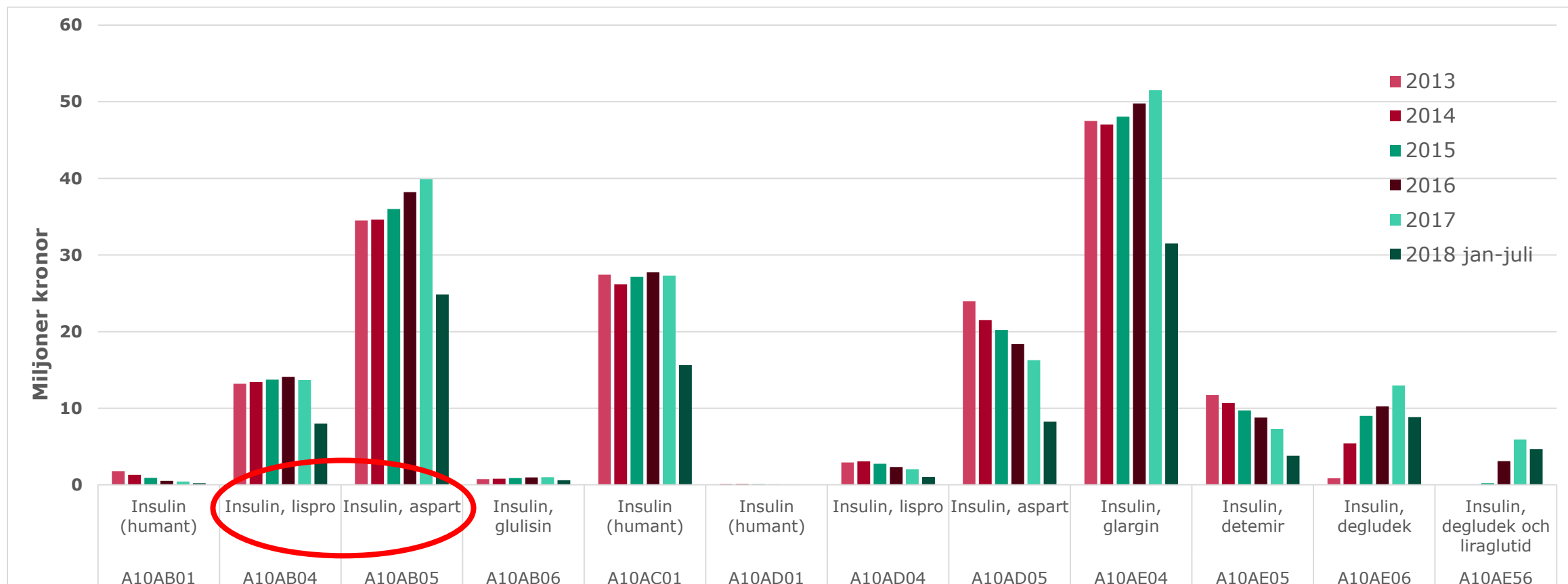
 Iterering endast när byte till Insulin lispro Sanofi bedöms ogenomförbart

Välj biosimilar insulin lispro
vid behov av direktverkande insulinanalog!



Försäljning insuliner på recept boende Sthlms län

Försäljning miljoner kronor per insulin (ATC-7) år 2013 till 2017 samt januari-juli 2018





D-vitaminbrist



Nyhet – D-vitaminbrist

Ny rekommendation vid behov av kolekalciferol 800 IE per dygn

- Kapsel Benferol 800 IE ersätter tablett Divisun 800 IE



D-vitamin

- D-vitaminbrist behandlas med kolekalciferol
- Vid D-vitaminbrist behövs initialt ofta relativt höga doser kolekalciferol (1 000 till 4 000 E per dag)
- Kolekalciferol 800 E en gång dagligen är den etablerade och vanligaste dosen för underhållsbehandling av D-vitaminbrist
- Ingen skillnad i serumkoncentrationer av 25-OH-vitamin D mellan olika dosregimer
- Dokumentationen för följsamhet vid annan dosering än en gång dagligen är otillräcklig
- Veckovis eller månadsvis dosering kan potentiellt innebära större risk för feldosering, både i form av för låg och för hög dos



D-vitaminbrist

D-VITAMIN

kolekalciferol

Nytt



Benferol 800 E*



Divisun 800 E

Utgår

kolekalciferol

Divisun 2000 E

Vid samtidigt lågt kalciumintag

kalciumkarbonat +

kolekalciferol

Kalcipos D-forte *tablett*

Calcichew-D3 Citron (500 mg/800 E),
Kalcipos-D forte, Recikalc-D forte *tuggtablett*

*Kapsel Benferol måste sväljas hel, vid sväljsvårigheter rekommenderas krossbar tablett
Divisun



D-vitamin

Daglig dosering föredras

- Benferol kapsel 800 E är likvärdig med Divisun 800 E men kostnaden är lägre (ca 16 %) och ges när underhållsdosen är 800 E per dygn av D-vitamin
- Divisun kvarstår i styrkan 2000 E för behandling av patienter med behov av höga D-vitamindoser för daglig dosering



Diabetes

Reservmaterial vid behov – inga nyheter



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/diabetessjuksköterska eller dietist för individanpassning
- Viktnedgång vid övervikt. **Regionalt vårdprogram övervikt och fetma;** www.vardgivarguiden.se
- Regelbunden fysisk aktivitet. Överväg FaR. **Rekommenderad fysisk aktivitet vid diabetes;** 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

Individualiserad diabetesbehandling

- De senaste årens tillskott av läkemedelsgrupper för behandling av diabetes typ 2 har lett till utveckling av riktlinjer för behandling att i högre grad utgå från individuella förutsättningar och medicinska behov



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

SGLT2-HÄMMARE*

empagliflozin

Jardiance 10 mg

* Med förbehåll



Kloka listan 2019 – Diabetes typ 2

Insuliner

DIREKTVERKANDE INSULINANALOGER

insulin lispro

Insulin lispro Sanofi

Inte för nyinsättning

insulin aspart

NovoRapid

Iterering endast när byte till Insulin lispro Sanofi bedöms ogenomförbart

MEDELLÅNGVERKANDE HUMANINSULIN

insulin humant

Humulin NPH

insulin humant

Insuman Basal

insulin humant

Insulatard

MIXINSULINER

insulin aspart

Novomix

insulin lispro

Humalog Mix



Diabetes mellitus typ 1 och typ 2

Nytt DIREKTVERKANDE INSULINANALOGER

 *insulin lispro* Insulin lispro Sanofi

 ~~*insulin lispro*~~ Humalog

Utgår

Nytt
 Inte för nyinsättning

insulin aspart Novorapid

 Iterering endast när byte till Insulin lispro Sanofi bedöms ogenomförbart

Välj biosimilar insulin lispro
vid behov av direktverkande insulinanalog!

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

SGLT2-HÄMMARE*

empagliflozin

Jardiance 10 mg

* Med förbehåll



Diabetes typ 2

Insulinfrisättare – en av flera andrahandsval

INSULINFRISÄTTARE

- 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

SGLT2- HÄMMARE

empagliflozin*

Jardiance 10 mg

* Begränsad subvention; 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 och manifest hjärt-kärlsjukdom*

I första hand

metformin

Metformin ...,

I andra hand

GLP-1-AGONIST

liraglutid**

Victoza

SGLT2-HÄMMARE

empagliflozin**

Jardiance 10 mg

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

** Begränsad subvention; www.tlv.se



Diabetes typ 2

I andra hand – med förbehåll

GLP-1-AGONIST

liraglutid*

Victoza

- Som tillägg till metformin hos patienter med övervikt och otillfredsställande metabol kontroll
- Som tillägg till metformin vid manifest kardiovaskulär sjukdom** och otillfredsställande metabol kontroll.
- Behandlingen ska utvärderas efter 3 månader och sättas ut efter 6 månader om inte HbA1c reducerats med ≥ 10 mmol/mol. Indikation för fortsatt behandling förstärks ytterligare vid viktreduktion motsvarande 5 procent

* Begränsad subvention; www.tlv.se

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



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
 - Begränsad subvention www.tlv.se, subventioneras endast som tillägg till behandling med metformin

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



SGLT2-hämmare

Biverkningar

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

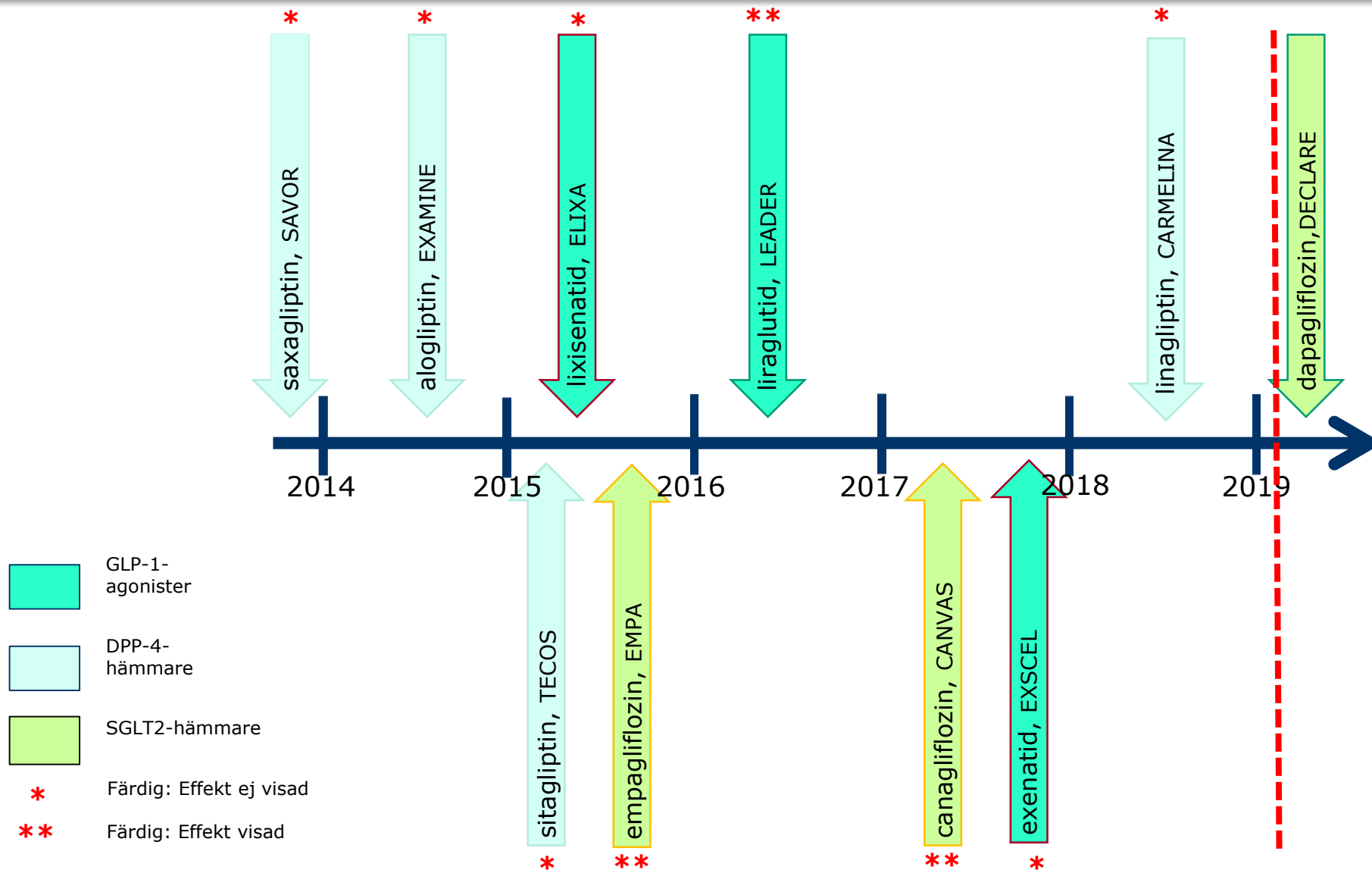
Jardiance – empagliflozin motiveringstext i Kloka Listan-databasen

- 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

	Kloka Listan 2018	Socialstyrelsen 2017	Läkemedelsverket 2017
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