

KUPP - Diabetes type 2 i allmennpraksis

Hva sier vi til fastlegene?

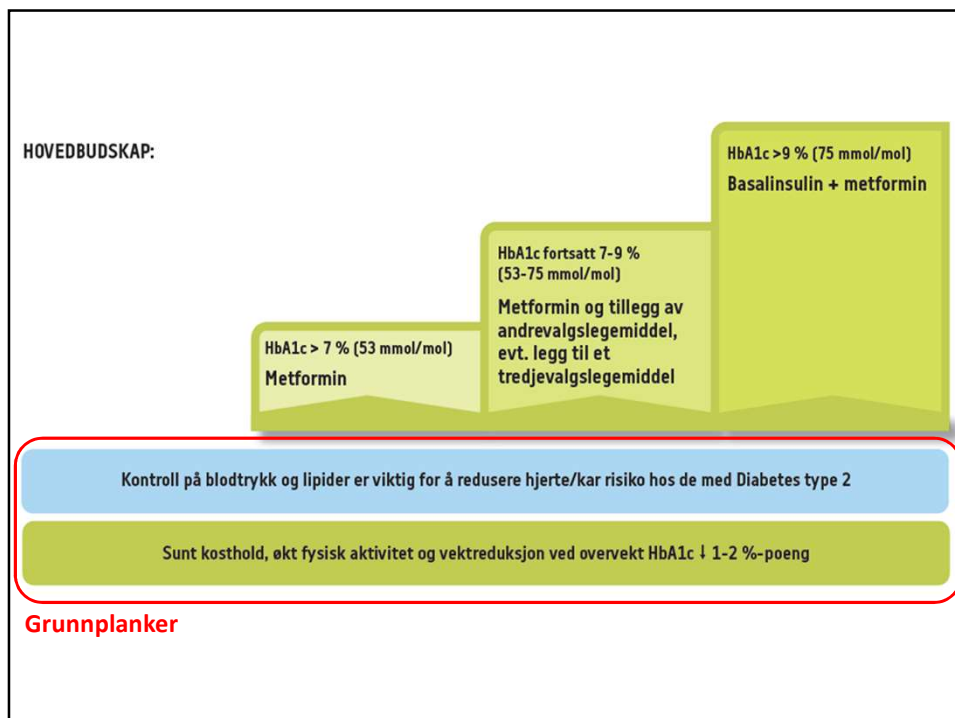
Januar 2019

Hanne Fiskvik Fleiner

Master i Farmasi, PhD.
RELIS Midt-Norge

RELIS

Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell



Grunnplanker

- 1) Et sunt kosthold og økt fysisk aktivitet vil kunne gi vektreduksjon og bedring av blodsukker, lipider og blodtrykk på linje med medikamentell behandling
- 2) Hjerte- og karsykdom forebygges ved å ha kontroll på blodtrykk og lipider. Aktuelle legemidler:
 - ACE-hemmer eller AII-blokker
 - Statin (atorvastatin eller simvastatin)

Grunnplankene skal ligge i bunn for all behandling!

HOVEDBUDSKAP:

Behandlingstrinn 1

HbA1c > 7 % (53 mmol/mol)
Metformin

HbA1c fortsatt 7-9 %
(53-75 mmol/mol)
Metformin og tillegg av
andrevalgslegemiddel,
evt. legg til et
tredjevalgslegemiddel

HbA1c > 9 % (75 mmol/mol)
Basalinsulin + metformin

Kontroll på blodtrykk og lipider er viktig for å redusere hjerte/kar risiko hos de med Diabetes type 2

Sunt kosthold, økt fysisk aktivitet og vektreduksjon ved overvekt HbA1c ↓ 1-2 %-poeng

Grunnplanker

Metformin som førstevalg

- Lang klinisk erfaring og god dokumentasjon
- Kostnadseffektivt
- Betydelig reduksjon i HbA1c (1-2%, 11-22 mmol/mol)
- Liten risiko for hypoglykemi
- Gir ikke vektøkning
- Ingen midler har vist større effekt på harde endepunkter (død, hjerte-/karsykdom, nyresvikt, blindhet, amputasjon)

Metformin som førstevalg

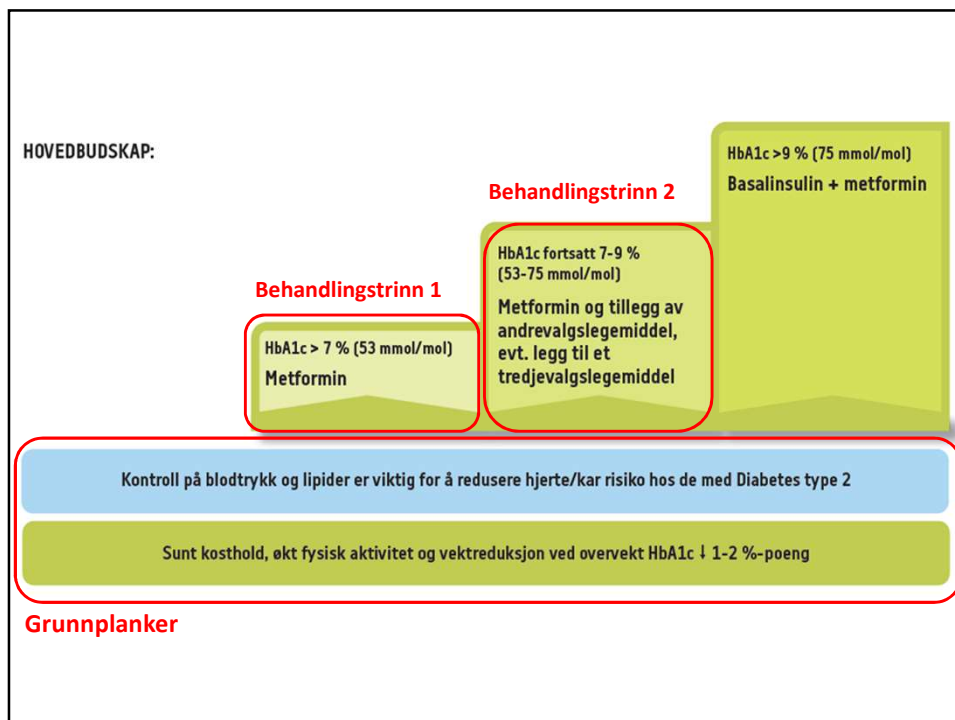
For å redusere gastrointestinale bivirkninger:

- Start med en lav dose (500 mg).
- Dosen trappes opp med 500 mg ukentlig (10.-15.dag) til maksimal tolererbar dose. Maksimalt 3000 mg daglig.
- Fordel dosen på 2-3 ganger per dag
- Tas til måltid

Ved manglende effekt:

- Sjekk pasientens etterlevelse
- Bivirkninger som gjør at pasienten ikke tar hele dosen?

Det er viktig å utnytte potensialet ved bruk av metformin!



Verktøy for valg av andrevalgsglegemiddel

Bør foretrekkes hos pasienter MED kjent hjerte- og karsykdom

Sidestilte:	Risiko for hypoglykemi	Forventet reduksjon i HbA1c	Vekt-påvirkning	Vanligste bivirkninger
DPP-4-hemmere Sitagliptin (Januvia) + metformin (Janumet)	Lav	0,5 - 0,9 %	Ingen	Generelt godt tolerert
GLP-1-analoger Liraglutid (Victoza)	Lav	1 %	Moderat reduksjon	Kvalme, oppkast, diaré (ved oppstart, doseavh.)
SGLT2-hemmere Empaglifozin (Jardiance) + metformin (Synjardy)	Lav	0,4 - 1,1 %	Moderat reduksjon	Genital infeksjon OBS: Risiko for diabetisk ketoacidose (DKA)
Sulfonylurea (SU) Glimepirid (Amaryl)	Moderat	1 - 2 %	Liten økning	Generelt godt tolerert
Basalinsulin	Høy	≥ 2 %	Moderat økning	Vektøkning

Retningslinjen har på bakgrunn av tilgjengelige studier angitt **foretrukket virkestoff** (legemidler der sikkerheten er dokumentert gjennom lang erfaring eller i kontrollerte langtidsstudier)

Sulfonylurea (SU)

- Stimulerer betacellenes insulinsekresjon (hovedmekanisme)
- Reduserer glukoneogenesen i lever
- Øker insulinsensitiviteten i perifere vev

Effekt forutsetter at pasienten fortsatt har en viss grad av egenproduksjon av insulin

GLP-1/DPP-4-systemet

- Inkretinhormonene GLP-1 og GIP, som utskilles i tarmen, er ansvarlig for 50-70% av total insulinsekresjon etter oralt glukoseinntak
- GLP-1 reduserer i tillegg glukagonsekresjon, forsinker gastrisk tømning og påvirker appetittsenteret i hjernen
- Inkretinhormonene inaktiveres av DPP-4-enzymet (innen 1½ minutt)

Pasienter med diabetes type 2 har redusert inkretineffekt.

GLP-1-analoger/DPP-4-hemmere

GLP-1-analoger

- Resistente mot DPP-4-enzymets nedbrytende effekter
- Må gis som injeksjoner

DPP-4-hemmere

- Forlenger effekten av de endogene inkretinhormonene GLP-1 og GIP
- Tabletter

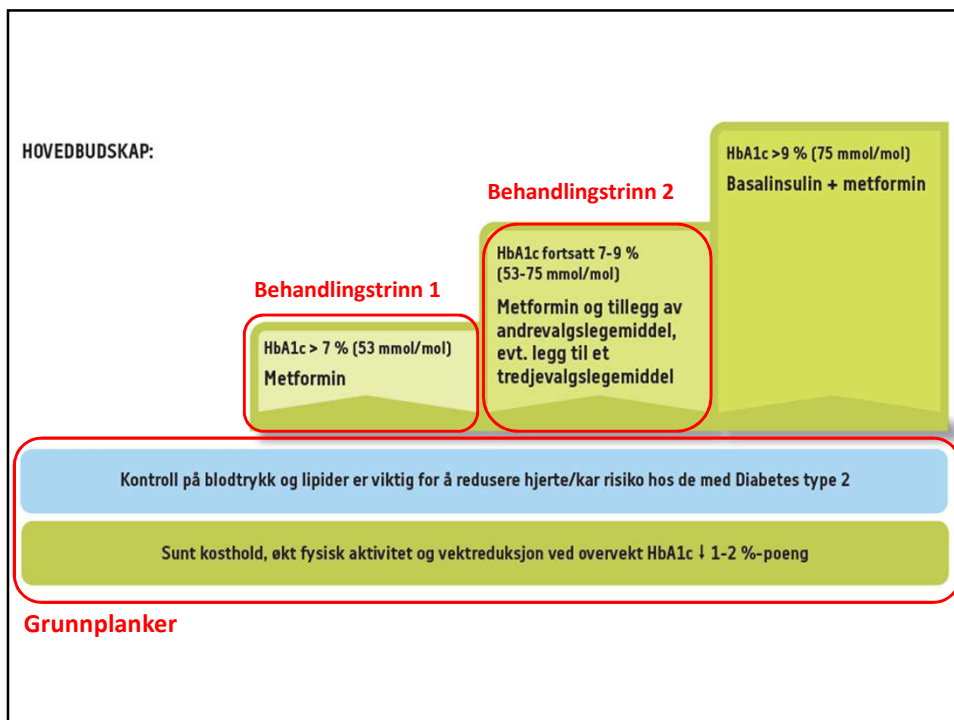
SGLT2-proteinet

SGLT2 er et transportprotein som reabsorberer 90 % av glukosen i nyrene.

Hos pasienter med diabetes type 2 er SGLT2 oppregulert, noe som fører til økt blodglukose.

SGLT2-hemmere

Hemmer reabsorpsjon av glukose og øker derfor utskillelsen via urin.



Trippelkombinasjoner

Vurder først om mer kan gjøres med opplæring, motivasjon og hjelp til endring av levevaner!

Ved behov for et tredje legemiddel:

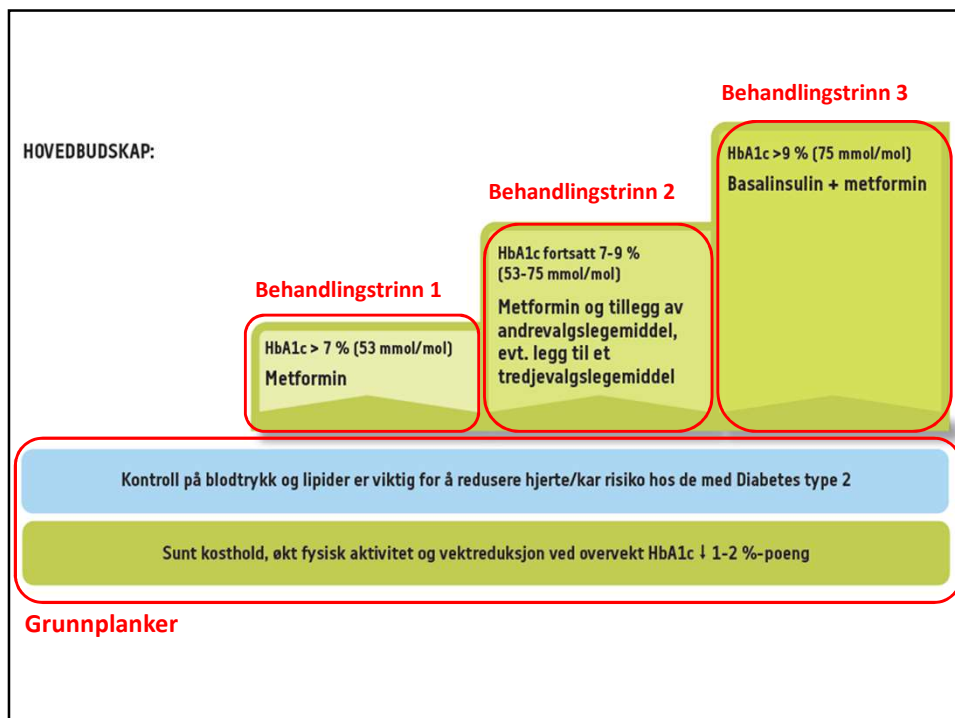
- Tilpasses individuelt
- Avhengig av pasientens øvrige risikobilde
- Det er ikke evidens for å foretrekke et regime foran et annet

Trippelkombinasjoner

Dersom pasienten er langt fra behandlingsmålet (HbA1c over 9% / 75 mmol/mol) kan det være hensiktsmessig å starte direkte på basalinsulin. Behold metformin.

Ikke kombiner:

- insulinøkende legemidler, som SU og insulin
- GLP-1-analoger og DPP-4-hemmere (lik virkning)



Basalinsulin

- Hvis HbA1c fremdeles er over 9% / 75 mmol/mol på metformin + andrevalgslegemiddel (+ ev. tredjevalgslegemiddel) bør man sette inn basalinsulin.
- Tolererbar metformindose bør beholdes.
- Andrevalgslegemiddel kan/bør tas bort
 - Færrest mulig legemidler
 - Mindre risiko for bivirkninger
 - Kostnadseffektivitet

Spesielle situasjoner og pasientgrupper

Hjerte- og karsykdom

Økt risiko for vaskulære senkomplikasjoner. Alle risikofaktorer bør behandles.

Blodtrykk

- Intervensjonsgrense: 140/90 mmHg
- Behandlingsmål: $\leq 135/85$ mmHg. Eldre (>80 år) eller ortostatisk hypotensjon: $\leq 150/85$ mmHg
- Førstevalg: ACE-hemmer eller AII-blokker

Lipider

- Primærprevensjon (40-80 år). Beh.mål: LDL $<2,5$ mmol/l
 - Atorvastatin 20 mg / Simvastatin 40 mg
- Sekundærprevensjon. Beh.mål: LDL $<1,8$ mmol/l
 - Atorvastatin inntil 80 mg

Hjerte- og karsykdom

- Platehemmere: kun som sekundærprevensjon (frarådes som primærprevensjon)
- Unngå hypoglykemi ved kjent iskemisk hjertesykdom
- Noen antidiabetika er assosiert med økt risiko for væskeretensjon som kan forverre eller utløse **hjertesvikt**. Actos (pioglitazon), muligens Onglyza (saksagliptin) og insulin når blodsukkerkontrollen bedres raskt («insulinødemer»).

Husk røykekutt!



Akutt/interkurrent sykdom og kirurgi

- Kan medføre forbigående forverring av blodsukkerkontroll, risiko for dehydrering og/eller redusert matinntak
- Justering av behandlingen er ofte nødvendig.

Ved dehydrering/sykdom som kan gi dehydrering:

- **Gi informasjon om å redusere dose (ev. stoppe helt) av: metformin, diuretika, AII-blokker/ACE-hemmer og SGLT2-hemmer**
- Vær særlig oppmerksom hos skrøpelige pasienter > 80 år

Risiko for diabetisk ketoacidose (DKA)

Vær særlig oppmerksom hos pasienter som bruker SGLT2-hemmere, hvor følgende faktorer kan øke risikoen:

- Redusert væske/matinntak
- Overgang fra SU eller brå reduksjon av insulin
- Sykdom/feber: dehydrering
- Lav betacelle-reserve (langvarig diabetes type 2 eller LADA)
- Alkoholmisbruk
- Ekstrem ketogen diett

Mistenk DKA hos pasienter som bruker SGLT2-hemmere og har symptomer (kvalme, magesmerter, tørste, forvirring), selv om blodsukkeret er normalt/moderat forhøyet.

Glukokortikoidbehandling

Gir som oftest økt insulinbehov.

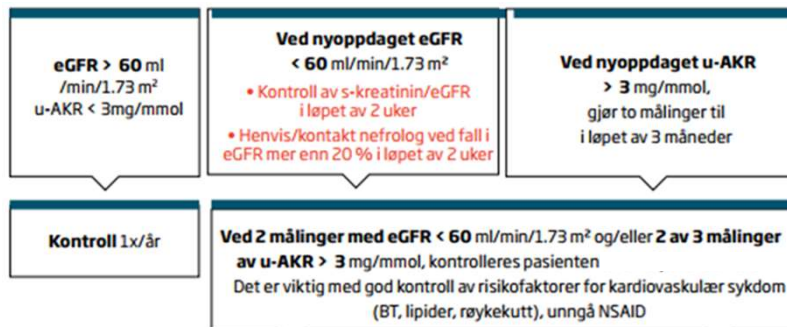
Ved peroral dosering av steroid om morgenen øker insulinbehovet på dagtid. Dette medfører at kveldsdosen med langtidsvirkende insulin må økes, eventuelt må en starte med morgendose.

Nyresykdom

Økt risiko for kardiovaskulær sykdom ved diabetes og lav eGFR (< 60). Additiv risiko ved økende albuminuri.

Hypertensjon og/eller albumin-kreatinin ratio i urin (u-AKR) $> 3\text{mg}/\text{mmol}$ bør behandles med ACE-hemmer eller AII-blokker.

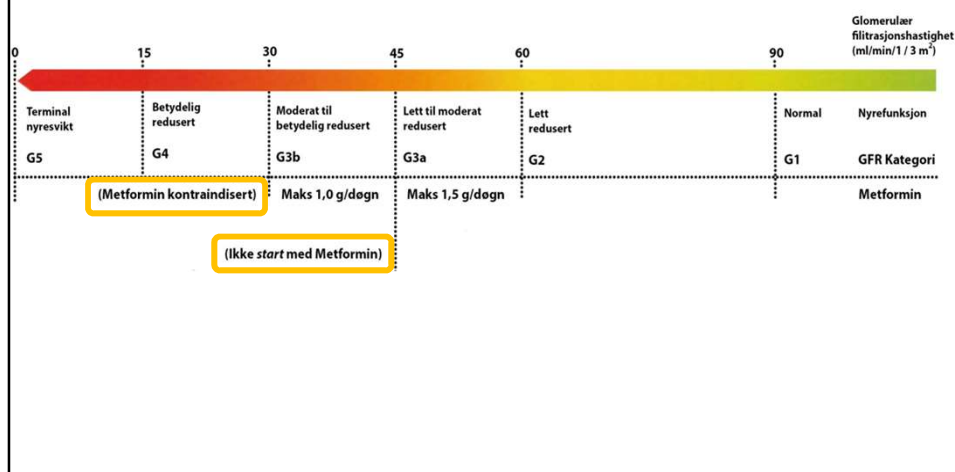
Årlige målinger av eGFR og u-AKR



Antidiabetika ved redusert nyrefunksjon

	INNVIRKNING PÅ LEGEMIDLET	VIKTIGE NYREFUNKSJONSGRENSER (eGFR)
METFORMIN	Økt risiko for laktacidose, kan brukes i reduserte doser	< 30 ml/min: Kontraindisert
SULFONYL-UREA	Forlenget virketid, økt risiko for hypoglykemi	Glimepirid og glibenklamid: <60 ml/min: Utvis forsiktighet <30 ml/min: Kontraindisert Glipizid: <30 ml/min: Utvis forsiktighet
DPP-4-HEMMERE	Redusert clearance, dosejustering nødvendig (unntatt for linagliptin)	<60 ml/min: Halvering av dose <30 ml/min: Ytterligere nedjustering av dose
GLP-1-ANALOGER	Redusert clearance, økt risiko for akutt nyresvikt	<50 ml/min: Utvis forsiktighet <30 ml/min: Kontraindisert
SGLT2-HEMMERE	Redusert blodsukkersenkende virkning og økt risiko for bivirkninger ved eGFR <60 ml/min.	Empagliflozin: <60 ml/min: Utvis forsiktighet <45 ml/min: Kontraindisert Dapagliflozin: <60 ml/min: Kontraindisert;
INSULIN	Forlenget virketid, økt risiko for hypoglykemi	Kan brukes ved nedsatt nyrefunksjon; insulintype og – dose må tilpasses for å unngå hypoglykemi

Metformin ved redusert nyrefunksjon



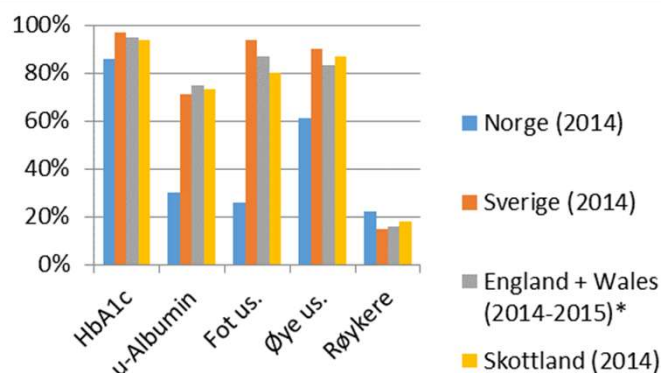
Latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA)

- Opptil 10 % av diabetespopulasjonen
- Kan forveksles med diabetes type 2
- Fullstendig insulinmangel etter kun få til flere år
- Antistoffer mot de insulinproduserende betacellene (anti-GAD, anti-IA2), som pasienter med diabetes type 1
- Mange tror at dette bare gjelder slanke pasienter. Gjennomsnittlig KMI for pasienter med LADA er omtrent 29 kg/m²
- Alle over 30 år som får diabetes bør, selv om de er noe overvektige, sjekkes for anti-GAD tidlig i forløpet for å utelukke LADA.
- Oppstartsbehandling: livsstilsendringer + metformin

LADA-pasienter trenger nøye oppfølging, da de raskere enn pas. med diabetes type 2 mister egenproduksjon av insulin.

Blodsukkerkontroll og diabeteskomplikasjoner

Oppfølging i norsk allmennpraksis:
- dårligere i 2014 enn i 2005
- dårligere enn land det er naturlig å sammenligne seg med



Måloppnåelse av viktige sjekkpunkter (2-6).

*Tall for øye us. gjelder kun for England, og tall for røykere er fra 2012-2013.

Visste du at...

- Bare 60 % av pasienter med diabetes type 2 følges opp av øyelege
- Pasienter av leger som bruker Noklus diabetesskjema faller i mindre grad ut av øyelegekontrollene
- Kun 16 % av pasientene med diabetes type 2 behandlet i allmennpraksis, oppnådde alle tre behandlingsmål (HbA1c, blodtrykk og lipider) i 2014

Innhold i årskontroll og behandlingsmål

	Undersøkelser/Lab	Behandlingsmål/anbefaling
Levevaner	Vekt, eventuelt livmål	Regelmessig fysisk aktivitet, sunt kosthold, vektreduksjon og røykeavvenning
Blodsukker/ HbA1c	Måling av HbA1c	De fleste: HbA1c rundt 7%, 53 mmol/mol. Ved alvorlig komorbiditet: HbA1c 7-8%, 53-64 mmol/mol). Beboere på sykehjem/betydelig nedsatte leveutsikter: Blodsukker < 14 mmol/L
Blodtrykk	Blodtrykkmåling	De fleste: Intervensjonsgrense 140/90 mmHg, behandlingsmål ≤ 135/85 mmHg. Eldre > 80 år eller ved ortostatisk hypotensjon: ≤ 150/85 mmHg Førstevalg: ACE-hemmer eller All-blokker
Lipider	LDL- og HDL-kolesterol og triglyserider	Primærprevensjon (40-80 år): LDL-kolesterol < 2,5 mmol/L (20 mg atorvastatin eller 40 mg simvastatin). Sekundærprevensjon: LDL-kolesterol < 1,8 mmol/L (80 mg atorvastatin)
Platehemming	EKG ved behov	Primærprevensjon: Acetylsalisylsyre frarådes Sekundærprevensjon: Acetylsalisylsyre 75 mg eller klopidoogrel 75 mg
Nyre-funksjon	u-Albumin/ kreatininratio eGFR	Forebygge/behandle diabetisk nefropati
Syn	Spør når pasienten sist var til øyelegeundersøkelse	Forebygge/behandle diabetisk retinopati
Føtter	Undersøkelse av føtter: Inspeksjon, puls, monofilament	Forebygge/behandle diabetiske fotsår
Influensa-vaksine	Tilbys årlig	Bør tilbys alle med diabetes type 1 eller 2

Noklus diabetesskjema

- Strukturert, elektronisk og klinisk verktøy
- Kompatibelt med de fleste journalsystemer (www.noklus.no)
- Hjelpepersonell kan fylle ut deler av skjema før konsultasjon
- Automatisk påminnelse om årskontroll
- Tilbakemelding på din praksis sammenlignet med andre
- Takst

Bruk anbefales for å sikre at alle elementene som skal inngå i årskontrollen blir gjennomgått.

Tips!

Startkurs: Henvise alle med nyopptaget diabetes til nærmeste sykehus for deltagelse på Startkurs/Diabetesskole (blant annet opplæring i egenmåling av blodsukker).

Tverrfaglig kompetanse: Pasienter med dårlig regulert diabetes type 2 og/eller alvorlige diabetiske senkomplikasjoner kan henvises til spesialisthelsetjenesten (ofte referert til som «diabetesteam»), jf. Prioriteringsveilederen i Endokrinologi og endokrinkirurgi

Helsedirektoratets temasider:

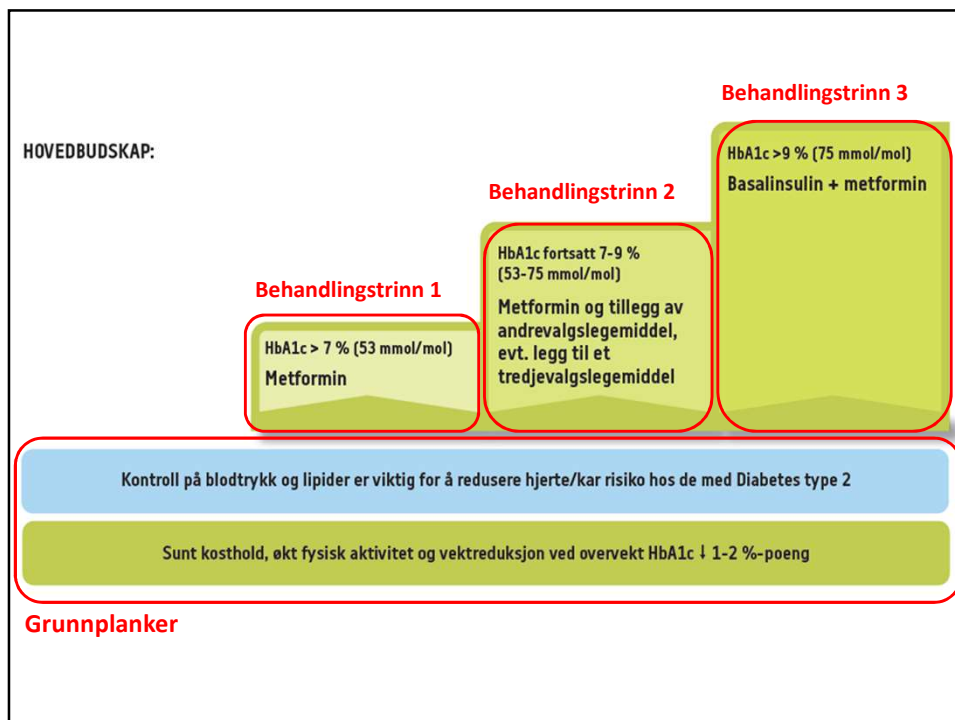
www.helsedirektoratet.no/diabetes

Nasjonal faglig retningslinje for diabetes, og informasjonsmateriale i form av videoer, brosjyrer og grafiske fremstillinger, som kan brukes i kommunikasjon med pasienten.

Omregningstabell HbA1c

HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)
6,5	48
7,0	53
7,5	58
8,0	64
8,5	69
9,0	75
10,4	90
12,2	110

Fra 30. september 2018 skal HbA1c angis i enheten mmol/mol ved alle norske laboratorier og legekantor



Brosjyren som ligger til grunn for KUPP-kampanjen er laget av

- **Lillian Mo Andreassen**, farmasøyt PhD, RELIS Vest
- **Charlotte Lorentze Stokes**, spes. i indremedisin/geriatri, seksjon for klinisk farmakologi, MBF, Haukeland universitetssykehus
- **Frode Edvardsen**, spesialist i allmennmedisin, Heimdal medisinske senter, Trondheim
- **Hanne Fiskvik Fleiner**, farmasøyt, PhD, RELIS Midt-Norge, Avd. for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital
- **Roar Dyrkorn**, spes. i allmennmedisin og farmakologi, Avd for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital
- **Tor Claudi**, overlege, spes. i indremedisin, Nordlandssykehuset, Bodø

Referanser

- Brosjyren er hovedsakelig bygget på: **Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes.** <http://www.helsedirektoratet.no/diabetes> (Utgitt: September 2016)
- Bakke A, Cooper JG et al. Type 2 diabetes in general practice in Norway 2005-2014: moderate improvements in risk factor control but still major gaps in complication screening. *BMJ Open Diab Res Care* 2017; 5: e000459.
- Nationella Diabetesregistret. <https://www.ndr.nu/> (Besøkt: 30. januar 2018).
- Health and Social Care Information Centre. National diabetes audit 2013-2014 and 2014-2015. Report 1: Care processes and treatment targets. Version 1.0. <http://digital.nhs.uk/catalogue/PUB19900> (Besøkt: 30. januar 2018).
- Public Health England. Screening KPI data: annual, 2014 to 2015. <https://www.gov.uk/government/collections/nhs-screening-programmes-national-data-reporting/> (Sist oppdatert: 23. mars 2016)
- Scottish Diabetes Survey Monitoring Group. Scottish diabetes survey 2014. <http://www.diabetesinscotland.org.uk/Publications/SDS2014.pdf> (Søkt: 30. januar 2018).
- Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsdiabetes. <http://www.helsedirektoratet.no/diabetes> (Versjon: 22.09.2017)
- Helsedirektoratet. Prioriteringsveileder – endokrinologi og endokrinkirurgi. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/endokrinologi-og-endokrinkirurgi> (Versjon: 22.09.2017)
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352 (9131): 854-65. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).

Takk for oppmerksomheten
Spørsmål?