



KLOKA LISTAN

2022

Expertgrupp läkemedel för
endokrina sjukdomar



Nytt i Kloka listan

Val av läkemedelsbehandling vid typ 2 diabetes

Steg 2 – Nedsatt njurfunktion

Nytt I första hand



SGLT2-HÄMMARE - Kan minska progress av njursjukdom.

- Forxiga 10 mg (dapagliflozin)
- Jardiance 10 mg (empagliflozin)

SGLT2-hämmare kan nyinsättas vid eGFR ≥ 45 ml/min för blodsockersänkande effekt. Kan trots sämre metabol effekt även övervägas vid eGFR < 45 ml/min för att minska risk för progress av njursjukdom, se Kloka listan, Njursjukdomar sid 128.

Observera risk för ketoacidosis även vid normala p-glukos. Ska sättas ut vid vätskebrist. Patientinformation finns för utskrift på www.janusinfo.se.

Nytt I andra hand



GLP-1-AGONISTER

- Victoza (liraglutid) *injektion 1 gång per dag*
- Ozempic (semaglutid) *injektion 1 gång per vecka*

INSULINER, se Kloka listan s 35 för preparatrekommendationer.

INSULINFRISÄTTARE

- Repaglinid ..., Novonorm (repaglinid)

DPP4-HÄMMARE

- Trajenta (linagliptin)



DAPA-CKD

- Samtliga effektmått som ingår i det sammansatta primära utfallsmåttet (- ≥ 50 % sänkning av eGFR - Utvecklande av terminal njursvikt - Död av renal orsak) var fördelaktiga för dapagliflozin jämfört med placebo. Störst skillnad sågs för sjunkande GFR (5,2 % vs 9,3 %; HR 0,53) och minst skillnad för kardiovaskulär död (3 % vs 3,7 %; HR 0,81). NNT för det primära utfallsmåttet under behandlingstiden var 19 (95 % CI; 15–27).
- Endast patienter med makroproteinuri inkluderades i Dapa-CKD och studieresultaten bör inte generaliseras till patienter med kronisk njursjukdom utan albuminuri.
- I en prespecificerad subgruppsanalys av Dapa-CKD-studien har dapagliflozin visat samma fördelaktiga effekt på den primära effektvariabeln oavsett förekomst av diabetes mellitus typ 2 eller underliggande etiologi till den kroniska njursjukdomen (diabetes nefropati, glomerulonefritides, ischemisk/hypertensiv nefropati och okänd orsak)



Nytt i Kloka listan - Steg 2

Manifest aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom - omfattar angina pectoris, genomgången hjärtinfarkt, perifer artärsjukdom, TIA/stroke

Nytt SGLT2-HÄMMARE



- Forxiga 10 mg (dapagliflozin)
- Jardiance 10 mg (empagliflozin)

GLP-1-AGONISTER

- Victoza (liraglutid) *inj 1 gång/dag*
- Ozempic (semaglutid) *inj 1 gång/vecka*

- Obs! Risk för ketoacidosis även vid normala blodsockervärden vid SGLT2-hämmarbehandling. Sätts ut vid vätskebrist. Patientinformation på www.janusinfo.se
- SGLT2-hämmare kan nyinsättas vid eGFR ≥ 45 ml/min för blodsockersänkande effekt. Kan även övervägas vid eGFR < 45 ml/min för att förebygga hjärtkärlhändelser och mortalitet hos individer med aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom se Kloka listan, Hjärta och Kärl sid 56.
- Vid otillräcklig effekt på HbA1c bör tillägg av/byte till GLP-1-agonist respektive SGLT2-hämmare eller tillägg av annan blodsockersänkande behandling övervägas.



Diabetes mellitus typ 2 - behandlingsöversikt

Steg 1 – Metformin och levnadsvanor

Vid nedsatt njurfunktion eller hjärt-kärlsjukdom överväg tidigt tillägg enligt Steg 2

Steg 2

Nedsatt njurfunktion eller hjärt-kärlsjukdom?

NEJ

JA

Nedsatt njurfunktion

I första hand
SGLT2-h

I andra hand
GLP-1-agonist
repaglinid
insulin

I särskilda fall
DPP4-h

**Atero-
sklerotisk
hjärt-kärlsjd**

SGLT2-h
GLP-1-agonist

**Hjärtsvikt
med nedsatt
vänster-
kammer-
funktion
(EF <40%,
HFrEF)**

SGLT2-h

**Övervikt
och fetma**

I första hand
GLP-1-
agonist

I andra hand
SGLT2-h

**Mest
sjuka äldre**

DPP4-h
medellångv.
humaninsulin

Övriga

Insulin-
frisättare
Insulin



Diabetes mellitus typ 2 – Val av läkemedelsbehandling

Individualiserad behandling

- Diabetesduration
- Ålder
- Samsjuklighet
 - Njursvikt
 - Manifest aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom
 - Hjärtsvikt
 - Övervikt och obesitas/ avvikande BMI
 - Mest sjuka äldre
 - Kognitiv förmåga
- Erfarenhet av läkemedelsbehandling
- Effekt
- Risk för biverkningar
 - Hypoglykemi
 - Illamående
 - Euglykemisk ketoacidosis
- Kostnad
- Individens preferenser
- Kombination med hälsosamma levnadsvanor



Val av läkemedelsbehandling vid typ 2 diabetes

Steg 1

metformin

Metformin..., Mitforgen

Beakta kontraindikationer (t.ex. hög ålder, nedsatt njurfunktion, annan organsvikt).

Metformin ska alltid sättas ut vid risk för

- Nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min)
- Vätskebrist (oavsett eGFR)
- I samband med kontraströntgen om eGFR < 45 ml/min

Vid nedsatt njurfunktion, aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom eller hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmarkfunktion ska tidig behandling enligt steg 2 övervägas

Patientinformation finns för utskrift på www.janusinfo.se.



Val av läkemedelsbehandling vid typ 2 diabetes

Steg 2

Individualiserad tilläggsbehandling ges vid samsjuklighet eller om metformin inte ger tillräcklig effekt eller inte är lämpligt

Vid val av läkemedel bör särskilda överväganden göras vid:

- Nedsatt njurfunktion
- Manifest aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom
- Hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmfunktion (EF <40%, HFrEF)
- Övervikt och fetma
- Behandling av de mest sjuka äldre

Oavsett samsjuklighet behöver många patienter förr eller senare insulinbehandling för acceptabel glukoskontroll

Vanligen ges medellångverkande humaninsulin till natten



Steg 2

Hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmfunktion (EF <40%, HFrEF)

SGLT2-hämmare

- Forxiga 10 mg (dapagliflozin)
- Jardiance 100 mg (empagliflozin)

- Observera risk för ketoacidosis även vid normala p-glukos vid SGLT2-hämmarbehandling. Sätts ut vid vätskebrist. Patientinformation på www.janusinfo.se
- SGLT2-hämmare kan nyinsättas vid eGFR ≥ 45 ml/min för blodsockersänkande effekt. Kan trots sämre metabol effekt övervägas vid lägre eGFR för behandling av hjärtsvikt, se under [Hjärtsvikt sid XX](#).



Steg 2

Övervikt och fetma

I första hand

GLP1-agonister

- Victoza (liraglutid) *inj 1 gång/dag*
- Ozempic (semaglutid) *inj 1 gång/vecka*

Behandlingen ska utvärderas. Vid otillräcklig effekt på HbA1c bör tillägg av/byte till SGLT2-hämmare eller tillägg av annan blodsockersänkande behandling övervägas.

I andra hand

SGLT2-hämmare

- Forxiga (dapagliflozin) 10 mg
- Jardiance (empagliflozin) 10 mg

Observera risk för ketoacidosis även vid normala blodsockervärden. Ska sättas ut vid risk för vätskebrist. Patientinformation finns för utskrift på www.janusinfo.se.

SGLT2-hämmare kan nyinsättas vid eGFR ≥ 45 ml/min för blodsockersänkande effekt.



Steg 2

Mest sjuka äldre

DPP4-hämmare

- Trajenta (linagliptin)

Medellångverkande humaninsulin

- Humulin NPH (insulin humant)
- Insulatard (insulin humant)
- Insuman Basal (insulin humant)

- Trajenta kan användas utan dosjustering oavsett njurfunktion.



Steg 2

Övriga (ingen samsjuklighet enligt Steg 2)

Insulinfrisättare

- Glimepirid ...
- Repaglinid ..., Novonorm

Insuliner

Medellångverkande humaninsulin

- Humulin NPH (insulin humant)
- Insulatard (insulin humant)
- Insuman Basal (insulin humant)

Mixinsuliner

- Novomix (insulin aspart)
- Humalog Mix (insulin lispro)

Direktverkande insulinanaloger

I första hand

- Insulin aspart Sanofi (insulin aspart)
- Insulin lispro Sanofi (insulin lispro)

I andra hand (t ex vid behov av minnespenning)

- Novorapid (insulin aspart)



Val av läkemedelsbehandling vid typ 2 diabetes

Steg 2

- De olika preparatgrupperna kan kombineras
- Det är dock olämpligt att kombinera
 - GLP1-agonist och DPP4-hämmare då båda är inkretinläkemedel
 - Insulinfrisättande läkemedel och insulin då risken för hypoglykemi ökar



Diabetesplanen Region Stockholm 2020-2022 **Övergripande mål**

1. Minska insjuknande i typ 2-diabetes
2. Öka följsamhet till nationella riktlinjer och Kloka listan
3. Öka hälsan och livskvaliteten hos personer med diabetes



Diabetesplanen Region Stockholm 2020-2022

Förbättringsområden och delmål

- Riktade insatser som råd vid ohälsosamma levnadsvanor och stöd till viktminskning till riskgrupper.
- Riktade insatser till socioekonomiskt svagare områden.
- Fortbildning för medarbetare.
- **Användning av läkemedel, dels direkt mot diabetes, dels läkemedel mot högt blodtryck och höga blodfetter.**
- Stöd till systematiskt förbättringsarbete genom att tillvarata uppföljningsresultat genom ökad användning av datadrivet arbete.
- Stöd till egenvård.



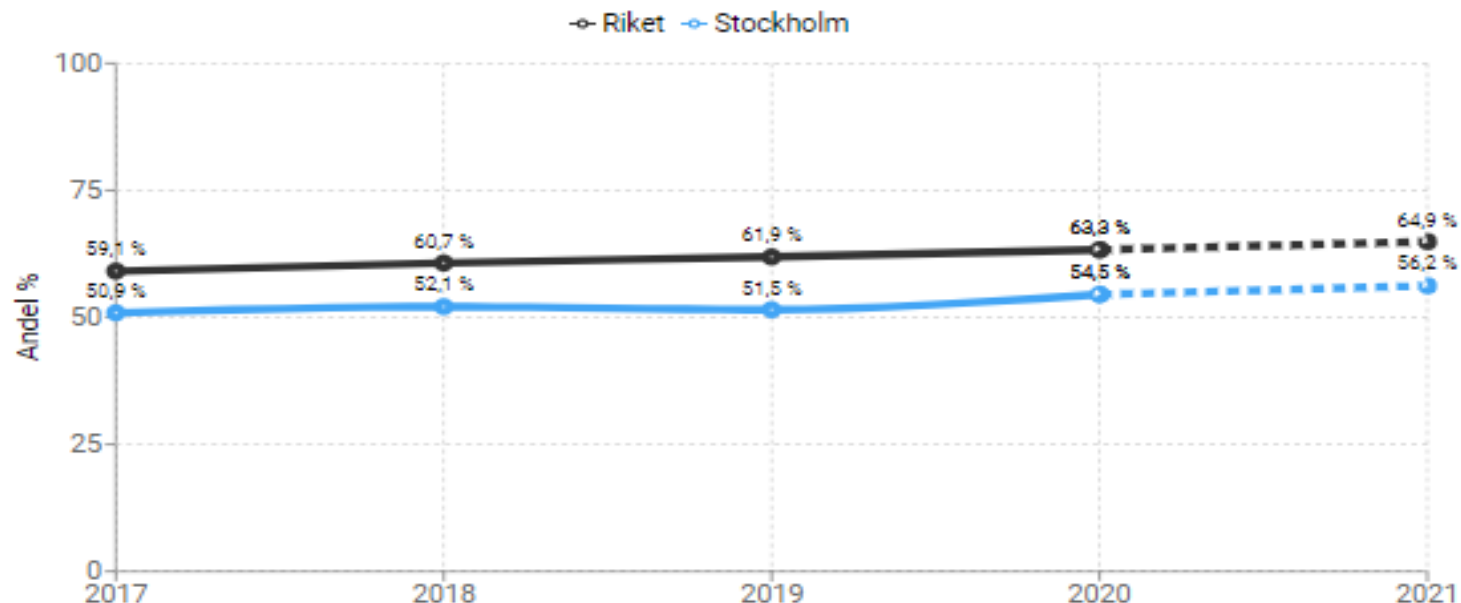
Andel diabetespatienter med lipidsänkande läkemedel i Region Stockholm jämfört med riket - ett förbättringsområde

Andel Med lipidsänkande läkemedel

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, Ålder: 18 till 99+ år

Visa pågående år Anpassad y-axel

Uttagsdatum: 2021-12-22

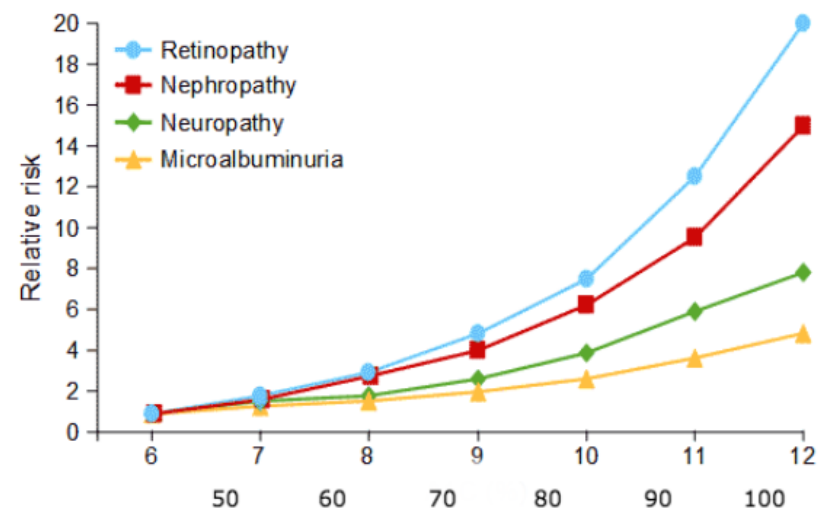


Källa: Nationella Diabetesregistret (NDR) //AUM



Komplikationer vid diabetes mellitus typ 2

- Cirka 80% är överviktiga
- Cirka 40% är obesa
- Cirka 30% har mikrovaskulära komplikationer
- Cirka 20% har njurinsufficiens
- Cirka 30% har hjärtkomplikationer
- Cirka 10% har hjärtsvikt



Skyler JS. Endocrinol Metab Clin North America. 1996;25:243-254 (DCCT)

Källa: NDR, VAL databasen

Genom att behandla samtliga riskfaktorer kan komplikationer skjutas upp eller förhindras



Euglykemisk ketoacidosis

- Ett ovanligt men allvarligt tillstånd som rapporterats i 1 promille av totalförskrivningen av SGLT2-hämmare
- Kan uppkomma vid diabetes typ 2 och SGLT2-hämmarbehandling
- Högre glukagonnivåer i förhållande till insulin leder till ökad lipolys och ketonkropps bildning
- Den relativt normala p-glukosnivån kan bero på otillräcklig glukosproduktion från levern samt förlust av glukos via urinen
- Uppstår vid insulinbrist
- Tillstånd som ökar risken för euglykemisk ketoacidosis
 - Minskat matintag, svält, katabola tillstånd, strikt LCHF-diet
 - Infektion (ökat insulinbehov)
 - Kräkningar
 - Leversjukdom
 - Alkoholintag
- Diabetes med uttalad insulinbrist innebär hög risk: LADA, diabetes typ 1, pankreassjukdom. Utred vid misstanke före eventuell insättning av SGLT2-hämmare
- I förhållande risk/nytta bedöms nyttan överväga stort



Prisjämförelse SGLT2-hämmare

SGLT2-hämmare	Kostnad kr/dygn	Kostnad för en individ/år
Forxiga 10 mg per dag	14	5 124.72
Jardiance 10 mg per dag	14	5 124.70

TLV-sep-2021



Prisjämförelser GLP1-agonister

GLP1-agonist	Kostnad kr/dygn	Kostnad för en individ/år
Victoza 1.2 mg per dag	33,4	12 191
Victoza 1.8 mg per dag	50	18 250
Ozempic 0.25 mg, 0.5 mg, 0.1 mg per vecka	37,22	13 585
Rybelsus 14 mg per dag	36,08	13 169
Trulicity 0.75 mg, 1.5 mg per vecka	37.2	13 578



SGLT2-hämmare

Referenser

1. EMPA-REG OUTCOME: patienter med typ 2 diabetes med hög risk för kardiovaskulära händelser som fick empagliflozin hade lägre risk för MACE* och död ("from any cause") jämfört med de som fick placebo.
2. DECLARE-TIMI 58: MACE* utföll inte signifikant för dapagliflozin (Forxiga). Däremot sågs signifikant lägre risk (17%) för kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt. Sekundära utfallsmått som utföll signifikant var sjukhusinläggning pga hjärtsvikt (2.5% vs 3.3%, HR 0.73; 0.61-0.88) och en kombinerad njurvariabel (minst 40% eGFR sänkning <60, terminal njursvikt eller död) (1.5% vs 2.8%, HR 0.53; 0.43-0.66)
3. DAPA-HF: dapagliflozin (Forxiga) vs placebo gav 26% relativ riskreduktion avseende förvärrad hjärtsvikt eller kardiovaskulär död med absolut riskminskning 4.9% (16.3% vs 21.2%, HR 0.74; 0.65-0.85). NNT 21 under en uppföljning på 1.5 år. Sjukhusinläggning pga hjärtsvikt minskade oavsett förekomst av diabetes eller ej.
4. EMPEROR-Reduced: empagliflozin (Jardiance) vs placebo minskade risken för kardiovaskulär död och sjukhusinläggning pga hjärtsvikt. HR 0.92 (95% CI, 0.75-1.12) respektive 0.69 (95% CI, 0.59-0.81). NNT 19 under en uppföljning på 16 månader. eGFR sänkningen var långsammare i empagliflozingruppen jämfört med placebogrupperna. Effekterna var desamma oavsett förekomst av diabetes eller ej.
5. DAPA-CKD: dapagliflozin vs placebo visade njurprotektiv effekt och minskad kardiovaskulär död och "all-cause mortality". Uppföljning 2.4 år. Effekterna var desamma oavsett förekomst av diabetes eller ej. HR 0.61 för 50% minskning av eGFR eller terminal njursvikt, HR för död 0,69 i DAPA-CKD studien efter 2,4 års uppföljning med 10 mg dapagliflozin (4304 patienter, eGFR 25-75 ml/minut, urin-albumin/kreatinin-kvot mellan 200–5000).
6. EMPA-KIDNEY pågår och presenteras 2022. Placebokontrollerad fas III-studie. Effekten av empagliflozin på försämrad kronisk njursjukdom och kardiovaskulär död hos deltagare med CKD

*MACE: kardiovaskulär död, icke fatal hjärtinfarkt eller stroke



Osteoporos

**Klokt råd
2022**

Utred och behandla osteoporos hos fler.
Uppmärksamma särskilt patienter över 50 år som drabbats av fraktur och patienter med peroral kortisonbehandling som förväntas pågå i minst tre månader.



Nytt i Kloka Listan Osteoporos, Specialiserad vård

Specialiserad vård

Nytt

PARATHORMONANALOG

 *teriparatid*



Movynia, Terrosa *inj*

 *teriparatid*

Teriparatide Teva *inj*

Vid svår manifest osteoporos, framför allt vid kotfrakturer, eller uttalad låg bentäthet och hög frakturrisik rekommenderas **remiss till osteoporosspecialist redan vid diagnos** för diskussion kring skelettspecifik behandling.

Efter behandling, vanligtvis 18 månader, ska antiresorptiv behandling sättas in.

*Begränsad subvention; www.tlv.se



Teriparatid: Movymia, Terrosa, Teriparatide Teva

- Remiss till specialist för ställningstagande redan vid diagnos om grav osteoporos med kotfrakturer.
 - Behandlingsvinst vid tidig insättning av teriparatid.
- Teriparatid ger bättre skydd i att förhindra nya kotfrakturer jämfört med behandling med bisfosfonat hos högriskpatienter.
 - Hos postmenopausala kvinnor med grav osteoporos och tidigare kotfrakturer, relativ risk halverad, NNT \approx 21 vid 18 månaders behandling jämfört med bisfosfonat (risedronat).
- Daglig subkutan injektion. Movymia & Terrosa som cylinderampull för applicering i flergångspenna. Teriparatide Teva som förfylld engångspenna.
- Biverkningar vanligen milda.
- Som vid annan osteoporosbehandling: ge tillägg Kalcium/D-vitamin!
- Behandlingstid begränsad till 18 månader, sedan rekommenderas övergång till annan behandling för att bibehålla effekt.
 - Val av fortsatt behandling, se enligt Kloka listan 1:a & 2:a hand
- Movymia, Terrosa, Teriparatide Teva är biosimilarer med lägre kostnad än originalpreparat. Dock flerfaldigt högre kostnad per år än bisfosfonater.



Osteoporos – en folksjukdom

I Sverige

- Livstidsrisk för att få benskörhetsfraktur:
 - Kvinnor 50 %
 - Män 25 %
- Ca 70 000 benskörhetsfrakturer per år
- Underdiagnostiserad
- Underbehandlad – särskilt efter fraktur
- Förhindra frakturer:
 - riskbedömning
 - utredning
 - behandling



Hälsosamma levnadsvanor

- Fallprevention inklusive regelbundna läkemedelsgenomgångar. Överväg remiss till arbetsterapeut och fysioterapeut
- Regelbunden fysisk aktivitet. Rekommenderad fysisk aktivitet vid osteoporos; www.fyss.se. Överväg FaR
- Vid rökning, rekommendera rökstopp och erbjud stödjande insatser.
- Väl sammansatt kost enligt Nordiska näringsrekommendationer (NNR 2012). Normal kroppsvikt (lågt BMI är en riskfaktor för osteoporosfraktur)
- Vid riskbruk av alkohol, erbjud rådgivande samtal



Osteoporos

Nationellt kliniskt kunskapsstöd

- Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Osteoporos – sekundärprevention efter fraktur
- Första version ute 2021
- <https://nationelltklinisktkunskapsstod.se/vardprogramochvardforlopp>



Osteoporos, 1:a och 2:a hand kvarstår

I första hand

BISFOSFONATER, för infusion

zoledronsyra Zoledronic Acid ..., Aclasta inf 5 mg

I andra hand

BISFOSFONAT, peroral*

alendronat Alendronat ... Veckotablett

*alendronat +
kalciumkarbonat +
kolekalciferol* Tridepos *kombinationsförpackning*

ÖVRIG SKELETTSPECIFIK BEHANDLING

denosumab Prolia *inj*



Zoledronsyra *i.v.*

Fördelar

- 100 % compliance
- Ingen risk för interaktioner med perorala läkemedel eller föda
- Kan ges vid sväljsvårigheter, malabsorption, GI-biverkningar

Nackdelar

- Kräver sjukvårdsresurser för infusion
- Kan ge influensaliknande symtom
- Dyrare alternativ än peroral bisfosfonat

Alendronat *p.o*

Fördelar

- Peroralt intag
- Billig behandling

Nackdelar

- Många viktiga användaranvisningar
- Låg compliance
- Risk för utebliven effekt pga interaktioner (föda, dryck, andra läkemedel)
- Risk för GI-biverkningar



Osteoporos – skelettspecifik behandling

denosumab (Prolia) inj 60 mg

- Kan ges vid GFR <35 ml/min men risken för hypokalcemi måste beaktas
- Efter insättning gäller tillsvidare-behandling; behandlingsavbrott SKA undvikas
- Reboundfenomen vid utsättning; minskad bentäthet med ökad risk för kotfrakturer
- Begränsad subvention
- Injektion 2 gånger per år
- Medelkostnad/år:
 - vid förskrivning på recept ca 4 500 kr
 - vid rekvirering 4 040 kr (from 1 mars 2022 upphandlad vara varunr 085792)



Teriparatid. Plats i rekommendationer

- **Läkemedelsverket:**
Läkemedel vid osteoporos för att förhindra benskörhetsfrakturer:
Behandlingsrekommendation

- "Överväg som förstahandsval vid mycket hög frakturrisik som vid kotfrakturer och uttalat låg bentäthet. Efter utsättning bör anti-resorptiv behandling ges."

- **Socialstyrelsen: Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar**

- Tillstånd: Multipla kotfrakturer, uttalat låg bentäthet
- Åtgärd: Bensspecifika läkemedel: teriparatid

Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Icke-göra	FoU

- Motivering: "Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har en stor effekt. Biverkningarna är dessutom få i förhållande till nyttan."



Teriparatid, kliniska studier

Mest studerat hos grav osteoporos hos postmenopausala kvinnor med tidigare kotfraktur(er). Några exempel

- Neer et al 2001 Jämfört mot Placebo.
 - Tidig pivotal studie
 - Mediantid behandling: 21 månader
 - Ökade bentäthet
 - Skydd mot både kotfrakturer och övriga frakturer sammantaget. För kotfrakturer 5% med teriparatid 20µg/dag jämfört 14% med placebo.
- Hadji et al 2012 Jämfört mot Risedronat postmenopausala kvinnor
 - **Behandling i 18 månader** – *d v s jämförbart med vad som ges i klinisk praxis i Sverige.*
 - Det primära effektmåttet gällde minskning av ryggsmärta, där ingen klar skillnad sågs. Dock signifikant skillnad gällande skydd mot nya kotfrakturer, ca 4% i teriparatidgrupp jämfört med 9% i risedronatgrupp. Även signifikant större ökning av bentäthet.
- Kendler et al 2017 Jämfört mot Risedronat postmenopausala kvinnor
 - Behandling i 24 månader
 - Primärt effektmått skydd mot nya kotfrakturer. Signifikant skillnad, ny(a) kotfraktur(er) sågs hos 5,4% jämfört med 12,0% i risedronatgrupp.
 - Gällande andra frakturtyper sågs ej skillnad mellan behandlingarna
- Förhindra ny(a) kotfraktur(er) vid behandlingstidens slut, NNT 11 mot placebo och 19-21 mot bisfosfonaten risedronat (observera olika behandlingstid). Den relativa risken halverad vs bisfosfonat.



teriparatid – Movymia, Terrosa, Teriparatide Teva

Behandlingskostnad och hälsoekonomi

Preparat	Typ av preparat	Utbyt- bart (enl LMV)	Tillhanda- hålls som	Antal doser	Pris/för- packning (28 dgr)	Kostnad/år och individ (13 för- packningar)	Kostnad Forsteo % dyrare
Movymia	Biosimilar	Ja, med Terrosa	Cylinderampull	28	2147,45 1559,93*	27 917 kr 20 279 kr	61 % 121 %
Terrosa	Biosimilar	Ja, med Movymia	Cylinderampull	28	2147,45 2147,45**	27 917 kr 27 917 kr	61 % 61 %
Teriparatide Teva	Generikum /syntetiskt	Nej	Förfylld injek- tionspenna	28	2259,65	29 375 kr	53 %
Forsteo	Original	Nej	Förfylld injek- tionspenna	28	3451,53	44 870 kr	-