Farmakologisk tilläggsbehandling utöver insulin hos patienter med typ 1 diabetes

Mona Landin-Olsson, Lund
Stig Attvall, Göteborg

Typ 1 diabetes
Nya insikter

Typ 1 diabetesbehandling

- **1921** insulin hund
- 1993 DCCT
- 1981 egenglukosmätare
- 1982 humant insulin
- 40 år insulinpump,
- 20 år CGM, FGM 5 år

Typ 1 diabetesbehandling

- **1921** insulin hund
- 1949 standardiserade sprutor
- 1980 intensiv insulinbehandling 1993 DCCT
- 1981 egenglukosmätare
- 1982 humant insulin
- 40 år insulinpump, 20 år CGM

Vad finns i horisonten?

Icke-insulinbehandling vid T1D

- Intensiv insulinbehandling är förstahandsval vid behandling av personer med T1D
- Insulinbehandlingen begränsas av risk för hypoglykemier och viktuppgång
- Nya behandlingsalternativ för T2D kan i vissa fall användas vid T1D när mekanismen inte bygger på fungerande betaceller (som vid SU terapi)
- Metformin kan användas för att öka insulinsensitiviteten men ger ofta GI- biverkningar
- Glucagon-like peptide-1 receptor agonister förbättrar metabol kontroll, reducerar insulinbehovet och sänker vikten
- Sodium-glucose co-transporter-2 ger jämnare blodsocker, reducerar vikten och insulinbehovet. Risken för ketoacidios är ökar.
- Behandling mot fetma, kardiovaskulära och renala komplikationer är värdefull även vid T1D

Wright LA, Hirsch IB. Non-insulin treatments for Type 1 diabetes: critical appraisal of the available evidence and insight into future directions. Diabet Med. 2019 Feb 22. doi: 10.1111/dme.13941.

Metformin – meta-analys barn

Indikation – förbättrad metabol balans hos barn 6 – 9 år med Typ 1 diabetes

Screening av 736 studier varav 6 inkluderades = 325 patienter

Utfall

- HbA1c sjönk - 0.05, 95%CI, -0.19, 0.29
- Body mass index minskade -1.46
- Lipid profil
- Totala dagsdosen insulin minskade -0.15 E
- Hypoglykemi + ingen diabetes ketoacidos

Al Khalifah et al. The effect of adding metformin to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus children: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Diabetes. 2017 Nov;18(7):664-673.

Metformin

- Förbättrad glukosbalans hos överviktiga? Begränsat evidens för detta
- REMOVAL (REducing with MetfOrmin Vascular Adverse Lesions) T1DM
  - Reducerad arterioskleros utveckling, vikt och LDL-kolesterol

Livingstone R et al; REMOVAL Study Team. A new perspective on metformin therapy in type 1 diabetes. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1594-1600.

Dipeptidyl peptidas-4 inhibitor

Sitagliptin

- C57BL/6 möss gavs en streptozotocin inducerad diabetes och behandlades därefter med sitagliptin.
- Sitagliptin minskade inflammationen och ökade antalet regulatoriska T celler i pankreas och mjälte.
- Sitagliptin kan vara en möjlig behandling vid T1D för att skydda betacellerna.

Davanso et al. DPP-4 Inhibition Leads to Decreased Pancreatic Inflammatory Profile and Increased Frequency of Regulatory T Cells in Experimental Type 1 Diabetes. Inflammation. 2019 Feb 1 doi:10.1007/s10753-018-00954-3.

- Anti-inflammatoriska effekter som skyddar mot betacellsdestruktion vid T1DM
- Skyddar njurarna från fortsatta skador - oberoende av den glukossänkande effekten

Davis H, et al. Using DDP-4 inhibitors to modulate beta cell function in type 1 diabetes and in the treatment of DiabeticKidney Disease. Expert Opin Investig Drugs. 2019 Mar 8. doi:10.1080/13543784.2019.1592156. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30848158.

Vildagliptin vid Typ 1 diabetes

- Vildagliptin hämmar glukagon under hyperglykemi men ej under hypoglykemi.

Farngren J, Persson M, Schweizer A, Foley JE, Ahrén B. Vildagliptin reduces glucagon during hyperglycemia and sustains glucagon counterregulation during hypoglycemia in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Oct;97(10):3799-806.

Inkreatinbaserad behandling vid T1D - en metaanalys

- Nio randomiserade studier inkluderande 2389 patienter

- HbA1c minskade -0.17% = 1,7 mmol/mol
  (95% CI -0.24 to -0.11, P<0.001)
- Totala dagliga insulin dosen minskade med -5.53 IU/dag
  (CI -8.89 -2.17, P=0.001)
- Vikten minskade -3.24 kg
  95% CI -4.43 -2.04, P<0.001
- Allvarliga hypoglykemier ökade inte
  OR 0.83, 95% CI 0.60 to 1.16, P=0.287
- Gastrointestinala besvär ökade
  OR 3.46, 95% CI 2.20 to 5.45 P<0.001

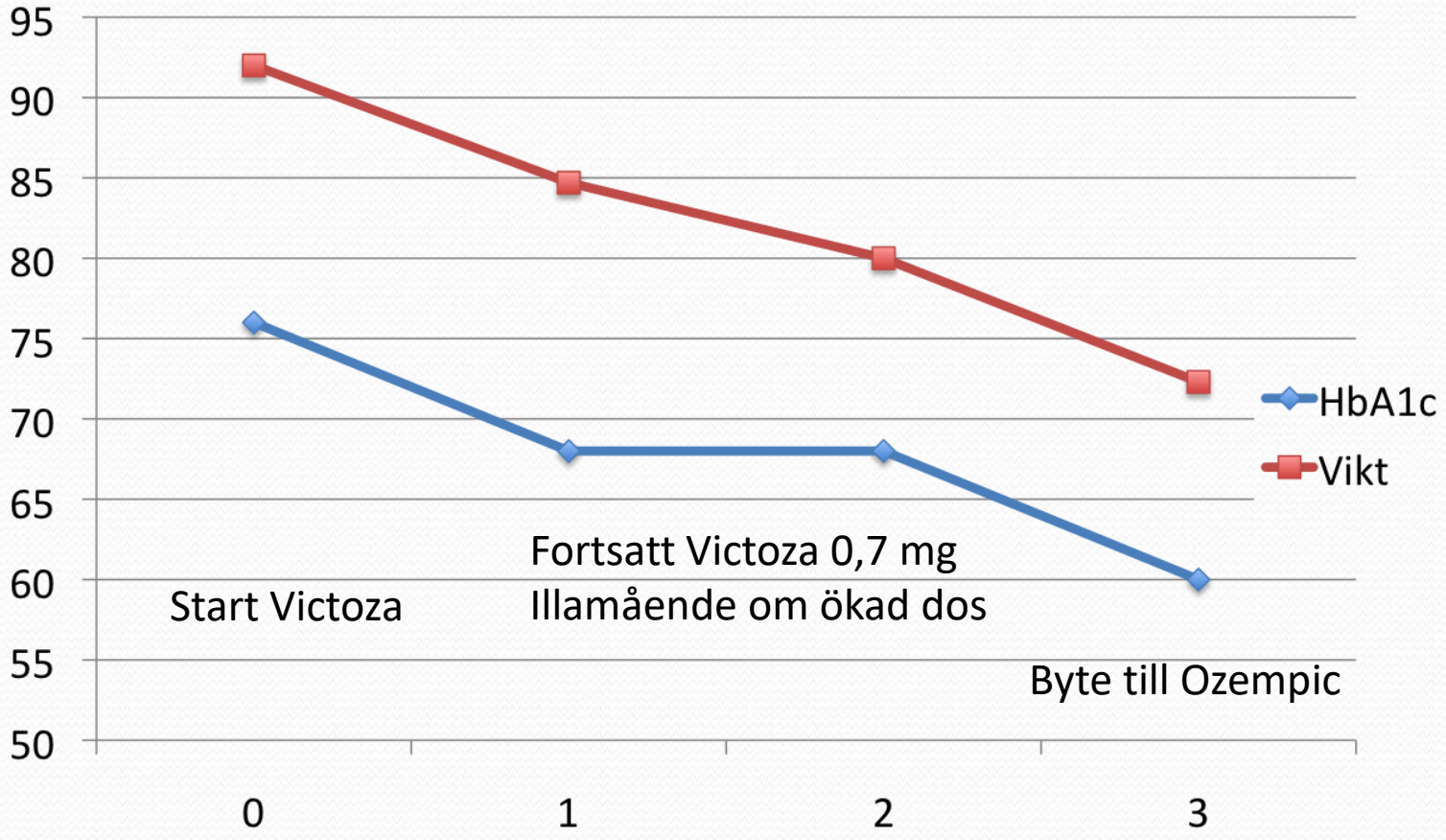
Liu et al. Incretin-based therapies for patients with type 1 diabetes: a meta-analysis. Endocr Connect. 2019 Jan 1.pii: EC-18-0546. doi: 10.1530/EC-18-0546.

Liraglutid vid T1D

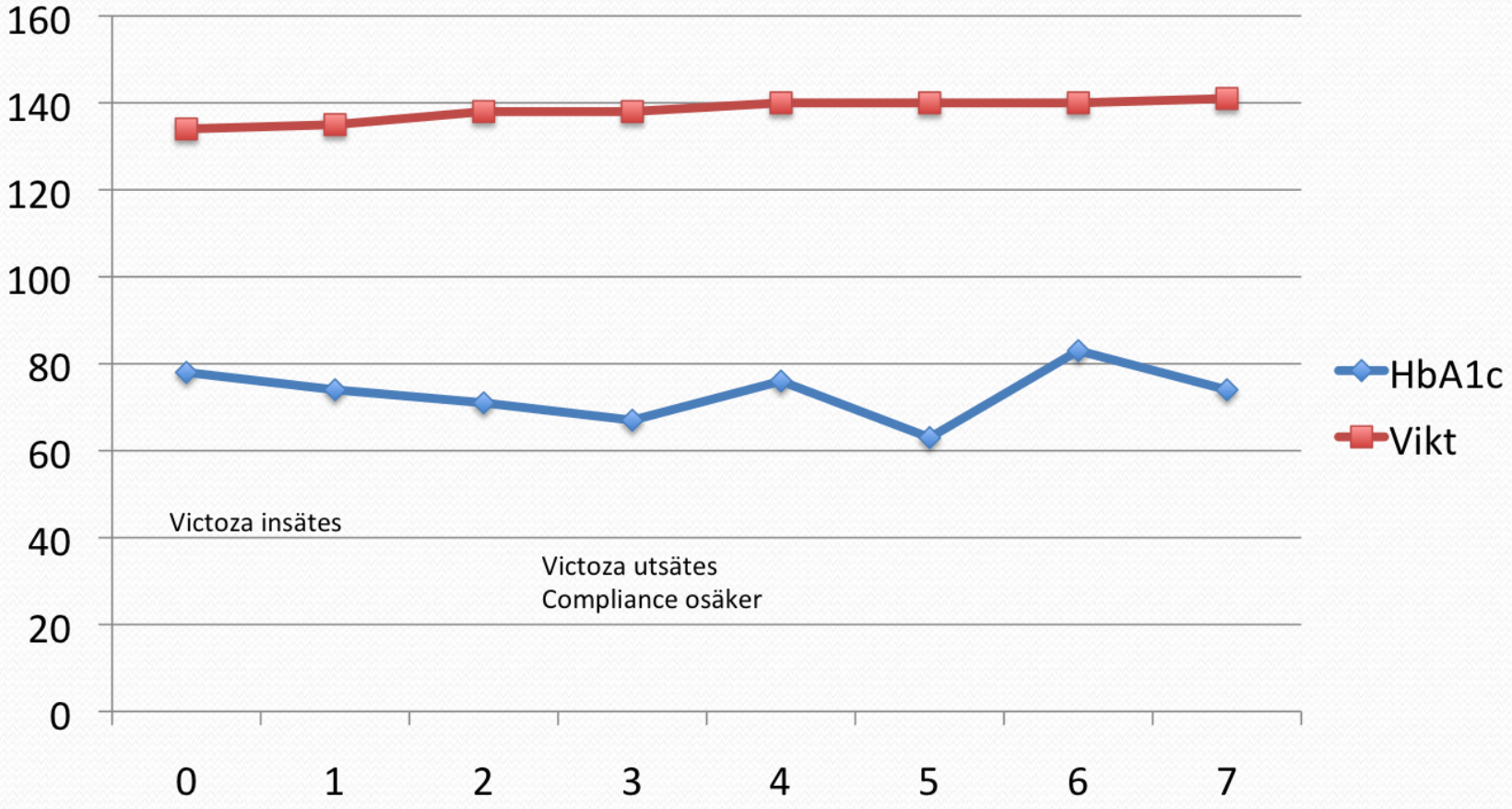
- Liraglutide inhiberar bildningen av interferon γ (genom att hämma JAK-STAT Pathway), och är särskild effektivt vid höga glukosnivåer. Dämpar inflammationen som skadar beta-cellerna.

Zhao Y, Xie Y, Li W. Liraglutide Exerts Potential Anti-inflammatory Effect in Type 1 Diabetes by Inhibiting IFN-γ Production via Suppressing JAK-STAT Pathway. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2019 Feb 28. doi:10.2174/1871530319666190301115654.

Kvinna född -94, T1D 2015
Dålig reglering och övervikt, Metformin gav illamående



Man född -66, T1D -95
Fetma vid 125 kg, Insatt på Victoza



Typ 1 diabetes Utmaningar

- Endast en liten del av patienter når målet HbA1c 52 (48) mmol/mol
- Risk för hypoglykemi ökar med duration/ålder
- Viktökning med insulin
- Kardiovaskulära risken är betydande lång sikt
- 30% utvecklar njurproblem

Typ 1 diabetes Utmaningar

- Endast en liten del av patienter når målet HbA1c 52 (48) mmol/mol
- Risk för hypoglykemi ökar med duration/ålder
- Viktökning på insulin
- Kardiovaskulära risken är betydande på lång sikt
- 30% utvecklar njurproblem

Finns något mer och bättre som tillägg till insulin?

Fråga 1

- Tycker du att det behövs mer för T1DM än bra insulin, CGM/FGM och/eller pump?

1. *Ja*
2. *Nej*
3. *Vet ej*

Fråga 2

- Vad tror du mest på som tillägg vid behandling av T1DM?

1. *Metformin?*
2. *DPP4-hämmare?*
3. *GLP1-analog?*
4. *SGLT2-hämmare?*
5. *Alla ovan?*
6. *Ingen?*

Fråga 3

- Har du patient med T1DM där du själv eller kollega satt in SGLT2-hämmare?

1. *Ingen*
2. *Enstaka*
3. *Flera patienter*

Fråga 4

- Har du patient med T1DM där du själv eller kollega satt in GLP1-analog?

1. *Ingen*
2. *Enstaka*
3. *Flera patienter*

Fråga 5

- Har du patient med T1DM där du eller kollega satt in metformin?

1. *Ingen*
2. *Enstaka*
3. *Flera patienter*

Typ 1 diabetes
Nya insikter

SGLT2i vid T1DM

Potential i SGLT2i

Vid T2DM

- ↓ HbA1c
- ↓ Body weight
- ↓ Blood pressure

- ↓ CV death
- ↓ HF hospitalisations
- ↓ New or worsening nephropathy

Kan SGLT2i användas som adjuvans, dvs som tilläggsbehandling vid T1DM?

s

SGLT2i och T1DM

- **DEPICT-1**. 24 w *dapagliflozin* multicentre double blind phase 3 RCT. *The Lancet 2017 sept 17*
- Effects of *sotagliflozin* added to insulin in T1DM *N Engl J Med 2017 Dec 14*
- Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with T1DM. N American **inTandem1 Study**. *Diab Care 2018 June 24* **ADA**

SGLT2i och T1DM

- **DEPICT-2**. Efficacy and Safety of dapagliflozin with inadequately controlled T1DM 24 w RCT *Diab Care 2018 July 9*
- HbA1c and hypoglycemia reductions at 24 and 52 w with sotagliptin in combination with insulin in adults T1DM. **European inTandem Study**. *Diab Care 2018 June 24*
- *Empagliflozin* as adjunctive to insulin therapy in T1DM. **The EASE Trials.** *Diab care 2018 Oct 4.* **EASD**

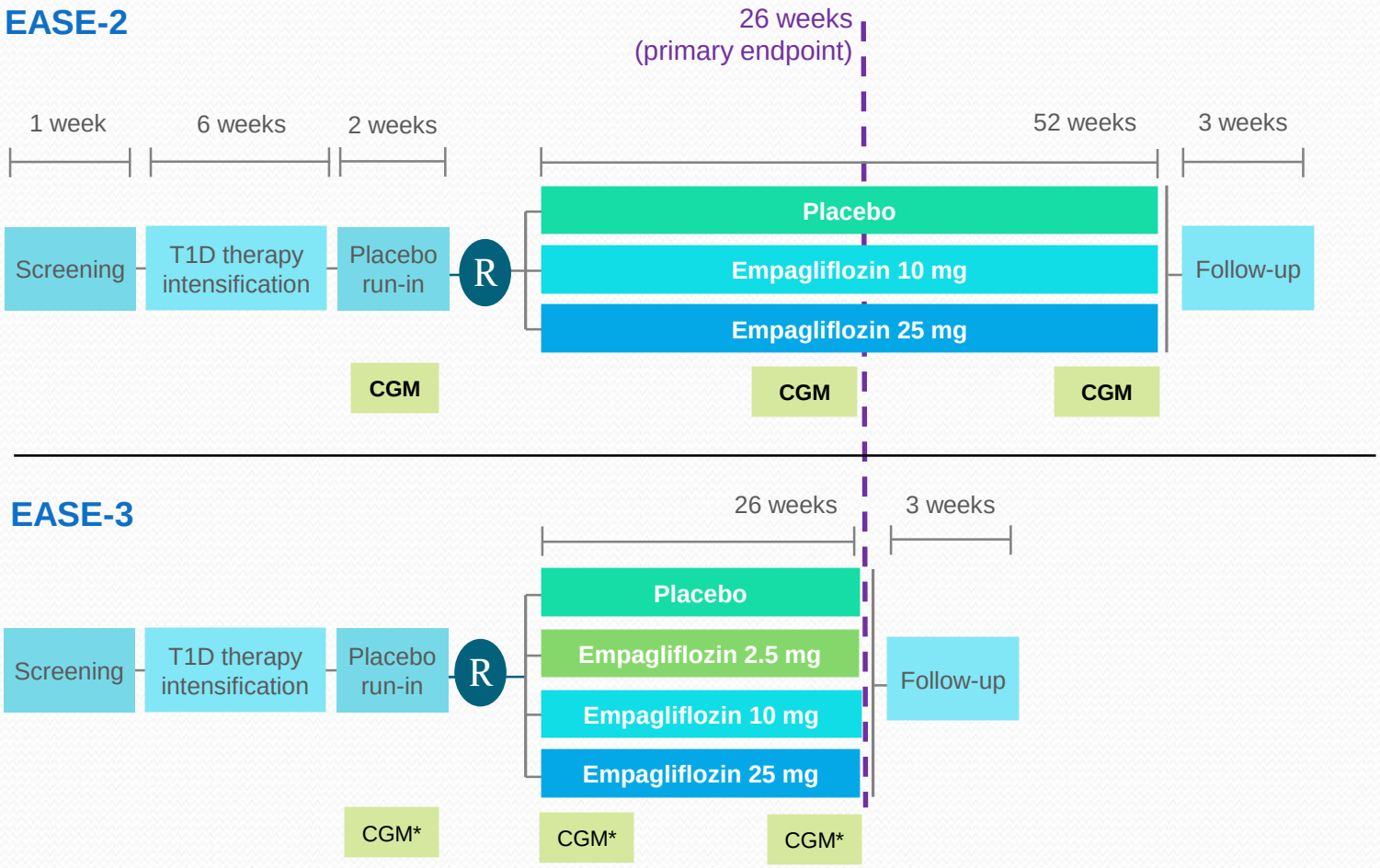
EASE
fas 3 program

- Två randomiserade, dubbel-blind, placebo-kontrollerade studier i fas 3 (EASE-2 and EASE-3)
- 310 enheter i 28 länder

Objetivt

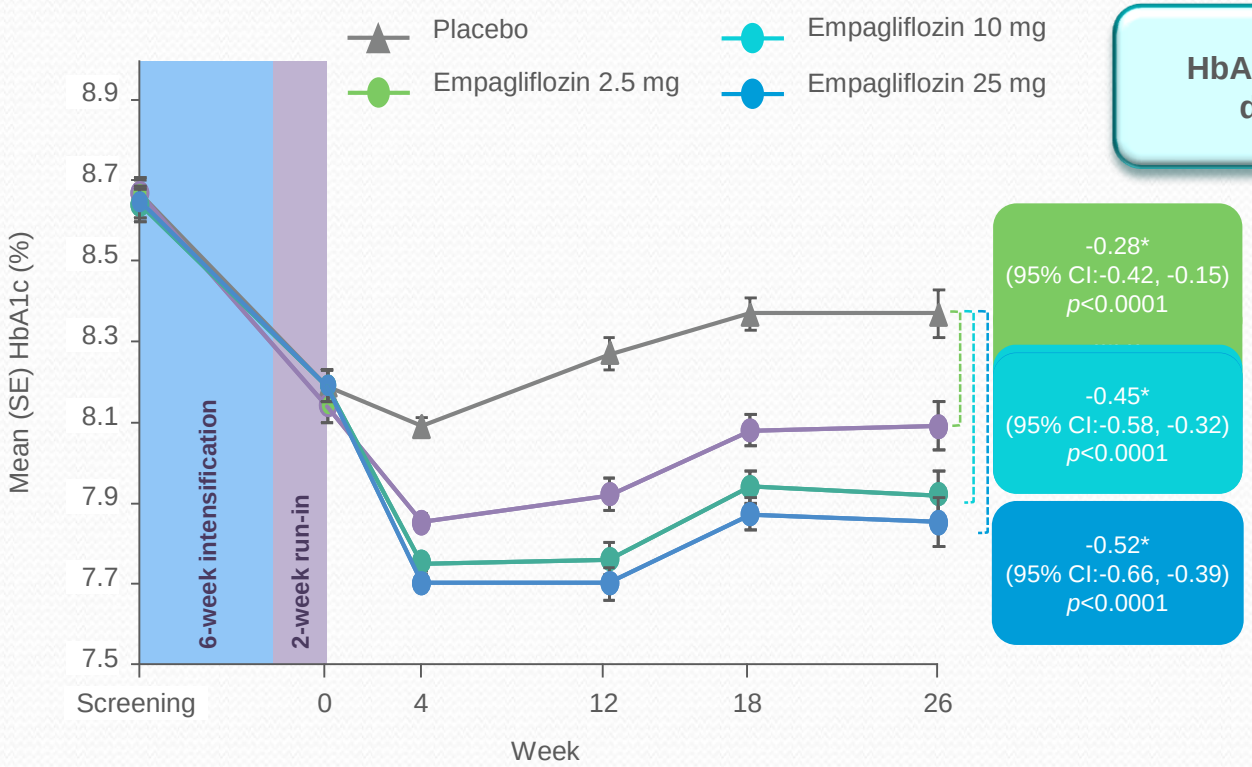
- Att utvärdera säkerhet och effektivitet av empagliflozin 10, 25 mg dos och en lägre dos 2.5 mg som tillägg till intensivt insulin-behandlade typ 1 diabetes-patienter
- Utvärdera förekomst av diabetisk ketoacidosis och allvarlig hypoglykemi

EASE-2 and EASE-3



EASE-3

HbA1c reduktion över tid



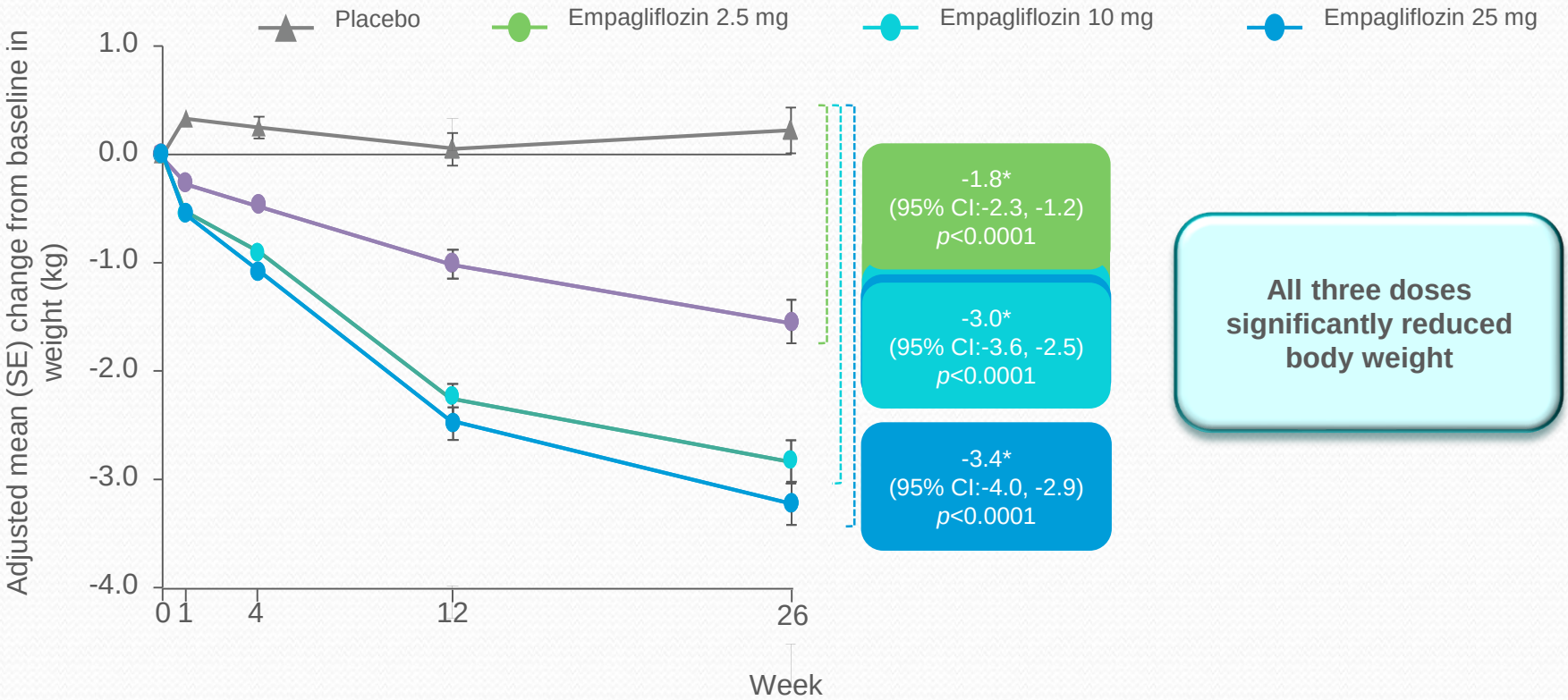
HbA1c reduced with all three doses versus placebo

n with data at visit						
Placebo	238	238	236	227	222	217
Empagliflozin 2.5 mg	237	237	237	234	228	225
Empagliflozin 10 mg	244	244	243	234	225	225
Empagliflozin 25 mg	242	242	241	231	226	221

*

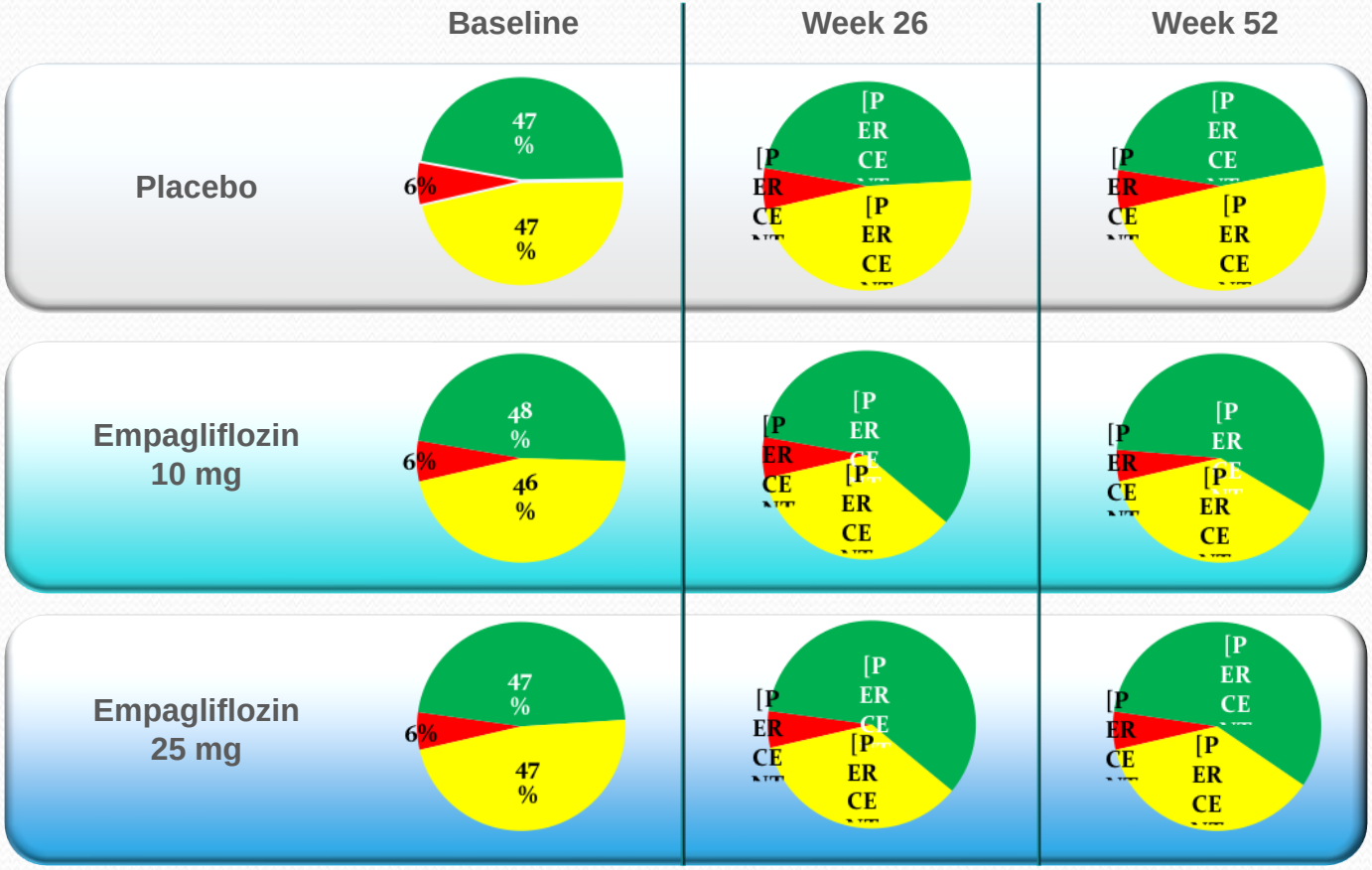
EASE-3

Kroppsvikt över tiden



n analysed					
Placebo	238	232	237	227	219
Empa 2.5 mg	237	234	236	233	223
Empa 10 mg	243	239	242	233	225
Empa 25 mg	240	239	237	231	223

EASE-2
CGM resultat



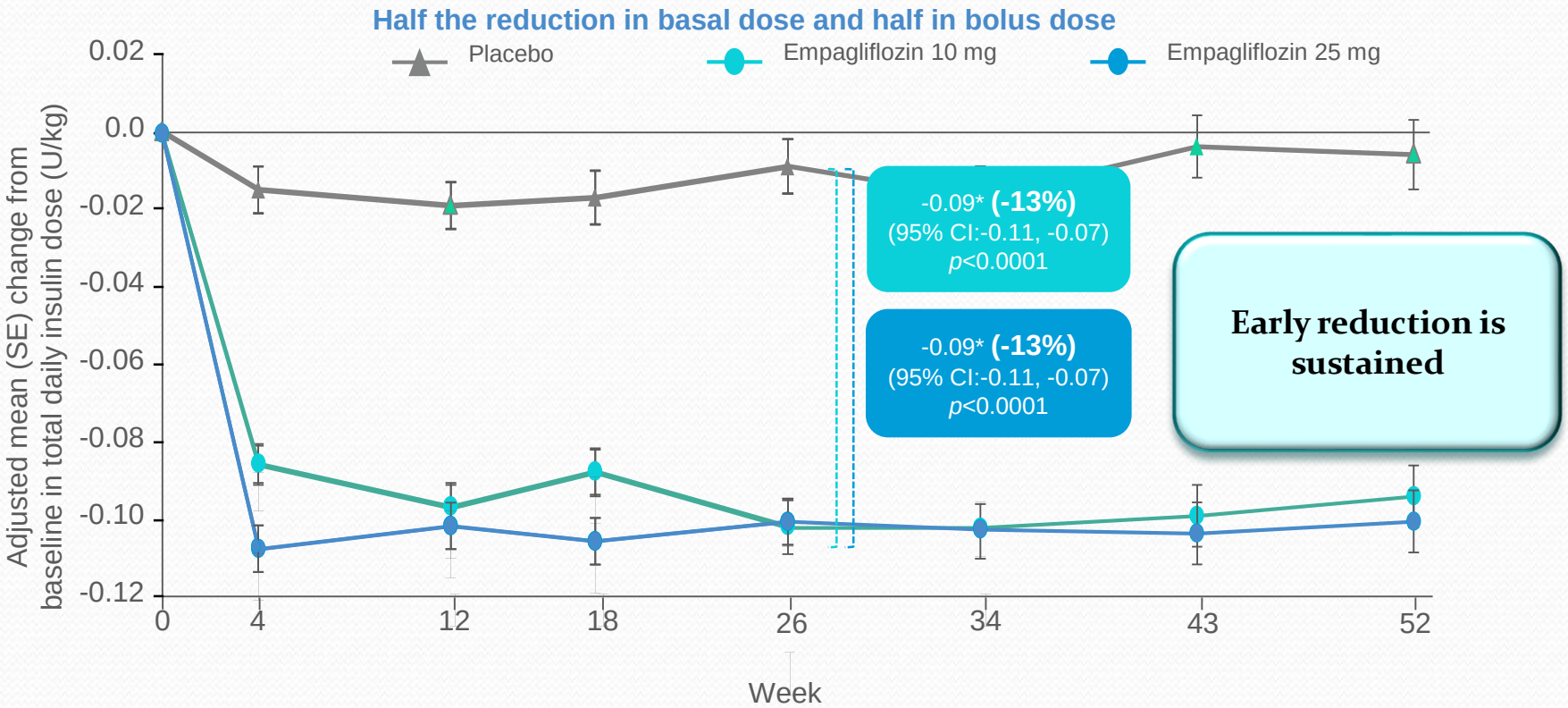
Empagliflozin increased time in range by 3 hrs/day

Glucose ≤70 mg/dl | Glucose >70–≤180 mg/dl | Glucose >180 mg/dl

Under 4 mmol/l | 4-10 mmol/l | Över 10 mmol/l

TIR

EASE-2
Total daglig insulin-dos

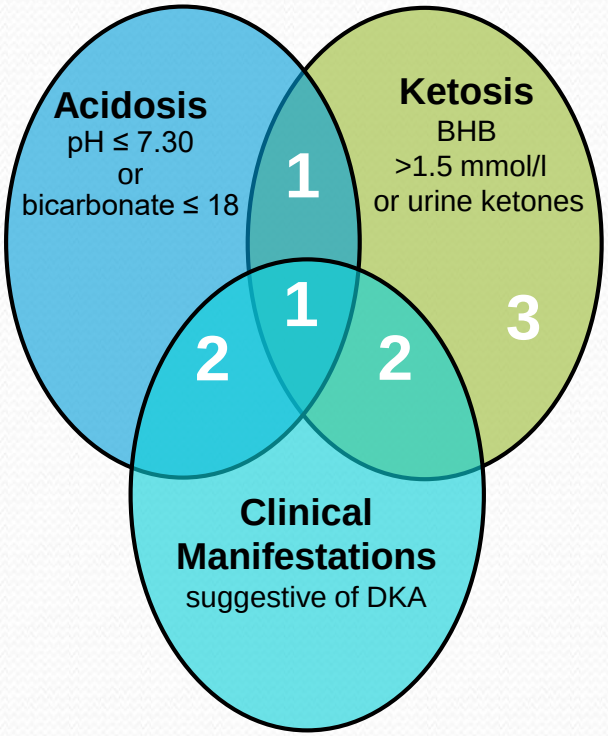


n analysed								
Placebo	223	217	204	188	189	179	161	165
Empa 10 mg	227	224	216	204	199	188	180	178
Empa 25 mg	226	224	221	215	210	200	189	186

SAMMANFATTNING
Effekt av empagliflozin

- **Empagliflozin 10 and 25 mg**
  - HbA1c > -5 mmol/mol
  - Kroppsvikt -3.4 kg
  - Insulindos -13%
  - Systoliskt blodtryck -3.9 mm Hg
  - TIR Time In Range +3 tim/dag
- **Liknande effekter för empagliflozin 2.5 mg**
  - HbA1c: -2,8 mmol/mol. HbA1c ≥63 mmol/mol vid baseline -3,5 mmol/mol)
  - Kroppsvikt -1.8 kg
  - Insulindos -6.4%
  - Systoliskt blodtryck -2.1 mm Hg
  - TIR Time In Range +1 tim/tim

DKA
EASE studien



Definition

1. **Säker** ketoacidos: Acidos och ketos
2. **Potentiell** ketoacidos: Acidos or ketos med kliniska manifestationer
3. **Ketosis:** Höga ketoner utan acidos och utan kliniska manifestationer

DKA

	Pooled* placebo (n=484)	Pooled* empagliflozin 10 mg (n=491)	Pooled* empagliflozin 25 mg (n=489)	EASE-3 placebo (n=241)	EASE-3 empagliflozin 2.5 mg (n=241)
Patients with certain DKA, n (%)	6 (1.2)	21 (4.3)	16 (3.3)	3 (1.2)	2 (0.8)
Certain DKA events, n	6	21	18	3	2
Incidence rate per 100 patient-years	**1.77**	**5.94**	**5.05**	**2.52**	**1.65**
Events by severity, n					
Severe	1	2	6	1	0
Moderate	4	13	8	1	0
Mild	1	6	4	1	2
Outcome of event					
Fatal	0	0	1	0	0

Risk för DKA

	Pooled* Placebo	Pooled* Empagliflozin 10 mg	Pooled* Empagliflozin 25 mg
Patients with certain or potential DKA, n/N (%)			
Sex			
Male	7/226 (3.1)	6/234 (2.6)	6/237 (2.5)
Female	4/258 (1.6)	27/257 (10.5)	22/252 (8.7)
Insulin therapy			
MDI	4/305 (1.3)	10/309 (3.2)	10/308 (3.2)
CSII	7/179 (3.9)	23/182 (12.6)	18/181 (9.9)

Sjukgymnastik
Arbetsterapi
reception
Handträning

När akut DKA?

1. Odiagnosticerad T1DM
2. Felaktig insulinpenna/pump/CGM
3. Missad insulin-injektion
4. Akut sjukdom eller infektion
5. Alkohol, narkotika
6. Extrem stress
7. Graviditet
8. Hjärtinfarkt eller stroke

Varför ökad risk för DKA av SGLTi T1DM?

- Ökad keton-bildning
- Minskad insulindos basalt
- Ökad glukagon-produktion

Varför ökad risk för DKA av SGLTi T1DM? *forts*

- Shift av oxidativ energimetabolism, från glukos till fett
- Ökad lipolys i fettväv
- Ökad ketogenes i levern pga lägre insulin/glukagon kvot och ökad mängd FFA till levern

- Ovan ger ökad mängd B-ketoner

DKA T1DM
SGLT2i normoglykemisk ketoacidos

- Ospecifika symptom; trött, illamående, kräkning, anorexi, bukobehag, andfådd

Ökad DKA risk vid T1DM SGLT2i

- Nyligen haft eller flera DKA
- Viktigt känna till åtgärder vid influensa och magsjuka
- Uppmärksamhet på blodketon-monitoring; måste ta B-ketoner oberoende av P-Glukosvärden

Approach to reduce DKA risk with SGLTis: STICH

Wallet Card - front

S

T **STop** SGLT inhibitor

I inject bolus **Insulin** 0,1 E/kg var-varannan timm

C consume 30 g **Carbohydrates** 30 gram kolhydrater

H **Hydrate** (drink water) 300 ml vatten

ng S, et al. Diab Tech Ther 2018; epub

Information att ha i sin plånbok

Visa läkare,

ambulans,på akutmottaging

Chair: Bernard Zinman

Approach to reduce DKA risk with SGLTIs: STICH Protoc

Wallet Card - back

Diabetic ketoacidosis (DKA) is always preceded by ketosis. It is possible that in patients taking SGLT inhibitors, ketosis or DKA may present with nonspecific or vague symptoms, and normal blood glucose levels, rather than high blood glucose, which is traditionally associated with DKA. Symptoms may include abdominal pain, nausea, vomiting, fatigue, and/or dyspnea. When DKA is suspected, β-hydroxybutyrate measurements (preferred) or urine ketones should be performed.

To correct ketosis or acidosis, it is vital to ensure that rapid acting insulin is administered frequently regardless of blood sugar levels (even if blood sugar is not elevated). Glucose-containing foods or fluids should be given when this extra insulin is administered.

Patient name: _____

If any problems occur, please contact:

Emergency contact: _____ Phone: _____

Physician name: _____ Phone: _____

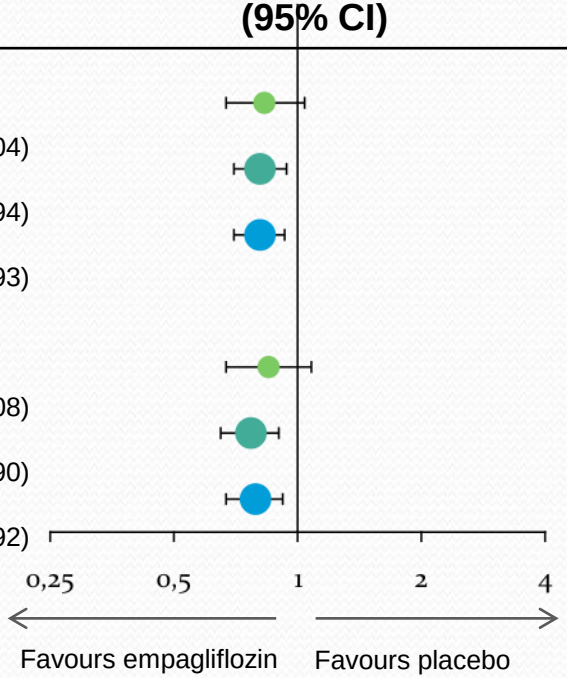
g B, et al. Diab Tech Ther 2018; epub.

Sammanfattning DKA

- Ökad risk för DKA
- DKA-risk korrelerar med samtidig annan sjukdom eller otillräcklig insulin-tillförsel (ex pump-problem); risk förefaller vara större hos kvinnor och vid behandling med insulinpump
- Risken för DKA med empagliflozin 2.5 mg var låg, i nivå med placebo

Patient-reporterad hypoglykemi

	Empagliflozin		Placebo		Event Rate Ratio (95% CI)	p-value
	N	Events, n	N	Events, n		
All patient-reported (symptomatic and asymptomatic) hypos with BG <54 mg/dl						
Empagliflozin 2.5 mg	241	2531	241	2976	0.83 (0.67, 1.04)	0.0978
Empagliflozin 10 mg	491	9133	484	11446	0.81 (0.70, 0.94)	0.0043
Empagliflozin 25 mg	489	9022	484	11446	0.81 (0.70, 0.93)	0.0035
Patient-reported symptomatic hypos with BG <54 mg/dl						
Empagliflozin 2.5 mg	241	1936	241	2236	0.85 (0.67, 1.08)	0.1876
Empagliflozin 10 mg	491	6281	484	8501	0.77 (0.65, 0.90)	0.0014
Empagliflozin 25 mg	489	6429	484	8501	0.79 (0.67, 0.92)	0.0035



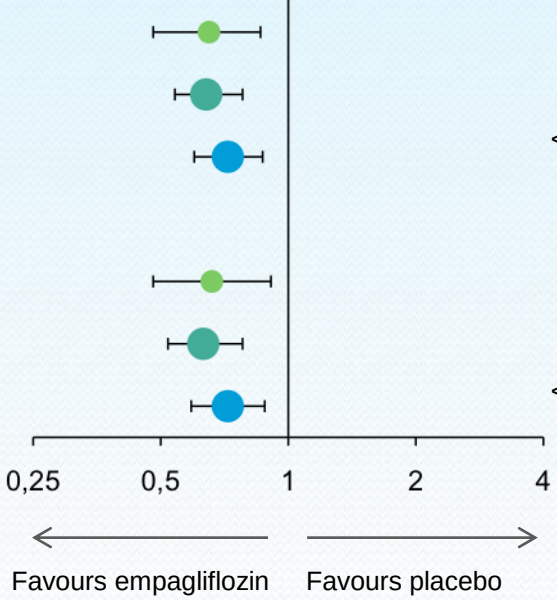
Blod-glukos <3 mmol/l

Patient-reporterad nattlig hypoglykemi

EASE-2

Blod-glukos <3 mmol/l

	Empagliflozin		Placebo		Event Rate Ratio (95% CI)	Event Rate Ratio (95% CI)	p-value
	N	Events, n	N	Events, n			
All nocturnal patient-reported (symptomatic and asymptomatic) hypos with BG <54 mg/dl							
Empagliflozin 2.5 mg	241	331	241	514	0.65 (0.48, 0.86)		0.0030
Empagliflozin 10 mg	491	1166	484	1844	0.65 (0.54, 0.78)		<0.0001
Empagliflozin 25 mg	489	1310	484	1844	0.72 (0.60, 0.87)		0.0005
Nocturnal patient-reported symptomatic hypos with BG <54 mg/dl							
Empagliflozin 2.5 mg	241	292	241	443	0.66 (0.48, 0.91)		0.0114
Empagliflozin 10 mg	491	973	484	1587	0.63 (0.52, 0.78)		<0.0001
Empagliflozin 25 mg	489	1114	484	1587	0.72 (0.59, 0.88)		0.0014



*

Patient 56 år

- **T1DM**. Debut vid 12 år, 44 år sedan. Pump med CGM
- **HbA1c**. 52 mmol/mol i genomsnitt, nu 5 år 63
- **Övrigt.** 3 BT-mediner, 130/80. Atorvastatin, LDL 2,4. Laserbeh 10 år sedan, visus 1.0. Sensorisk neuropati fötter senaste åren, gastropares, fungerar på kostråd. Njurar ua

Patient 56 år

- **ÅTGÄRD** Vill försöka med SGLT2-i, läst om detta på www. Får Jardiance 2,5 mg/d, ökar själv till 10 mg. Efter 6 mån HbA1c 49, mindre glukosvariabilitet, TIR 50-71%, under 4 mmol/l 11-5%. BMI 26-25. Insulin 30-26 E/d. Bättre livskvalitet VAS 6-9
- Gbgsvarvet ingen SGLTi.
- Nyligen influensa, utsättning SGLTi dag 1 och tills frisk.

Fråga 6

- SGLT2-hämmare vid T1DM – vad tycker du är viktigast?

Viktreduktion?

Förbättrat HbA1c?

Mindre insulinbehov?

Mindre glukosvariation

Mer Time In Range, TIR?

Mindre hypoglykemier nattetid

Fråga 7

- Hur ser du på DKA och SGLT2-hämmare utifrån speciellt utvalda patienter med tillgång till utökad utbildning och med blodketonmätning?

1. *Inget problem*
2. *Litet problem*
3. *Ett problem*
4. *Stort problem*
5. *Alltför stort problem*

Fråga 8

- Vilken patient är olämplig för SGLT2-hämmare med T1DM?

1. *BMI neråt 20-24*
2. *Litet insulinbehov under 10 E/dygn*
3. *LCHF kost*
4. *Alkoholproblem*
5. *Anorexi/bulimi problem*
6. *Graviditet*
7. *Extrem fysisk aktivitet dagligen*
8. *Vill ogärna ta blodketoner*
9. *Uteblir oftast från besök*
10. *Alla ovan*

In i kliniken

- SGLT2i erbjuder möjlighet att förbättra outcome, ger bättre HbA1c utan ökad risk för hypoglykemi och med samtidig viktreduktion
- *Plus* minska oro relaterad till hyperglykemi (högt HbA1c) såsom komplikationer - och rädsla för hypoglykemi framförallt nattetid
- *Plus* förstärka välmåendet för patienter med T1DM, familjemedlemmar, vårdpersonal, skattebetalare och reglerande myndigheter

Vad behövs vid implentering?

- Tillgodose utbildning kring fördelar och risker av SGLT2i, speciellt relaterat till atypisk DKA
- Utbilda patient, anhöriga, vårdpersonal
- Utbilda patienter i sick day management, hur förebygga DKA vid influensa etc
- Undvika SGLT2i till personer med eating disorder, lågkolhydrat-kost, anamnes på upprepad DKA, alkolholproblem

Vad behövs vid implementering? *forts*)

- Använda lägsta dos SGLT2i - balanserar effektivitet mot säkerhet. DKA risk minimering
- Erbjuder då möjlighet att förbättra HbA1c utan ökad risk för hypoglykemi, bättre TIR, underlättar viktnedgång och minskar oron vid T1DM egenvård

Fråga 9

- SGLT2-hämmare vid T1DM för de som har indikation

1. *Inget framsteg?*
2. *Mkt litet framsteg?*
3. *Framsteg?*
4. *Stort framsteg?*
5. *Mycket stort framsteg?*
6. *Paradigmskifte i T1DM behandlingen?*

ADA och EASD

- SGLT2i är effektivt och acceptabelt ur risk-benefit profil
- Risk för DKA kan hanteras med adekvat utbildning och program för att minska risken för DKA
- **Regulatoriska myndigheter bestämmer *när* introduktion**

SGLT
for
T1D

Vad behövs *innan* implementering?

- Godkännande av europeiska läkemedelsmyndigheten
- Läkemedelsverket
- TLV

TACK

www.dagensdiabetes.se