

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

## Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes i almen praksis

Siri Vinther<sup>1</sup>, Ole Snorgaard<sup>2</sup>, Jette Kolding Kristensen<sup>3</sup>, Simon Tarp<sup>4</sup>, Sten Lund<sup>5</sup>, Michael Røder<sup>6</sup>, Janne Unkerskov<sup>7</sup>, Ida Gustafsson<sup>8</sup>, Mikkel Bring Christensen<sup>1, 9</sup>

Denne artikel giver et overblik over farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes og en række forslag til, hvordan behandlingen kan gribes an i almen praksis. Artiklen tager udgangspunkt i behandlingsvejledninger fra Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin samt internationale guidelines på området. Artiklen indtager også anbefalingerne i den Nationale Rekommandationsliste (NRL) for type 2-diabetes, som er opdateret i 2020, og hvor evidensen inden for de enkelte lægemiddelgrupper er gennemgået og vurderet [1-5].

### Initialbehandling

Når diagnosen type 2-diabetes er stillet, udgør livsstilsintervention med fokus på rygestop, kostændring og

motion for at opnå vægttab grundstenene i den videre behandling. I visse tilfælde vil livsstilsændring, særligt kostændring, motion og vægttab, kunne udsætte eller nedsætte behovet for farmakologisk behandling og endda føre til sygdomsremission. Da type 2-diabetes er nært forbundet med udvikling af kardiovaskulære senkomplikationer, skal risikofaktorer for dette altid vurderes, og indiceret behandling med lipidsænkende, antihypertensiv og eventuelt blodfortyndende medicin skal initieres sideløbende med den glukosesænkende behandling [1-4].

Målet med den farmakologiske behandling af hyperglykæmien er især at reducere risikoen for udvikling af de mikrovaskulære senkomplikationer (diabetisk nyresygdom, neuropati og retinopati), der i høj grad har betydning for den enkelte patients livskvalitet. En betydelig HbA<sub>1c</sub>-sænkning (fx 11 mmol/mol, når udgangs-HbA<sub>1c</sub> er > 64 mmol/mol) vil forebygge mikrovaskulære komplikationer inden for en tidshorisont på 5-10 år. Derudover har nogle lægemiddelgrupper gavnlig effekt på progression af diabetisk nyresygdom, risiko for indlæggelse for hjertesvigt og forekomst af myokardieinfarkt og apopleksi inden for en kortere tidsramme (ca. 2-4 år) hos patienter med eksisterende kardiovaskulær sygdom [1-4].

Behandlingsmålet for HbA<sub>1c</sub> defineres og individualiseres på baggrund af

anbefalinger i kliniske behandlingsvejledninger og i dialog med patienten. Særligt for nydiagnosticerede og yngre patienter vil målet være < 48 mmol/mol. Ideelt bør behandlingen efterfølgende være proaktiv, så man intensiverer behandling ved stigende HbA<sub>1c</sub>, fremfor at afvente, indtil et højt HbA<sub>1c</sub> skal behandles ned. Med stigende diabetesvarighed og kompleksitet i behandlingen og deraf følgende øget risiko for komplikationer og hypoglykæmi kan målet for HbA<sub>1c</sub> være højere [1-4]. Hos enkelte fx meget gamle og skrøbelige patienter kan målet blot være symptomfrihed.

### Førstevalg

Ved indikation for farmakologisk intervention er metformin basisbehandling og dermed førstevalg [1-4].

### Andetvalg

Hvis det fastsatte behandlingsmål ikke kan nås med metformin alene, vil der kunne være behov for supplerende lægemidler. Blandt de lægemiddelgrupper, der kan overvejes som tillægsbehandling, er dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hæmmere, glukagonlignende peptid-1-receptoragonister (GLP-1 RA), natriumglukose co-transporter 2 (SGLT-2)-hæmmere, sulfonylurinstoffer (SU-stoffer) og basalinsulin. Tabel 1 anfører vigtige karakteristika vedrørende bl.a. effekt og sikkerhed og væsentlige opmærksomhedspunkter

- 1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
- 2) Endokrinologisk Afdeling, Amager og Hvidovre Hospital
- 3) Center for Almen Medicin, Aalborg Universitet
- 4) Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF), Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab, Sundhedsstyrelsen
- 5) Steno Diabetes Center Aarhus, Aarhus Universitetshospital
- 6) Steno Diabetes Center Odense, Odense Universitetshospital
- 7) Lægerne Kanaltorvet
- 8) Hjerterafdelingen, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
- 9) Center for Klinisk Metabolisk Forskning, Gentofte Hospital

ved disse lægemidler. Pris er indikeret i Tabel 1 og anført i Tabel 2 (kun elektronisk tilgængelig).

Figur 1 viser beslutningsstøtte for valg af farmakologisk behandling i almen praksis. Den understøtter både nationale og internationale guidelines på området [1-4].

Hvilket præparat der er oplagt som andetvalg, afhænger af både lægemiddel- og patientrelaterede faktorer, herunder patientpræferencer og pris. Ud over den tilsigtede glukosesænkende effekt er komorbiditeter helt afgørende for valget (Figur 1). Det kan dreje sig om tilstedeværende aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom, hjertesvigt med reduceret venstre ventrikel-funktion (med nedsat *ejection fraction*) og diabetisk nyresygdom, herunder nedsat glomerulær filtrationsrate (GFR) og diabetisk nefropati (makroalbuminuri). Sekundært kan andre faktorer være afgørende som fx betydende overvægt, risiko for bivirkninger som fx hypoglykæmi eller vægtøgning, lægemidlets pris, patientens erhverv m.m. [1-4].

*Valg af tillægsbehandling til patienter med aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom, diabetisk nyresygdom eller hjertesvigt*

Til patienter med klinisk aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom anbefales en SGLT-2-hæmmer. Alternativt kan man vælge en GLP-1-RA, som er væsentlig dyrere. Ved hjertesvigt anbefales en SGLT-2-hæmmer (nedsætter mortalitet og risiko for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt). Ved diabetisk nyresygdom (nedsat eGFR og varierende grader af øget albuminuri) tyder data på en gavnlig effekt af SGLT-2-hæmmere i forhold til at forebygge fald i eGFR og progression af albuminuri. Hos patienter med etableret diabetisk nefropati (makroalbuminuri [U-albumin/kreatinin ratio  $\geq$  300 mg/g] i mindst to målinger taget med 1-12 ugers mellemrum) er der klar gavnlig effekt af en SGLT-2-hæmmer (forebygger udvikling og progression af albuminudskillelsen og faldet i eGFR). SGLT-2-hæmmere kan anvendes til patienter med GFR ned til 45 ml/min og kan overvejes ved GFR 30-45 ml/min, selvom den glukosesænkende effekt her er minimal [2]. Det kan være nødvendigt at justere eller anvende lav dosis ved nedsat nyrefunktion. Dokumentation og dosisvejledning ved nedsat nyrefunktion er

bedst beskrevet for SGLT-2-hæmmeren canagliflozin. Ved GFR < 30 ml/min kan GLP-1-RA anvendes, alternativt kan man overveje en DPP-4-hæmmer eller basalinsulin. Behandlingen bør dog ske i samråd med nefrolog eller endokrinolog [2].

For både SU-stofferne, DPP-4-hæmmerne, SGLT-2-hæmmerne og GLP-1-RA er der for de præparater, der er rekommanderet i NRL og anført i Tabel 1, udført kardiovaskulære endepunktsstudier, der har vist enten neutrale eller gunstige kardiovaskulære effekter. Det skal dog bemærkes, at disse studier primært har inkluderet patienter med type 2-diabetes med enten kardiovaskulær sygdom eller flere risikofaktorer herfor og behov for flere antidiabetiske præparater samtidig. Studiefund er således generaliserbare til denne selekterede population, men ikke nødvendigvis i samme omfang til personer uden manifest eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom, herunder relativt nydiagnosticerede patienter [1-4].

*Valg af tillægsbehandling til patienter uden kardiovaskulær eller renal komorbiditet*

Ved svær overvægt og abdominal fedme vil et vægttab være centralt i behandlingen, hvilket taler for, at andetvalget bør være en SGLT-2-hæmmer eller en GLP-1-RA, som er væsentlig dyrere. Der kan opnås et lidt større vægttab ved behandling med en GLP-1-RA, men det er usikkert, om forskellen vil være klinisk relevant for hovedparten af patienterne. Der er mindre forskelle i den vægtreducerende effekt inden for GLP-1-RA-klassen, hvor højdosissemaglutid (1,0 mg inj.) har størst effekt [5].

Såfremt et vægttab ikke er afgørende, og der ikke er betydende øvrige hensyn som især risikofaktorer for hypoglykæmi (tidligere symptomatisk hypoglykæmi, nedsat nyrefunktion, hjertesygdom eller langvarig diabetes), vil et SU-stof kunne anvendes. SU-stofferne medfører en let vægtøgning og øger risikoen for hypoglykæmi, men de har en dokumenteret neutral effekt på makrovaskulære hændelser. Den relativt lave pris betyder, at et SU-stof kan vælges frem for andre væsentlig dyrere lægemiddelgrupper [1-4]. Ellers kan valget være en DPP-4-hæmmer, som er vægtneu-

**Tabel 1**

Lægemiddel-gruppe	Præparater* (rekommanderet i NRL)	HbA <sub>1c</sub> -reduktion
Biguanider	Metformin	↓↓
SU-stoffer	Gliclazid Glimepirid	↓↓
DPP-4 hæmmere	Alogliptin Linagliptin Saxagliptin Sitagliptin	↓
SGLT-2 hæmmere	Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin	↓↓
GLP-1 receptor-agonister	Dulaglutid Exenatid (depot) Liraglutid Semaglutid (inj.) Semaglutid (tablet)	↓↓↓
Basal insuliner	glargin 100 IE/mL glargin 300 IE/mL degludec 100 IE/mL degludec 200 IE/mL	↓↓↓↓

tral, eller en SGLT-2-hæmmer, som er vægtreducerende. De to sidstnævnte er i sig selv ikke associeret med betydelig risiko for hypoglykæmi. Alterna-

Risiko for hypoglykæmi	Vægt	Effekt på kardiovaskulær (CV)-risiko og nyrebeskyttende effekt	Udvalgte bivirkninger	Relevante forhold inkl. forsigtighedsregler og dosering ved nedsat nyrefunktion	Pris*	Hensigtsmæssige kombinationer ved indikation for tillæg af et tredje præparat	Uhensigtsmæssige kombinationer ved indikation for tillæg af et tredje præparat
→	→↘	CV: mulig gunstig effekt Nyre: neutral	Gastrointestinale gener (optitrer langsomt)  B <sub>12</sub> -vitaminmangel	GFR < 30 ml/min: kontraindiceret GFR 30-60 ml/min: dosisreduktion  Pauser ved akut sygdom, dehydrering	+		
↑	↑	CV: neutral Nyre: neutral	Hypoglykæmi Vægtøgning	GFR < 30 mL/min: kontraindiceret GFR 30-60 mL/min: dosisreduktion  Pauser ved akut sygdom	+	Kombiner med DPP-4-hæmmer, SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-RA	Undgå kombination med insulin (øger risikoen for hypoglykæmi)
→	→	CV: neutral Nyre: neutral		GFR < 50 mL/min: dosisreduktion af alogliptin, saxagliptin og sitagliptin  Forsigtighed ved pankreatitis. Forsigtighed ved hjertesvigt (særligt alogliptin og saxagliptin)	+++	Kombiner med SU-stof, SGLT-2-hæmmer eller basalinsulin	Undgå kombination med GLP-1-RA (giver ikke øget effekt)
→	↓	CV: gunstig effekt (ved manifest CV-sygdom)  Hjertesvigt: gunstig effekt  Nyre: gunstig effekt	Genital infektion  Let øget risiko for ketoacidose	GFR < 60 mL/min: dosisreduktion GFR < 45 mL/min: tvivlsom blodsukker-sænkende effekt GFR < 30 mL/min: kontraindiceret  Forsigtighed ved øget risiko for diabetisk ketoacidose og ved diabetiske fodproblemer  Pauser ved akut sygdom, dehydrering	+++	Kombiner med SU-stof, DPP-4-hæmmer, GLP-1-RA eller basalinsulin	
→	↘↘↘	CV: gunstig effekt (ved manifest CV-sygdom)  Nyre: gunstig effekt	Gastrointestinale gener (optitrer langsomt)	Nyresygdom: Kan anvendes (på nær exenatid)  Forsigtighed ved anamnese med eller mistanke om pankreatitis og ved proliferativ retinopati  Oral semaglutid skal indtages fastende min. 30 min før mad, drikke (ud over vand) og øvrig medicin	+++++	Kombiner med SU-stof, SGLT-2-hæmmer eller basalinsulin	Undgå kombination med DPP-4-hæmmer pga. sammenlignelig virkningsmekanisme
↑↑	↑↑	CV: neutral Nyre: neutral	Hypoglykæmi Vægtøgning	Evt. pause ved akut sygdom, dehydrering	+ - +++	Kombiner med SGLT-2-hæmmer, DPP-4-hæmmer eller GLP-1-RA, (eller evt. bolus-/blandingsinsulin)	Undgå kombination med SU-stoffer (øger risikoen for hypoglykæmi)

Pile indikerer en gennemsnitlig stor stigning (↑↑), lille stigning (↑), ingen ændring (→), lille reduktion (↓), stor reduktion (↘↘) eller meget stor reduktion (↘↘↘/↘↘↘↘) i de respektive parametre

\* se Tabel 2 (kun elektronisk tilgængelig) for pris og anbefalet dosis

SU-stof: sulfonylurinstof; DPP-4-hæmmer: depeptidylpeptidase-4-hæmmer; SGLT-2-hæmmer: natriumglukose co-transporter 2-hæmmer; GLP-1-RA: glukagonlignende peptid 1-receptoragonist; GFR: glomerulær filtrationsrate; NRL: Nationale Rekommandationsliste

tivt kan vælges en GLP-1-RA, som har høj maksimal HbA<sub>1c</sub>-sænkende og vægtreducerende effekt, men også høj pris.

#### Basalinsuliner

Basalinsuliner vil også kunne være en rationel tillægsbehandling til udvalgte patienter. Insulin kan vælges som sup-

plement til metformin ved svær symptomgivende initial hyperglykæmi og/eller mistanke om svigtende insulinproduktion eller som monoterapi eller

kombineret med en DPP-4-hæmmer eller GLP-1-RA ved svært nedsat nyrefunktion. Der er også indikation for insulinbehandling ved mistanke om type 1-diabetes (*latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA)*) eller sekundær diabetes ved fx kronisk pankreatitis [1-4]. Der er betydelige prisforskelle mellem rekommanderede basalinsuliner. Aktuelt anbefales glargin 100 IE/ml som førstevalg pga. sammenlignelig effekt og sikkerhed og laveste pris. Der kan være betydelig prisforskel mellem de forskellige glargin 100 IE/ml-præparater (Tabel 2, kun elektronisk tilgængelig). Øvrige analoginsuliner (degludec, glargin 300 IE/ml) bør pga. den højere pris reserveres til patienter med hypoglykæmi-problemer under behandling med glargin 100 IE/ml. IRF har tidligere udgivet en praktisk guide til skift mellem basalinsuliner [6].

### Tredjevalg

Hvis det fastsatte behandlingsmål ikke kan nås med metformin og et andetvalg, bør et tredje præparat tillægges. Hvis patienten har kardiovaskulær sygdom, diabetisk nefropati eller hjertesvigt, bør en SGLT-2-hæmmer og/eller GLP-1-RA tillægges behandlingen. Det er vigtigt, at tredjevalget tilhører en anden lægemiddelgruppe og dermed har en anden virkningsmekanisme end andetvalget. Det er fx ikke rationelt at kombinere en DPP-4-hæmmer og en GLP-1-RA pga. overlappende virkningsmekanismer, eller at kombinere et SU-stof med insulin pga. øget risiko for hypoglykæmi. Ud over disse forholdsregler bør man ligesom for andetvalget afveje effekt, sikkerhed og pris foruden patientforhold. I Tabel 1 er der i de to kolonner yderst til højre angivet hhv. hensigtsmæssige kombinationer og kombinationer, der bør undgås. Som udgangspunkt kan man i almen praksis godt varetage tre- eller firestofsbehandling, men ved behandlingssvigt, uønskede bivirkninger og/eller andre komplicerede faktorer bør man søge specialistrådgivning og evt. henvise til behandling i sekundærsektoren [1-4].

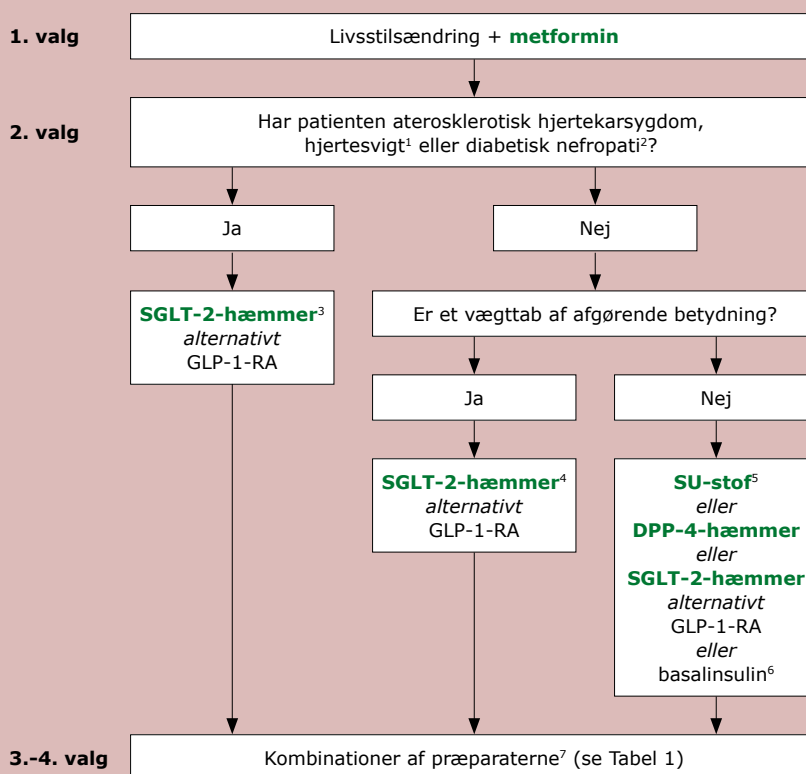
### Korrespondance:

Simon Tarp, sita@sst.dk

### Habilitetserklæringer og referencer

kan ses på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)

**Figur 1: Beslutningsstøtte for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes**



1. med reduceret *ejection fraction*.
2. defineret som makroalbuminuri [U-albumin/kreatinratio  $\geq$  300 mg/g] i mindst to målinger taget med 1-12 ugers mellemrum med/uden påvirket glomerulær filtrationsrate [GFR]
3. SGLT-2-hæmmer anbefales ved hjertesvigt og diabetisk nefropati. SGLT-2-hæmmer anbefales ved aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom grundet lavere pris.
4. SGLT-2-hæmmer anbefales frem for GLP-1-RA grundet lavere pris.
5. Et SU-stof kan vælges frem for et lægemiddel fra en dyrere lægemiddelgruppe. Forekomsten af risikofaktorer for hypoglykæmi forventes generelt at være relativt lav i denne patientgruppe i beslutningsalgoritmen. Risikofaktorerne er tidligere symptomatisk hypoglykæmi, nedsat nyrefunktion, hjertesygdom eller langvarig diabetes.
6. Basalinsulin kan være et andetvalg for udvalgte patienter. Der henvises til tekst samt Tabel 1 for detaljer inkl. behandlingsindikationer.
7. Ved aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom, hjertesvigt med reduceret *ejection fraction* eller diabetisk nefropati bør en SGLT-2-hæmmer og/eller en GLP-1-RA tillægges behandlingen.

SU-stof: sulfonylurin-stof; DPP-4-hæmmer: dipeptidylpeptidase-4-hæmmer; SGLT2-hæmmer: natriumglukose co-transporter 2-hæmmer; GLP-1-RA: glukagonlignende peptid 1-receptoragonist.

Beslutningsstøtten er modificeret men i øvrigt i henhold til nationale og internationale guidelines omhandlende behandling af type 2-diabetes [1-4].

Tabel 2

Lægemiddelgruppe – anbefalede præparater (handelsnavn)	Anbefalet dosis	Pris for 1 års behandling, DKK*
<b>Biguanider</b>		
Metformin	1.000 mg × 2 dagligt	387
<b>Sulfonylurinstoffer</b>		
Gliclazid (fx Glizar®)	60 mg × 1 dagligt	518
Glimepirid (fx Amaryl®)	3 mg × 1 dagligt	292
<b>DPP-4-hæmmere</b>		
Alogliptin (Vipidia®)	25 mg × 1 dagligt	3.927
Linagliptin (Trajenta®)	5 mg × 1 dagligt	4.847
Saxagliptin (Onglyza®)	5 mg × 1 dagligt	4.187
Sitagliptin (Xelevia®)	100 mg × 1 dagligt	5.643
Metformin + alogliptin (Vipdomet®)	1.000 + 12,5 mg × 2 dagligt	4.088
Metformin + linagliptin (Jentadueto®)	1.000 + 2,5 mg × 2 dagligt	5.015
Metformin + saxagliptin (Komboglyze®)	1.000 + 2,5 mg × 2 dagligt	5.767
Metformin + sitagliptin (Janumet®)	1.000 + 50 mg × 2 dagligt	4.132
<b>SGLT-2-hæmmere</b>		
Canagliflozin (Invokana®)	300 mg × 1 dagligt	5.698
Dapagliflozin (Forxiga®)	10 mg × 1 dagligt	5.311
Empagliflozin (Jardiance®)	25 mg × 1 dagligt	5.683
Metformin + canagliflozin (Vokanamet®)	1.000 + 150 mg × 2	6.665
Metformin + dapagliflozin (Xigduo®)	1.000 + 5 mg × 2	4.234
Metformin + empagliflozin (Synjardy®)	1.000 + 12,5 mg × 2	5.592
<b>GLP-1-receptoragonister</b>		
Dulaglutid (Trulicity®)	1,5 mg × 1 ugentligt	10.213
Exenatid ugentligt (Bydureon®)	2 mg × 1 ugentligt	12.636
Liraglutid (Victoza®)	1,2 mg × 1 dagligt	11.488
Semaglutid (inj.) (Ozempic®)	0,5 mg × 1 ugentligt	11.492
Semaglutid (oral) (Rybelsus®)	14 mg × 1 dagligt	12.775
	<b>Dosis (relativ bioækvivalens)</b>	<b>Pris for 40 IE dagligt i 1 år</b>
<b>Basalinsuliner i engangspenne</b>		
Degludec 100 IE/ml (Tresiba®)	Individuel (1,05)	5.787
Degludec 200 IE/ml (Tresiba®)	Individuel (1,05)	4.979
Glargin 100 IE/ml (Semglee®/Abasaglar®/Lantus®)	Individuel (1,0)	3.099/4.128 /4.533
Glargin 300 IE/ml (Toujeo®)	Individuel (0,9)	4.722

IE = internationale enheder.

\*) Priser iht. www.medicinpriser.dk pr. 7. september 2020.

## Referencer

1. Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Endokrinologisk Selskab. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes – mål og algoritme. 2018. <https://vejledninger.dsam.dk/media/files/4/guidelines-2018-final.pdf>
2. Dansk Endokrinologisk Selskab. National behandlingsvejledning: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes. 2019. <http://www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/nbv-endokrinologi-behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes-t2d-diabetes-arskontrol-nyopdaget-diabetes-2-peroral-behandling-insulin-behandling-kolesterolbehandling-blodtryks-behandling-glp1-og-dpp4>
3. Dansk Selskab for Almen Medicin. Type 2-diabetes – opfølgning og behandling. 2019. [https://vejledninger.dsam.dk/media/files/19/vejledning-type-2-diabetes\\_5korr.pdf](https://vejledninger.dsam.dk/media/files/19/vejledning-type-2-diabetes_5korr.pdf)
4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-98.
5. Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) – Sundhedsstyrelsen. Den Nationale Rekommandationsliste: Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes (v. 2). 2020.
6. Christensen MB, Hansen KB, Kristensen JK et al. Skift mellem basalinsuliner – en praktisk guide. *Rationel Farmakoterapi* 3, 2020. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Rationel-Farmakoterapi-3-2020/Skift-mellem-basalinsuliner-%E2%80%93-en-praktisk-guide>