

Adjuvant behandling vid diabetes typ 1 – en översikt

NYLIGEN GODKÄNDES DAPAGLIFLOZIN SOM FÖRSTA ADJUVANTA LÄKEMEDEL TILL INSULIN HOS VISSA VUXNA MED TYP 1-DIABETES

Typ 1-diabetes är en kronisk sjukdom som typiskt karaktäriseras av en progressiv autoimmun destruktion av de insulinproducerande β -cellerna, något som på sikt resulterar i total insulinbrist [1]. Patienter med typ 1-diabetes blir således livslångt absolut beroende av exogent insulin för sin överlevnad. Fetma, med åtföljande insulinresistens, är inte bara ett problem vid typ 2-diabetes utan även hos många patienter med typ 1-diabetes. Det är visat

att strikt glykemisk kontroll minskar risken för framför allt mikrovaskulära senkomplikationer vid typ 1-diabetes [4]. Men ju lägre man pressar HbA_{1c} desto större är risken för hypoglykemi, vilket även menligt påverkar behandlingsföljsamhet och glykemisk måluppfyllelse. Insulin allena är heller inte av andra skäl ett idealiskt sätt att behandla typ 1-diabetes, då hyperglukagonemin endast delvis påverkas och patienter som redan är överviktiga riskerar ytterligare viktuppgång [2, 3].

En idealisk adjuvant behandling vid typ 1-diabetes skulle förbättra HbA_{1c} utan att orsaka hypoglykemi, ge viktne­d­gång hos överviktiga/obesa patienter och minska



Åke Sjöholm, docent, överläkare, VO internmedicin, sektionen för diabetologi och endokrinologi, Gävle sjukhus; Centrum för forskning och utveckling, Uppsala universitet/Region Gävleborg
 ● ake.sjoholm@regiongavleborg.se

risken för makrovaskulära senkomplikationer av diabetessjukdomen.

BEHANDLING

Sedan insulinets upptäckt för snart 100 år sedan har inget annat läkemedel än insulin och dess analoger hittills haft typ 1-diabetes som godkänd behandlingsindikation i Sverige. I klinisk praxis utnyttjas dock flera läkemedel mot typ 2-diabetes ibland utanför officiell indikation som adjuvans till insulin vid typ 1-diabetes hos selekterade patienter [5-11].

EMA:s färskaste godkännande av dapagliflozin, en SGLT2-hämmare (natriumglukosamtransportör 2-hämmare), som adjuvant behandling i vissa fall av typ 1-diabetes hos vuxna föranleder denna genomgång av olika adjuvanta behandlingar av typ 1-diabetes, med fokus på SGLT2-hämmare.

Metformin. Med anledning av sin primära verkningsmekanism, minskad hepatisk glukosproduktion [12], ges ofta metformin till natten till överviktiga/insulinresistenta patienter med typ 1-diabetes för att förbättra fasteglykemin. Detta som ett alternativ till ökad insulin dos för att förhindra ytterligare viktuppgång. I vissa studier har visats att metformin signifikant minskar insulinbehovet (med 6-7 enheter per dygn) parallellt med att ge en liten viktne­d­gång, men utan signifikant effekt på HbA_{1c} eller hypoglykemirisk [13]. I REMOVAL-studien noterades över en 3-årsperiod ingen varaktig nedgång i HbA_{1c} eller insulinbehov, men minskning av kroppsvikt och LDL-kolesterol samt förbättrad njurfunktion [14].

GLP-1-receptoragonister. Av preparat registrerade i Sverige har liraglutid [15] och semaglutid [16] visats ge kardiovaskulära morbiditets- och mortalitetsvinster vid typ 2-diabetes. GLP-1 (glukagonlik peptid 1)-receptoragonister har flera egenskaper som är attraktiva även vid behandling av patienter med typ 1-diabetes och fetma: minskad aptit med resulterande viktne-

gång, vilket i sin tur kan ge sänkt blodtryck och förbättrad lipidprofil, häm­mad ventrikeltömning och förbättrad glukostimulerad insulinsekretion [17-19]. Det sistnämnda kan vara av relevans vid tidig typ 1-diabetes, då färskaste studier visat att β -cells­dysfunktion föreligger mer än fem år innan diagnosen typ 1-diabetes ställs [20]. Tidiga studier visade att GLP-1 kan utöva antidiabetiska effekter även vid typ 1-diabetes [21, 22], en effekt som förefaller mest uttalad hos patienter med C-peptidpositiv typ 1-diabetes [23]. I kliniska studier av patienter med typ 1-diabetes har GLP-1-receptoragonister visats ge viktne­d­gång och minskat insulinbehov med antingen förbättrad eller oförändrad glykemisk kontroll [9, 24, 25]. Viktne­d­gången (2,2-6,6 procent) blir vanligen märkbar efter blott 4 veckor och når ett maximum efter 10-12 veckors behandling. I flertalet studier noterades även ett minskat behov av basinsulin (0-49 procent) och måltidsinsulin (11-46 procent) [9].

DPP-4-hämmare. Flertalet studier vid typ 1-diabetes visar en liten/måttlig effekt på HbA_{1c} utan ökad hypoglykemirisk, neutral effekt på kroppsvikten och ingen påverkan på insulinbehovet [9]. Genom sin verkningsmekanism har DPP-4-hämmare (dipeptidylpeptidas 4-hämmare), liksom GLP-1-receptoragonister, inte någon negativ inverkan på motreglerande hormoner under hypoglykemi [26], men sannolikt ger DPP-4-hämmare för svaga effekter för att ge kliniskt relevanta förbättringar av glykemin och kan därför knappast anses ha någon plats vid typ 1-diabetes. Mot bakgrund av lovande prekliniska resultat [17-19] genomgår för övrigt såväl DPP-4-hämmare som GLP-1-receptoragonister kliniska prövningar mot LADA och nydebuterad typ 1-diabetes med förhoppningen om en sjukdomsmodifierande effekt (förlängd remissionsfas) [27, 28].

Pioglitazon. Dokumentationen för pioglitazon, en PPAR- γ (peroxisomproliferatoraktiverad receptor-gamma)-agonist, vid typ 1-diabetes är sparsam. Tillgängliga studier visar en mycket modest nytta som, balan-

HUVUDBUDSKAP

- Insulin och dess analoger har hittills och i nästan 100 år varit enda officiellt godkända behandling av typ 1-diabetes i Sverige.
- I klinisk praxis har emellertid olika läkemedel mot typ 2-diabetes ibland använts som adjuvans till insulin vid typ 1-diabetes utanför indikation.
- Helt nyligen har EMA (European Medicines Agency) godkänt en SGLT2 (natriumglukosamtransportör)-hämmare, dapagliflozin, som adjuvant behandling för selekterade vuxna med typ 1-diabetes.
- Denna medicinska kommentar utgör en exposé av olika adjuvanta behandlingar vid typ 1-diabetes som används i klinisk praxis, med fokus på SGLT2-hämmare, och dessas för- och nackdelar.

serat mot till exempel ökad risk för frakturer och ödem hos en del diabetespatienter, sammantaget indikerar att pioglitazon inte kan rekommenderas som adjuvant behandling vid typ 1-diabetes [9].

SGLT2-hämmare

Natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2) i njurtubuli återabsorberar merparten av glukos och natriumjoner som utsöndras i primärurinen, vilket vid diabetes kan bli ansenliga mängder. Hämmare av SGLT2 minskar således denna återabsorption, vilket följaktligen leder till ökad glukosuri och osmotisk diures och därmed bättre glykemisk kontroll, viktning och lägre blodtryck [32,33]. Denna mekanism är således oberoende av insulin. Mot bakgrund av de imponerande effekter på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet som dokumenterats i randomiserade kliniska studier vid typ 2-diabetes med vissa SGLT2-hämmare [29, 30] kan det därför vara lockande att även förskriva dessa vid typ 1-diabetes. Generellt bör denna typ av användning endast göras av erfarna läkare som är väl förtrogna med risker och biverkningar. Kliniska prövningar har gjorts och görs med SGLT2-hämmare vid typ 1-diabetes [31-42].

Helt nyligen godkände EMA dapagliflozin som adjuvans till insulin för behandling av vuxna patienter med typ 1-diabetes med BMI > 27 kg/m² som är svårinställda på insulin trots optimal terapi med höga doser. EMA varnar dock för risken att utveckla diabetisk ketoacidosis och påpekar att dessa patienter dels ska skötas av specialistläkare som under behandlingen med adjuvans söker optimera insulinbehandlingen, dels ska kunna och förstå behovet av att själva mäta B-ketoner.

Dapagliflozin. I den dubbelblindade DEPICT-1-studien randomiserades 833 vuxna patienter med dåligt kontrollerad typ 1-diabetes (HbA_{1c} 58-91 mmol/mol) till antingen placebo, dapagliflozin 5 mg/dygn eller dapagliflozin 10 mg/dygn [35]. Efter 52 veckor resulterade behandling med dapagliflozin i en sänkning av HbA_{1c} med 3,6-3,9 mmol/mol och 3-4,5 procents minskad kroppsvikt jämfört med placebo. Incidensen av hypoglykemi var lika mellan grupperna, medan däremot risken för diabetisk ketoacidosis, varav flertalet fall var av euglykemisk typ, var förhöjd i dapagliflozinbehandlade grupper (3,4-4 procent vs 1,9 procent) [36].

Empagliflozin. EASE-programmet bestod av två randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade studier (EASE-2 och -3) [37, 38]. Målsättningen var att studera effekt och säkerhet av empagliflozin (2,5, 10 och 25 mg/dygn) hos intensivt insulinbehand-

lade patienter med typ 1-diabetes. Empagliflozin (10 och 25 mg/dygn) minskade HbA_{1c} med > 5 mmol/mol, kroppsvikten med 3,4 kg, insulindosen med 13 procent och systoliskt blodtryck med ca 4 mm Hg, ökade tiden i normoglykemi (4-10 mmol/l) med 3 timmar per dag och minskade risken för hypoglykemi, men till priset av ca 3 gånger ökad risk för diabetisk ketoacidosis. Liknande men mindre effekter sågs med empagliflozin 2,5 mg/dygn, som dock inte ökade risken för ketoacidosis.

Kanagliflozin. Två fas 2-studier har utvärderat effekt och säkerhet för kanagliflozin vid typ 1-diabetes [39, 40]. Sammantaget sågs relativt blygsamma effekter på HbA_{1c} tillsammans med en klart ökad risk för diabetisk ketoacidosis och hypoglykemi, speciellt vid högre doser kanagliflozin. Dessa resultat ledde till att utvecklingsprogrammet för kanagliflozin mot typ 1-diabetes stoppades [32].

DISKUSSION

Av ovanstående genomgång framgår att flertalet läkemedel godkända för typ 2-diabetes har en modest nytta som adjuvans till insulin hos patienter med typ 1-diabetes. Ett undantag kan vara GLP-1-receptoragonister hos obesa patienter, eftersom denna klass av antidiabetika ofta kan ge substantiell och kliniskt betydelsefull viktning, särskilt om alternativet är ytterligare viktuppgång med ökad insulindos.

Det är därför intressant och välkommet att EMA godkänt SGLT2-hämmaren dapagliflozin som adjuvans till insulin hos en selekterad grupp patienter med typ 1-diabetes. Särskilt attraktivt är detta eftersom verkningsmekanismen för SGLT2-hämmare inte är beroende av insulin. Det är emellertid mycket viktigt att beakta flera aspekter inför förskrivning av SGLT2-hämmare vid typ 1-diabetes.

Man måste undvika att förskriva SGLT2-hämmare till riskpatienter, såsom de med åttörningar, alkoholproblematik, insulinpump, LCHF (lågkolhydrat-/högfett)-kost eller upprepad diabetisk ketoacidosis.

Ketoacidosis är ett allvarligt och potentiellt livshotande tillstånd, och det är mycket viktigt att avsevärd möda läggs på att informera och utbilda patienter som förskrivs SGLT2-hämmare om riskfaktorer för och symtom på diabetisk ketoacidosis, som bör föranleda akut sjukvårdskontakt [42-44]. Exempel på riskfaktorer är alkohol, kalorifattig/ketogen kost [41], fasta, minskad insulindos, täta hypoglykemier, allvarliga infektioner och kirurgi; exempel på symtom är illamående, kräkningar, magont, törst och förvirring även vid normalt blodsocker.

Doserna av SGLT2-hämmare måste också hållas låga [37, 38]. Många patienter mäter själva B-ketoner och ska vid behandling med SGLT2-hämmare förses med B-ketonmätare samt anmodas att mäta på liberala indikationer, även vid väsentligen normalt blodsocker. Ett informationskort av den typ som vissa läkemedelsföretag tillhandahåller, och som bygger på Läke-medelsverkets rekommendationer, kan med fördel ges till dessa patienter för att förstärka den muntliga informationen.

Vid måttlig ketonemi (<1,5 mmol/l) kan patienterna själva, med telefonkontakt med ordinarie/jourhavande vårdgivare, förhindra progress genom stort intag av vätska och kolhydrater, så att ordinarie insulindos kan bibehållas, tillfälligt uppehåll med SGLT2-hämmaren samt förstas tät (varje/varannan timme) monitorering av ketonemin [42-44]. Vid mer uttalad ketonemi eller osäkerhet bör akutsjukvård direkt uppsökas på vida indikationer för intravenös tillförsel av vätska och insulin.

I de kliniska studierna med välmotiverade patienter och regelbundna och täta besök sågs en klart ökad risk för diabetisk ketoacidosis, en risk som sannolikt är högre i klinisk verklighet. Detta gör att man bör ha mycket stor respekt för denna typ av läkemedel vid typ 1-diabetes. Dessutom återstår ännu att visa att de kardiovaskulära effekterna av SGLT2-hämmare även ses vid typ 1-diabetes. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Åke Sjöholm har uppburit föreläsnings- och konsultarvoden från Boehringer Ingelheim, MSD, Astra Zeneca, Sanofi och Pfizer.

Citera som: *Läkartidningen*. 2019;116:FMUW

REFERENSER

- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82.
- Holst JJ, Holland W, Gromada J, et al. Insulin and glucagon: partners for life. *Endocrinology*. 2017;158(4):696-701.
- Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiological and therapeutic makeover. *J Clin Invest*. 2012;122(1):4-12.
- Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(5):304-9.
- Frandsen CS, Dejgaard TF, Madsbad S, et al. Non-insulin pharmacological therapies for treating type 1 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(9):947-960.
- Tosur M, Redondo MJ, Lyons SK. Adjuvant pharmacotherapies to insulin for the treatment of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):79.
- Lebovitz HE. Adjuvant therapy for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(6):326-34.
- Harris K, Boland C, Meade L, et al. Adjuvant therapy for glucose control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:159-73.
- Frandsen CS, Dejgaard TF, Madsbad S. Non-insulin drugs to treat hyperglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):766-80.
- Warnes H, Helliwell R, Pearson SM, et al. Metabolic control in type 1 diabetes: is adjunctive therapy the way forward? *Diabetes Ther*. 2018;9(5):1831-51.
- Wright LA, Hirsch IB. Non-insulin treatments for type 1 diabetes: critical appraisal of the available evidence and insight into future directions. *Diabet Med*. Epub 22 Feb 2019. doi: 10.1111/dme.13941.
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
- Staels F, Moysan C, Mathieu C. Metformin as add-on to intensive insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(10):1463-7.
- Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):597-609.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
- Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest*. 2017;127(12):4217-27.
- Drucker DJ. The ascending GLP-1 road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications. *Diabetes*. 2018;67(9):1710-9.
- Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2017;19(6):740-56.
- Evans-Molina C, Sims EK, DiMeglio LA, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. β cell dysfunction exists more than 5 years before type 1 diabetes diagnosis. *JCI Insight*. 2018;3(15).
- Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, et al. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;326(20):1316-22.
- Dupre J, Behme MT, Hramiak IM, et al. Glucagon-like peptide 1 reduces postprandial glycemic excursions in IDDM. *Diabetes*. 1995;44(6):626-30.
- Kuhadiya ND, Prohaska B, Ghanim H, et al. Addition of GLP-1RA therapy to insulin in C-peptide positive patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. Epub 9 Dec 2018. doi: 10.1111/dom.13609.
- Dubé MC, D'Amours M, Weinsagel SJ. Beyond glycaemic control: a cross-over, double-blinded, 24-week intervention with liraglutide in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):178-84.
- Dejgaard TF, Frandsen CS, Holst JJ, et al. Liraglutide for treating type 1 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(4):579-90.
- Frandsen CS, Dejgaard TF, Andersen HU, et al. Liraglutide as adjunct to insulin treatment in type 1 diabetes does not interfere with glycaemic recovery or gastric emptying rate during hypoglycaemia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):773-782.
- Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1490-8.
- Zhao Y, Yang L, Xiang Y, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):E876-80.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.
- Akturk HK, Rewers A, Garg SK. SGLT inhibition: a possible adjunctive treatment for type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(4):246-50.
- McCrimmon RJ, Henry RR. SGLT inhibitor adjunct therapy in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(10):2126-33.
- Patoulias D, Imprialos K, Stavropoulos K, et al. SGLT-2 inhibitors in type 1 diabetes mellitus: a comprehensive review of the literature. *Curr Clin Pharmacol*. 2018;13(4):261-72.
- Isaacs D, Yager S, Parker M, et al. Adjunct antihyperglycemic agents in overweight and obese adults with type 1 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2019;53(4):371-84.
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. DEPICT-1 Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: the DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2552-9.
- Mathieu C, Dandona P, Gillard P, et al. DEPICT-2 Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1938-46.
- Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(10):928-35.
- Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2560-9.
- Henry RR, Thakkar P, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2258-65.
- Rodbard HW, Peters AL, Slee A, et al. The effect of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, on glycemic end points assessed by continuous glucose monitoring and patient-reported outcomes among people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(2):171-80.
- Bonikowska K, Magnusson P, Sjöholm Å. LCHF-kost gav svår ketoacidosis hos patienter med typ 2-diabetes. Intensivvård krävdes för att häva livshotande tillstånd. *Läkartidningen*. 2018;115:E44D.
- Garg SK, Peters AL, Buse JB, et al. Strategy for mitigating DKA risk in patients with type 1 diabetes on adjunctive treatment with SGLT inhibitors: a STICH protocol. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(9):571-5.
- Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care*. Epub 6 Feb 2019. doi: 10.2337/dci18-2316.
- Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable and preventable safety group with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1638-42.

SUMMARY

A survey of various adjuvant treatments used against type 1 diabetes, focusing on SGLT2 inhibitors

Insulin and its analogues have so far and for almost 100 years been the only officially approved treatment for type 1 diabetes in Europe. However, in clinical practice, various drugs against type 2 diabetes have sometimes been used off label as adjuvants to insulin for type 1 diabetes. Recently, the EMA approved the SGLT2 inhibitor dapagliflozin as an adjuvant treatment for type 1 diabetes in adults. This article is a survey of various adjuvant treatments used against type 1 diabetes, focusing on SGLT2 inhibitors and their pros and cons.