

Den Nationale Rekommandationsliste

Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes

IRF

Version 1.1



2019

Indhold

Indledning.....	3
Emneafgrænsning.....	4
Biguanider (metformin).....	5
β -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer).....	7
Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere	9
Natrium-glukose co-transportor 2 (SGLT-2)-hæmmere.....	12
Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister	16
Basal insuliner.....	20
Relevante danske behandlingsvejledninger	23
Ændringslog	23
Specialistgruppe	23
Juridiske forhold	24
Referencer	25
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	30
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag.....	33
Bilag 3: Tidligere evidensgennemgang af lægemiddelgruppen glitazoner (pioglitazon)	34

Indledning

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen under rådgivning af et eksternt [Rådgivende Udvalg](#). Anbefalingerne fra NRL skal ses i sammenhæng med relevant behandlingsvejledning. Anbefalingerne fra NRL kan indgå i konkrete behandlingsvejledninger ligesom regionernes arbejde med basislister kan tage udgangspunkt i anbefalingerne i NRL.

Dette baggrundsnotat i den NRL vedrører farmakologisk glukosesænkende behandling af patienter med type 2-diabetes i almen praksis. Baggrundsnotatet er udarbejdet af IRF under rådgivning af en ekstern specialistgruppe.

Der gives ikke anbefalinger i forhold til valget af lægemiddel på tværs af lægemiddelgrupperne, hvilket betyder, at ét rekommanderet lægemiddel i én lægemiddelgruppe ikke nødvendigvis er ligeværdigt med ét rekommanderet lægemiddel i en anden lægemiddelgruppe. Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne ikke taget hensyn til pris eller tilskudsstatus, hvilket er i henhold til anvendte metode for udarbejdelse af den NRL. Rekommanderede lægemidler inden for de enkelte lægemiddelgruppe, i de anførte doser, betragtes som ligeværdige og en prissammenligning er her mulig. Inden for de enkelte lægemiddelgrupper er lægemidler som rekommanderes i særlige tilfælde ikke nødvendigvis ligeværdige valg. Den anvendte metode følger IRF's model for udarbejdelse af den NRL version 1.0 som kan tilgås [her](#).

Det er specialistgruppens vurdering, at start af insulinbehandling til patienter med type 2-diabetes i almen praksis, som udgangspunkt, kun bør omfatte basal insulin og der er derfor ikke udarbejdet rekommandationer for de øvrige insulin typer. Det er specialistgruppens vurdering, at start af behandling med pioglitazon må betragtes som specialistbehandling og er derfor ikke omfattet. Pioglitazon har en særlig plads i behandlingen af non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) og svær insulinresistens. Baggrundsnotatet omfatter ikke kombinationspræparater, for hvilke der henvises til rekommandationerne for enkeltstofferne. Baggrundsnotatet omfatter seks forskellige lægemiddelgrupper, hvortil der gives anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper:

- **Biguanider (metformin)**
- **β -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)**
- **Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere**
- **Natrium-glukose co-transportor 2 (SGLT-2)-hæmmere**
- **Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister**
- **Basal insulin**

Anbefalingerne tager udgangspunkt i prædefinerede fokuserede spørgsmål (*bilag 1*) og en systematisk litteratursøgning (*bilag 2*). De valgte doser for de enkelte lægemidler repræsenterer den vedligeholdelsesdosis specialistgruppen har vurderet hovedparten af patienterne bør behandles med. For HbA1c blev den mindste kliniske relevante forskel prædefineret til 0,5% og for vægt blev den sat til 5kg/5%, for de øvrige outcomes blev der ikke prædefineret en mindste kliniske relevant forskel (*bilag 1*). I de tilfælde hvor der er forskelle mellem lægemidler inden for en lægemiddelgruppe i forhold til kontraindikationer, vil disse være anført i tabellen over rekommandationer. For kontraindikationer relevant for hele lægemiddelgruppen vil de kun være anført i afsnittet "kontraindikationer". Der er i baggrundsnotatet ikke redegjort for hvorledes lægemidlerne doseres til patienter med nedsat nyrefunktion. Eventuelle forskelle inden for de enkelte lægemiddelgrupper i forhold til behandling af patienter med nedsat nyrefunktion har derfor ikke indgået i udarbejdelsen af rekommandationerne.

Evidensgrundlaget for biguanider (metformin), bygger hovedsagelig på enkeltstofbehandling med metformin, hvorimod der for de øvrige lægemiddelgrupper er prioriteret evidens, hvor der er givet samtidig behandling med metformin (og eventuelt anden farmakologisk glukosesænkende behandling). Der henvises til behandlingsvejledninger i forhold til den optimale kombination af glukosesænkende lægemidler, dog er

uhensigtsmæssige kombinationer af glukosesænkende lægemidler anført under de enkelte lægemiddelgruppers interaktionsafsnit.

I den udvalgte litteratur, som danner grundlag for anbefalingerne, var forskelle i HbA1c mellem de enkelte lægemidler og i forhold til placebo ofte opgjort i HbA1c%. Da det ikke er muligt direkte (uden forbehold) at konvertere HbA1c i % til mmol/mol vil de præsenterede estimater for forskelle i HbA1c være i procent. For omregning til forskel i mmol/mol fra forskel i HbA1c % kan de præsenterede HbA1c% estimater ganges med 11. Fx svarer en forskel på 1% (fra 7 til 8%) til en forskel på 11 mmol/mol (fra 53 til 64 mmol/mol) (omregnet).

Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne lagt vægt på, om der for det enkelte lægemiddel er udført randomiserede kardiovaskulære outcome-studier samt resultaterne af disse. Hvilket primært går på om der er dokumentation for at lægemidlet ikke øger risikoen for kardiovaskulær sygdom. I de tilfælde, hvor der inden for en lægemiddelgruppe er lægemidler med tilhørende kardiovaskulære outcome-studier og andre lægemidler, hvor disse ikke er iværksat eller endnu ikke afsluttet, vil anbefalingerne blive revideret i takt med, at nye kardiovaskulære outcome-studier bliver publiceret i internationale peer reviewed tidsskrifter.

Generelt vil baggrundsnotatet blive opdateret løbende i takt med, at der tilkommer ny relevant viden om de omfattede lægemidler, eller der bliver markedsført nye lægemidler relevant for baggrundsnotatet.

Emneafgrænsning

Patientgruppe

Dette baggrundsnotat omfatter voksne patienter med type 2-diabetes, hvor den glukosesænkende farmakologiske behandling iværksættes og varetages i almen praksis. Det betyder, at patienter med fx nonalkoholisk steatohepatitis (NASH), svær insulinresistens samt gravide eller kvindelige diabetespatienter med graviditetsønsker ikke er omfattet.

Lægemiddelgrupper

Baggrundsnotatet omfatter seks forskellige lægemiddelgrupper: Biguanider (metformin), β -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer), Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere, Natrium-glukose co-transportor 2 (SGLT-2)-hæmmere, Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister og intermedieært og langsomt virkende insulin præparater i det følgende benævnt Basal insulin. Acarbose er ikke medtaget, da dette ikke har været markedsført i Danmark siden juni 2016. I den tidligere version af dette baggrundsnotat var lægemiddelgruppen glitazoner (pioglitazon) medtaget. Dæværende evidensgennemgang kan findes i *bilag 3*.

Biguanider (metformin)

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Metformin	2000 mg dagligt (1000-2000 mg)

Virkningsmekanisme

Metformin øger virkningen af insulin (øget insulinfølsomhed), øger glukoseoptagelsen i muskulaturen og reducerer frigørelsen af glukose fra leveren. En del af virkningen skyldes formentlig også at metformin hæmmer glukoseoptagelsen fra tarmen. Metformin elimineres uomdannet renalt.

Evidensgennemgang

HbA1c

Sammenlignet med placebo (ingen farmakologisk glukosesænkende behandling) gav metformin en statistisk signifikant ($p < 0.05$) og klinisk relevant sænkning i HbA1c ved 3 md, 6 md, 12 md, (-0,91%, -1,04%, -0,83% henholdsvis)¹.

Hypoglykæmi

Det kan ikke med sikkerhed udelukkes at enkeltstofbehandling med metformin øger risikoen for hypoglykæmi sammenlignet med placebo (ingen farmakologisk glukosesænkende behandling) (hazard ratio [HR] = 1,50 [0,95 til 2,33])¹. Det præsenterede estimat er en metaanalyse, fra den britiske NICE guideline¹, hvor man rangordnede forskellige typer af hypoglykæmiske tilfælde efter hvad de fandt mest klinisk relevant. Med baggrund i denne liste indgik de enkelte studier i metaanalysen kun med de data som lå højest på denne liste. Øverst på listen, af de 17 mulige, lå ”alle typer af hypoglykæmiske tilfælde” efterfulgt af ”symptomatiske hypoglykæmiske tilfælde”.

Det har ikke været muligt isoleret at belyse risikoen for symptomatisk hypoglykæmi eller alvorlig hypoglykæmi (dvs. behov for hjælp) ud fra den udvalgte litteratur, men det er specialistgruppens kliniske erfaring at metformin ikke giver betydende hypoglykæmi.

Ophør af behandling

Ophør med behandling grundet bivirkninger (~ adverse events) ved studieafslutning var statistisk signifikant øget ved behandling med metformin i forhold til placebo (HR = 1,46 [1,11 til 1,93]), dog var ophør med behandling samlet set ved studieafslutning mindre blandt de metforminbehandlede, hvilket formodentlig skyldes et stort frafald blandt de placebobehandlede, grundet manglende effekt (HR = 0,67 [0,57 til 0,79])¹.

Vægt

Efter 12 måneders behandling blev der fundet et ikke-statistisk signifikant vægttab (-2,52 kg [-8,90 til 3,85]), efter 24 måneder var vægttabet statistisk signifikant med et vægttab på knap 4 kg (-3,76 kg [-5,34 til -2,19]) og samlet set vil de færreste opnå et klinisk betydende vægttab med metformin¹. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at metformin ikke medfører en vægtøgning, hvilket mange patienter vil finde vigtigt.

Senkomplikationer og mortalitet

For patienter med hjertesvigt eller patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (*metformin er kontraindiceret ved eGFR < 30 ml/min*) blev der i en metaanalyse af observationelle studier fundet en reduceret mortalitet sammenlignet med andre behandlingsregimer, hvor metformin ikke indgik².

Senkomplikationer til diabetes er delvist belyst i et systematisk review med metaanalyse, hvor der ikke findes en overbevisende reduktion ud fra randomiserede studier³. Metaanalysen omfatter blandt andet United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) studiet, hvor en mindre subpopulation af overvægtige patienter blev randomiseret til metformin (n = 342) eller diætbehandling (n = 411) i op til 10 år⁴ samt Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention versus Conventional (COSMIC) studiet, hvor patienterne blev randomiseret til metformin (n = 7.227) eller standardbehandling (n = 1.505) i ét år⁵.

I UKPDS studiet blev der fundet en statistisk signifikant lavere dødelighed blandt de metforminbehandlede (15%) sammenlignet med de diætbehandlede (22%) (RR = 0,64 [0,45 til 0,91]) svarende til en NNT på 14 (8 til 64) ved 10 års behandling⁴. Dette resultat blev genfundet i 10 års opfølgningen på UKPDS⁶. I COSMIC studiet blev der ikke fundet forskel i dødelighed (p=0,596) mellem metforminbehandlede (1,1%) og standardbehandlede patienter (1,3%)⁵. Samlet set er den tilgængelige viden om metformins påvirkning af senkomplikationer og mortalitet begrænset, men peger på en gavnlig effekt på den kardiovaskulære risiko.

Kontraindikationer

- Kronisk nyreinsufficiens (eGFR<30 ml/min)
- Tilstande med risiko for akut nyreskade og laktatacidose inkl. akut svær sygdom, alvorlige infektioner, større operationer samt undersøgelser med røntgenkontrast etc.

Interaktioner

Forsigtighed ved brug af lægemidler, der potentielt kan nedsætte nyrefunktionen.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Ingen relevante.

Sammenfatning og rekommandationer

Metformin giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og er vægtneutral eller let vægtreducerende. Det har ikke, ud fra den gennemgåede litteratur, været muligt at belyse risikoen for klinisk betydende (symptomatisk eller alvorlig) hypoglykæmi, men det er specialistgruppens vurdering at metformin ikke øger risikoen. Der er begrænset evidens i forhold til mortalitet og diabetiske senkomplikationer, som dog peger på en positiv effekt. Specialistgruppen har vurderet, at metforminbehandling er mere gavnlig end skadelig for de fleste patienter med type 2-diabetes i forhold til ingen glukosesænkende farmakologisk behandling.

Rekommandationer: Biguanider		
Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)	Kommentar
Rekommanderet		
Metformin	2000 mg dagligt (1000-2000)	

β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Glibenclamid (SU)	7 mg dagligt (3,5-15 mg)
Gliclazid (SU)	60 mg dagligt (30-120 mg)
Glimepirid (SU)	3 mg dagligt (1-4 mg)
Glipizid (SU)	10 mg dagligt (2,5-15 mg)
Repaglinid (M)	3 mg dagligt (1,5-16 mg)

SU = sulfonylurinstof; M = meglitinid

Virkningsmekanisme

Sulfonylurinstofferne og meglitinider (repaglinid) virker ved at stimulere kroppens insulinproducerende celler (beta-cellerne i de langerhanske øer i pancreas) til øget insulinsekretion.

Evidensgennemgang

HbA1c

Et systematisk review og netværksmetaanalyse, hvor glukosesænkende lægemidler i kombination med metformin blev evalueret, fandt en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på HbA1c for β-cellestimulerende midler i kombination med metformin i forhold til metformin alene (glibenclamid = -1,29 [-2,01 til -0,56]; glipizid = -0,55% [-0,68 til -0,42]; gliclazid = -0,70 [-0,85 til -0,56]; glimepirid = -0,73 [-0,82 til -0,64]; repaglinid = -1,08 [-1,75 til -0,41])⁷. Trods statistisk signifikant lidt større effekt af glimepirid sammenlignet med glipizid (-0,18% [-0,33 til -0,02]) var forskellen ikke klinisk relevant. Øvrige sammenligninger mellem stofferne indikerede ingen klinisk relevante forskelle på sænkning af HbA1c⁷.

Hypoglykæmi

I tillæg til metformin var der ved behandling med de tre undersøgte sulfonylurinstoffer (glibenclamid blev ikke undersøgt) en statistisk signifikant øget risiko for hypoglykæmi sammenlignet med metformin alene (RR: 4,00 til 11,67), og det kunne ikke udelukkes, at repaglinid ligeledes havde en forøget risiko, trods estimatet ikke var statistisk signifikant (RR = 18,9 [0,9 til 398,9])⁷. Et andet systematisk review og netværksmetaanalyse, som sammenlignede sulfonylurinstoffer i tillæg til metformin med metformin alene, fandt at sandsynligheden for hypoglykæmi var statistisk signifikant højere for glibenclamid, glipizid og glimepirid (OR: 7,25 til 13,29), og det kunne ikke udelukkes, at gliclazid ligeledes havde en højere sandsynlighed, trods estimatet ikke var statistisk signifikant (OR = 2,91 [0,87 til 9,93])⁸.

Glipizid havde en statistisk signifikant højere risiko for hypoglykæmi i forhold til glimepirid (RR = 2,92 [1,01 til 8,42]), og netværksmetaanalysen fandt samtidig ingen statistisk signifikant forskel mellem de øvrige tre evaluerede β-cellestimulerende midler (glibenclamid blev ikke undersøgt)⁷. Et andet systematisk review og netværksmetaanalyse fandt at sandsynligheden for hypoglykæmiske tilfælde var statistisk signifikant lavere for gliclazid i forhold til glipizid (OR = 0,22 [0,05 til 0,96]) samt ingen statistisk signifikant forskel for de øvrige sammenligninger (repaglinid blev ikke undersøgt)⁸. Det systematiske review⁸ inkluderer ét randomiseret studie hvor to sulfonylurinstoffer sammenlignes direkte (The European GUIDE study)⁹. I GUIDE studiet, hvor gliclazid og glimepirid blev sammenlignet, blev der fundet statistisk signifikant færre tilfælde af symptomatisk/asymptomatisk hypoglykæmi (blodsukker < 3 mmol/L) med gliclazid (3,7%) i forhold til glimepirid (8,9%).

Ophør af behandling

Ophør med behandling grundet bivirkninger (~adverse events) samt ophør med behandling samlet set kunne ikke belyses med den udvalgte litteratur.

Vægt

β -cellestimulerende midler gav en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant vægtøgning mellem 1,2 og 3,3 kg i forhold til metformin alene⁷. Trods dette, er det vigtigt at fremhæve, at stofferne medfører en mindre vægtøgning, hvilket for mange patienter vil være betydende i behandlingen. Der synes ikke at være klinisk relevante forskelle mellem stofferne i forhold til vægt, trods gliclazid gav statistisk signifikant lavere vægtøgning end repaglinid, glimepirid og glipizid på mellem 1,0 og 2,1 kg⁷.

Senkomplikationer og mortalitet

Et systematisk review, som inkluderede både randomiserede og observationelle studier, fandt at gliclazid og glimepirid var forbundet med en lavere dødelighed end de øvrige sulfonylurinstoffer¹⁰. For repaglinid fandt et systematisk review fra 2014, at viden om repaglinid og mortalitet var begrænset¹¹. Et andet systematisk review henviser til 2 relevante randomiserede studier, UKPDS 33 og ADVANCE¹². UKPDS 33 finder, at glibenclamid ikke har statistisk signifikant effekt på makrovaskulære senkomplikationer eller dødelighed sammenlignet med datidens konventionelbehandling (primært diætbehandling) efter 10 års behandling¹³. I ADVANCE studiet fandt man, at gliclazid (i tillæg til øvrig glukosesænkende farmakologisk behandling) ikke havde statistisk signifikant effekt på makrovaskulære senkomplikationer eller dødelighed sammenlignet med placebo efter 5 års behandling, til trods for, at det glykæmiske behandlingsmål i gliclazid gruppen (HbA1c: $\leq 6,5\%$) var lavere end i placebogruppen (HbA1c: $\sim 6,5$ til $7,5\%$)¹⁴. Der blev dog fundet en statistisk signifikant lavere risiko for nyresvigt i gliclazid gruppen (0,1%) sammenlignet med placebogruppen (0,4%) (HR = 0,35 [0,15 til 0,83])¹⁵.

Kontraindikationer

- Sulfonylurinstoffer er kontraindicerede ved svært nedsat nyrefunktion og/eller leverfunktion, hvorimod repaglinid kun er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion.
- Svær akut sygdom eller operationer.

Interaktioner

- Lægemidler som øger effekten af sulfonylurinstoffer og repaglinid inkluderer warfarin, gemfibrozil, sulfamethoxazol/trimethoprim, ACE-hæmmere, fluconazol, peroral miconazol og ranitidin.
- Lægemidler som nedsætter effekten af sulfonylurinstoffer inkluderer diuretika, barbiturater og rifampicin.
- Sulfonylurinstoffer bør ikke kombineres med repaglinid grundet øget risiko for hypoglykæmi.
- β -cellestimulerende midler bør kun i særlige tilfælde kombineres med insulin grundet øget risiko for hypoglykæmi.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Specialistgruppen vurderer at mange patienter vil tillægge den vægtøgende effekt og den øgede risiko for hypoglykæmi ved behandling med disse lægemidler stor betydning, og dette bør derfor indgå i overvejelserne i forhold til iværksættelse af behandling med β -cellestimulerende midler.

Sammenfatning og rekommandationer

β -cellestimulerende midler giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, men medfører vægtstigning og øger risikoen for hypoglykæmi. Gliclazid og glimepirid er forbundet med en lavere dødelighed end de øvrige sulfonylurinstoffer. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af gliclazid til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling, hvor insulin og repaglinid ikke indgår, er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling.

Specialistgruppen har vurderet, at glipizid er forbundet med en større risiko for hypoglykæmi end gliclazid og glimepirid samt at glimepirid er forbundet med en større risiko for hypoglykæmi end gliclazid.

Specialistgruppen har vurderet, at videns- og erfaringsgrundlaget for repaglinid er begrænset i forhold gliclazid og glimepirid, men at det med fordel kan anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Glibenclamid er ikke rekommanderet på grund af øget mortalitet i forhold til gliclazid og glimepirid.

Rekommandationer: β -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)		
Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)	Kommentar
Rekommanderet		
Gliclazid	60 mg dagligt (30-120)	
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Glimepirid	3 mg dagligt (1-4)	Potentielt øget risiko for klinisk relevant hypoglykæmi i forhold til gliclazid. Kan anvendes i tilfælde, hvor gliclazid ikke er egnet.
Glipizid	10 mg dagligt (2,5-15)	Potentielt øget risiko for klinisk relevant hypoglykæmi i forhold til gliclazid og glimepirid. Kan anvendes i tilfælde, hvor disse ikke er egnet.
Repaglinid	3 mg dagligt (1,5-16)	Videns- og erfaringsgrundlaget er begrænset i forhold til gliclazid og glimepirid. Kan med fordel anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion.
Ikke rekommanderet		
Glibenclamid	7 mg dagligt (3,5-15)	Øget mortalitet i forhold til gliclazid og glimepirid.

Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Alogliptin	25 mg dagligt
Linagliptin	5 mg dagligt
Saxagliptin	5 mg dagligt
Sitagliptin	100 mg dagligt
Vildagliptin	100 mg dagligt

Virkningsmekanisme

Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere virker ved at hæmme nedbrydningen af kroppens eget hormon GLP-1, og øger derved effekten af GLP-1. Det drejer sig primært om at øge insulinfrigivelse og nedsætte glukagonfrigivelse efter et måltid, hvilket hos patienter med type 2-diabetes medfører en sænkning af blodsukkeret.

Evidensgennemgang

HbA1c

Sammenlignet med metformin alene gav de fem vurderede DPP-4 hæmmere i kombination med metformin en statistisk signifikant ($p < 0.05$) og klinisk relevant sænkning i HbA1c (-0,5% til -0,7%)^{7,16}.

Netværksmetaanalyser finder at der ikke er klinisk relevant forskel mellem de fem DPP-4 hæmmere^{1,7}.

Hypoglykæmi

For de fem vurderede DPP-4 hæmmere i kombination med metformin var risikoen for hypoglykæmi ikke statistisk signifikant forskellig fra metformin alene^{7,16}. Vildagliptin gav statistisk signifikant flere hypoglykæmiske tilfælde sammenlignet med saxagliptin (HR 12,66 [1,79 til 89,4])¹. Dette fund kunne dog ikke genfindes i en anden netværksmetaanalyse⁷.

Ophør af behandling

For ophør med behandling grundet bivirkninger (~adverse events) og ophør med behandling samlet set blev der ikke fundet forskel mellem de fire undersøgte DPP-4 hæmmere (alogliptin blev ikke undersøgt)¹.

Vægt

I forhold til metformin alene påvirker de fem DPP-4- hæmmere i kombination med metformin ikke vægten betydeligt^{7,16}. For ændringer i vægt blev der ikke fundet kliniske relevante forskelle de 5 DPP-4- hæmmere imellem^{1,7}.

Senkomplikationer og mortalitet

Et systematisk review og metaanalyse fandt, at ingen af de fem DPP-4 hæmmere statistisk signifikant øgede risikoen for hjertesvigt hos patienter uden kardiovaskulær sygdom¹⁷. Resultaterne var baseret på randomiserede studier, hvor formålet ikke var at undersøge stoffernes kardiovaskulære risikoprofil, og som det fremhæves i reviewet, var tiltroen til estimerne begrænset grundet brede konfidensintervaller samt længden af opfølgningstiden i de inkluderet studier¹⁷. Reviewet omfatter også en samlet analyse af DPP-4 hæmmers risiko for at medføre hospitalsindlæggelse grundet hjertesvigt, hvor der henvises til tre store randomiserede studier i patienter med kardiovaskulære sygdomme eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme¹⁷. Saxagliptin, SAVOR-TIMI 53, studiet ($n = 16.492$) fandt en statistisk signifikant øget risiko for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt hos patienter med etableret kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme (hazard ratio = 1,27 [1,07 til 1,51])¹⁸. Reviewet¹⁷ henviser også til et stort sitagliptin studie (14.671 patienter) hos patienter med etableret kardiovaskulær sygdom (TECOS)¹⁹ samt et stort alogliptin studie (5.380 patienter) hos patienter med nyligt akut koronart syndrom (EXAMINE)²⁰, hvor der i begge studier ikke blev fundet statistisk signifikant forøget risiko for hjertesvigt. Et systematisk review¹² fra 2016 henviser til to kardiovaskulære effektstudier for linagliptin (CAROLINA og CARMELINA), CAROLINA forventes afsluttet i 2019. I CARMELINA studiet ($n = 6.979$), som inkluderede patienter med høj risiko for kardiovaskulære hændelser, herunder patienter med albuminuri samt etableret kardiovaskulær sygdom og/eller nedsat nyrefunktion, blev der ikke fundet et statistisk signifikant forøget risiko for hjertesvigt ved behandling med linagliptin sammenlignet med placebo²¹.

Ud fra de fire nævnte publicerede kardiovaskulære effektstudier finder man, at saxagliptin¹⁸, sitagliptin¹⁹, linagliptin²¹ og alogliptin²⁰ har en neutral effekt på mortalitet og på det sammensatte kardiovaskulære primære endemål (kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slagtilfælde). Før omtalte review¹² skriver at der til dato ikke er planlagt kardiovaskulære effektstudier for vildagliptin.

Kontraindikationer

Pankreatitis.

Interaktioner

Ingen relevante. Dog bør DPP-4 hæmmere og GLP-1 receptoragonister ikke anvendes samtidigt da kombinationen ikke er undersøgt og den additive effekt formodes at være beskeden grundet overlappende virkningsmekanismer.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Ingen relevante.

Sammenfatning og rekommandationer

DPP-4-hæmmere giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og påvirker ikke vægten. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af sitagliptin, linagliptin eller alogliptin til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling, hvor en GLP-1 receptoragonist ikke indgår, er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling. Specialistgruppen har lagt vægt på, at saxagliptin er forbundet med en større risiko for hjertesvigt hos patienter med kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme, hvilket ikke er tilfældet for sitagliptin, linagliptin og alogliptin. Derfor bør saxagliptin kun anvendes i tilfælde, hvor sitagliptin, linagliptin eller alogliptin ikke er egnet og kun til patienter uden kardiovaskulær sygdom eller kardiovaskulære risikofaktorer grundet øget risiko for hjertesvigt. I forhold til vildagliptin har specialistgruppen lagt vægt på, at der til dato ikke er gennemført et kardiovaskulære outcome studie, og derfor kun bør anvendes i tilfælde, hvor rekommanderede DPP-4-hæmmere ikke er egnet.

Rekommandationer: Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere		
Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)	Kommentar
Rekommanderet		
Alogliptin	25 mg dagligt	
Linagliptin	5 mg dagligt	
Sitagliptin	100 mg dagligt	
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Saxagliptin	5 mg dagligt	Bør kun anvendes til patienter uden kardiovaskulær sygdom eller kardiovaskulære risikofaktorer grundet øget risiko for hjertesvigt. Kan anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.
Vildagliptin	100 mg dagligt	Grundet manglende langtidsdata i forhold til risiko for kardiovaskulære hændelser (fx hjertesvigt) bør vildagliptin kun anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.

Natrium-glukose co-transportor 2 (SGLT-2)-hæmmere

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Canagliflozin	300 mg dagligt (100-300 mg)
Dapagliflozin	10 mg dagligt (5-10 mg)
Empagliflozin	25 mg dagligt (10-25 mg)
Ertugliflozin	15 mg dagligt (5-15 mg)

Virkningsmekanisme

Natrium-glukose co-transportor 2 (SGLT-2)-hæmmere virker ved at øge udskillelsen af glukose i urinen. Transportøren SGLT-2, som findes i nyrenes tubuloceller, sørger normalt for, at glukose reabsorberes, og hæmning medfører dermed, at glukose tabes i urinen.

Evidensgennemgang

Canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin:

HbA1c

De tre SGLT-2-hæmmere gav en statistisk signifikant ($p < 0.05$) og klinisk relevant sænkning i HbA1c efter 6 måneders behandling (-0,5 til -0,9%)^{22,23}. En netværksmetaanalyse finder efter 6 måneders behandling en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant større reduktion af HbA1c ved canagliflozin sammenlignet med dapagliflozin og empagliflozin (-0,21% [-0,33 til -0,88]; -0,20% [-0,33 til -0,08] henholdsvis)²², hvilket dog ikke kunne genfindes i en anden netværksmetaanalyse²³.

Hypoglykæmi

Risikoen for hypoglykæmi i forhold til placebo var lav for samtlige SGLT-2 hæmmere (canagliflozin RR = 0,91 [0,33 til 2,51]; dapagliflozin RR = 0,97 [0,34 til 2,76]; empagliflozin RR = 0,51 [0,17 til 1,49]), og der blev ikke identificeret forskel mellem stofferne⁷. Specialistgruppens kliniske erfaring med SGLT-2-hæmmere er at de ikke øger risikoen for klinisk betydende hypoglykæmi.

Ophør af behandling

Ophør med behandling grundet bivirkninger (~adverse events) samt ophør med behandling samlet set kunne ikke belyses med den udvalgte litteratur.

Vægt

For ændringer i vægt blev der for samtlige stoffer fundet et statistisk signifikant men ikke klinisk relevant, vægttab på mellem 2,0 til 2,5 kg i forhold til placebo efter 6 måneders behandling eller mere^{22,23}. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at et vægttab af den størrelse for mange patienter vil være vigtigt i behandlingen. Stofferne var ikke statistisk signifikant forskellige i forhold til ændring i vægt^{22,23}.

Genital infektion

Samtlige SGLT-2 hæmmere var forbundet med en øget risiko for genitale (svampe) infektioner i forhold til placebo^{7,22,24}. Der var dog ikke grundlag for at differentiere stofferne mht. risiko for genital infektioner^{7,22,24}.

Senkomplikationer og mortalitet

Et systematisk review opsummerede den tilgængelige viden om SGLT-2 hæmmere og kardiovaskulære hændelser og død i en metaanalyse²⁴. Metaanalysen fandt, at total dødelighed var reduceret med 29% (RR =

0,71 [0,61 til 0,83]). Dette resultat var primært drevet af et stort kardiovaskulært studie med empagliflozin i patienter med etableret kardiovaskulær sygdom (EMPA-REG OUTCOME Study), som selvstændigt viste statistisk signifikant bedre overlevelse af empagliflozin sammenlignet med placebo (HR=0,68 [0,57 til 0,82])²⁵. I studiet, med en median observationstid på 3 år, døde 269 ud af 4.687 (5,7%) patienter i empagliflozin grupperne og 194 ud af 2.333 (8,3%) patienter i placebogruppen svarende til en NNT på 39 (26 til 79) for at forebygge et dødsfald efter 3 års behandling²⁵. Det systematiske review henviser til tre relevante canagliflozin studier, hvor resultaterne fra to af dem i dag er publiceret (CANVAS og CANVAS-R)²⁶. Det tredje canagliflozin studie (CREDENCE) i 4.401 patienter med kronisk nyresygdom, forventes afsluttet i løbet af 2019. I CANVAS studierne samlet, blev der fundet en ikke-statistisk signifikant bedre overlevelse med canagliflozin sammenlignet med placebo i patienter med kendt hjertekarsygdom eller høj risiko herfor (HR= 0,87 [0,74 til 1,01])²⁶. I studierne, med en median observationstid på 2,4 år, døde 400 ud af 5.795 (6,9%) patienter i canagliflozin gruppen og 281 ud af 4.347 (6,5%) patienter i placebogruppen²⁶. Reviewet henviser også til et dapagliflozin studie (DECLARE-TIMI58), som nyligt er publiceret²⁷. I DECLARE-TIMI58 blev der ligeledes fundet en ikke-statistisk signifikant bedre overlevelse med dapagliflozin sammenlignet med placebo i patienter med kendt hjertekarsygdom eller høj risiko herfor (HR= 0,93 [0,82 til 1,04])²⁷. I studiet, med en median observationstid på 4,2 år, døde 529 ud af 8.582 (6,2%) patienter i dapagliflozin gruppen og 570 ud af 8.578 (6,6%) patienter i placebogruppen²⁷.

Både canagliflozin og empagliflozin har vist statistisk signifikant gavnlige effekt i forhold til placebo for det sammensatte kardiovaskulære effektmål (kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slagtilfælde)^{25,26}, hvilket ikke var tilfældet for dapagliflozin²⁷. De tre kardiovaskulære studier er forskellige mht. andel af patienter der inkluderes med etableret kardiovaskulær sygdom, men antal er sammenlignelige - hhv. empagliflozin (100%, 7.020 patienter), canagliflozin (66%, 6.656 patienter) og dapagliflozin (41%, 6.974 patienter). I subgruppeanalyserne af patienter med etableret kardiovaskulær sygdom i canagliflozin og dapagliflozin studierne var der en statistisk signifikant reduktion i det sammensatte kardiovaskulære effektmål for canagliflozin på 18% (HR = 0,82 [0,72 til 0,95]), men ikke for dapagliflozin (0,90 [0,79 til 1,02]). I empagliflozin studiet var risikoen reduceret med 14% (HR = 0,86 [0,74 til 0,99]). For patienter uden etableret kardiovaskulær sygdom, men med risikofaktorer herfor, blev der ikke fundet effekt for det sammensatte kardiovaskulære effektmål i canagliflozin og dapagliflozin studierne.

Opgørelser fra EMPA-REG OUTCOME studiet har vist, at empagliflozin er associeret med en statistisk signifikant lavere risiko for udvikling af klinisk relevante nyrerelaterede hændelser (sammensat outcome af fordobling af kreatinin, dialyse eller nyrerelateret død) sammenlignet med placebo (HR=0,54 [0,40 til 0,75])²⁸. I 81 ud af 4.645 (1,7%) patienter i empagliflozin gruppen og 71 ud af 2.323 (3,1%) i placebogruppen indtraf det sammensatte nyrerelaterede outcome svarende til en NNT på 76 (47 til 193) efter 3 års behandling²⁸. Et lignende outcome er opgjort for canagliflozin i CANVAS studierne (40% reduktion i eGFR, dialyse eller nyrerelateret død), hvor der blev fundet en statistisk signifikant lavere risiko (HR= 0,60 [0,47 til 0,77]) baseret på 124 personer ud af 5.795 (2,1%) med hændelsen i canagliflozin og 125 ud af 4.347 (2,9%) i placebo gruppen svarende til en NNT på 136 (74 til 871) efter 2,4 års behandling²⁶. I DECLARE-TIMI58 studiet af dapagliflozin var det sammensatte nyrerelaterede outcome (40% reduktion i eGFR, dialyse eller nyrerelateret død) statistisk signifikant lavere (HR = 0,53 [0,43 til 0,66]). Det indtraf hos 1,5% i dapagliflozin gruppen og 2,8% i placebogruppen svarende til en NNT på 77 (58 til 116) efter 4,2 års behandling²⁷.

I forhold til senkomplikationer blev der i CANVAS studierne bemærket en statistisk signifikant højere incidensrate af amputationer i canagliflozin gruppen (6,3 per 1.000 patientår) sammenlignet med placebo (3,4 per 1.000 patientår)²⁶. I CANVAS, som havde en opfølgningstid på 5,7 år, fik 95 ud af 2.886 patienter

(3,3%) én (eller flere) amputationer i canagliflozin grupperne og 22 ud af 1.441 patienter (1,5%) i placebogruppen svarende til en NNH på 323 (213 til 665) per år. I CANVAS-R, som havde en opfølgningstid på 2,1 år, fik 45 ud af 2.904 patienter (1,5%) én (eller flere) amputationer i canagliflozin gruppen og 25 ud af 2.903 patienter (0,9%) i placebogruppen svarende til en NNH på 305 (168 til 1.649) per år²⁹. De amerikanske lægemiddel myndigheders (FDA) gennemgang af data fra CANVAS studierne i forhold til amputationer finder at risikoen var højest hos patienter med tidligere amputationer, arteriel insufficiens og neuropati²⁹. For empagliflozin viste en post hoc opgørelse fra EMPA-REG OUTCOME studiet at incidensraten for amputationer ikke var statistisk signifikant øget (HR = 1,00 [0,70 til 1,44]; 6,5 per 1.000 patientår i begge grupper)³⁰. I DECLARE-TIMI58 studiet af dapagliflozin blev der ligeledes ikke fundet en statistisk signifikant øget risiko for amputationer (HR = 1,09 [0,84 til 1,40])²⁷. I DECLARE-TIMI58 studiet blev amputationstilfælde indsamlet retrospektivt indtil en protokol ændring, herefter prospektivt. Incidensraten for amputationer blev opgjort til 3,6 i dapagliflozin gruppen og 3,3 i placebo gruppen per 1.000 patientår.

Ertugliflozin:

[Der henvises til IRF's præparatanmeldelse af ertugliflozin](#)

Kontraindikationer

- Type 1-diabetes.
- Nyresvigt (GFR < 15 ml/min).
- Dehydrering/hypovolæmi.

Interaktioner

SGLT-2 hæmmere kan forstærke den diuretiske virkning af diuretika og kan øge risikoen for dehydrering og hypotension.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Ingen relevante.

Sammenfatning og rekommandationer

SGLT-2-hæmmere giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og reducerer vægten. Trods de gennemsnitlige væggtab for de 4 vurderede SGLT-2-hæmmere ikke nåede den kliniske relevante grænse på 5 kg/5%, er det specialistgruppens vurdering at det hos en stor del af patienterne vil være tale om et klinisk betydningsfuldt væggtab. Det har dog ikke været muligt, ud fra den gennemgåede litteratur at belyse andelen af patienter med et væggtab på 5 kg/5%. Det er specialistgruppens vurdering at opnåede væggtab er vedholdent ved fortsat behandling.

Canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin reducerer klinisk relevante nyrerelateret hændelser. For canagliflozin og empagliflozin er der dokumenteret reduktion af kardiovaskulære hændelser (kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slagtilfælde) hos patienter med etableret kardiovaskulær sygdom. Trods total dødelighed kun var statistisk signifikant reduceret med empagliflozin er det specialistgruppens vurdering, at der ikke er tilstrækkeligt grundlag for at differentiere mellem dapagliflozin, canagliflozin og empagliflozin i forhold til præsenterede overlevelsesresultater. Specialistgruppen vurderer at dokumentationen for en gavnlig kardiovaskulær effekt er bedre for canagliflozin og empagliflozin sammenlignet med dapagliflozin. For ertugliflozin er der et studie i gang, der undersøger den kardiovaskulære sikkerhed som forventes publiceret i løbet af 2020.

Den øgede forekomst af amputationer set i CANVAS studierne (canagliflozin) giver anledning til øget opmærksomhed på situationer med øget amputationsrisiko fx diabetiske fodsår og svær arteriel insufficiens ved behandling med SGLT-2-hæmmere. Årsagen til den øgede risiko for amputationer set for canagliflozin er uafklaret ligesom der ikke med sikkerhed kan udelukkes at der er tale om en klasseeffekt. Specialistgruppen har vurderet at der på baggrund af den nuværende viden ikke er tilstrækkelig grundlag for at differentiere mellem dapagliflozin, canagliflozin og empagliflozin i forhold til risiko for amputationer, men at resultaterne fra det netop afsluttede canagliflozin studie (CREDENCE) vil være af stor betydning i denne sammenhæng.

Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af canagliflozin, dapagliflozin eller empagliflozin til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling trods behandlingen medfører en øget risiko for genitale (svampe) infektioner. Risikoen for genital (svampe) infektion er højere hos kvinder end hos mænd og det anbefales at patienterne omhyggeligt orienteres om dette ved iværksættelse af behandling med SGLT-2-hæmmere. Specialistgruppen har lagt vægt på, at der for ertugliflozin til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier og derfor kun bør anvendes i tilfælde, hvor rekommanderede SGLT-2-hæmmere ikke er egnede.

Rekommandationer: Natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere		
Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)	Kommentar
Rekommanderet		
Canagliflozin	300 mg dagligt (100-300 mg)	Bør foretrækkes til patienter med kardiovaskulær sygdom frem for dapagliflozin da der er bedre dokumentation for gavnlig kardiovaskulær effekt.
Dapagliflozin	10 mg dagligt (5-10 mg)	
Empagliflozin	25 mg dagligt (10-25 mg)	Bør foretrækkes til patienter med kardiovaskulær sygdom frem for dapagliflozin da der er bedre dokumentation for gavnlig kardiovaskulær effekt.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Ertugliflozin	15 mg dagligt (5-15 mg)	Grundet manglende langtidsdata i forhold til risiko for kardiovaskulære hændelser bør ertugliflozin kun anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.

Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Dulaglutid	1,5 mg subkutan 1 gang ugentligt (0,75-1,5 mg)
Exenatid (<i>ugentligt</i>)	2 mg subkutan 1 gang ugentligt
Exenatid (<i>dagligt</i>)	10 µg subkutan 2 gange dagligt (5-10 µg)
Liraglutid	1,8 mg subkutan 1 gang dagligt (1,2-1,8 mg)
Lixisenatid	20 µg subkutan 1 gang dagligt (10-20 µg)
Semaglutid	1 mg subkutan 1 gang ugentligt (0,5-1,0 mg)

Virkningsmekanisme

GLP-1 receptoragonisterne virker ved at stimulere insulinproduktionen, hæmme glukagonfrigivelsen, hæmme appetit samt forsinke ventrikeltømmningen (primært for de korttidsvirkende præparater exenatid dagligt og lixisenatid).

Evidensgennemgang

Dulaglutid, exenatid, liraglutid og lixisenatid:

HbA1c

Sammenlignet med placebo alene gav de vurderede GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer en statistisk signifikant ($p < 0.05$) og klinisk relevant forbedring i HbA1c efter 6 måneders behandling på mellem -0,55% til -1,21%³¹. En netværksmetaanalyse (baseret på randomiserede studier som sammenligner GLP-1 receptoragonister direkte eller med placebo) finder efter 6 måneders behandling statistisk signifikant og klinisk relevant større reduktion i HbA1c for dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid sammenlignet med lixisenatid på mellem -0,53% og -0,66%³¹. Der blev desuden fundet statistisk signifikant større reduktion i HbA1c for dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid sammenlignet med exenatid *dagligt* (forskelle henholdsvis: -0,51% [-0,68 til -0,34]; -0,38% [-0,55 til -0,21]; -0,45% [-0,59 til -0,31]). Trods det kun var i forhold til dulaglutid hvor punkttestimatet (-0,51%) var større end den fastsatte grænse for mindste kliniske relevante forskel (0,5%), kunne det ikke udelukkes, at de øvrige ligeledes var klinisk relevante mere effektive end exenatid *dagligt*³¹. Der var ikke statistisk signifikant forskel mellem dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid. Ligeledes var der ikke statistisk signifikant forskel mellem exenatid *dagligt* og lixisenatid³¹. Det er på den baggrund specialistgruppens vurdering, at lixisenatid og exenatid *dagligt* effekt på HbA1c er klinisk relevant mindre end dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid, trods evidensen er begrænset af der kun foreligger få studier som direkte sammenligner stofferne.

Hypoglykæmi

Sandsynligheden for hypoglykæmi i forhold til placebo var for samtlige vurderede GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer statistisk signifikant øget (OR mellem 1,59 og 2,75) svarende til en NNH på mellem 8 og 21 ved 6 måneders behandling (baseret på en antaget hyppighed for placebo på ~10%)³¹. En analyse, hvor studier som tillod baggrundsbehandling med sulfonylurinstoffer og insulin blev ekskluderet (exenatid *ugentligt* kunne derfor ikke belyses), fandt ligeledes en øget sandsynlighed (OR mellem 1,52 og 3,52), trods estimerterne for liraglutid og lixisenatid ikke var statistisk signifikante (OR = 1,62 [0,78 til 3,34]; 1,52 [0,64 til 3,59], henholdsvis). Da hyppigheden for hypoglykæmi for placebo var noget lavere i denne analyse (~3%) lå NNH på mellem 17 og 80. Sandsynligheden for hypoglykæmi mellem de vurderede GLP-1

receptoragonister blev i netværksmetaanalysen ikke fundet statistisk signifikant forskellige og det blev vurderet, at der ikke var klinisk relevant forskelle GLP-1 receptoragonisterne imellem³¹.

Ophør af behandling

Ophør med behandling grundet bivirkninger (~ adverse events) samt ophør med behandling samlet set kunne ikke belyses med den udvalgte litteratur.

Vægt

For ændringer i vægt blev der for samtlige vurderede GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer fundet et statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant, vægttab på mellem 0,8 til 2,0 kg i forhold til placebo³¹. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer ikke medfører en vægtøgning, hvilket for mange patienter vil være afgørende i behandlingen. Netværksmetaanalysen finder at der ikke var klinisk relevant forskel mellem de vurderede GLP-1 receptoragonister i forhold til vægtændring, dog gav både liraglutid og exenatid *dagligt* statistisk signifikant større vægttab end lixisenatid³¹.

Gastrointestinale bivirkninger

I forhold til gastrointestinale bivirkninger gav samtlige vurderede GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer en statistisk signifikant øget sandsynlighed for diarré, kvalme og opkastning (fraset diarré for lixisenatid [OR=1,30 (0,94 til 1,80)])³¹. Netværksmetaanalysen finder at exenatid *ugentligt* har statistisk signifikant lavere sandsynlighed for opkastning i forhold til de øvrige (fraset lixisenatid) svarende til en NNH på ~30 for de øvrige i forhold til exenatid *ugentligt* efter 6 måneders behandling. I forhold til kvalme gav exenatid *ugentlig* statistisk signifikant lavere sandsynlighed for kvalme i forhold til de øvrige svarende til en NNH på ~14 for de øvrige i forhold til exenatid *ugentligt* efter 6 måneders behandling. Liraglutid havde en statistisk signifikant højere sandsynlighed for diarré i forhold til både exenatid *dagligt* og lixisenatid. Dulaglutid havde statistisk signifikant højere sandsynlighed for diarré i forhold til lixisenatid.

Senkomplikationer og mortalitet

Et systematisk review og metaanalyse opsummerede den tilgængelige viden om GLP-1 receptoragonister og kardiovaskulære hændelser og død³². Metaanalysen fandt, at sandsynligheden for død var 12 % lavere (OR = 0,88 [0,79 til 0,98]) ved behandling med en GLP-1 receptoragonister sammenlignet med placebo. For de enkelte GLP-1 receptoragonister var det kun dulaglutid og liraglutid, som statistisk signifikant havde en lavere sandsynlighed for død sammenlignet med placebo. Trods disse fund har specialistgruppen lagt vægt på, at metaanalysen kun inkluderer deciderede kardiovaskulær effektstudier for liraglutid og lixisenatid. I ELIXA studiet, som vurderede lixisenatid hos 6.068 patienter med nyligt akut koronarsyndrom, blev der fundet en neutral effekt på det sammensatte kardiovaskulær primære endemål (HR = 1,02 [0,89 til 1,17])³³. I LEADER studiet, som vurderede liraglutid i 9.340 patienter med kendt hjertekarsygdom eller høj risiko herfor, blev der fundet en gavnlig effekt på det sammensatte kardiovaskulær primære endemål (HR = 0,87 [0,78 til 0,97]) samt en reduktion i risiko for død (8,2% vs. 9,6%; HR = 0,85 [0,74 til 0,97]) svarende til en NNT på 71 for 3,8 års behandling³⁴. Et systematisk review fra 2016¹² henviser til igangværende kardiovaskulær effektstudier for både exenatid *ugentligt* (EXSCEL) og dulaglutid (REWIND). EXSCEL studiet er nyligt publiceret³⁵ og REWIND forventes afsluttet i 2018. I EXSCEL studiet, som vurderede exenatid *ugentligt* i 14.752 patienter med eller uden tidligere hjerte-kar-tilfælde (73% med; 27% uden), blev der fundet en neutral effekt på det sammensatte kardiovaskulære primære endemål (HR = 0,91 [0,83 til 1,00]; p <0,001 [for noninferiority]; p = 0,06 [for superiority]) samt en statistisk signifikant reduktion i risiko for død (6,9% vs. 7,9%; HR = 0,86 [0,77 til 0,97]) svarende til en NNT på 100 for 3,2 års behandling³⁵.

Semaglutid:

[Der henvises til IRF's præparatanmeldelse af semaglutid](#)

Kontraindikationer

Pankreatitis.

Interaktioner

Ingen relevante. Dog bør GLP-1 receptoragonister og DPP-4 hæmmer ikke anvendes samtidigt da kombinationen ikke er undersøgt og den additive effekt formodes at være beskednen grundet overlappende virkningsmekanismer.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Specialistgruppen vurderer at nogle patienter vil have præferencer for behandling med GLP-1 receptoragonister, som administreres ugentligt fremfor én eller to gange dagligt.

Sammenfatning og rekommandationer

GLP-1 receptoragonister giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og reducerer vægten, men øger risikoen for gastrointestinale bivirkninger. Trods de gennemsnitlige vægttab for de vurderede GLP-1 receptoragonister ikke nåede den kliniske relevante grænse på 5 kg/5%, er det specialistgruppens vurdering, at der hos en stor del af patienterne vil være tale om et klinisk betydningsfuldt vægttab. Det har dog ikke været muligt, ud fra den gennemgåede litteratur, at belyse andelen af patienter med et vægttab på 5 kg/5%. Det er specialistgruppens vurdering, at opnåede vægttab er vedligeholdt ved fortsat behandling. Specialistgruppen vurderer, at exenatid *dagligt* og lixisenatids effekt på HbA1c er klinisk relevant mindre end dulaglutid, exenatid *ugentligt*, semaglutid og liraglutid. Specialistgruppen vurderer samtidig at effekten af semaglutid på HbA1c er klinisk relevant større end øvrige vurderede GLP-1 receptoragonister i de anførte doser. Trods at de præsenterede estimater svarede til en lav NNH for hypoglykæmi for de vurderede GLP-1 receptoragonister var NNH betydelig højere uden samtidig behandling med et sulfonylurinstof og/eller insulin. Ligeledes har specialistgruppen vurderet, at disse resultater ikke afspejler risikoen for alvorlig hypoglykæmi (dvs. behov for hjælp). Det har ikke, ud fra den gennemgåede litteratur, været muligt at belyse risikoen for symptomatisk eller alvorlig hypoglykæmi, men det er specialistgruppens vurdering, at denne er lav for samtlige GLP-1 receptoragonister. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af liraglutid, semaglutid eller exenatid *ugentligt* til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling er mere gavnlig end skadelig for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling, trods behandlingen medfører en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger. Specialistgruppen har lagt vægt på, at der for dulaglutid til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier. Dulaglutid bør derfor kun anvendes i tilfælde, hvor liraglutid, semaglutid eller exenatid *ugentligt* ikke er egnet, da der for liraglutid er vist en gavnlig kardiovaskulær effekt (hos patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller høj risiko herfor), for semaglutid en neutralⁱ (potentielt gavnlig) kardiovaskulær effekt (hos patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller høj risiko herfor) samt for exenatid *ugentligt* en neutral

ⁱ Risikoen for kardiovaskulære komplikationer blev undersøgt i det kardiovaskulære endepunktstudie (SUSTAIN-6). Der indgik 3.297 patienter med etableret kardiovaskulær sygdom eller kronisk nyresygdom (83%, [72% havde etableret kardiovaskulær sygdom]) eller over 60 år med høj risiko for kardiovaskulær sygdom (17%). Risikoen blev estimeret ud fra et sammensat kardiovaskulært endepunkt (MACE: død af hjertekarsygdom, ikke-fatalt myocardiinfarkt og ikke-fatal apopleksi). Endepunktet forekom i 108 ud af 1.648 patienter (6.6%) i semaglutid gruppen og i 146 ud af 1.649 (8.9%) patienter i placebo gruppen (hazard ratio, 0,74; 95% konfidensinterval, 0,58 til 0,95; P<0,001 for at semaglutid ikke var ringere end placebo, non-inferiority). Testen for om semaglutid var bedre end placebo (superiority) blev lavet efter studiets afslutning (post hoc) og uden korrektion for flere statistiske analyser (ikke justeret for multiplicitet), som det normalt bør gøres. Derfor kan der ikke med sikkerhed konkluderes at semaglutid er bedre end placebo.

(med en trend mod en gavnlig) kardiovaskulær effekt (hos patienter med eller uden tidligere hjerte-kar-tilfælde). Trods der er dokumentation for, at lixisenatid har en neutral kardiovaskulær effekt, bør det ikke være et førstevalg grundet dets lavere effekt på HbA1c i forhold til rekommanderede GLP-1 receptoragonister. Til trods for der til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier for exenatid *dagligt* har specialistgruppen lagt vægt på at der for exenatid *ugentligt* er vist en neutral kardiovaskulær effekt, men at exenatid *dagligt* ikke bør være et førstevalg, grundet dets lave effekt på HbA1c i forhold til rekommanderede GLP-1 receptoragonister. Lixisenatid og exenatid *ugentligt* medfører færre gastrointestinale bivirkninger end de øvrige GLP-1 receptoragonister. Eftersom det kun har været muligt at belyse gastrointestinale bivirkninger indenfor 6 måneders behandling og da de gastrointestinale bivirkninger især forekommer i starten af behandlingen med GLP-1 receptoragonister har specialistgruppen vurderet at den kliniske betydning af disse forskelle ved langtidsbehandling er usikker, men at exenatid *ugentligt* eller lixisenatid kan være relevante valg til patienter, som grundet gastrointestinale bivirkninger ønsker at skifte GLP-1 receptoragonist. Der er observeret en overhyppighed af diabetisk retinopatikomplikationer (glaslegeme-blødning, vitrektomi, VEGF-injektion, laserbehandling eller diabetes-relateret blindhed) ved behandling med semaglutid. Da komplikationer primært forekommer hos patienter, der allerede har retinopati har specialistgruppen vurderet at liraglutid eller exenatid *ugentligt* bør foretrækkes til patienter med retinopati.

Rekommandationer: Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister		
Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)	Kommentar
Rekommanderet		
Exenatid <i>ugentligt</i>	2 mg ugentligt	Kan foretrækkes til patienter uden kardiovaskulær sygdom, med diabetisk retinopati, som ønsker ugentlig dosering.
Liraglutid	1,8 mg dagligt (0,6-1,8 mg)	Bør foretrækkes til patienter med kardiovaskulær sygdom da der samlet er bedre dokumentation for gavnlig kardiovaskulær effekt og reduceret mortalitet end øvrige GLP-1 receptoragonister.
Semaglutid	1 mg ugentlig (0,50-1 mg)	Kan foretrækkes til patienter uden kardiovaskulær sygdom og uden diabetisk retinopati. Effekten på HbA1c og vægt er bedre end øvrige GLP-1 receptoragonister i vurderet doser.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Dulaglutid	1,5 mg ugentligt (0,75-1,5 mg)	Grundet manglende langtidsdata i forhold til risiko for kardiovaskulære hændelser bør dulaglutid kun anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.
Exenatid <i>dagligt</i>	10 µg 2 gange dagligt (5-10 µg)	Grundet en lavere effekt på sænkning af HbA1c i forhold til rekommanderede (og dulaglutid) bør exenatid <i>dagligt</i> ikke være et førstevalg. Exenatid <i>ugentligt</i> har vist en neutral kardiovaskulær effekt, hvilket kan indgå i overvejelserne, når der skal vælges blandt GLP-1 receptoragonister "rekommanderet i særlige tilfælde".
Lixisenatid	20 µg dagligt (10-20 µg)	Grundet en lavere effekt på sænkning af HbA1c i forhold til rekommanderede (og dulaglutid) bør lixisenatid ikke være et førstevalg. Lixisenatid har vist neutral kardiovaskulær effekt, hvilket kan indgå i overvejelserne, når der skal vælges blandt GLP-1 receptoragonister "rekommanderet i særlige tilfælde".

Basal insuliner

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Insulin glargin 100E (analog)	Individuel dosering subkutan
Insulin glargin 300E (analog)	Individuel dosering subkutan
Insulin detemir (analog)	Individuel dosering subkutan
Insulin degludec (analog)	Individuel dosering subkutan
Isophaninsulin (humant)	Individuel dosering subkutan

Virkningsmekanisme

Insulin øger glukoseoptagelsen i muskler, lever og fedtvæv samt hæmmer leverens glukoseproduktion (glykogenolyse og glukoneogenese). Insulinpræparaterne adskiller sig primært fra hinanden ved forskelle i virkningsvarighed, og ved om insulinet er enten en kopi af det menneskelige insulin (insulin-human) eller har en anden kemisk struktur (insulin-analog).

Evidensgennemgang

HbA1c

Et systematisk review og netværksmetaanalyse fandt, at glargin 100E og glargin 300E ikke var statistisk signifikant forskellige fra de øvrige basal insuliner i behandling af patienter med type 2-diabetes i samtidig oral glukosesænkende farmakologisk behandling hvad angår den glukosesænkende effekt, målt som HbA1c³⁶. Reviewet omfattede randomiserede studier, publiceret frem til 2015, som direkte sammenlignede glargin; 100E vs. glargin 300E, glargin 100E vs. isophaninsulin, glargin 100E vs. degludec, glargin 100E vs. detemir, isophaninsulin vs. detemir, basal insulin vs. blandingsinsulin (dvs. ingen direkte sammenligninger mellem flere af basal insulinerne). En Canadisk guideline, baseret på en systematisk litteraturgennemgang, fra 2013³⁷ fandt, at der for patienter i samtidig oral glukosesænkende farmakologisk behandling ikke var statistisk signifikant forskel i andelen af patienter, som opnåede et HbA1c under 7% mellem glargin 100E og isophaninsulin (RR = 1,19 [0,80 til 1,77]); mellem detemir og isophaninsulin (RR = 0,95 [0,85 til 1,06]) og mellem detemir og glargin 100E (RR = 1,00 [0,86 til 1,17]), samt at der ikke var klinisk relevant forskel mellem de tre nævnte basal insuliner i forhold til gennemsnitlig ændring i HbA1c, trods detemir var statistisk signifikant mindre effektiv end isophaninsulin (0,13% [0,03 til 0,22])³⁸. Øvrige sammenligninger er ikke undersøgt i randomiserede studier, og kunne ikke belyses ved hjælp af indirekte statistiske analyser. Det er specialistgruppens vurdering, at man med samtlige basal insuliner kan opnå en klinisk relevant sænkning af HbA1c, og der ikke er kliniske relevante forskel mellem dem.

Hypoglykæmi

Føromtalte systematisk review og netværksmetaanalyse fandt, at glargin 100E og glargin 300E ikke var statistisk signifikant forskellige fra de øvrige basal insuliner hos patienter med type 2-diabetes i samtidig oral glukosesænkende farmakologisk behandling i forhold til risiko for dokumenteret symptomatiske hypoglykæmiske tilfælde³⁶. Dette outcome var ikke afrapporteret i de to randomiserede studier, som direkte sammenligner detemir og isophaninsulin i samtidig oral glukosesænkende farmakologisk behandling³⁶. Samme review fandt, at i forhold til natlig hypoglykæmi gav glargin 300E statistisk signifikant færre tilfælde sammenlignet med glargin 100E (rate ratio = 0,57 [0,33 til 0,98]) og isophaninsulin (rate ratio = 0,21 [0,10 til 0,44]), men ikke i forhold til detemir og degludec³⁶. For glargin 100E blev der fundet statistisk signifikant færre tilfælde af natlig hypoglykæmi i forhold til isophaninsulin (rate ratio = 0,33 [0,13 til 0,81]), og ingen

statistisk signifikant forskel i forhold til detemir og degludec³⁶. En anden metaanalyse har dog vist, at degludec giver statistisk signifikant færre natlige hypoglykæmiske tilfælde end glargin 100E³⁹. Metaanalyserne til den Canadiske guideline fandt ligeledes, at glargin 100E gav færre natlige hypoglykæmiske tilfælde sammenlignet med isophaninsulin (rate ratio = 0,41 [0,29 til 0,59]) samt færre med detemir sammenlignet med isophaninsulin (rate ratio = 0,48 [0,42 til 0,55])³⁸. Degludec og detemir er ikke sammenlignet i randomiserede studier, og en sammenligning mellem dem kunne ikke belyses ved hjælp af indirekte statistiske analyser i den udvalgte litteratur. Et systematisk review henviser til 3 relevante randomiserede studier UKPDS 33, ORIGIN og DEVOTE¹², som ikke er medtaget i de før omtalte systematiske reviews og guidelines. ORIGIN studiet, som sammenlignede glargin 100E med standardbehandling (hvor kun få fik insulinbehandling), fandt en statistisk signifikant øget risiko for alvorlig hypoglykæmi⁴⁰. DEVOTE studiet, som sammenlignede degludec med glargin 100E, fandt en statistisk signifikant lavere risiko for alvorlig hypoglykæmi med degludec (4,9%) i forhold til med glargin 100E (6,6%) svarende til en NNT på 59 (36 til 152) ved 2 års behandling⁴¹. UKPDS 33 studiet, publiceret i 1998, som blandt andet sammenlignede insulin (isophaninsulin eller ultralente insulin) med datidens konventionelbehandling (primært diætbehandling) fandt en øget risiko for svær hypoglykæmi ved behandling med insulin (2,3% vs. 0,1%)¹³. Det er specialistgruppens vurdering, at samtlige basal insulin øger risikoen for hypoglykæmi, men at den indbyrdes vurdering af risikoen for hypoglykæmi ved behandling med forskellige basale insulin er problematisk pga. et begrænset antal studier som direkte sammenligner stofferne samt forskellige timing for og definition af hypoglykæmi.

Vægt

I ORIGIN studiet tog patienterne behandlet med glargin 100E 1,6 kg (-2,0 til 5,5) på, og patienterne i standardbehandling tabte 0,5 kg (-4,3 til 3,2)⁴⁰. UKPDS 33 studiet viste, at de insulinbehandlede patienter i gennemsnit tog 4 kg på sammenlignet med standardbehandling¹³. Der blev ikke fundet klinisk relevante vægtændringer for glargin 100E og glargin 300E i forhold til de øvrige basal insulin hos patienter med type 2-diabetes i samtidig oral glukosesænkende farmakologisk behandling, detemir gav dog en statistisk signifikant mindre vægtstigning i forhold til glargin 100E (-1,15 kg [-1,73 til -0,58])³⁶. Metaanalyserne til den Canadiske guideline fandt, at detemir gav en statistisk signifikant mindre vægtændring i forhold til isophaninsulin (-0,96 [-1 kg [-1,73 til -0,58]])³⁸. Øvrige sammenligninger er ikke undersøgt i randomiserede studier, og kunne ikke belyses ved hjælp af indirekte statistiske analyser. Det er specialistgruppens vurdering, at samtlige basal insulin medfører en vægtøgning, hvilket for mange patienter vil være afgørende i behandlingen, men at der ikke er klinisk relevant forskel mellem dem.

Ophør af behandling

Ophør med behandling grundet bivirkninger (~adverse events) samt ophør med behandling samlet set kunne ikke belyses med den udvalgte litteratur.

Senkomplikationer og mortalitet

Et systematisk review henviser til 2 kardiovaskulær effektstudier med basal insulin ORIGIN og DEVOTE¹². ORIGIN studiet, som sammenlignede glargin 100E med standardbehandling, fandt en neutral kardiovaskulær effekt af glargin 100E⁴⁰ og DEVOTE studiet, som sammenlignede degludec med glargin 100E, fandt en sammenlignelig kardiovaskulær effekt⁴¹. Reviewet¹² henviser også til UKPDS 33 studiet som finder, at insulin (isophaninsulin eller ultralente insulin) ikke har statistisk signifikant effekt på makrovaskulære senkomplikationer eller dødelighed sammenlignet med datidens konventionelle behandling (primært diætbehandling)¹³.

Kontraindikationer

Ingen relevante.

Interaktioner

Ingen relevante. Dog bør sulfonylurinstof og pioglitazon som hovedregel seponeres.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Specialistgruppen vurderer at mange patienter tillægger den vægtøgende effekt og den øgede risiko for hypoglykæmi af insulinbehandling stor betydning, og bør derfor indgå i overvejelsernes i forhold til iværksættelse af behandling med insulin.

Sammenfatning og rekommandationer

Basal insulin giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, men giver vægtøgning og øger risikoen for hypoglykæmi. Det er specialistgruppens vurdering, at risikoen for hypoglykæmi generelt er lavere ved behandling med glargin 100E, glargin 300E, degludec og detemir i forhold til behandling med isophaninsulin, samt at det ikke kan udelukkes at glargin 300E og degludec er ledsaget af en lavere risikosammenlignet med glargin 100E. Specialistgruppen er imidlertid usikker på om dette indebærer fordele for størsteparten af patienter med type 2-diabetes, eller om det hovedsagelig omfatter patienter i øget risiko for hypoglykæmi, fx ved tidligere symptomatisk hypoglykæmi, nedsat nyrefunktion, hjertesygdom eller langvarig diabetes. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af isophaninsulin, glargin 100E, glargin 300E eller degludec til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling, trods behandlingen medfører en øget risiko for hypoglykæmi og vægtøgning. Specialistgruppen har lagt vægt på, at der for detemir til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier og derfor kun bør anvendes i tilfælde, hvor øvrige basal insulin ikke er egnede. Til trods for at der til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier for glargin 300E har specialistgruppen i anbefalingen af glargin 300E lagt vægt på at der for glargin 100E er vist en neutral kardiovaskulær effekt.

Rekommandationer: Basal insulin		
Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)	Kommentar
Rekommanderet		
Insulin degludec	Individuel	Bør foretrækkes frem for isophaninsulin til patienter med øget risiko for hypoglykæmi fx tidligere symptomatisk hypoglykæmi, nedsat nyrefunktion, hjertesygdom eller langvarig diabetes.
Insulin glargin 100E	Individuel	Bør foretrækkes frem for isophaninsulin til patienter med øget risiko for hypoglykæmi fx tidligere symptomatisk hypoglykæmi, nedsat nyrefunktion, hjertesygdom eller langvarig diabetes.
Insulin glargin 300E	Individuel	Bør foretrækkes frem for isophaninsulin til patienter med øget risiko for hypoglykæmi fx tidligere symptomatisk hypoglykæmi, nedsat nyrefunktion, hjertesygdom eller langvarig diabetes.
Isophaninsulin	Individuel	
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Insulin detemir	Individuel	Grundet manglende langtidsdata i forhold til risiko for kardiovaskulære hændelser bør detemir kun anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.

Relevante danske behandlingsvejledninger

[Farmakologisk behandling af type 2-diabetes \(2018 revision\). Dansk Endokrinologisk Selskab \(DES\) og Dansk Selskab for Almen Medicin \(DSAM\).](#)

[Insulinbehandling \(2018\). Dansk Selskab for Almen Medicin \(DSAM\).](#)

Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
30. august 2017	Høringsversion	3 ugers offentlig høring
5. oktober 2017	Version 1.0	Tilrettet ud fra indkommende høringssvar.
5. februar 2019	Version 1.1	Lægemiddelgruppen Glitazoner (pioglitazon) er fjernet fra listen da det i henhold til den nye behandlingsvejledning fra DES/DSAM betegnes som specialistbehandling (den tidligere evidens gennemgang kan findes under bilag 3). Tolbutamid er fjernet fra listen da det ikke markedsføres i Danmark mere. Semaglutid er indplaceret i GLP-1 receptoragonist klassen. Ertugliflozin er indplaceret i SGLT-2 klassen. Anbefalingerne for dapagliflozin og linagliptin er ændret grundet publicering af randomiserede kardiovaskulære outcome-studier. Jens Peter Kroustrup, udpeget af Dansk Selskab for Adipositasforskning, er udtrådt af Specialistgruppen. Berit Lilienthal Heitmann er ny udpegning fra Dansk Selskab for Adipositasforskning. Thomas Drivsholm, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin er udtrådt af Specialistgruppen. Jette Kolding Kristensen er ny udpegning fra Dansk Selskab for Almen Medicin. Der er ikke gennemført en systematisk litteraturgennemgang.

Specialistgruppe

- Janne Unkerskov, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Michael Einar Røder, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab
- Mikkel Bring Christensen, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Ole Snorgaard, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab
- Berit Lilienthal Heitmann, udpeget af Dansk Selskab for Adipositasforskning
- Sten Lund, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab
- Jette Kolding Kristensen, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin

Habilitetserklæringer kan findes [her](#).

Juridiske forhold

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), udarbejdet af IRF i Sundhedsstyrelsen, kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at relevante fagpersoner anbefales at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er ”rekommanderet i særlige tilfælde” eller ”ikke rekommanderet” være at foretrække, fordi det passer bedre til patientens situation.

Referencer

1. Type 2 diabetes in adults: Management. NICE guideline [NG28]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Updated 2017.
2. Crowley MJ., Diamantidis CJ., McDuffie JR., et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2017;166(3):191-200.
3. Boussageon R., Supper I., Bejan-Angoulvant T., et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS medicine.* 2012;9(4):e1001204.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-865.
5. Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, Mills DJ, Stadel BV. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC approach study. *Diabetes Care.* 2005;28(3):539-543.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-1589.
7. Mearns ES., Sobieraj DM., White CM., et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *PloS one.* 2015;10(4):e0125879.
8. Andersen SE., Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: A systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(5):1291-1302.

9. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: Double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(8):535-542.
10. Simpson SH., Lee J., Choi S., Vandermeer B., Abdelmoneim AS., Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: A systematic review and network meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2015;3(1):43-51.
11. Azimova K., San JZ, Mukherjee D. Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs. *The Ochsner journal.* 2014;14(4):616-32.
12. Thompson PL., Davis TM. Cardiovascular effects of glucose-lowering therapies for type 2 diabetes: New drugs in perspective. *Clin Ther.* 2016.
13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-853.
14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-2572.
15. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1392-1406.
16. Craddy P., Palin HJ., Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders.* 2014;5(1):1-41.

17. Li L., Li S., Deng K., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;352:i610.
18. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326.
19. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242.
20. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067-2076.
21. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, 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*. 2018.
22. Zaccardi F., Webb DR., Htike ZZ., Youssef D., Khunti K., Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016.
23. Shyangdan DS., Uthman OA., Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6(2):e009417.
24. Wu JH., Foote C., Blomster J., et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(5):411-9.

25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
26. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017.
27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018.
28. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334.
29. FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (invokana, invokamet, invokamet XR).
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM558427.pdf>.
30. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2018;41(1):e4-e5.
31. Htike ZZ., Zaccardi F., Papamargaritis D., Webb DR., Khunti K., Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):524-536.
32. Monami M., Zannoni S., Pala L., et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2017.
33. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-2257.

34. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
35. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017.
36. Freemantle N, Chou E, Frois C, et al. Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009421-2015-009421.
37. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. . https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes_RecsReport_2nd_3rd-line_e.pdf. Updated 2013.
38. Long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus: Meta-analyses of clinical outcomes – update of CADTH technology report no. 92. volume 2, issue 1 .
https://cadth.ca/media/compus/reports/compus_Long-Acting-Insulin-Analogs-Report_Clinical-Outcomes.pdf. Updated 2008.
39. Heller S, Mathieu C, Kapur R, Wolden ML, Zinman B. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2016;33(4):478-487.
40. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328.
41. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017.

Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

Biguanider

1) Er metformin rekommanderet til behandling af patienter med type 2-diabetes?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Metformin	2000 mg dagligt (1000-2000 mg)

Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
HbA1c	3 md, 6 md, 12 md	0,5%
Hypoglykæmi	Længste followup	
Frafald grundet bivirkninger	Længste followup	
Vægt	12 md., 24 md	5%/5kg
Senkomplikationer og mortalitet	Mindst 24 md	
Frafald total	Længste followup	

β -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)

2) Er β -cellestimulerende midler rekommanderet og ligeværdige ved behandling af patienter med type 2-diabetes?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Glibenclamid	7 mg dagligt (3,5-15 mg)
Glipizid	10 mg dagligt (2,5-15 mg)
Gliclazid	60 mg dagligt (30-120 mg)
Glimepirid	3 mg dagligt (1-4 mg)
Repaglinid	3 mg dagligt (1,5-16 mg)

Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
HbA1c	3 md, 6 md, 12 md	0,5%
Hypoglykæmi	Længste followup	
Frafald grundet bivirkninger	Længste followup	
Vægt	12 md., 24 md	5%/5kg
Senkomplikationer og mortalitet	Mindst 24 md	
Frafald totalt	Længste followup	

Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere

- 3) Er DPP-4-hæmmere rekommanderet og ligeværdige ved behandling af patienter med type-2 diabetes?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Sitagliptin	100 mg dagligt
Vildagliptin	100 mg dagligt
Saxagliptin	5 mg dagligt
Linagliptin	5 mg dagligt
Alogliptin	25 mg dagligt

Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
HbA1c	3 md, 6 md, 12 md	0,5%
Hypoglykæmi	Længste followup	
Frafald grundet bivirkninger	Længste followup	
Vægt	12 md., 24 md	5%/5kg
Senkomplikationer og mortalitet	Mindst 24 md	
Frafald total	Længste followup	

Natrium-glukose co-transportor 2 (SGLT-2)-hæmmere

- 4) Er SGLT-2-hæmmere rekommanderet og ligeværdige ved behandling af patienter med type 2-diabetes?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Canagliflozin	300 mg dagligt (100-300 mg)
Dapagliflozin	10 mg dagligt (5-10 mg)
Empagliflozin	25 mg dagligt (10-25 mg)
Ertugliflozin	15 mg (5-15 mg)

Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
HbA1c	3 md, 6 md, 12 md	0,5%
Hypoglykæmi	Længste followup	
Frafald grundet bivirkninger	Længste followup	
Vægt	12 md., 24 md	5%/5kg
Senkomplikationer og mortalitet	Mindst 24 md	
Gentital infektion	Længste followup	
Frafald total	Længste followup	

Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister

- 5) Er GLP-1 receptoragonister rekommanderet og ligeværdige ved behandling af patienter med type 2-diabetes?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Dulaglutid	1,5 mg subkutan 1 gang ugentligt (0,75-1,5 mg)
Exenatid <i>ugentligt</i>	2 mg subkutan 1 gang ugentligt
Exenatid <i>dagligt</i>	10 µg subkutan 2 gange dagligt (5-10 µg)
Liraglutid	1,8 mg subkutan 1 gang dagligt (1,2-1,8 mg)
Lixisenatid	20 µg subkutan 1 gang dagligt (10-20 µg)
Semaglutid	1 mg subkutan 1 gang ugentligt (0,25-1 mg)

Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
HbA1c	3 md, 6 md, 12 md	0,5%
Hypoglykæmi	Længste followup	
Frafald grundet bivirkninger	Længste followup	
Vægt	12 md., 24 md	5%/5kg
Senkomplikationer og mortalitet	Mindst 24 md	
Gastrointestinale bivirkninger	Længste followup	
Frafald total	Længste followup	

Basal insulin

- 6) Er basal insuliner rekommanderet og ligeværdige ved behandling af patienter med type 2-diabetes?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Insulin glargin <i>100E</i> (analog)	Individuel dosering subkutan
Insulin glargin <i>300E</i> (analog)	Individuel dosering subkutan
Insulin detemir (analog)	Individuel dosering subkutan
Insulin degludec (analog)	Individuel dosering subkutan
Isophaninsulin (human)	Individuel dosering subkutan

Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
HbA1c	3 md, 6 md, 12 md	0,5%
Hypoglykæmi	Længste followup	
Frafald grundet bivirkninger	Længste followup	
Vægt	12 md., 24 md	5%/5kg
Senkomplikationer og mortalitet	Mindst 24 md	
Frafald total	Længste followup	

Bialg 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Ved udarbejdelse af version 1.0: Af nationale og internationale guidelines blev "Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. Opdateret: 2017" samt "Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1d)" udvalgt til besvarelsen af de fokuserede spørgsmål. Eftersom guidelinene ikke kunne besvare samtlige fokuserede spørgsmål tilstrækkeligt blev der søgt efter dels Cochrane reviews samt andre typer systematiske review.

Søgestrategi anvendt i Pubmed: (Metformin*[Title/Abstract] OR repaglinid*[Title/Abstract] OR meglitinid*[Title/Abstract] OR Pioglitazon*[Title/Abstract] OR Thiazolidinedione*[Title/Abstract] OR Glitazone*[Title/Abstract] OR sulfonylureas*[title] OR "dipeptidyl peptidase"[Title] OR DPP*[Title] OR "Sodium glucose cotransporter"[Title] OR SGLT*[Title] OR "Glucagon*like peptide"[Title] OR GLP*[Title] OR isophane*[Title/Abstract] OR degludec*[Title/Abstract] OR detemir*[Title/Abstract] OR NPH[Title/Abstract] OR "Neutral Protamine Hagedorn" [Title/Abstract]) AND (Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search*[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "systematic overview"[Title/Abstract] OR meta-analy*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR "Comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "Indirect comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment comparison"[Title/Abstract] OR guideline*[Title/Abstract]) AND (diabetes[Title/Abstract]) AND (english[Language]) AND ("2011/01/01"[Date - Publication] : "2017/05/23"[Date - Publication])

Af de 1.223 referencer, som blev identificeret i den systematiske litteratursøgning, blev 133 udvalgt til fuldtækst læsning, hvorfra 18 systematiske review blev udvalgt til besvarelse af de fokuseret spørgsmål. Yderligere 23 referencer blev inddraget som resultat af konkrete henvisninger i de 18 udvalgte systematiske review. Desuden er 2 referencer til henholdsvis EMAs og FDA's gennemgang af canagliflozin og amputationer inddraget.

Ved udarbejdelse af version 1.1: IRF's præparatanmeldelser af ertugliflozin og semaglutid.

Bilag 3: Tidligere evidensgennemgang af lægemiddelgruppen glitazoner (pioglitazon)

HbA1c

Et systematisk review og netværksmetaanalyse, hvor glukosesænkende lægemidler i kombination med metformin blev evalueret, fandt et statistisk signifikant og klinisk relevant fald i HbA1c for pioglitazon i kombination med metformin i forhold til metformin alene (-0,69% [-0,55 til -0,83]) (1).

Vægt

Samme review fandt, at pioglitazon gav en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant, vægtøgning (2,06 kg [1,31 til 2,81]) (1). Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at pioglitazon medfører en vægtøgning samt en ændret fedtfordeling (tendens til øget subkutant fedt og reduceret intraabdominalt fedt), hvilket for mange patienter vil være betydende i behandlingen.

Hypoglykæmi

En øget risiko for hypoglykæmi kunne ikke udelukkes trods estimatet ikke var statistisk signifikant (RR = 1,28 [0,25 til 6,48]) (1).

Ophør af behandling

Ophør med behandling grundet bivirkninger (~ adverse events) ved studieafslutning var statistisk signifikant øget for pioglitazon i forhold til placebo (HR = 1,61 [1,15 til 2,25]), dog var ophør med behandling samlet set ved studieafslutning statistisk signifikant lavere for pioglitazon i forhold til placebo (HR = 0,69 [0,56 til 0,85]) (2).

Frakturer

Et systematisk review og metaanalyse fandt en 52% øget risiko for frakturer (RR = 1,52 [1,17 til 1,99]) svarende til en NNH på 52 (28 til 160) for 5 års behandling (baseret på en 3,7% risiko i placebogruppen) (3). Reviewet citerer en metaanalyse fra 2014 som fandt, at pioglitazon statistisk signifikant øgede sandsynligheden for frakturer hos kvinder (OR = 1,73 [1,18 til 2,55]), hvorimod sandsynligheden hos mænd ikke var øget (OR=0.85 [0.57 til 1,26]) (4). Reviewet citerer samtidig et registerstudie af 37.479 personer, som genfinder en øget frakturrisiko, men ikke finder en kønsforskel (5).

Senkomplikationer og mortalitet

Glitazoner som gruppe (dvs. inklusiv det nu afregistrerede rosiglitazon) er forbundet med en forøget risiko for hjertesvigt. Et systematisk review af observationelle studier, som direkte sammenligner rosiglitazon og pioglitazon finder, at der ved behandling med rosiglitazon er en statistisk signifikant højere sandsynlighed for hjertesvigt i forhold til pioglitazon (OR= 1,22 [1,14 til 1,31]) (6). Et andet systematisk review finder, at pioglitazon øger risikoen for hjertesvigt med 32% (RR = 1,32 [1,14 til 1,54]) svarende til en NNH på 61 (36 til 139) sammenlignet med ingen behandling med pioglitazon (placebo eller anden glukosesænkende farmakologisk behandling) (3). Metaanalysens estimat er primært drevet af PROactive studiet af mere end 5.000 diabetespatienter med tidligere hjerte-karsygdom, med en opfølgningstid på 3 år (7). Metaanalysen omfatter derudover også det nylige IRIS studie, med en opfølgningstid på 5 år, af 3.876 patienter med

prædiabetes og kardiovaskulær sygdom uden hjertesvigt, som ikke fandt en øget risiko for hjertesvigt (RR=1,04 [0,76 til 1,43]) (8). Et systematisk review fra 2014(9) henviser til et kardiovaskulær outcome-studie som nyligt er publiceret (TOSCA.IT) (10). I TOSCA.IT blev 3.028 patienter med type-2 diabetes uden symptomer på hjertesvigt (NYHA-klasse ≥ 1) (11% med kardiovaskulær sygdom) randomiseret til behandling med pioglitazon eller et sulfonylurinstof i knap 5 år. Studiet finder at der ikke er statistisk signifikant forskel i forhold til risiko for hjertesvigt (HR = 1,57 [0,76 til 3,24]) (10).

Hos patienter med type 2-diabetes gav pioglitazon en ikke statistisk signifikant risikoreduktion på 20% for myokardieinfarkt (RR = 0,80 [0,62 til 1,03]), og synes ikke at påvirke dødelighed blandt patienter med prædiabetes eller type 2-diabetes (RR= 0,93 [0,80 til 1,09]) (3). Ud fra den udvalgte litteratur var det ikke muligt at belyse pioglitazon's påvirkning af senkomplikationer.

Kontraindikationer

- Anamnese med hjerteinsufficiens (NYHA-klasse I til IV)
- Nedsat leverfunktion
- Diabetisk ketoacidose
- Anamnese med blærecancer
- Ikke-udredt makroskopisk hæmaturi

Interaktioner

Samtidig brug af NSAID kan medføre ødemer. Samtidig brug af gemfibrozil øger koncentrationen af pioglitazon kraftigt og skal medføre halvering af pioglitazondosis. Pioglitazon bør som hovedregel seponeres ved insulinbehandling.

Referencer til bilag 3:

(1) Mearns ES., Sobieraj DM., White CM., Saulsberry WJ., Kohn CG., Doleh Y., et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. PloS one 2015;10(4):e0125879.

(2) Anonymous . Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. Opdateret: 2017. Link: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.

(3) Liao HW., Saver JL., Wu YL., Chen TH., Lee M., Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ open 2017;7(1):e013927.

(4) Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. Bone 2014;68:115-123.

- (5) Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, Morris AD, Wild SH, Lindsay RS, et al. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia* 2012;55(11):2929-2937.
- (6) Loke YK., Kwok CS., Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;342:d1309.
- (7) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-1289.
- (8) Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;374(14):1321-1331.
- (9) Azimova K., San JZ, Mukherjee D. Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs. *The Ochsner journal* 2014;14(4):616-32.
- (10) Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017.