

## Den Nationale Rekommandationsliste

# Farmakologisk behandling af Type 2-diabetes [høringsversion]

### Indledning

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen under rådgivning af et eksternt [Rådgivende Udvalg](#). NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. NRL er ikke behandlingsvejledninger, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe.

Dette baggrundsnotat i den NRL vedrører farmakologisk 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. Rekommanderet 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, bør omfatte basal insulin og der er derfor ikke udarbejdet rekommandationer for de øvrige insulin typer. Baggrundsnotatet omfatter ikke kombinationspræparater, for hvilke der henvises til rekommandationerne for enkeltstofferne. Baggrundsnotatet omfatter syv forskellige lægemiddelgrupper, hvortil der gives anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper:

- **Biguanider (metformin)**
- **$\beta$ -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)**
- **Glitazoner (pioglitazon)**
- **Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere**
- **Natrium-glukose ko-transportør 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. 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”.

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 antidiabetisk behandling). Der henvises til behandlingsvejledninger i forhold til den optimale kombination af antidiabetiske lægemidler, dog er u hensigtsmæssige kombinationer af antidiabetiske lægemidler anført under de enkelte lægemiddelgrupperes 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 %. For omregning til forskel i mmol/mol fra forskel i HbA1c % kan de præsenterede HbA1c % estimeres ganges med 11. Fx svarer en forskel på -0,91% til en forskel på -10 mmol/mol.

Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne lagt vægt på, om der for det enkelte lægemiddel er udført såkaldte kardiovaskulære outcome-studier samt resultaterne af disse. 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.

## Rekommandationer

### Biguanider

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Metformin	2000 mg dagligt (1000-2000)	

### β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Gliclazid	60 mg dagligt (30-120)	
Glimepirid	3 mg dagligt (1-4)	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Glipizid	10 mg dagligt (2,5-15)	Potentielt øget risiko for hypoglykæmi i forhold til de rekommanderede sulfonylurinstoffer. Kan anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnet.
Repaglinid	3 mg dagligt (1,5-16)	Videns- og erfaringsgrundlaget er begrænset i forhold til rekommanderet. Kan med fordel anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion.
<b>Ikke rekommanderet</b>		
Tolbutamid	1500 mg dagligt (1000-1500)	Øget mortalitet i forhold til rekommanderede.
Glibenclamid	7 mg dagligt (3,5-15)	Øget mortalitet i forhold til rekommanderede.

### Glitazoner

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Pioglitazon	45 mg dagligt (15-45)	Grundet øget risiko for frakturer bør pioglitazon kun anvendes til patienter med lav risiko for frakturer.

## Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Sitagliptin	100 mg dagligt	
Alogliptin	25 mg dagligt	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Vildagliptin	100 mg dagligt	Grundet manglende data i forhold til risiko for hjertesvigt bør vildagliptin kun anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.
Saxagliptin	5 mg dagligt	Bør ikke anvendes til patienter med kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme grundet øget risiko for hjertesvigt. Kan anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.
Linagliptin	5 mg dagligt	Grundet manglende data i forhold til risiko for hjertesvigt bør linagliptin kun anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.

## Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Empagliflozin	25 mg dagligt (10-25 mg)	
Canagliflozin	300 mg dagligt (100-300 mg)	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Dapagliflozin	10 mg dagligt (5-10 mg)	Kan anvendes i tilfælde hvor de rekommanderede ikke er egnede grundet manglende data i forhold til gavnlige langtidseffekter som fundet med empagliflozin og canagliflozin.

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

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Liraglutid	1,8 mg dagligt	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Dulaglutid	1,5 mg ugentligt	Kan anvendes i tilfælde, hvor liraglutid ikke er egnet grundet manglende data i forhold til gavnlige langtidseffekter som fundet med liraglutid. Fx patienter med et stærkt ønske om ugentlige injektioner frem for daglige.
Exenatid <i>ugentligt</i>	2 mg ugentligt	Kan anvendes i tilfælde, hvor liraglutid ikke er egnet grundet manglende data i forhold til gavnlige langtidseffekter som fundet med liraglutid. Fx patienter med et stærkt ønske om ugentlige injektioner frem for daglige. For patienter som grundet gastrointestinale bivirkninger ønsker at skifte GLP-1 receptoragonist, vil exenatid ugentligt være et oplagt valg grundet lavere risiko for gastrointestinale bivirkninger i forhold til øvrige GLP-1 receptoragonister.
Exenatid <i>dagligt</i>	10 µg 2 gange dagligt	Kan anvendes i tilfælde, hvor liraglutid ikke er egnet grundet manglende data i forhold til gavnlige langtidseffekter som fundet med liraglutid.
Lixisenatid	20 µg dagligt	Grundet en lavere effekt på HbA1c i forhold til øvrige GLP-1 receptoragonister bør lixisenatid ikke være førstevalget. Lixisenatid har vist neutral kardiovaskulær effekt, hvilket kan indgå i overvejelserne, når der skal vælges blandt GLP-1 receptoragonister "rekommanderet i særlige tilfælde". For patienter som grundet gastrointestinale bivirkninger ønsker at skifte GLP-1 receptoragonist, vil lixisenatid være et relevant valg grundet lavere risiko for gastrointestinale bivirkninger i forhold til flere af de øvrige GLP-1 receptoragonister.

## Basal insulin

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Insulin glargin 100E	Individuel	Vælges frem for isophaninsulin til patienter, hvor risikoen for hypoglykæmi er afgørende.
Insulin glargin 300E	Individuel	Vælges frem for isophaninsulin til patienter, hvor risikoen for hypoglykæmi er afgørende.
Insulin degludec	Individuel	Vælges frem for isophaninsulin til patienter, hvor risikoen for hypoglykæmi er afgørende.
Isophaninsulin	Individuel	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Insulin detemir	Individuel	Kan anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnet grundet manglende data i forhold til den kardiovaskulære risiko.

## Indholdsfortegnelse

Indledning.....	1
Rekommandationer.....	2
Emneafgrænsning.....	5
Biguanider (metformin).....	6
$\beta$ -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer).....	8
Glitazoner (pioglitazon).....	10
Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere.....	12
Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere.....	14
Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister.....	16
Basal insuliner.....	19
Relevante danske behandlingsvejledninger.....	22
Ændringslog.....	22
Specialistgruppe.....	22
Juridiske forhold.....	22
Referencer.....	23
Bilag.....	29
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål.....	29
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag.....	33
Habilitetserklæringer.....	34

## Emneafgrænsning

### Patientgruppe

Dette baggrundsnotat, i den NRL, omfatter patienter med type 2-diabetes, hvor den farmakologiske behandling iværksættes og varetages i almen praksis. Det betyder, at patienter med fx nonalkoholisk steatohepatitis (NASH) og svær insulinresistens ikke er omfattet.

### Lægemiddelgrupper

Baggrundsnotatet omfatter syv forskellige lægemiddelgrupper: Biguanider (metformin),  $\beta$ -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer), Glitazoner (pioglitazon), Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere, Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere, Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister og Basal insuliner. Acarbose er ikke medtaget, da dette ikke har været markedsført i Danmark siden juni 2016. Baggrundsnotatet omfatter ikke kombinationspræparater.

Evidensgrundlaget for 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 antidiabetisk behandling).

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 udarbejdet rekommandationer for de øvrige insulintyper.

## Biguanider (metformin)

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Metformin	Tabletter	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 metformin hæmmer glukoseoptagelsen fra tarmen. Metformin elimineres uomdannet renalt.

### Evidensgennemgang

#### *HbA1c*

Sammenlignet med placebo gav metformin en statistisk signifikant ( $p < 0.05$ ) og klinisk relevant forbedring i HbA1c ved 3 md, 6 md, 12 md, (-0,91%, -1,04%, -0,83% henholdsvis)<sup>1</sup>.

#### *Hypoglykæmi*

Det kan ikke udelukkes at metformin øger risikoen for hypoglykæmi (hazard ratio [HR] = 1,50 [0,95 til 2,33])<sup>1</sup>.

#### *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 formodentligt skyldes et stort frafald blandt de placebobehandlede, grundet manglende effekt (HR = 0,67 [0,57 til 0,79])<sup>1</sup>.

#### *Vægt*

Efter 12 måneders behandling blev der fundet en ikke-statistisk signifikant vægtændring på -2,52 kg (-8,90 til 3,85), efter 24 måneder var vægttabet statistisk signifikant med en ændring på -3,76 kg (-5,34 til -2,19), samlet set vil de færreste opnå et klinisk betydende vægttab (arbitrært sat til 5 kg/5% af kropsvægt) med metformin<sup>1</sup>. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at metformin ikke medfører en vægtøgning, hvilket for mange patienter vil være vigtigt.

#### *Senkomplikationer og mortalitet*

For patienter med hjertesvigt eller patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion blev der i en metaanalyse af observationelle studier fundet en reduceret mortalitet sammenlignet med andre behandlingsregimer, hvor metformin ikke indgik<sup>2</sup>. Senkomplikationer til diabetes er delvist belyst i et systematisk review med metaanalyse, hvor der ikke findes en overbevisende reduktion ud fra randomiserede

studier<sup>3</sup>. 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 år<sup>4</sup> 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 år<sup>5</sup>. 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 behandling<sup>4</sup>. Dette resultat blev genfundet i 10 års opfølgningen på UKPDS<sup>6</sup>. I COSMIC studiet blev der fundet en ikke-statistisk signifikant forskel i dødelighed (p=0,596) mellem metforminbehandlede (1,1%) og standardbehandlede patienter (1,3%)<sup>5</sup>. 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 laktacidose inkl. akut svær sygdom, alvorlige infektioner, større operationer samt undersøgelser med røntgenkontrast etc.

### **Interaktioner**

Lægemidler, der nedsætter den renale clearance fx NSAID bør undgås.

### **Graviditet og amning**

Metformin er blevet anvendt til >1000 kvinder med polycystisk ovariesyndrom forud for og under graviditet. Der er ikke påvist en overhyppighed af uønsket forsterk påvirkning, men behandlingen er en specialistopgave. Kan om nødvendigt anvendes under amning, da den relative vægtjusterede dosis, som barnet får gennem modermælken er <1%.

### **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

Ingen relevante.

### **Sammenfatning og rekommandationer**

Metformin giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og er vægtneutral eller let vægtreducerende. Trods der ikke kunne udelukkes en øget risiko for hypoglykæmi har specialistgruppen vurderet, at resultatet ikke afspejler risikoen for alvorlig hypoglykæmi (dvs. behov for hjælp). Det har ikke, ud fra den gennemgæede litteratur, været muligt at belyse risikoen for alvorlig hypoglykæmi, men det er specialistgruppens vurdering at metformin ikke øger risikoen for alvorlig hypoglykæmi. 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 farmakologisk behandling.

## β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Glibenclamid (SU)	tabletter	7 mg dagligt (3,5-15 mg)
Tolbutamid (SU)	tabletter	1500 mg dagligt (1000-1500 mg)
Glipizid (SU)	tabletter	10 mg dagligt (2,5-15 mg)
Gliclazid (SU)	tabletter	60 mg dagligt (30-120 mg)
Glimepirid (SU)	tabletter	3 mg dagligt (1-4 mg)
Repaglinid (M)	tabletter	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 antidiabetiske lægemidler i kombination med metformin blev evalueret, fandt en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på HbA1c for de 5 undersøgte β-cellestimulerende midler i kombination med metformin i forhold til metformin alene (tolbutamid blev ikke undersøgt)<sup>7</sup>. 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 HbA1c<sup>7</sup>.

#### Hypoglykæmi

I tillæg til metformin var der ved behandling med de tre undersøgte sulfonylurinstoffer (tolbutamid og 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])<sup>7</sup>. Et andet systematisk og netværksmetaanalyse, som sammenlignede sulfonylurinstoffer i tillæg til metformin med metformin alene, fandt at sandsynligheden for hypoglykæmi var statistisk signifikant højere for glibenclamid, gliclazid 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]) (tolbutamid blev ikke undersøgt)<sup>8</sup>.

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 (tolbutamid og glibenclamid blev ikke undersøgt)<sup>7</sup>. Et andet systematisk 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 (tolbutamid og repaglinid blev ikke undersøgt)<sup>8</sup>. Det systematiske review<sup>8</sup> inkluderer ét randomiserede studie hvor to sulfonylurinstoffer sammenlignes direkte (The European GUIDE study)<sup>9</sup>. 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%). Denne forskel blev dog ikke genfundet i føromtaltede netværksmetaanalyser<sup>7,8</sup>.

#### *Ophør af behandling*

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

#### *Vægt*

$\beta$ -cellestimulerende midler (tolbutamid kunne ikke belyses) gav en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant vægtøgning mellem 1,2 og 3,3 kg i forhold til metformin alene<sup>7</sup>. 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 kg<sup>7</sup>.

#### *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 sulfonylurinstoffer<sup>10</sup>. Et systematisk review fra 2014 fandt, at viden om repaglinid og mortalitet var begrænset<sup>11</sup>. Et systematisk review henviser til 2 relevante randomiserede studier, UKPDS 33 og ADVANCE<sup>12</sup>. UKPDS 33 finder, at glibenclamid ikke har statistisk signifikant effekt på makrovaskulære senkomplikationer eller dødelighed sammenlignet med datidens konventionelbehandling (primært diætbehandling) efter 10 års behandling<sup>13</sup>. I ADVANCE studiet fandt man, at gliclazid (i tillæg til øvrig antidiabetisk 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  $7,5\%$ )<sup>14</sup>. 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])<sup>15</sup>.

#### **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 og ranitidin.
- Lægemidler som nedsætter effekten af sulfonylurinstoffer inkluderer diuretika, barbiturater og rifampicin.
- Sulfonylurinstoffer må ikke kombineres med repaglinid grundet øget risiko for hypoglykæmi.
- $\beta$ -cellestimulerende midler bør kun i særlige tilfælde kombineres med insulin grundet øget risiko for hypoglykæmi.

#### **Graviditet og amning**

Anvendelse af sulfonylurinstoffer eller repaglinid under graviditet eller amning er en specialisstopgave. Der er en vis erfaring med behandling under graviditet primært med glibenclamid, hvor der i et randomiseret

studie (n = 200 med gestationel diabetes fra 11. gestationsuge) ikke er fundet tegn på uønsket fosterpåvirkning. I en lille undersøgelse (n=8) kunne glibenclamid og glipizid ikke måles i brystmælk efter maternelt indtag.

### Relevante patientværdier og patientpræferencer

Mange patienter vil tillægge den vægtøgende effekt og den øgede risiko for hypoglykæmi af behandling med disse lægemidler stor betydning, og bør derfor indgå i overvejelserne i forhold til iværksættelse af behandling med  $\beta$ -cellestimulerende midler.

### Sammenfatning og rekommandationer

$\beta$ -cellestimulerende midler giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, men påvirker samtidig vægten i en negativ retning og øger risikoen for hypoglykæmi. Gliclazid og glimepirid er forbundet med en lavere dødelighed end de øvrige sulfonylurinstoffer. Vidensgrundlaget for repaglinid er begrænset i forhold til de rekommanderede sulfonylurinstoffer. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af gliclazid eller glimepirid til eksisterende antidiabetisk behandling, hvor insulin 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 hypoglykæmi end gliclazid og glimepirid. 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. Tolbutamid og glibenclamid er ikke rekommanderet på grund af øget risiko for mortalitet i forhold til gliclazid og glimepirid.

## Glitazoner (pioglitazon)

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Pioglitazon	Tabletter	45 mg dagligt (15-45 mg)

### Virkningsmekanisme

Glitazonerne (pioglitazon) øger insulins effekt (insulinfølsomheden) i lever, fedt- og muskelvæv.

### Evidensgennemgang

#### HbA1c

Et systematisk review og netværksmetaanalyse, hvor antidiabetiske 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 metformin alene (-0,69% [-0,55 til -0,83])<sup>7</sup>.

#### Vægt

Samme review fandt, at pioglitazon gav en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant, vægtøgning (2,06 kg [1,31 til 2,81])<sup>7</sup>. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at pioglitazon medfører en vægtøgning samt en ændret fedtfordeling (tendens til øget subkutant fedt og reduceret intraabdominialt 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])<sup>7</sup>.

### *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])<sup>1</sup>.

### *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)<sup>16</sup>. 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])<sup>17</sup>. Reviewet citerer samtidig et registerstudie af 37.479 personer, som genfinder en øget frakturrisiko, men ikke finder en kønsforskel<sup>18</sup>. Specialistgruppen vurderer det lidt sandsynligt, at pioglitazons knoglebivirkninger er kønsafhængige og mener i lighed med NICE, at der skal udvises særlig forsigtighed i forhold til patienter med høj frakturrisiko (hvilket primært er kvinder)<sup>1</sup>.

### *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])<sup>19</sup>. Et 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)<sup>16</sup>. Metaanalysens estimat er primært drevet af PROactive studiet, med en opfølgningstid på 3 år, fra 2005 af mere end 5.000 diabetespatienter med tidligere hjerte-karsygdom<sup>20</sup>. 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])<sup>21</sup>. 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])<sup>16</sup>. Ud fra den udvalgte litteratur var det ikke muligt at belyse pioglitazon's påvirkning af senkomplikationer.

### **Kontraindikationer**

- Anamnese med hjertheinsufficiens (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.

### **Graviditet og amning**

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

### Relevante patientværdier og patientpræferencer

Mange patienter vil tillægge den vægtøgende effekt og den øgede risiko for frakturer af behandling med pioglitazon stor betydning, og bør derfor indgå i overvejelsernes i forhold til iværksættelse af behandling.

### Sammenfatning og rekommandationer

Pioglitazon giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, men påvirker vægten i en negativ retning, og øger risikoen for frakturer. Pioglitazon er kontraindiceret til patienter med hjertesvigt. Trods begrænset evidens i forhold til diabetiske senkomplikationer og mortalitet peger denne dog på en beskedent gavnlige effekt. Til patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes uden hjertesvigt har specialistgruppen vurderet, at det er usikkert, om tillæg af pioglitazon til eksisterende antidiabetisk behandling er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter i forhold til eksisterende behandling grundet øget risiko for frakturer og vægtstigning. Pioglitazon har en særlig plads i behandlingen af nonalkoholisk steatohepatitis (NASH) og svær insulinresistens, men da dette er en specialisopgave, har det ikke haft betydning for den endelige rekommandation.

## Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere

### Skema over vurderede lægemidler

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

### Virkningsmekanisme

Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere virker ved at hæmme nedbrydningen af kroppens eget GLP-1 hormon, 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 forbedring i HbA1c (-0,5% til -0,7%)<sup>7,22</sup>.

Netværksmetaanalyser finder at der ikke er klinisk relevant forskel mellem de fem DPP-4 hæmmere<sup>1,7</sup>.

#### *Hypoglykæmi*

For de fem vurderede DPP-4 hæmmere i kombination med metformin var risikoen for hypoglykæmi ikke statistisk signifikant forskellig fra metformin alene<sup>7,22</sup>. Vildagliptin gav statistisk signifikant flere hypoglykæmiske tilfælde sammenlignet med saxagliptin (HR 12,66 [1,79 til 89,4])<sup>1</sup>. Dette fund kunne dog ikke genfindes i en anden netværksmetaanalyse<sup>7</sup>.

### *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)<sup>1</sup>.

### *Vægt*

I forhold til metformin alene påvirker de fem DPP-4- hæmmere i kombination med metformin ikke vægten betydeligt<sup>7,22</sup>. For ændringer i vægt blev der ikke fundet kliniske relevante forskelle de 5 DPP-4- hæmmere imellem<sup>1,7</sup>.

### *Senkomplikationer og mortalitet*

Et systematisk review og metaanalyse fandt, at ingen af de fem DPP-4 hæmmere statistisk signifikant øgede risikoen for hjertesvigt i patienter uden kardiovaskulær sygdom<sup>23</sup>. 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 studier<sup>23</sup>. 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 sygdomme<sup>23</sup>. 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])<sup>24</sup>. Reviewet<sup>23</sup> henviser også til et stort sitagliptin studie (14.671 patienter) hos patienter med etableret kardiovaskulær sygdom (TECOS)<sup>25</sup> samt et stort alogliptin studie (5.380 patienter) hos patienter med nyligt akut koronart syndrom (EXAMINE)<sup>26</sup>, hvor der i begge studier ikke blev fundet statistisk signifikant forøget risiko for hjertesvigt. Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig viden om vildagliptin og linagliptin med hensyn til kardiovaskulær risikoprofil inklusiv risikoen for hjertesvigt. Et systematisk review henviser til to igangværende (upublicerede) kardiovaskulære effektstudier for linagliptin (CAROLINA og CARMELINA) samt ingen for vildagliptin<sup>12</sup>. Ud fra de tre nævnte kardiovaskulære effektstudier finder man, at de tre DPP-4 hæmmere har en neutral effekt på mortalitet.

### **Kontraindikationer**

Aktiv pancreatit.

### **Interaktioner**

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

### **Graviditet og amning**

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

### **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 eller alogliptin til eksisterende antidiabetisk behandling 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 og alogliptin. Derfor bør saxagliptin kun anvendes i tilfælde, hvor sitagliptin eller alogliptin ikke er egnet og kun til patienter uden kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme. I forhold til vildagliptin og linagliptin har specialistgruppen lagt vægt på, at der til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier, og derfor kun bør anvendes i tilfælde, hvor sitagliptin eller alogliptin ikke er egnet.

## Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Canagliflozin	Tabletter	300 mg dagligt (100-300 mg)
Dapagliflozin	Tabletter	10 mg dagligt (5-10 mg)
Empagliflozin	Tabletter	25 mg dagligt (10-25 mg)

### Virkningsmekanisme

Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere virker ved at øge udskillelsen af glukose i urinen. Enzymet SGLT-2, som findes i nyrenes tubulusceller, sørger normalt for, at glukose reabsorberes, og hæmning medfører dermed, at glukose tabes i urinen.

### Evidensgennemgang

#### *HbA1c*

De tre SGLT-2-hæmmere gav en statistisk signifikant ( $p < 0.05$ ) og klinisk relevant forbedring i HbA1c efter 6 måneders behandling (-0,5 til -0,9%)<sup>27,28</sup>. 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)<sup>27</sup>, hvilket dog ikke kunne genfindes i en anden netværksmetaanalyse<sup>28</sup>.

#### *Hypoglykæmi*

Risikoen for hypoglykæmi i forhold til placebo var lav for samtlige SGLT-2 hæmmere, og der blev ikke identificeret forskel mellem stofferne<sup>7</sup>.

#### *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<sup>27,28</sup>. 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<sup>27,28</sup>.

#### *Genital infektion*

Samtlige SGLT-2 hæmmere var forbundet med en betydelig øget risiko for genitale (svampe) infektioner i forhold til placebo<sup>7,27,29</sup>. Der var dog ikke grundlag for at differentiere stofferne mht. risiko for genital infektionsrisiko<sup>7,27</sup>.

### Senkomplikationer og mortalitet

Et systematisk review opsummerede den tilgængelige viden om SGLT-2 hæmmere og kardiovaskulære hændelser og død i en metaanalyse<sup>29</sup>. 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 selvstændig viste statistisk signifikant bedre overlevelse af empagliflozin sammenlignet med placebo (HR=0,68 [0,57 til 0,82])<sup>30</sup>. I studiet, med en median observationstid på 3 år, døde 79 ud af 2.342 patienter i empagliflozin 25 mg gruppen og 119 ud af 2.333 patienter i placebogruppen svarende til en NNT på 58 (35 til 174) for at forebygge et dødsfald efter 3 års behandling<sup>30</sup>. Det systematiske review henviser til tre relevante canagliflozin studier, hvor resultaterne fra to af dem nyligt er publiceret (CANVAS og CANVAS-R)<sup>31</sup>. Det tredje canagliflozin studie (CREDENCE) i patienter med kronisk nyresygdom, forventes afsluttet i løbet af 2019. Reviewet henviser også til et dapagliflozin studie (DECLARE-TIMI58), som 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])<sup>31</sup>. I studiet, 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 placebogruppen svarende til en NNT på 228 (71 til ∞) for at forebygge et dødsfald efter 2,4 års behandling<sup>31</sup>. 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)<sup>30,31</sup>.

Opgørelser fra EMPA-REG OUTCOME studiet har vist, at empagliflozin er forbundet med en statistisk signifikant lavere risiko for udvikling af klinisk relevante nyrerelateret hændelser (sammensat outcome af fordobling af kreatinin, dialyse eller nyrerelateret død) sammenlignet med placebo (HR=0,54 [0,40 til 0,75])<sup>32</sup>. 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 nyrerelateret outcome svarende til en NNT på 76 (47 til 193) efter 3 års behandling<sup>32</sup>. 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 behandling<sup>31</sup>.

I forhold til senkomplikationer blev der i CANVAS studierne bemærket en statistisk signifikant højere incidentrate af amputationer i canagliflozin gruppen (6,3 per 1.000 patientår) sammenlignet med placebo (3,4 per 1.000 patientår)<sup>31</sup>. 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 år<sup>33</sup>. For empagliflozin og dapagliflozin er der ikke blevet set en øget risiko, men data er begrænset og en øget risiko kan derfor med sikkerhed ikke udelukkes<sup>34</sup>.

### Kontraindikationer

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

## Interaktioner

Ingen relevante.

## Graviditet og amning

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

## 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 vægttab for de 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 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 vedholdent ved fortsat behandling. For både canagliflozin og empagliflozin er der dokumenteret reduktion af kardiovaskulære og nyrerelateret hændelser. Trods total dødelighed kun var statistisk signifikant reduceret med empagliflozin er det specialistgruppens vurdering, at der ikke er tilstrækkeligt grundlag for at differentiere mellem canagliflozin og empagliflozin i forhold til præsenterede overlevelsesresultater. Til trods for der er set en øget risiko for amputationer med canagliflozin er det specialistgruppens vurdering, at den absolutte risiko er forholdsvis lav. Ligeledes har specialistgruppen vurderet at der ikke er et tilstrækkeligt grundlag til at differentiere mellem dapagliflozin, canagliflozin og empagliflozin på baggrund af den øget risiko for amputationer fundet for canagliflozin da data for dapagliflozin og empagliflozin er utilstrækkelige på dette punkt. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af empagliflozin eller canagliflozin til eksisterende antidiabetisk 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. Specialistgruppen har lagt vægt på, at der for dapagliflozin til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier og derfor kun bør anvendes i tilfælde, hvor empagliflozin eller canagliflozin ikke er egnede.

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

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Dulaglutid	Injektionsvæske	1,5 mg 1 gang ugentligt (0,75-1,5 mg)
Exenatid (ugentligt)	Injektionsvæske	2 mg 1 gang ugentligt
Exenatid (dagligt)	Injektionsvæske	10 µg 2 gange dagligt (5-10 µg)
Liraglutid	Injektionsvæske	1,8 mg 1 gang dagligt (0,6-1,8 mg)
Lixisenatid	Injektionsvæske	20 µg dagligt (10-20 µg)

## 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

### *HbA1c*

Sammenlignet med placebo alene gav de vurderede GLP-1 receptagonister 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%<sup>35</sup>. En netværksmetaanalyse (baseret på randomiserede studier som sammenligner GLP-1 receptagonister 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%<sup>35</sup>. Der blev fundet statistisk signifikant større reduktion i HbA1c for dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid sammenlignet med exenatid *dagligt*, det var dog kun for dulaglutid, hvor forskellen var klinisk relevant (-0,51% [-0,68 til -0,34])<sup>35</sup>. Der var ikke statistisk signifikant forskel mellem dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid. Ligeledes var der ikke statistisk signifikant forskel mellem exenatid *dagligt* og lixisenatid<sup>35</sup>. Det er på den baggrund specialistgruppens vurdering, at lixisenatid effekt på HbA1c er klinisk relevant mindre end dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid, trods evidensen er begrænset af mangel på studier som direkte sammenligner stofferne.

### *Hypoglykæmi*

Sandsynligheden for hypoglykæmi i forhold til placebo var for samtlige vurderede GLP-1 receptagonister 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%)<sup>35</sup>. 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 estimerne 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 receptagonister blev i netværksmetaanalysen ikke fundet statistisk signifikant forskellige og det blev vurderet, at der ikke var klinisk relevant forskelle GLP-1 receptagonisterne imellem<sup>35</sup>.

### *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 receptagonister i de anførte doseringer fundet et statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant, vægttab på mellem 0,8 til 2,0 kg i forhold til placebo<sup>35</sup>. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at GLP-1 receptagonister 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 receptagonister i forhold til vægtændring, dog gav både liraglutid og exenatid *dagligt* statistisk signifikant større vægttab end lixisenatid<sup>35</sup>.

### *Gastrointestinale bivirkninger*

I forhold til gastrointestinale bivirkninger gav samtlige vurderede GLP-1 receptagonister 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)])<sup>35</sup>. 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 *ugentligt* 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. Der er specialistgruppens vurdering, at lixisenatid og exenatid *ugentligt* medfører færre gastrointestinale bivirkninger end de øvrige GLP-1 receptoragonister, men den kliniske betydning ved langtidsbehandling er usikker.

#### *Senkomplikationer og mortalitet*

Et systematisk review og metaanalyse opsummerede den tilgængelige viden om GLP-1 receptoragonister og kardiovaskulære hændelser og død<sup>36</sup>. 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 der på nuværende tidspunkt kun er gennemført deciderede kardiovaskulær effektstudier for liraglutid og lixisenatid (begge indgår i metaanalysen). 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])<sup>37</sup>. 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 behandling<sup>38</sup>. Et systematisk review henviser til igangværende kardiovaskulær effektstudier for både exenatid *ugentligt* (EXSCEL) og dulaglutid (REWIND), som til dato ikke er publiceret<sup>12</sup>.

#### **Kontraindikationer**

Pancreatitis.

#### **Interaktioner**

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

#### **Graviditet og amning**

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

#### **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

Mange patienter vil have svært ved behandling med GLP-1 receptoragonister, da der er tale om injektionsbehandling, hvilket bør indgå i overvejelsernes i forhold til iværksættelse af behandling. Mange patienter vil have præferencer for behandling med GLP-1 receptoragonister, som administreres ugentligt fremfor én eller to gange dagligt, hvilket for nogle patienter overskygger de dokumenteret gavnlige/neutrale langtidseffekter, som er fundet ved liraglutid og lixisenatid, der administreres dagligt.

#### **Sammenfatning og rekommandationer**

GLP-1 receptoragonister giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, og reducerer vægten. 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. Det er specialistgruppens vurdering, at lixisenatid effekt på HbA1c er klinisk relevant mindre end dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid. Trods at de præsenterede estimer

svarede til en lav NNH for hypoglykæmi for de vurderede GLP-1 receptagonister var NNH betydelig højere uden samtidig behandling med sulfonylurinstoffer 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 alvorlig hypoglykæmi, men det er specialistgruppens vurdering, at denne er lav for samtlige GLP-1 receptagonister. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af liraglutid til eksisterende antidiabetisk 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 og exenatid til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier. Derfor bør dulaglutid og exenatid kun anvendes i tilfælde, hvor liraglutid ikke er egnet, fx til patienter med et stærkt ønske om ugentlige injektioner frem for daglige. Endvidere kan exenatid *ugentligt* eller lixisenatid være oplagte valg for patienter, som grundet gastrointestinale bivirkninger ønsker at skifte GLP-1 receptagonist. Trods der er dokumentation for, at lixisenatid har en neutral kardiovaskulær effekt, bør det ikke være førstevalget grundet dets lavere effekt på HbA1c i forhold til øvrige GLP-1 receptagonister.

## Basal insulin

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Insulin glargin 100E (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin glargin 300E (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin detemir (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin degludec (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Isophaninsulin (humant)	Injektionsvæske	Individuel dosering

### Virkningsmekanisme

Insulin øger glukoseoptagelsen i muskler, lever og fedtvæv samt hæmmer leverens glucoseproduktion (glykogenolyse og glukoneogenese). Insulinpræparaterne adskiller sig primært fra hinanden ved forskelle i virkningsvarighed, og ved om insulinet er en tro kopi af det menneskelige insulin (insulin-human) eller noget, der blot minder om, men har samme virkning (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 insulin i samtidig oral antidiabetisk behandling i forhold til HbA1c<sup>39</sup>. En Canadisk guideline fra 2013<sup>40</sup> fandt, at der for patienter i samtidig oral antidiabetisk 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 insulin i forhold til gennemsnitlig ændring i HbA1c, trods detemir var statistisk signifikant mindre effektiv end isophaninsulin (0,13% [0,03 til 0,22])<sup>41</sup>. 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 insulin kan opnå en klinisk relevant sænkning af HbA1c, og der ikke er klinisk relevant forskel mellem dem.

### *Hypoglykæmi*

Glargin 100E og glargin 300E var ikke fundet statistisk signifikant forskellige fra de øvrige basal insulin hos patienter med type 2-diabetes i samtidig oral antidiabetisk behandling i forhold til risiko for dokumenteret symptomatiske hypoglykæmiske tilfælde<sup>39</sup>. Dette outcome var ikke afrapporteret i de to randomiserede studier, som direkte sammenligner detemir og isophaninsulin i samtidig oral antidiabetisk behandling<sup>39</sup>. 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 degludec<sup>39</sup>. 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 degludec<sup>39</sup>. En anden metaanalyse har dog vist, at degludec giver statistisk signifikant færre natlige hypoglykæmiske tilfælde end glargin 100E<sup>42</sup>. Metaanalyserne til den Canadiske gudieline 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])<sup>41</sup>. 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 DEVOTE<sup>12</sup>, 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 hypoglykæmi<sup>43</sup>. 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 behandling<sup>44</sup>. 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%)<sup>13</sup>. Det er specialistgruppens vurdering, at samtlige basal insulin øger risikoen for hypoglykæmi, og at analog basal insulinerne i visse patientpopulationer har en lavere risiko end isophaninsulin og særligt i forhold til natlig hypoglykæmi. Det er ligeledes specialistgruppens vurdering, at det er usikkert, om der er klinisk relevante forskelle mellem analog basal insulinerne i forhold til risiko for 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)<sup>43</sup>. UKPDS 33 studiet viste, at de insulinbehandlede patienter i gennemsnit tog 4 kg på sammenlignet med standardbehandling<sup>13</sup>. Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle i vægtændringer for glargin 100E og glargin 300E i forhold til de øvrige basal insulin i patienter med type 2-diabetes i samtidig oral antidiabetisk behandling, trods detemir gav en statistisk signifikant mindre ændring i forhold til glargin 100E (-1,15 kg [-1,73 til -0,58])<sup>39</sup>. Metaanalyserne til den Canadiske gudieline fandt, at detemir gav en statistisk signifikant mindre vægtændring i forhold til isophaninsulin (-0,96 [-1 kg [-1,73 til -0,58])<sup>41</sup>. 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 insuliner ORIGIN og DEVOTE<sup>12</sup>. ORIGIN studiet, som sammenlignede glargin 100E med standardbehandling, fandt en neutral kardiovaskulær effekt af glargin 100E<sup>43</sup> og DEVOTE studiet, som sammenlignede degludec med glargin 100E, fandt en sammenlignelig kardiovaskulær effekt<sup>44</sup>. Reviewet 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)<sup>13</sup>.

### **Kontraindikationer**

Ingen relevante.

### **Interaktioner**

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

### **Graviditet og amning**

Behandling med insulin under graviditet er en specialstopgave. Insulin kan anvendes under graviditet og amning. Der er størst erfaring med isophaninsulin, mindre med glargin og detemir og mindst erfaring med degludec.

### **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

Mange patienter vil have svært ved behandling med insulin, da der er tale om injektionsbehandling, hvilket bør indgå i overvejelsernes i forhold til iværksættelse af behandling. Mange patienter vil tillægge 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 er mindre ved behandling med glargin 100E, glargin 300E, degludec og detemir i forhold til behandling med isophaninsulin, men det er usikkert, om det for de fleste patienter vil være klinisk relevant. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af isophaninsulin, glargin 100E, glargin 300E eller degludec til eksisterende antidiabetisk 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.

## Relevante danske behandlingsvejledninger

[Farmakologisk behandling af type 2-diabetes – mål og algoritmer - 2014. Dansk Endokrinologisk Selskab \(DES\) og Dansk Selskab for Almen Medicin \(DSAM\).](#)

### Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
30. august 2017	Høringsversion	3 ugers offentlig høring

### Specialistgruppe

Janne Unkerskov, Praktiserende læge, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin

Michael Einar Røder, Overlæge, seniorforsker, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

Mikkel Bring Christensen, Overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Ole Snorgaard, Overlæge, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

Thomas Drivsholm, Praktiserende læge, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin

Jens Peter Kroustrup, Overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Adipositasforskning

Sten Lund, Overlæge, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

### 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. 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.
17. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: An updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone.* 2014;68:115-123.



18. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, et al. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia*. 2012;55(11):2929-2937.
19. 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.
20. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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.
21. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-1331.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017.
32. 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.
33. 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>.

34. PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/SGLT2\\_inhibitors\\_Canagliflozin\\_20/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC50022143\\_1.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC50022143_1.pdf).

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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](https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes_RecsReport_2nd_3rd-line_e.pdf). Updated 2013.

41. 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](https://cadth.ca/media/compus/reports/compus_Long-Acting-Insulin-Analogs-Report_Clinical-Outcomes.pdf). Updated 2008.

42. 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.

43. 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.

44. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017.

Horingsversion

## Bilag

### Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

#### Biguanider

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

##### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Metformin	Tabletter	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	

#### $\beta$ -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)

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

##### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Glibenclamid	tabletter	7 mg dagligt (3,5-15 mg)
Tolbutamid	tabletter	1500 mg dagligt (1000-1500 mg)
Glipizid	tabletter	10 mg dagligt (2,5-15 mg)
Gliclazid	tabletter	60 mg dagligt (30-120 mg)
Glimepirid	tabletter	3 mg dagligt (1-4 mg)
Repaglinid	tabletter	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	

## Glitazoner

3) Er pioglitazon rekommanderet til behandling af patienter med type 2-diabetes?

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Pioglitazon	Tabletter	45 mg dagligt (15-45 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	
Frakturer	Længste followup	
Frafald total	Længste followup	

## Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere

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

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Sitagliptin	Tabletter	100 mg dagligt
Vildagliptin	Tabletter	100 mg dagligt
Saxagliptin	Tabletter	5 mg dagligt
Linagliptin	Tabletter	5 mg dagligt
Alogliptin	Tabletter	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 ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere

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

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Canagliflozin	Tabletter	300 mg dagligt (100-300 mg)
Dapagliflozin	Tabletter	10 mg dagligt (5-10 mg)
Empagliflozin	Tabletter	25 mg dagligt (10-25 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	
Gentil infektion	Længste followup	
Frafald total	Længste followup	

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

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

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Dulaglutid	Injektionsvæske	1,5 mg 1 gang ugentligt (0,75-1,5 mg)
Exenatid <i>ugentligt</i>	Injektionsvæske	2 mg 1 gang ugentligt
Exenatid <i>dagligt</i>	Injektionsvæske	10 µg 2 gange dagligt (5-10 µg)
Liraglutid	Injektionsvæske	1,8 mg 1 gang dagligt (0,6-1,8 mg)
Lixisenatid	Injektionsvæske	20 µg dagligt (10-20 µg)

### 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 insuliner

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

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval)
Insulin glargin 100E (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin glargin 300E (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin detemir (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin degludec (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Isophaninsulin (human)	Injektionsvæske	Individuel dosering

### 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	



## Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

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 fuldttekst læsning, hvorfra 18 systematiske review blev udvalgt til besvarelse af de fokuseret spørgsmål. Yderligere 21 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.

## Habilitetserklæringer

[Janne Unkerskov](#)

[Michael Einar Røder](#)

[Mikkel Bring Christensen](#)

[Ole Snorgaard](#)

Thomas Drivsholm

[Jens Peter Kroustrup](#)

[Sten Lund](#)

Høringsversion