

## Diabetes

### Bakgrundsinformation från terapigrupp diabetes

Behandlingsstrategi och behandlingsmål ska vara individuellt anpassade. Vid behandling av de äldsta patienterna, hjärt/kärl-sjuka, lång diabetesduration eller patienter med nedsatt kognitiv funktion, kan högre HbA1c-värden accepteras. Här syftar behandling till att bibehålla en hög livskvalitet med minimal risk för hypoglykemier.

Vid riskskattning avseende hjärt-kärlhändelse rekommenderas att man använder sig av NDRs [riskmotor](#).

Vid glukossänkande läkemedelsbehandling ska hänsyn till njurfunktion beaktas, då dosändring/preparatbyte alternativt utsättning bör övervägas.

### Diabetes typ 2

Rätt kost, daglig motion och rökstopp är en förutsättning för bra livskvalitet och hanterbara blodglukosvärden vid typ 2-diabetes. Vid tillstånd med nedsatt glukostolerans och vid diabetesdebut bör metforminbehandling övervägas tidigt, även då HbA1c är under 52 mmol/mol.

Rekommenderat målvärde är HbA1c under 52 mmol/mol, men det ska vara individuellt anpassat. För yngre, med kort diabetesduration ska lägre HbA1c-värden eftersträvas. För äldre där man eftersträvar symtomfrihet kan HbA1c värden upp till 70 mmol/mol accepteras.

### Metformin

Förstahandsval till patienter med nedsatt glukostolerans, där kost och motion inte haft tillräcklig effekt samt tidigt i förloppet av typ 2-diabetes som inte har kontraindikationer (exv. eGFR mindre än 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Titra upp dosen försiktigt, för att minska risken för mag-tarmbiverkningar. Rekommenderad maxdos är 2 g/dygn eftersom effekten planar ut, men riskerna för biverkningar ökar. **Observandum!** Informera kring situationer

då patienten ska göra uppehåll, såsom diarré, feber, kräkningar samt inför kontraströntgenundersökning. Kreatinin kontrolleras före röntgenundersökningen och metformin sätts ut undersökningsdagen. Återinsättning görs tidigast efter 48 timmar förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil. [Patientinformation](#) finns tillgänglig på [vardriktlinjer.se](http://vardriktlinjer.se) för att skrivas ut till berörda patienter. Beakta även risk i samband med insättning av läkemedel som påverkar njurfunktionen exempelvis NSAID eller ACE-hämmare/ARB.

Vid tilltagande njurfunktionsnedsättning samt vid polyfarmaci bör metformin utsättas eller dosreduceras.

## Insulin

Insulin kan användas som tillägg till andra diabetesläkemedel eller i monoterapi. Börja med NPH-insulin och lägg vid behov till måltidsinsulin. Insuman Basal<sup>®</sup> är valt i REK-listan på grund av lägst pris. Vid upprepade hypoglykemier med NPH-insulin kan byte till långverkande insulinanalog övervägas. Långverkande Abasaglar<sup>®</sup> innehåller insulin *glargin* 100 E/ml och det är godkänt som biosimilar med Lantus<sup>®</sup> som referensprodukt. Toujeo<sup>®</sup> innehåller insulin *glargin* 300 E/ml och har längre effektduration än Abasaglar. Dosanpassning vid byte kan behövas.

Bland snabbverkande insuliner är alla insulinanaloger effektmässigt, och hanteringsmässigt likvärdiga. Insulin lispro<sup>®</sup> Sanofi har lägst pris. I samverkan mellan patienten och sjukvården väljs en penna som patienten kan hantera. Vid behov kan fasta kombinationer av mixinsulin väljas och ges vanligtvis i två-dos. Vid flerdosförfarande av mixinsulin bör inte sista dosen läggas för sent på dagen, på grund av risk för nattliga hypoglykemier. Vad gäller mixinsuliner rekommenderas Insuman Comb<sup>®</sup>, Humalog mix<sup>®</sup> och Novomix<sup>®</sup>, där Insuman Comb har lägst pris.

## Inkretiner

GLP-1-analoger och DPP-4-hämmare kännetecknas av låg risk för utveckling av hypoglykemi.

Man bör inom 6 månader uppnå minst 5-10 mmol/mol HbA1c-sänkning. Vid behandling med GLP-1-analoger bör dessutom minst 2-3 kg viktnedgång (alternativt individuellt formulerat målvärde) uppnås för fortsatt förskrivning.

*GLP-1-analoger (dulaglutid, exenatid, liraglutid, lixisenatid, semaglutid)* ger en glukosberoende ökad insulinsekretion från betaceller samt minskad glukagonutsöndring vid hyperglykemi. Vidare ger GLP-1-analoger en förlångsammande magsäckstömning vilket kan förorsaka en del illamående och andra mag-tarmbiverkningar samt viktnedgång. Dessa är lämpliga att använda då man även vill minska risken för hypoglykemier. Ges som subkutan injektion. Två GLP-1-analoger rekommenderas. Rekommenderat

kortverkande preparat är Victoza<sup>®</sup> (*liraglutid*) och rekommenderad långverkande GLP-1-analog är Ozempic<sup>®</sup> (*semaglutid*). Motivet till rekommendationen är att både Victoza<sup>®</sup> (i dos 1,8 mg dagligen) i LEADER-studien och Ozempic<sup>®</sup> i SUSTAIN 6-studien har visat kardiovaskulära fördelar.

Även Trulicity<sup>®</sup> (i REWIND-studien) har visat kardioprotektiv effekt. Dock observerades bättre effekt på HbA1c-sänkning och viktnedgång av Ozempic jämfört med Trulicity i den jämförande studien SUSTAIN 7.

*DPP-4 hämmare (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)* hämmar nedbrytning av endogent GLP-1. DPP-4-hämmare och GLP-1-analoger ska inte kombineras då de båda fungerar genom inkretinsystemet och utnyttjar likartade verkningsmekanismer. DPP-4-hämmare är inte lika potenta som GLP-1-analogerna. Till skillnad från GLP-1-analogerna är DPP-4-hämmare viktneutrala, ger inte lika kraftig HbA1c-sänkning och har i studier endast visat kardiovaskulär säkerhet.

Januvia<sup>®</sup> (*sitagliptin*) och Trajenta<sup>®</sup> (*linagliptin*) har likvärdig kardiovaskulär säkerhetsdata (TECOS-studien respektive CARMELINA-studien). Trajenta<sup>®</sup> kräver ingen dosjustering vid nedsatt njurfunktion.

### **SGLT-2-hämmare**

*Dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin och ertugliflozin* sänker blodsockret genom att reversibelt hämma det glukotransporterande proteinet SGLT2 i njurarna. Effekten är beroende av både blodglukosnivå och bibehållen njurfunktion. Nyinsättning enbart vid e-GFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och där njurfunktionen följs, utsättning vid e-GFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Observera risk för hypovolemi, speciellt vid samtidig diuretikabehandling.

Säkerhetsdata finns för tre av fyra SGLT-2-hämmare, och det pågår en studie (VERTIS) för Steglatro<sup>®</sup> (*ertugliflozin*). Kardioprotektiv effekt har hittills visats hos Jardiance<sup>®</sup> (*empagliflozin*) och Invokana<sup>®</sup> (*kanagliflozin*) i studierna EMPA-REG OUTCOME och CANVAS. Rekommenderat preparat är Jardiance<sup>®</sup> då det visats att behandling med empagliflozin minskar risk för kardiovaskulär död, vilket inte visats för kanagliflozin.

### **Sulfonureider och meglitinider**

*Glimepirid* respektive *repaglinid* är rekommenderade preparat. *Glibenklamid* har högre risk för långvarig hypoglykemi än övriga och ska därför inte användas.

*Glimepirid* är det enda SU-preparat som har en kardiovaskulär säkerhetsstudie (CAROLINA-studien). *Repaglinid* stimulerar liksom sulfonureider insulinfrisättning vid måltid men är mer kortverkande. Något mindre effektivt än SU avseende HbA1c-sänkning. Ger liknande biverkningar som SU, men möjligen med lägre risk för hypoglykemi. SU-preparat och *repaglinid* ska inte kombineras då de verkar på likartat sätt.

SU-preparatens roll i diabetesbehandling har över tid minskat, framför allt på grund av nya behandlingsalternativ.

### **Övriga glukossänkande medel - Tiazolidindioner, akarbos**

*Pioglitazon och akarbos* rekommenderas inte längre på grund av flera besvärande/allvarliga biverkningar.

### **Vid nedsatt njurfunktion**

Vid nedsatt njurfunktion se information och tabell från Läkemedelsverket<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> [Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes –  
behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2017;28\(4\):42.](#)

Tabell VII. Val och dosering av glukossänkande läkemedel (exklusive insulin) vid nedsatt njurfunktion.

Läkemedels-grupp/-substans	GFR > 60 ml/min	GFR 45–59 ml/min	GFR 30–44 ml/min	GFR 15–29 ml/min	GFR < 15 ml/min
<b>Biguanider</b>					
Metformin	Max 2 000 mg/dag <sup>a</sup>	Max 2 000 mg/dag <sup>a</sup>	Max 1 000 mg/dag <sup>a</sup>	Kontraindicerat	Kontraindicerat
<b>SU</b>					
Glimepirid	4 mg/dag	1–4 mg/dag	1–4 mg/dag	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Glibenklamid <sup>b</sup>	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Glipizid	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
<b>Meglitinider</b>					
Repaglinid	Max 16 mg	Max 16 mg	Max 16 mg	Max 16 mg <sup>c</sup>	Max 16 mg <sup>c</sup>
<b>Alfa-glukosidashämmare</b>					
Akarbos	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Kontraindicerat vid CrCl < 25 ml/min	Kontraindicerat vid CrCl < 25 ml/min
<b>DPP-4-hämmare</b>					
Sitagliptin	100 mg × 1	50 mg × 1 (GFR < 50 ml/min) <sup>d</sup>	50 mg × 1	25 mg × 1	25 mg × 1
Vildagliptin	50 mg × 2	50 mg × 1 (GFR < 50 ml/min) <sup>d</sup>	50 mg × 1	50 mg × 1	50 mg × 1
Saxagliptin	5 mg × 1	2,5 mg × 1	2,5 mg × 1	2,5 mg × 1	2,5 mg × 1 <sup>e</sup>
Linagliptin	5 mg × 1	5 mg × 1	5 mg × 1	5 mg × 1	5 mg × 1
<b>GLP-1-RA</b>					
Exenatid med långsam frisättning	Ingen dosreduktion	Rekommenderas inte (GFR < 50 ml/min) <sup>d</sup>	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Exenatid med omedelbar frisättning	Ingen dosreduktion	10 µg × 2 <sup>f</sup> (GFR < 50 ml/min) <sup>d</sup>	10 µg × 2 <sup>f</sup>	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Liraglutid	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Rekommenderas inte
Lixisenatid	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion <sup>g</sup>	Ingen dosreduktion <sup>g</sup>	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Dulaglutid	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion <sup>g</sup>	Ingen dosreduktion <sup>g</sup>	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
<b>Glitazoner</b>					
Pioglitazon	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion <sup>h</sup>	Ingen dosreduktion <sup>h</sup>
<b>SGLT-2-hämmare</b>					
Dapagliflozin	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion <sup>i</sup>	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Kanagliflozin	Ingen dosreduktion	100 mg × 1 <sup>j</sup>	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Empagliflozin	Ingen dosreduktion	10 mg × 1 <sup>k</sup>	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte

<sup>a</sup> Uppdelas på 2–3 doser dagligen. Maximal dos enligt produktresumé 3 000 mg per dag. Effekten anses dock endast öka marginellt vid doser högre än 2 000 mg per dag. Se även avsnitt **Metformin** för mer information angående säkerhetsaspekter.

<sup>b</sup> Glibenklamidbehandling medför högre risk för hypoglykemi än nyare SU-läkemedel såsom glimepirid och glipizid. Glibenklamid rekommenderas därför inte.

<sup>c</sup> Iakttag försiktighet vid dositering av repaglinid hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vid GFR < 30 ml/min bör man starta försiktigt med låg dos (0,5 mg vid varje måltid) och vid behov försiktigt trappa upp dosen.

<sup>d</sup> I produktresumé anges njurfunktionen som kreatininclearance (CrCl) ml/min. Cockcroft-Gault-formeln användes för att estimeras njurfunktion i de studier som låg till grund för godkännandet av läkemedlet.

<sup>e</sup> Saxagliptin rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom (*end stage renal disease*, ESRD) som behöver hemodialys.

<sup>f</sup> Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–50 ml/min) bör upptrappning av exenatiddosen från 5 mikrogram till 10 mikrogram ske försiktigt.

<sup>g</sup> Begränsad erfarenhet vid måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–60 ml/min) och bör därför användas med försiktighet i denna patientgrupp.

<sup>h</sup> Vätskeretention är en begränsande biverkan, vilket gör att pioglitazon ska användas med stor försiktighet vid svår njursvikt. Information från patienter i behov av dialys saknas, och därför ska pioglitazon inte användas till denna patientgrupp.

<sup>i</sup> Dapagliflozin bör inte nyinsättas till patienter med GFR < 60 ml/min. Dapagliflozin bör sättas ut vid GFR < 45 ml/min.

<sup>j</sup> Kanagliflozin bör inte nyinsättas till patienter med GFR < 60 ml/min. Om GFR < 60 ml/min är maxdosen 100 mg × 1. Kanagliflozin bör sättas ut vid GFR < 45 ml/min.

<sup>k</sup> Empagliflozin bör inte nyinsättas till patienter med GFR < 60 ml/min. Om GFR < 60 ml/min är maxdosen 10 mg dagligen. Empagliflozin bör sättas ut vid GFR < 45 ml/min.

## Diabetes typ 1

Bland basinsulinerna är långverkande insulinanaloger förstahandsval. Abasaglar<sup>®</sup> innehåller insulin *glargin* 100 E/ml och är godkänt som biosimilar med Lantus som referensprodukt. Toujeo<sup>®</sup> innehåller insulin *glargin* 300 E/ml och har längre effektduration än Abasaglar. Dosreducering med upp till 20 % vid byte kan behövas. Insulin *degludek* (Tresiba<sup>®</sup>) är en ultralångverkande insulinanalog som kan provas i särskilda fall vid upprepade hypoglykemier. Samtliga snabbverkande insulinanaloger är likvärdiga både till effekt och kostnad. Insulin *aspart* (FIASP<sup>®</sup>) är ett ännu snabbare måltidsinsulin med tillslag inom 5 minuter. I samverkan mellan patienten och sjukvården väljs en penna som patienten kan hantera. Individanpassning och personcentrerade mål är avgörande för insulinvalen. Beroende på patientens val av hjälpmedel (exv. pump) behöver anpassning av insulin göras.

## Miljö

Kassera alltid överblivna läkemedel i läkemedelsavfallsbehållare på anvisad plats. De rekommenderade läkemedlen i diabetesavsnittet har låga PBT-värden enligt miljöklassificering på Janusinfo. Det betyder att de rekommenderade läkemedlen inte bedöms utgöra en stor risk för miljön. Det finns därför inte heller några skäl att resonera kring utbyte till andra preparat eller särskilda begränsningar i användningen.

## Referenser och länkar

[NDR riskmotor](#)

[Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2017;28\(4\):29–48.](#)

[Socialstyrelsen Nationella riktlinjer för diabetesvård](#)

[Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2014;25\(5\):20–33](#)

[www.vardriktlinjer.se](http://www.vardriktlinjer.se) – gemensamma riktlinjer för diabetes inom Kalmar län

[SKR behandlingsstrategi](#)

[SKR äldre med diabetes](#)

Jennifer B Green et al, Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes, NEJM 373:232-242 jul 2015.

Bernard Zinman et al, Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes, NEJM 373:2117-2128 nov 2015.

Marc A Pfeffer et al, Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome, NEJM 373:2247-2257 dec 2015.

Michael Nauk et al, Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial, Diabetes Care jun 2016.

Steven P Marso et al, Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes, NEJM 375:311-322 jul 2016.

Steven P. Marso et al, Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, NEJM 375:1834-1844 nov 2016.

Bruce Neal et al, Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes, NEJM 2017; 377:644-657 aug 2017

Richard E Pratley et al, Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial, Lancet Diabetes & Endocrinology, The, 2018-04-01, Volume 6, Issue 4, Pages 275-286 jan 2018.

Julio Rosenstock et al, Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk The CARMELINA Randomized Clinical Trial, JAMA. 2019; 321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269 jan 2019.

Vlado Perkovic et al, Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy, NEJM 380:2295-2306 jun 2019.

Hertzel C Gerstein et al, Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial, Lancet 394: 121–30 jun 2019.

Julio Rosenstock et al, Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes The CAROLINA Randomized Clinical Trial, JAMA. 2019; 322(12):1155-1166. doi:10.1001/jama.2019.13772 sep 2019.