

Förskrivningsmönstret av GLP-1 analoger hos patienter med diabetes typ 2 på vårdcentralen Tunafors 2019-2020

Viktor Nilsson ST-läkare Vårdcentralen Tunafors, Eskilstuna

Skriftligt individuellt arbete under handledning enligt vetenskapliga principer. Allmänmedicin SOSFS 2015:08

Vetenskaplig handledare:

Charlotte Nylander, Barnhälsovårdsöverläkare, medicine doktor
Primärvårdens Utvecklingsenhet i Sörmland (PrimUS), Region Sörmland.

Sammanfattning

Bakgrund: Diabetes typ 2 är en folksjukdom som tar upp en betydande del av arbetet i primärvården. Patienterna är spridda i åldrar och sjukdomsgrad. Ett stort arbete är att förskriva läkemedel och följa upp samt justera läkemedelsbehandlingen efter samsjuklighet och blodsocker.

Efter Metformin, som är förstahandsval vid läkemedelsbehandling, har Glukagonlik peptid-1 receptor (GLP-1) analoger på senare år varit ett bra andra steg i behandlingstrappan för diabetes typ 2 och visat sig ha skyddande effekt på njurar och kärl utöver blodsänkande effekt. Dessa GLP-1 analoger är rekommenderade att sättas in tidigt hos patienter med diabetes för att minska framtida morbiditet och mortalitet. Tyvärr finns det en del vanliga biverkningar, såsom illamående och buksmärtor, som gör att inte alla klarar av behandling med GLP-1 analoger.

Syfte: Att kartlägga nyförskrivningen av GLP-1 analoger på Tunafors vårdcentral under 2019 samt belysa förekomst av behandlingsavbrott pga biverkningar under åren 2019-2020. Skillnader mellan de tre olika preparaten, kön och åldersgrupper noterades.

Metod: Studien var en retrospektiv deskriptiv journalstudie av de 142 patienter som blivit förskrivna någon av de tre GLP-1 analogerna dulaglutid (Trulicity), liraglutid (Victoza) och semaglutid (Ozempic). Variabler som användes var preparat, kön samt ålder, där åldersgrupperna indelades på följande sätt 0-60, 61-70, 71 och äldre.

Resultat: 142 patienter (83 (58 %) män och 59 (42 %) kvinnor) inkluderades. Av dessa erhöll 38 (27 %) personer dulaglutid, 57 (40 %)

liraglutid och 47 (33 %) semaglutid. Totalt slutade mellan 10-25 % av patienterna med sitt läkemedel. Flest slutade med liraglutid och minst antal patienter slutade med dulaglutid. Färre antal kvinnor slutade med förskrivet läkemedel (12 vs 27). Procentuellt slutade en lägre andel kvinnor (13 %) än män (17 %) med dulaglutid. För liraglutid var det 20 % av kvinnorna som slutade jämfört med 56 % av männen och med semaglutid slutade 26 % av kvinnorna och 18 % av männen.

Av de som slutade med sin behandling sågs störst andel bland de yngre, där 30 % av 0-60 år avslutade behandlingen inom ett år. Anledningen till att man slutade med behandlingen hade inte noterats i journalerna.

Slutsats: En betydande mängd patienter med diabetes typ 2 på Vårdcentralen Tunafors som fått GLP-1 analoger förskrivna under 2019 avslutade behandlingen under 2019-2020. Orsaken till detta dokumenterades inte i journalen. Bättre journalföring och ytterligare studier behövs för att förstå varför patienter slutar med sina GLP- 1 analoger.

Innehåll

| | |
|----------------------------------|----|
| Sammanfattning | 2 |
| Innehåll..... | 4 |
| Bakgrund..... | 5 |
| Syfte | 8 |
| Metod | 8 |
| Design | 8 |
| Urval..... | 8 |
| Datainsamling | 9 |
| Variabler..... | 9 |
| Databearbetning och analys | 9 |
| Etiska överväganden | 9 |
| Resultat..... | 10 |
| Diskussion..... | 12 |
| Slutsats | 14 |
| Referenser | 14 |

Bakgrund

Diabetes typ 2 är en sjukdom som kännetecknas av minskad insulinkänslighet och successivt minskad insulinproduktion från pankreas betaceller. Detta resulterar i en hyperglykemi genom minskat upptag av glukos i muskelceller och ökad frisättning av glukos från levern (1, 2).

Den population som har ökad risk för att få diabetes typ 2 är patienter med metabolt syndrom (central obesitas, höga blodfetter och högt blodtryck) men även gravida och de med långvarig kortisonbehandling. Gravida har en ökad insulinresistens som bukspottkörteln ibland inte klarar att kompensera, vilket leder till högre glukosnivåer (1).

I Sverige är prevalensen av diabetes typ 2 ca 5 % i befolkningen. Av all diabetes utgör diabetes typ 2 90 %. Skillnader finns i landet med lägre prevalens i städer och högre på landsbygden. Förekomsten är högre bland äldre. Prevalensen har ökat över tid, vilket beror på ökad förekomst av obesitas i befolkningen, ökad överlevnad hos patienter med diabetes och invandring från högriskländer (1, 2).

Symtom på debut av diabetes är trötthet, ökad törst och urinmängd. Även ofrivillig viktnedgång och dimsyn kan finnas vid diagnos (1).

Diagnoskriterier för diabetes typ 2 är fasteglukos över 7 mmol/L vid två olika tillfällen eller ett värde över 11,1 mmol/L, samtidigt med symtom. Det går även att göra ett belastningstest för att se om glukosintolerans föreligger som påvisar insulinresistens. Detta utförs genom att man kontrollerar fasteglukos, varpå patienten dricker en standardiserad sockerlösning och glukosvärdet om kontrolleras sedan efter 2 timmar. Det andra glukosvärdet är normalt under 8,9 mmol/L, emedan det är förenligt med nedsatt glukostolerans mellan 8,9 och 12,1 mmol/L och diabetes över 12,2 mmol/L (1).

Patofysiologiskt ses en process av mikrovaskulära komplikationer ofta redan vid diagnos, framför allt i ögonen med makulaangiopati. På sikt kan detta leda till nedsatt syn och blindhet. Även kärlen i övriga kroppen påverkas vilket leder till dålig cirkulation perifert och i njurarna som försämrar filtreringsförmågan. Filtreringstrycket ökar i glomeruli och gör att protein släpps ut i urinen, vilket presenteras som microalbuminuri. Senare i sjukdomsförloppet inträffar neuropati. Det drabbar perifera nerver i ben vilket minskar känslan. Även nerver i matsmältningssystemet kan drabbas vilket leder till olika former av gastropares, påverkad motorik i esofagus och fördröjd ventrikeltömning (1, 2).

Behandlingsmål är att bibehålla livskvalitet samt att förebygga akuta och kroniska komplikationer. Akuta komplikationer är hyperglykemiskt, hyperosmolärt syndrom med laktoacidosis samt hypoglykemi. Kroniska komplikationer är makulaangiopati, neuropati och angiopati som beskrivet i ovan stycke.

I behandlingen läggs en stor vikt på patientinformation för att kunna få till livsstilsändringar som kan ha stor betydelse på patients sjukdomsbild. Kosthållning samt motion är väldigt viktigt och utgör basen i behandlingen, vid sidan av den medicinska läkemedelsbehandlingen.

Målen för den metabola kontrollen bestäms individuellt utifrån patientens egna möjligheter till förändring, förväntad livslängd, ålder och samsjuklighet. Hos yngre patienter som är motiverade till livsstilsändringar med ingen eller låg samsjuklighet bör man eftersträva ett HbA1c under 48 mmol/mol. Hos äldre med hög samsjuklighet och mindre motivation eller möjlighet till förändrat beteende kan man godta HbA1c kring 60-70 mmol/mol och snarare fokusera på livskvalitet samt enkel behandlingsregim (3).

Läkemedelsbehandling

För diabetes typ 2 är Metformin förstahandsalternativ om inte kontraindikationer såsom njur-, hjärt-, och leversvikt samt dehydrering föreligger (4). Därefter styrs behandlingen utifrån förekomst av komplikationer så som tex hjärtsvikt och njursvikt.

Behandlingsalgoritm vid diabetes typ 2

Farmakologisk behandling bör individualiseras utifrån vikt, kost, fysisk aktivitet, risk för hypoglykemi, njurfunktion, etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt, ålder, beräknad livslängd, samsjuklighet samt patientens motivation och kapacitet. Tidig och intensiv behandling är viktig.

| Metformin |
|--|
| Uptitreras till 1gx2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g/dag |

- Om patientens målvärde ej uppnåtts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ.

| SGLT2-hämmare | GLP1-analoger | DPP4-hämmare | Glitazoner | Insulinfrisättare |
|---|--|--|--|-------------------------------|
| Ska övervägas vid förekomst av hjärt-kärlsjukdom, eller kronisk njursjukdom | Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT-2-hämmare | Inga kardiovaskulära fördelar. | Olämplig vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention | Inga kardiovaskulära fördelar |
| HbA1c: 4-10 mmol/mol | HbA1c: 8-19 mmol/mol | HbA1c: 5-8 mmol/mol | HbA1c: ca 10 mmol/mol | HbA1c: Ca 10 mmol/mol |
| Ingen hypoglykemisk risk | Ingen hypoglykemisk risk | Ingen hypoglykemisk risk | Ingen hypoglykemisk risk | Viss hypoglykemisk risk |
| Viktnedgång 2-4 kg | Viktnedgång 2-6 kg | Viktneutralt | Viss viktuppgång | Viktuppgång 2 kg |
| Sämre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60 | Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min | Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15 | Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min | Stor försiktighet till äldre |
| 14.- kr/dag | 37.- kr/dag | 12.- kr/dag | 3.- kr/dag | 1-4.- kr/dag |

Utvärdera och omvärdera efter tre månader. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärt-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system

Figur 1. Behandlingstrappa för diabetes typ 2 (1).

Om det finns fortsatt behov att sänka glukosnivåerna är nästa steg insulin.

Ett av de nyare läkemedlen, som förutom att sänka blodsockret även skyddar mot hjärt-och kärlsjukdom, är Glukagonlik peptid-1 receptor (GLP-1) analoger. På den svenska marknaden finns tre preparat liraglutid (Victoza), dulaglutid (Trulicity) och semaglutid (Ozempic). De är rekommenderade att sättas in efter Metformin vid fortsatt förhöjda glukosnivåer. Dessa fungerar genom att efterlikna det kroppsegna hormonet GLP-1, som produceras och utsöndras från tunntarmen, och räknas till hormongruppen inkretiner. Personer med diabetes har låga kroppsegna nivåer av GLP-1 (5).

De positiva effekter som GLP-1 analoger ger patienter med diabetes är att de stimulerar frisättningen av insulin vid måltider. Läkemedlen hämmar även utsöndringen av glukos från levern samt minskar frisättningen av glukagon från bukspottkörteln. Glukagon har som mekanism att stimulera frisättning av glukos från levern (5).

GLP-1 analoger är rekommenderade att sättas in tidigt hos patienter med diabetes för att minska framtida morbiditet och mortalitet (6, 7). Tyvärr finns det en del vanliga biverkningar som gör att inte alla tolererar behandling med GLP-1 analoger (8). Dessa biverkningar är magont, illamående och diarré. Ingen av biverkningarna är egentligen farliga och vid avslutad behandling försvinner de. Dock är de för patienterna en orsak till att man inte vill fortsätta med behandlingen (8). Biverkningsprofilen är liknande för samtliga preparat.

Syfte och frågeställningar

Syftet med studien var att undersöka hur många patienter med diabetes som fått GLP-1 analoger nyförskrivna vid vårdcentralen Tunafors under 2019 samt hur många som avslutat sin medicinering på grund av biverkningar 2019-2020. Vidare avsågs studeras om det fanns några skillnader mellan de tre olika rekommenderade preparaten, mellan kvinnor och män samt mellan åldersgrupper.

Metod

Design

Studien genomfördes som en retrospektiv, deskriptiv journalstudie bland patienter med diabetes typ 2 på Tunafors vårdcentral 2019-2020.

Urval

Urvalet av deltagare till studien var patienter som fått förskrivet GLP-1 analogerna dulaglutid, liraglutid eller semaglutid.

Inklusionskriterier var patienter med diabetes typ 2, som fått någon av GLP-1 analogerna nyförskrivna under 2019-01-01 till 2019-12-31.

Exklusionskriterier var patienter som fått GLP-1 analog insatt innan eller efter denna tidsperiod, eller för någon annan diagnos.

Datainsamling

Ur programmet MEDRAVE-4 har information om hur många patienter under tidsperioden 2019-01-01 till 2019-12-31 som har förskrivits semaglutid, dulaglutid och liraglutid inhämtas.

Härefter genomfördes journalgranskning där samtliga journalanteckningar hos läkare och sjuksköterskor under 2019-2020 granskades. Uppgifter om kön, ålder, diagnos samt förskrivningshistorik för patients preparat och eventuella biverkningar som var noterade i journalen inhämtades.

Variabler

Variablerna grupperades i män och kvinnor, i åldersgrupperna 0-60 år, 61-70 år och över 71 år samt i någon av de tre GLP-1 analogerna.

Databearbetning och analys

Data sammanställdes genom deskriptiv statistik och i form av antal och procentandelar.

Etiska överväganden

Inga etiska risker bedömdes föreligga för patienterna att ingå i studien, då den utfördes på patienter där läkemedlen redan hade förskrivits innan denna studie. Deltagarna i studien kommer inte kunna dra nytta av resultatet, men förhoppningsvis kan förskrivare göra det inför framtida diskussioner kring insättning av GLP-1 analoger.

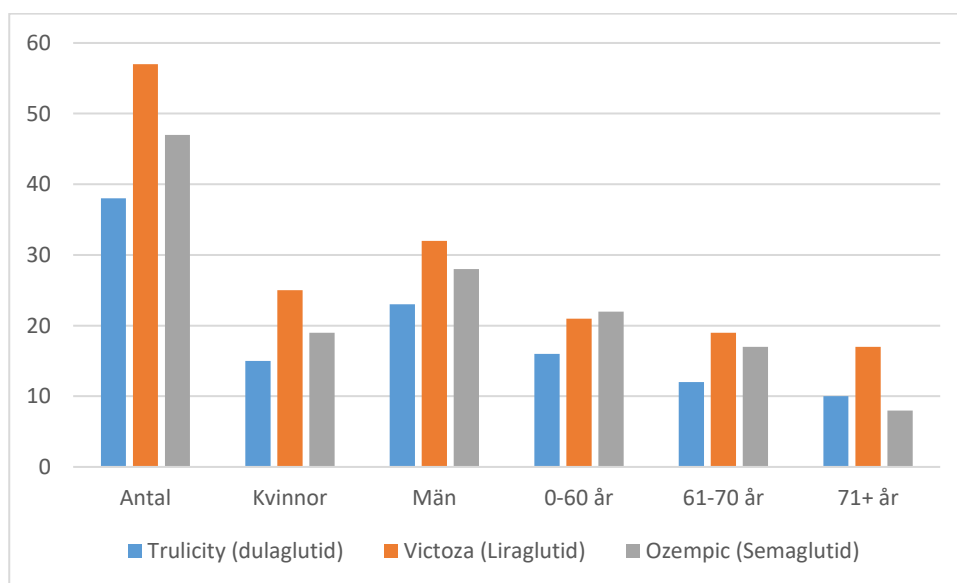
Etikansökan har inte genomförts då detta inte behövs för ST-projekt och då det inte heller fanns intention att publicera arbetet i en vetenskaplig tidskrift. Tillåtelse för journalgranskning har inhämtats från verksamhetschef Karolina Williamsson på Vårdcentralen Tunafor, Eskilstuna. Data och information har förvarats på en låst arbetsdator.

Resultat

På Vårdcentralen Tunafors identifierades 142 patienter som under perioden 2019-01-01 till 2019-12-31 fått en av de tre GLP-1 analogerna förskrivna.

Dessa hade alla diabetes typ 2 och fick läkemedlet förskrivet på indikationen diabetes typ 2.

Totalt var 83 (58 %) män och 59 (42 %) kvinnor. I åldersspannet 0-60 år var det 59 patienter (42 %), 48 patienter (34 %) var 61-70 år och 35 (25 %) var över 70 år. Fördelningen av patienterna mellan preparaten visas i figur 2.



Figur 2. Fördelning av patienter som fått de olika GLP-1 analogerna förskrivna. Från vänster till höger. Totala antalet patienter fördelat över de tre preparaten. Antal kvinnor. Antal män. Gruppering av patienter i åldersspann 0-60 år, 61-70 år samt 70+ år.

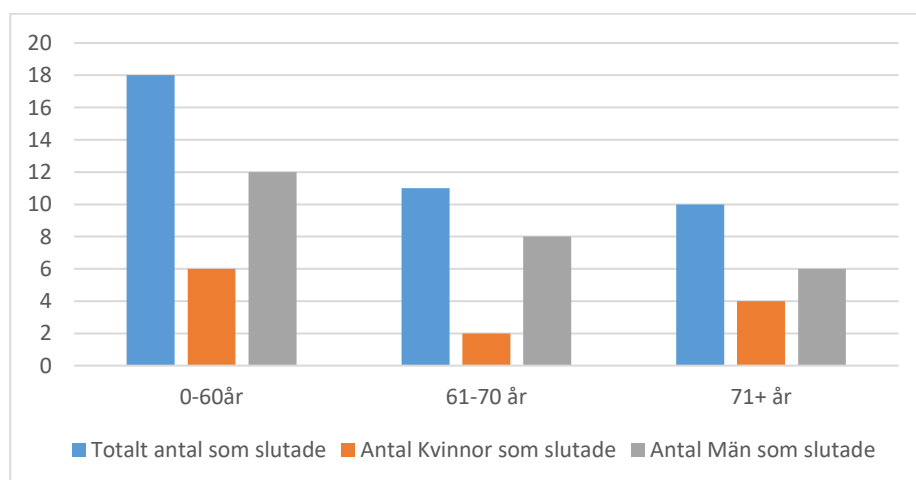
Totalt erhöll 38 personer dulaglutid varav 15 (40 %) var kvinnor och 23 (60 %) var män. Av de 57 som fick förskrivet liraglutid var 25 (44 %) kvinnor och 32 (56 %) män. Semaglutid erhöles av 47 patienter varav 19 (40 %) var kvinnor och 28 (60 %) män (Figur 2).

Tabell 1. Patienter som slutade med de olika GLP-1 analogerna, per kön och totalt.

| | Kvinnor n (%) | Män n (%) | Totalt n |
|------------|------------------|--------------|-------------|
| Dulaglutid | 2 (13) | 4 (17) | 6 |
| Liraglutid | 5 (20) | 18 (56) | 23 |
| Semaglutid | 5 (26) | 5 (18) | 10 |

Resultatet visade att det var flest som slutade med liraglutid och minst antal patienter som slutade med dulaglutid. I antal var det färre kvinnor som slutade med förskrivet läkemedel. Procentuellt slutade en lägre andel kvinnor (13 %) än män (17%) med dulaglutid. För liraglutid var det 20 % av kvinnorna som slutade jämfört med 56 % av männen som slutade och av de patienter som fick semaglutid slutade 26 % av kvinnorna och 18 % av männen (Tabell 1).

Tittade man på hur de olika åldersgrupperna står emot varandra ser man att det var större procentandel (30 %) av de yngre, 0-60 år, som slutade med sitt läkemedel. I de äldre grupperna 61-70 år slutade (23 %) och bland de 71 år och äldre var det (28 %) som slutade (Figur 3). Anledningen till att man slutade med behandlingen hade inte noterats i journalerna.



Figur 3. Antal patienter som slutade med läkemedlet fördelat på preparat, åldersgrupp och kön.

Diskussion

Studien visade att 10-25 % av de patienter med diabetes typ 2 diabetes på Vårdcentralen Tunafors som nyförskrevs GLP-1 analoger under 2019 avslutat sin behandling under 2019-2020. Procentuellt slutade kvinnor i lägre utsträckning med medicinen de har förskrivits jämfört med män. Andra studier har visat ett motsatt resultat där kvinnor rapporterar biverkningar mer frekvent och då framför allt illamående och kräkningar. Man har också sett skillnad mellan könen där kvinnor har en större viktninskning jämfört med män vid behandling med GLP-1 analoger. Det har diskuterats om detta kan vara orsakat av högre plasmakoncentration av läkemedel på grund av mindre kroppsvolym, vilket då ger mer biverkningar (8, 9, 10). Sambandet mellan dessa typer av biverkningar och viktninskning förefaller rimliga. Dock går det inte att visa på något orsakssamband i den aktuella studien då typ av biverkningar inte har specificerats i journalen. De studerade grupperna är också små varför skillnader mellan könen i denna studie kan skilja sig från resultat i tidigare studier.

I studien såg man att flest slutade med liraglutide, vilket inte har framkommit i andra studier. En studie visade på att en större procentandel slutade med dulaglutide jämfört med liraglutide. Orsaken till det fyndet är dock oklart (10).

I den aktuella studien kan resultaten ha påverkats av att det under studieperioden kom nya rön där semaglutid visade ha hjärt- och kärlsjukdomsskyddande effekter (1, 5, 6, 7) vilket gjorde att läkare och diabetessjuksköterskor aktivt satte ut framför allt liraglutid, till fördel för semaglutidbehandling.

Skillnaderna mellan de olika åldersgrupperna, där fler yngre än äldre patienter slutade med sin behandling i aktuell studie har inte noterats i andra studier. Förklaring till detta skulle kunna vara att det var fler kvinnor i den

yngre åldersgruppen eller att vårdpersonal var mer aktiv med att byta läkemedel för yngre med biverkningar. Detta har dock inte specifikt undersökts i den aktuella studien.

Styrkor med studien var att det fanns tillräckligt stort patientunderlag för att genomföra studien. Journaldata var dessutom lätt åtkomliga med programmet MEDRAVE och möjlighet till efterföljande journalgranskning fanns.

Denna studie belyste dock att det saknades dokumentation om varför patienter avslutar och byter preparat. Detta förhållningssätt påverkar möjligheten att göra denna typ av studier samt kan även göra det svårt att följa upp patienter om det inte dokumenteras varför patienten slutade med preparatet.

En förbättring i journalsystemet hade varit att kunna notera medicinändringar om en patient har haft en ogynnsam effekt på ett preparat utan att den har varit skadlig för att kunna underlätta medicinska beslut vid ett senare tillfälle. Vid skadliga biverkningar finns det en rutin att markera i journalen i NCS-Cross samt att genomföra en anmälan till läkemedelsverket.

Ett fortsatt undersökande och genomförande av studier på vanligt förekommande läkemedel som vi använder i primärvården framför allt hos stora patientgrupper med kroniska sjukdomar är viktigt. Att upptäcka samband underlättar arbetet och att förbättra patienternas mående är viktigt och ett givande sätt att jobba. Ett sätt att få svar på varför patienter slutar med sina mediciner skulle kunna vara att genomföra en enkätundersökning eller en intervjustudie.

Slutsats

I studien påvisades att mellan 10-25 % av patienterna slutade med förskriften GLP-1 analog under 2019-2020. Det var en högre andel män än kvinnor som slutade. Orsaker till att läkemedelsbehandlingen avslutades dokumenterades inte i journalerna. Kliniskt behöver verksamheten arbeta med rutiner som förbättrar dokumentation om varför läkemedel sätts ut. Med detta på plats kan nya studier undersöka om ovan resultat upprepas och undersöka varför kvinnor i högre andel slutar med sin medicin jämfört med män.

Referenser

1. Läkemedelsboken Diabetes Mellitus. Uppdaterad 2018-09-28.
https://lakemedelsboken.se/kapitel/endokrinologi/diabetes_mellitus.html
2. WHO-World Health Organization. Hämtad september 2020.
https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
3. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetes vård (internet). 2018-10-25. Hämtad från: [Nationella riktlinjer för diabetesvård - Stöd för styrning och ledning \(socialstyrelsen.se\)](https://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/riktlinjer-for-diabetes-vard)
4. Fass. Metformin Actavis (internet). 2023-03-14. Hämtad från: [Metformin Actavis - FASS Vårdpersonal](https://www.fass.se/produkter/2023/03/14/metformin-actavis)
5. Handelsman Y, Wyne K, Cannon A, Shannon M, Schneider D. Glycemic Efficacy, Weight Effects, and Safety of Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. J Manag Care Spec Pharm. 2018 Sep;24(9-a Suppl):S14-S29.
6. Li Y, Rosenblit PD. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Risk Re Li Y, Rosenblit PD. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes Mellitus: Is It a Class Effect? Curr Cardiol Rep. 2018 Sep 26;20(11):113.

7. Heile M, Wyne K, Billings LK, Cannon A, Handelsman Y, Shannon M. Cardiovascular Outcomes with Once-Weekly GLP-1 RAs: Clinical and Economic Implications. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Sep;24(9-a Suppl):S42-S52.
8. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, Meier JJ, Nauck MA. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017-09-;19(3):336-347.
9. Borner T, Geisler CE, Fortin SM, Cosgrove R, Alsina-Fernandez J, Dogra M, et al. GIP Receptor Agonism Attenuates GLP-1 Receptor Agonist-Induced Nausea and Emesis in Preclinical Models. *Diabetes*. 2021 Nov;70(11):2545-2553.
10. Rentzeperi E, Pegiou S, Koufakis T, Grammatiki M, Kotsa K. Sex Differences in Response to Treatment with Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists: Opportunities for a Tailored Approach to Diabetes and Obesity Care. *J Pers Med*. 2022 Mar 13;12(3):454.