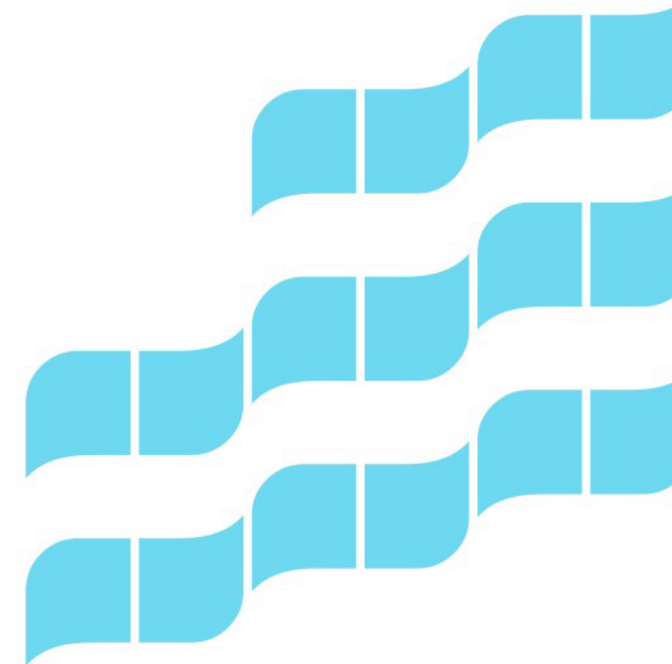


Diabeteslääkkeiden turvallisen käytön hoidon ohjaaminen

Elina Pimiä, Endokrinologi 15.4.2021



Sidonnaisuudet

- **Sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri**
- **Diabeteksen hoidon erityispätevyys**
- Osallistunut lääkeyritysten järjestämiin koulutuksiin: Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Orion Pharma, Pfizer, Sanofi
- Toiminut luennoitsijana lääkeyritysten järjestämissä koulutuksissa: Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Medtronic, Novartis, NovoNordisk, Orion pharma, Pfizer, Sanofi, Takeda, Verman.
- Advisory Board: Abbott ja Medtronic



Turvallinen lääkehoito

- Lääkehoidon vaikutukset ja seuranta
 - Vaikutuksen alku
 - Lääkehoidon tavoitteet
 - Sivuvaikutukset
 - Sivuvaikutuksiin vaikuttaminen
 - Laboratoriokoetarve lääkehoidon seurannassa
 - Lääkkeiden yhteisvaikutukset
-
- Mihin yhteys, jos ongelmia

Hyperglykemian lääkehoito Diabeteksessa¹⁻⁴

1

Insuliinin toiminta

- Pioglitatsoni
- Metformiini



Rasvakudos, lihakset ja maksa

2

Insuliinin vapautuminen

- Sulfonyyliureat
- GLP-1-agonistit*
- DPP-4-estäjät*
- Glinidit



Haima

3

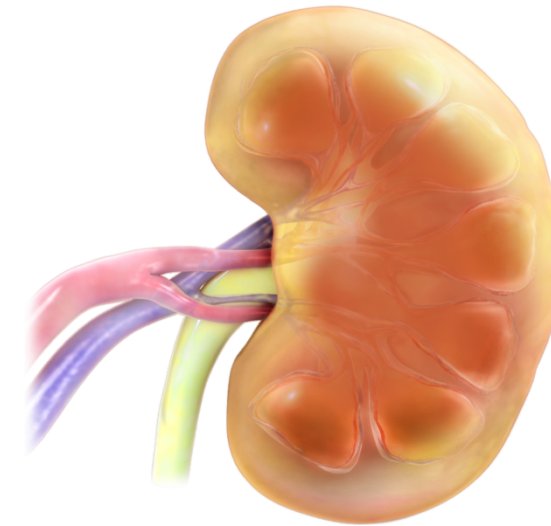
Insuliinin puutteen korvaus

- Insuliini



Glukoosin käyttö

Insuliinista riippumaton mekanismi SGLT2 -esto



Glukoosin erityys

*Lisääntyneen insuliininerityksen lisäksi GLP-1-agonistit ja DPP4:n estäjät vähentävät myös glukagonin eritystä. DPP-4=dipeptidyylipeptidaasi-4; GLP-1=glukagonin kaltainen peptidi-1.

Metformiini

- Metformiini vähentää maksan sokerintuotantoa.
- Metformiini hillitsee ruokahalua ja vaikuttaa suotuisasti veren rasva-arvoihin.
- Metformiini on hyvä ottaa aterian yhteydessä, koska tällöin mahdollisia vatsavaivoja tulee vähemmän.
- Lääkkeen käyttö kannattaa aloittaa vähitellen annosta nostaen.
- Metformiini ei sovi munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta kärsiville, runsaasti alkoholia käyttäville eikä henkilöille, joilla on vaikeita yleissairauksia.
- Metformiinivalmisteita on useita. Kauppanimiä ovat esimerkiksi Glucophage, Metforem, Oramet-Hexal ja Metformin (yrityksen nimi).

Insuliiniherkistäjä Pioglitatsoni

- Parantaa insuliinin toimintaa soluissa
- Lisää maksan, rasvakudoksen ja lihasten insuliiniherkkyyttä. Lisäksi se vähentää maksan rasvoittumista.
- Haittoja ovat painonnousu ja turvotukset sekä naisilla myös lisääntynyt luunmurtumariski.
- Rasvamaksa, insuliiniresistenssi ja metabolinen oireyhtymä kohteina.
- Eli sovi sydämen vajaatoiminnasta kärsiville eikä muutoin maksasairaille kuin rasvamaksaan.

Sulfonyyliurea

- Lisäävät insuliinin erittymistä ja vapautumista haimasta.
- Ne alentavat sekä aterian jälkeistä verensokeripitoisuutta että paastoverensokeria. Sulfonyyliureat saattavat laskea verensokerin liian alas esimerkiksi rasituksen yhteydessä tai ateriovälillä pitkittyessä.
- Tulee ottaa ruokailun yhteydessä.
- Haittana voi olla myös painonnousu.
- Glimepiridi

Gliptiinit

- Sitagliptiini, vildagliptiini, saksagliptiini ja linagliptiini
- Kiihottavat haiman insuliinineritystä ja jarruttavat maksan sokerintuotantoa vaikuttamalla maha-suolikanavan hormoneihin, inkretiineihin.
- Alentavat veren sokeripitoisuutta vain silloin, kun se on koholla eivätkä siten lisää matalan verensokerin vaaraa. Ne eivät nosta painoa.
- Sitagliptiinia myydään kauppanimellä Januvia ja Xelevia, vildagliptiiniä nimellä Galvus, saksagliptiiniä nimellä Onglyza ja linagliptiiniä nimellä Trajenta.
- Saatavana on myös sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmä (Janumet, Velmetia) ja vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmä (Eucreas) sekä linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmä (Jentadueto).

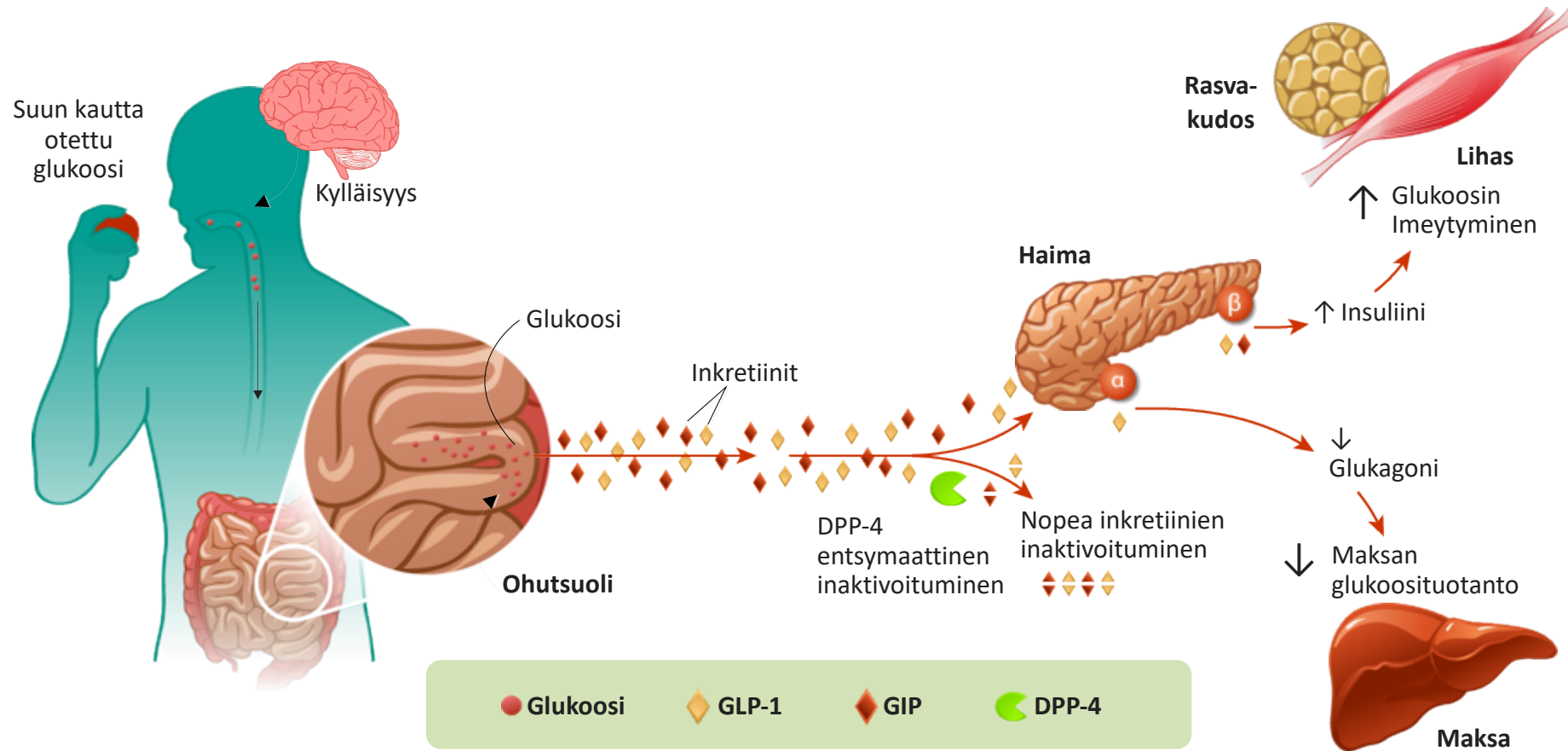
GLP1-analogit

- Suolistohormonijohdokset eksenatidi, liksisenatidi, dulaglutidi, liraglutidi ja semaglutidi

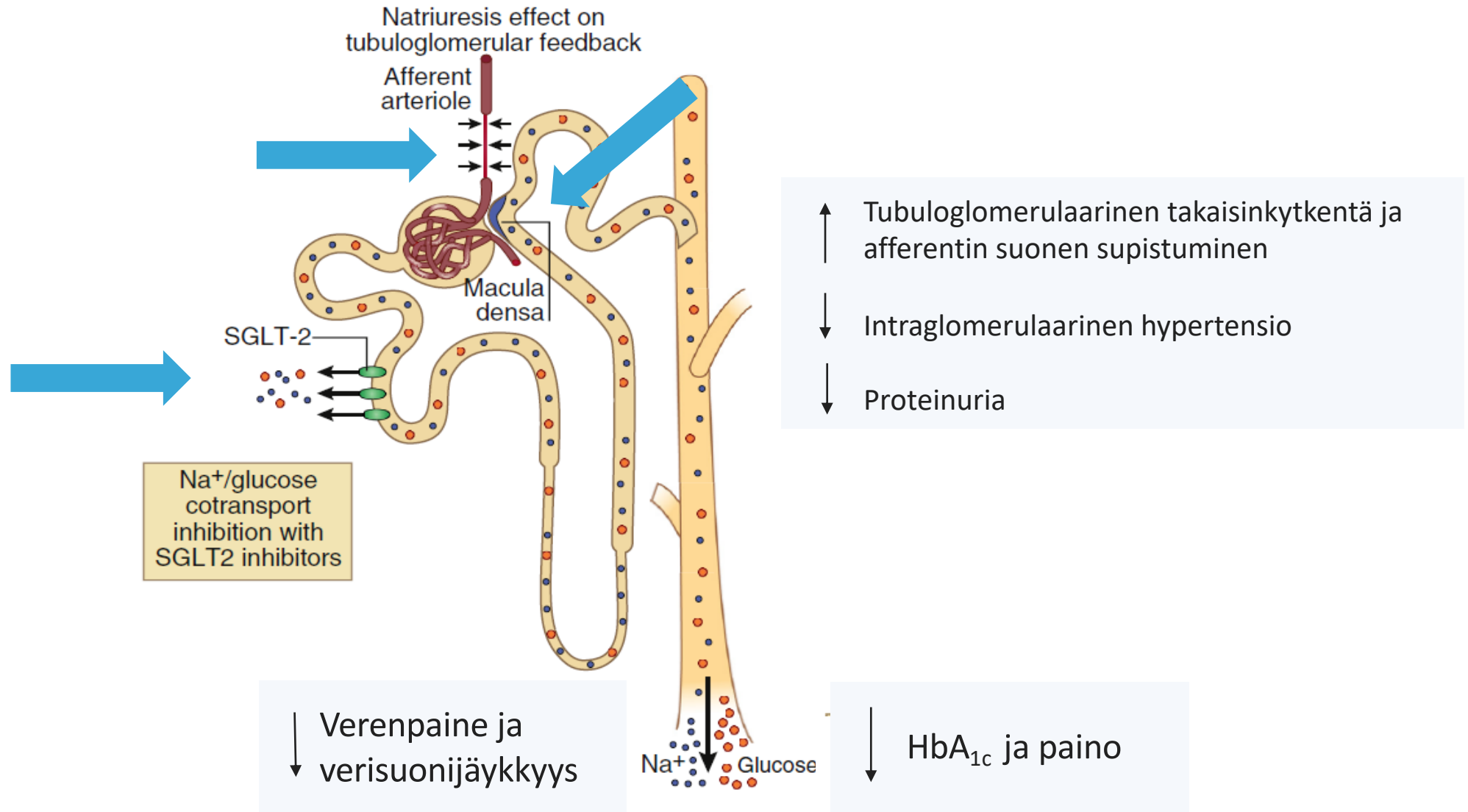
Vaikuttavat inkretiinitehosteena kuten sitagliptiini ja vildagliptiini.

- Pistovälit: kahdesti vuorokaudessa- kerran vuorokaudessa, 1 tbl muotokin jo
- Haittoja ovat vatsavaivat.
- Insuliiniannoksen säätö
- Lääkkeen oikea otto, elintapamuutokset

Inkretiinihormonien rooli glukoosin säätelyssä

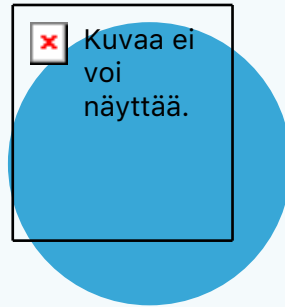


SGLT2-estäjän vaikutusmekanismi



Dapagliflotsiini käyttöaihe: tyypin 1 diabetes

Forxiga 5 mg on tarkoitettu aikuisille, tyypin 1 diabetesta sairastaville...



Insuliinin rinnalla



**Potilaille, joiden
BMI ≥ 27 kg/m²**

**...joiden sairaus ei ole riittävässä hoitotasapainossa,
ja kun pelkällä insuliinilla ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa
optimaalisesta insuliinihoidosta huolimatta**

Dapagliflotsiinin käyttö verensokeria alentavana lääkkeenä edellyttää toimivan munuaisen

- Käyttö DM-indikaatiolla on lopetettava, jos GFR on jatkuvasti alle 45 ml/min
- Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan
- Dapagliflotsiini ei tutkimusten mukaan heikennä munuaisten toimintaa
- Dapagliflotsiinin annoksen sovittaminen ei ole tarpeen munuaisten toiminnan perusteella



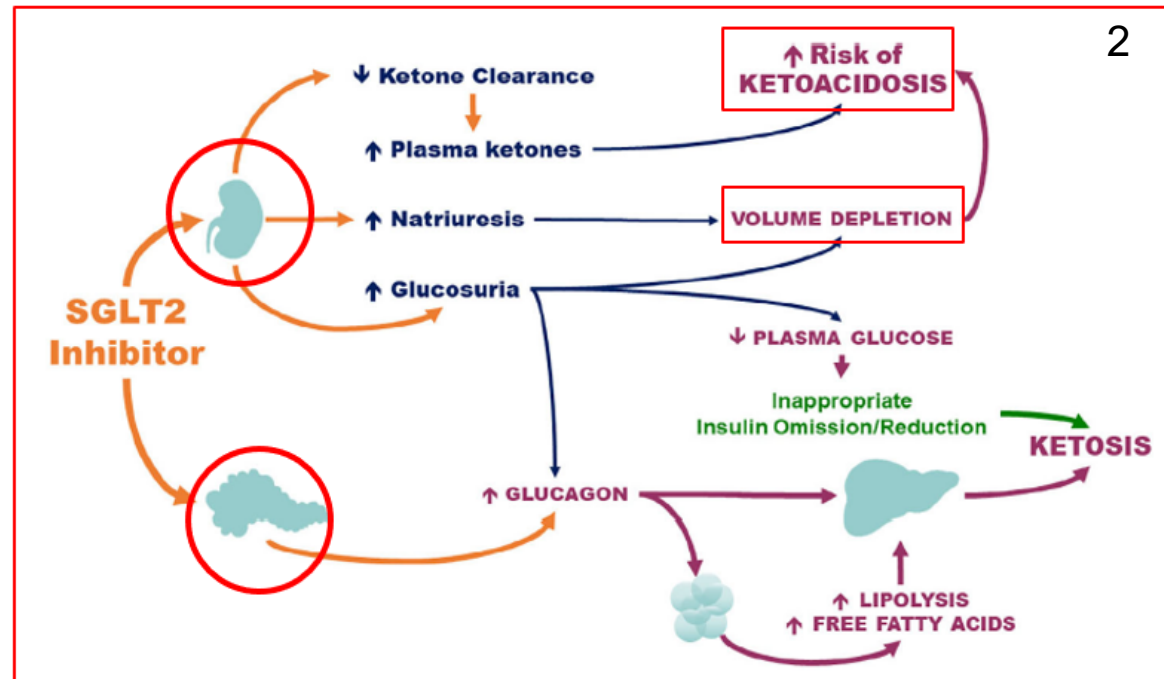
GFR=glomerulusten suodatusnopeus.

Dapagliflotsiini 5 mg haittavaikutukset

Elinjärjestelmä-luokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot		Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot, VTI:t	Sieni-infektio		Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournierin gangreeni)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia (SU/insuliinin kanssa käytettynä)	Diabeettinen ketoasidoosi, DKA (T1D sairastavat)	Nestehukka Jano	DKA (T2D potilailla)	
Hermosto		Huimaus			
Ruoansulatus-elimistö			Ummetus Suun kuivuus		
Iho, ihonalainen kudος		Ihottuma			Angio-edeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu			
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria Polyuria	Nokturia		
Sukupuolielimet ja rinnat			Vulvovaginaalinen kutina, sukupuolielinten kutina		
Tutkimukset		Hematokriitin kohoaminen, pienentynyt munuaisten kreatinii-nipuhdistuma hoidon alussa, dyslipidemia	Veren kreatiniini-pitoisuuden kohoaminen hoidon alussa, veren ureapitoisuuden kohoaminen, painon lasku		

Ketoasidoosin kehittymistä mahdollisesti edistäviä mekanismeja

- Vähentynyt insuliinimäärä, jolloin lipolyysi ja ketogeneesi saattavat lisääntyä
- SGLT2:n estohoitoon liitetty glukagonipitoisuuden suureneminen
- Ketoaineiden poistumisen vähentyminen munuaisten kautta
- Lisätekijänä esimerkiksi pitkittynyt paasto, pitkäkestoinen urheilu, ketogeeninen dieetti, infektio, alkoholin käyttö tai dehydraatio
- Ketoosin ja ketoasidoosin raja on liukuva



TAULUKKO 2. Ketoasidoosiriski.

Suuri tai kohtalainen riski	Pieni tai kohtalainen riski	Hyvin pieni riski
Perusinsuliinin määrä vähentynyt yli 10–20 % Insuliinipumppu- tai katetrihäiriö Vähentynyt hiilihydraattien saanti Runsas alkoholinkäyttö Huumeiden käyttö Kuivuminen Äkillinen infektiosairaus Oksentelu	Hyvin voimakas ja pitkäkestoinen urheilu Ateriainsuliinin määrä vähentynyt yli 10–20 % Matkustus, mikäli insuliinipistoksiin tulee viiveitä Insuliinipumppuhoito	Normaali painoindeksi ($< 25 \text{ kg/m}^2$) Monipuolinen, vaihteleva ruokavalio ja säännöllinen ruokailurytmi Alkoholinkäyttö kohtuullista Naissukupuoli

Diabeettisen ketoasidoosin oireet

- **Suu ja vatsa:**
- Huonovointisuus tai yleinen sairauden tunne, mahakipu, voimakas jano/ suun kuivuus (elimistön kuivumisen oireita), makea tai metallinen maku suussa
- **Hengitys, hengittäminen ja haju:**
- Nopea ja syvä hengittäminen, makealta tuoksuva hengitys, muutos virtsan tai hien hajussa
- **Muita oireita:**
- Veren tai virtsan kohonnut ketoainepitoisuus, nopea painonlasku, sekavuus, epätavallinen uneliaisuus tai väsymys

Ketoaineiden seuraaminen

Veren ketonipitoisuus	Ketonipitoisuus virtsassa ^a	
Yli 3.0 mmol/l	Suuri tai hyvin suuri +++ / ++++	Ketoainepitoisuus on kohonnut - Sinulla on todennäköisesti diabeettinen ketoasidoosi – mene heti ensiapuun Lopeta välittömästi Forxigan käyttö - Seuraa taulukon alle listattuja suosituksia*
>1.5 to 3.0 mmol/l	Kohtalainen ++	Ketoainepitoisuus on kohonnut - Sinulla on korkea diabeettisen ketoasidoosin riski - hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon Lopeta Forxigan käyttö heti - Seuraa taulukon alle listattuja suosituksia* - Mittaa ketoainepitoisuus uudelleen 2 tunnin kuluttua
0.6 - 1.5 mmol/l	Vähäinen tai pieni +	Ketoainepitoisuus on kohonnut - Seuraa taulukon alle listattuja suosituksia* - Mittaa ketoainepitoisuus uudelleen 2 tunnin kuluttua - Hakeudu välittömästi lääkäriin ja lopeta Forxigan käyttö, jos ketoainepitoisuus ja oireet pysyvät ennallaan
Alle 0,6 mmol/l	Negatiivinen	Ketoainepitoisuus on normaali , ei toimenpiteitä



Korkeat ketoaineet



Matalat ketoaineet

^aVirtsan ketonipitoisuuteen vaikuttaa nesteytys ja muut tekijät, arvot eivät täysin korreloi veren β-hydroksibyturaattitasoon, ketonipitoisuus kannattaa mitata verestä

*Hoitosuosituksat koskien kohonneita ketoaineita (tai lääkärin ohjeistus)

- Saatat joutua ottamaan lisäinsuliinia ja juomaan vettä
- Tarkista verensokerisi – sinun pitää ehkä ottaa lisähiilihydraattia, jos verensokerisi on normaali tai matala

SGLT2-estäjä ja DKA - mitä tulee huomioida?

- SGLT2 -estäjiä T2D hoitoon saaneilla potilailla on raportoitu haittavaikutuksena vakavaa ketoasidoosia
 - Kyse on harvinaisesta haitasta, esiintyvyys <0,1% DMII potilailla
 - DKA voi olla epätyypillistä siten, että verensokeripitoisuus on vain kohtalaisesti suurentunut, mikä voi viivästyttää diagnoosia ja hoitoa
- Potilaan tulisi olla tietoinen mahdollisista oireista ja hakeutua hoitoon, mikäli niitä ilmenee:
 - pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, vatsakipu, voimakas jano, hengitysvaikeus, sekavuus, epätavallinen uupumus tai uneliaisuus
- Potilaan on hyvä olla tietoinen myös mahdollisista DKA:lle altistavista tekijöistä kuten:
 - alkoholin väärinkäyttö, suuri kirurginen toimenpide, insuliinitarpeen lisääntyminen edellä mainittujen takia tai muusta syystä, ruoan tai nesteen saantia rajoittava sairaus tai aiempi haimatulehdus
- Jos potilaalla epäillään tai todetaan DKA, hoito SGLT2:n estäjällä pitää heti lopettaa
- Hoito on keskeytettävä potilailta, jotka ovat sairaalahoidossa suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Näillä potilailla suositellaan ketonien seurantaa.
 - Lääkityksen voi kummassakin tapauksessa aloittaa uudelleen, kun potilaan tila on saatu vakaaksi

Munuaisten vajaatoiminta ja diabeteslääkkeet

Taulukko 1. Diabeteslääkkeet munuaisten vajaatoiminnassa.

● Ei annosmuutosta ● Annoksen vähentäminen ● Käyttöä ei suositella ● Vasta-aiheinen

Arvioitu GFR	eGFR 60–89	eGFR 45–59	eGFR 30–44	eGFR 15–29	eGFR < 15
Metformiini	●	● Ei yli 2 gr annosta	● Puolita annos	●	●
Repaglinidi	●	●	●	●	●
Alogliptiini	●	●	●	●	●
Linagliptiini	●	●	●	●	●
Saksagliptiini	●	●	●	●	●
Sitagliptiini	●	●	●	●	●
Vildagliptiini*	●	●	●	●	●
Dulaglutidi	●	●	●	●	●
Eksenatidi	●	●	●	●	●
Liksisenatidi	●	●	●	●	●
Liraglutidi	●	●	●	●	●
Dapagliflotsiini	●	●	●	●	●
Empagliflotsiini	●	●	●	●	●
Insuliini**	●	●	● hypoglykemiariski	● hypoglykemiariski	● hypoglykemiariski

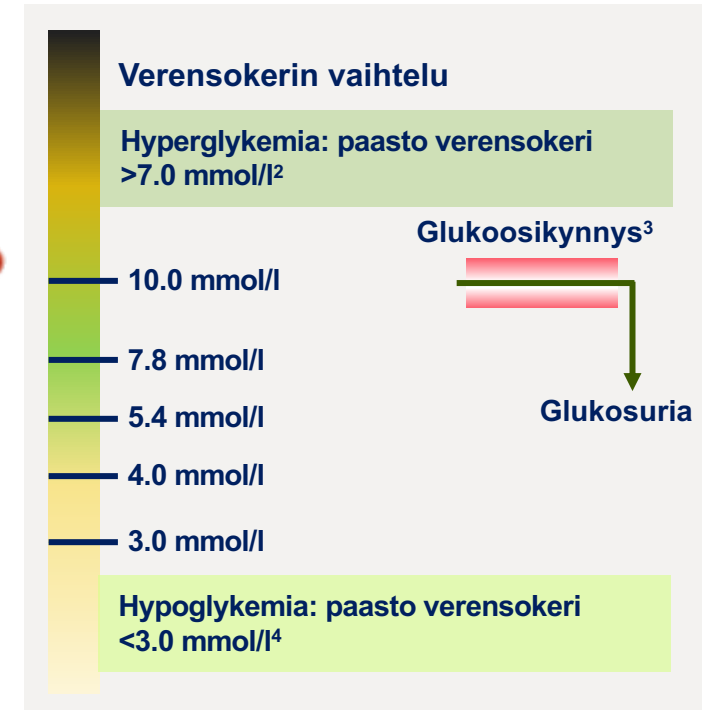
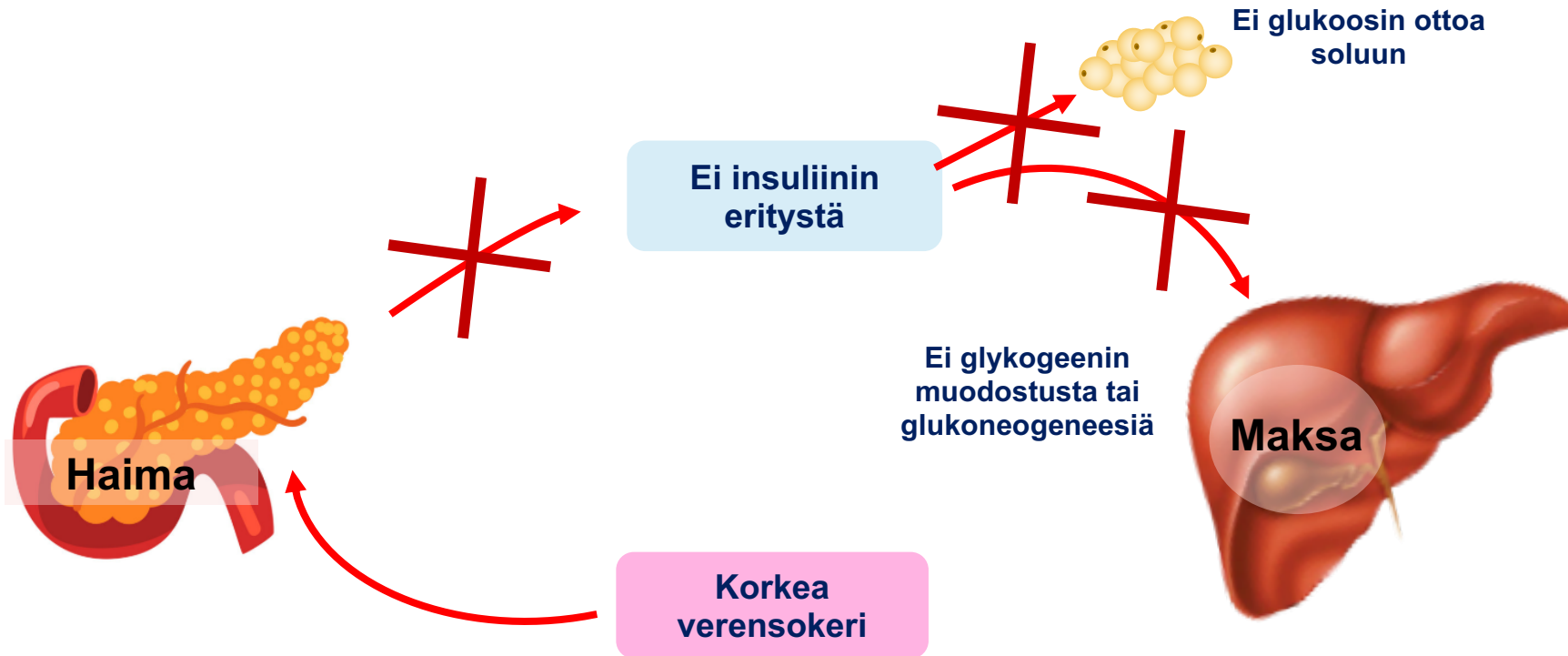
* Annosmuutos, jos eGFR < 50 ml/min/1,73 m²

** Annos yksilöllinen. Huomioi eGFR ja hypoglykemiariski.

SADMAN – kuume ja kuivuma - tauotussääntö

S	Sulfonyyliurea ja SGLT2-estäjät
A	ACE:n estäjä
D	Diureetti
M	Metformiini
A	Angiotensiinireseptorin salpaaja
N	NSAID

Insuliinin erityksen ja verensokerin säätely T1D:ssä¹



Glukosuria seuraa, kun verensokeri nousee ja munuaisten kyky reabsorboida glukoosia ylittyy³

1. Muokattu lähteestä Röder PV, et al. *Exp Mol Med* 2016;48:e129; 2. Insuliinipuutosdiabetes Käypä hoito -suositus, 2018 (viitattu 3/2020), www.käypähoito.fi; 3. Nair S, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):34–42; 4. International Hypoglycaemia Study Group. *Diabetes Care* 2017;40:155–157

Insuliinihoidon ohjaus

- Pistostekniikka
- Lääkkeen säilytys
- Vs-mittaamisen ohjaus
- Paastotavoite, aterianousu?
- Yöllinen vs käyttäytyminen
- Sairaspäivät
- Paasto vaikkapa tutkimukseen?
- Muiden lääkkeiden käyttö samanaikaisesti
- Pistospelko?
- Hypopelko?



Perusinsuliiniannos liian suuri?

- Verensokerin huomattava lasku yön aikana
- ”iltatankkaus” (potilas ei uskalla mennä nukkumaan, jos P-Gluk on alle 6 mmol/l)
- yölliset hypoglykemiat
- aterioita edeltävä hypoglykemia-alttius
- aterioden pakkotahtisuus, välipalojen tarve ja painon nousu
- liikunnan aikainen hypoglykemiataipumus, joka voi johtaa liikunnan välttämiseen



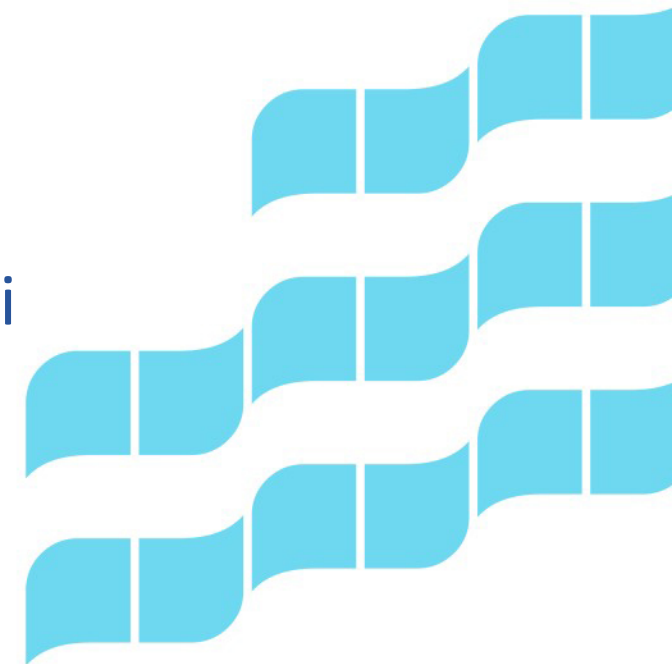
Yön verensokeritaso

- Iltapalan vaikutuksen ohimenon jälkeinen taitepiste - sokeritaso siitä heräämiseen.
- Levemir, Lantus, Abasaglar on ok, jos verensokeritaso laskee noin 2 yksiköllä, kunhan aamun paasto ei ole alle tavoitteen.
- Ylipitkävaikutteisilla insuliineilla yöllä tasainen taso, kuin ”pöytä jossa pysyy mehulasi pystyssä”



Turvallinen perusinsuliinihoito

- Turvallinen perusinsuliinitaso ei johda hypoglykemiaan potilaan ollessa ravinnotta päivällä tai yöllä
- Insuliininpuutosdiabeteksessa tarvitaan aina myös ateriainsuliinia
- Aterianousuihin DM2-potilailla: SGLT2 tai GLP1, tai ateria-insuliini



Tyypin 1 diabetespotilaan hoidon haasteita

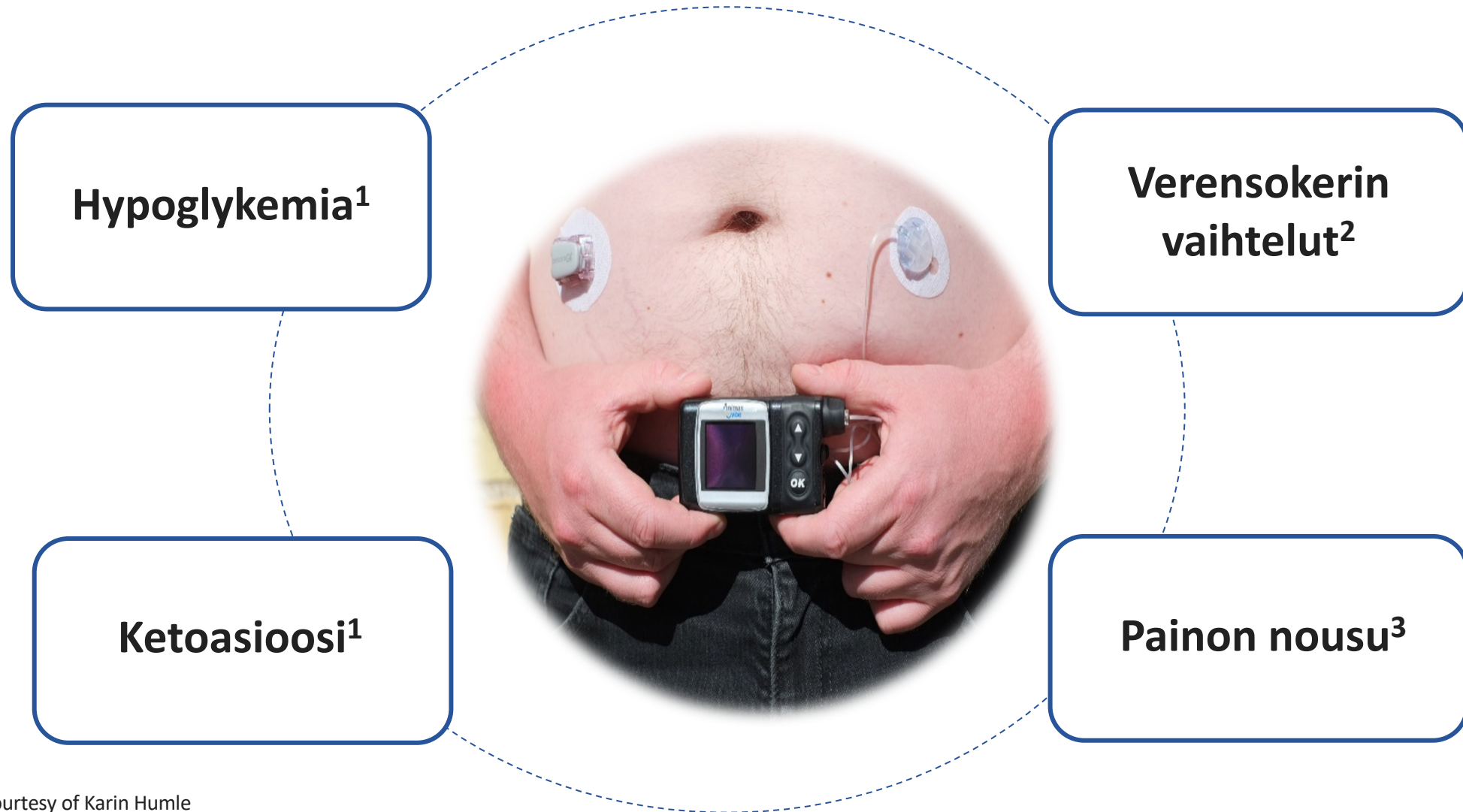


Image courtesy of Karin Humle
DKA, diabeettinen ketoasidoosi

1. Weinstock RS, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3411–3419; 2. Rayman G. *Br J Diabetes* 2016;16(Suppl1):S3-S6; 3. Jacob AN, et al. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:404–411

Mittaaminen - perusinsuliinihoito, T2DM

- silloin tällöin (esim. 1-2 pvnä/vk) myös ateriaparimittaus

	Aamu	2h	Lounas	2h	Päivälli nen	2h	Iltapala	Ennen yötä
MA	X							X
TI	X							X
KE	X							X
TO	X							X
PE	X							X
LA	X		X	X				X
EU	X		X	X				X

Missä mättää? Mitä pitäisi muuttaa?

	Aamu	2h	Lounas	2h	Päivälli nen	2h	Iltapala	Ennen yötä
MA	5,3				10,2			14,1
TI	7,8		10,1					8
KE	3,1							13
TO	7,4							12
PE	6,1							8,5
LA	3,2							
TAMPERE								

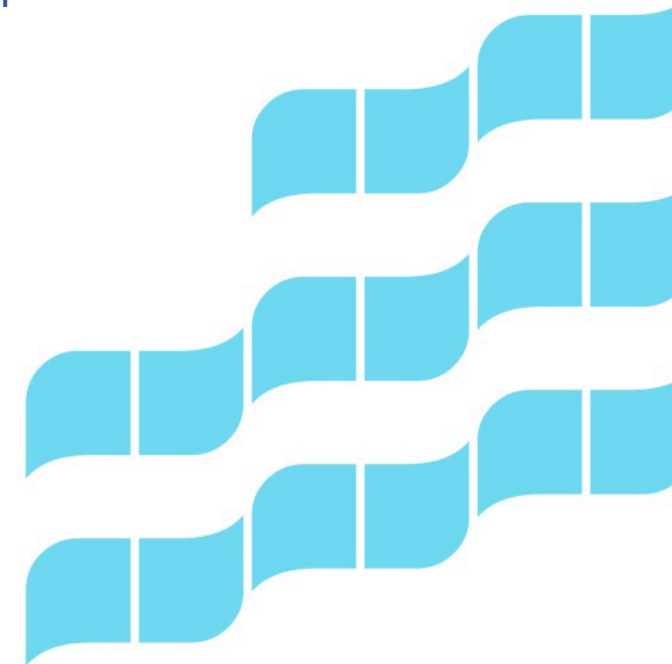


	Aamu	2h	Lounas	2h	Päivälli nen	2h	Iltapala	Ennen yötä
MA	5,3				10,2			14,1
TI	7,8		10,1					8
KE	3,1							13
TO	7,4							12
PE	6,1							8,5
LA	3,2							



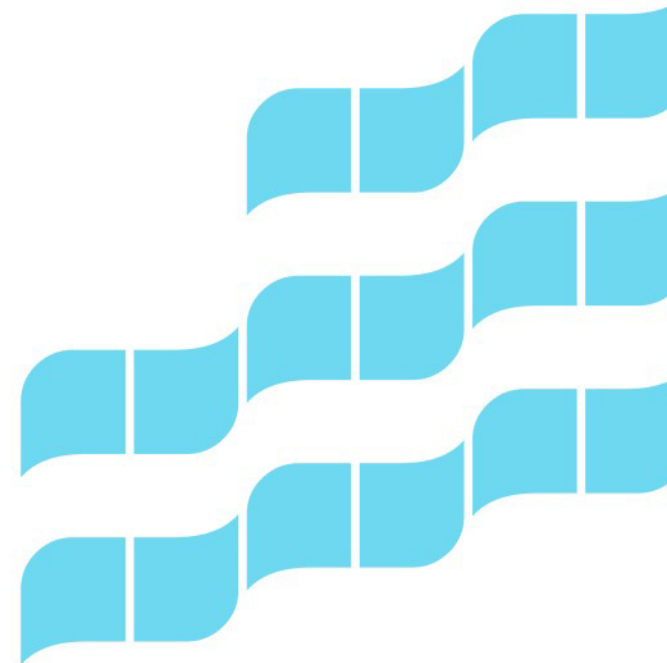
Ikäihmisen diabetes

- Jopa joka viidennellä >65-vuotiaalla on diabetes
 - Insuliiniherkkyys vähenee (lihasmassa)
 - Insuliinieritys vähenee (beetasolumassa)
- Munuaisten toiminta heikkenee -lääkkeiden akkumulaatoriski kasvaa
 - Autonomisen hermoston toiminta heikkenee ja vastavaikuttajahormonivaste hypoglykemialle heikkenee
 - Kyky aistia hypoglykemia heikkenee
 - Vakavien hypoglykemioiden riski kasvaa
- Hypoglykemat usein pitkittyneitä ja aivojen kyky kestää hypoglykemiaa vähenee



Diabetes ja ikä – höllätä vai ei

- Terveellä 75-vuotiaalla eliniänodote yli 15 vuotta
- Kun hoidetaan kohtalaisen tervettä yli 75-vuotiasta, jolla on todettu yksi elinajan odotteeseen vaikuttava sairaus, voidaan noudattaa samoja tavoitteita kuin nuoremmillakin, ellei hoito aiheuta komplikaatioita.
- Lääkeaineinteraktio
- HbA1c-pitoisuustavoite 58-69mmol/l (7,5-8,5%) jos hypoja



Lääkehoidon onnistumisen tarkistuslista LOTTA

1. Lista kaikista lääkkeistä
2. Hoitaako useampi lääkäri
3. Säännöllinen seuranta
kontrollit, kotimittaukset

Lääkehoidon onnistumisen tarkistuslista LOTTA - FIMEA

1. Lista kaikista lääkkeistä
2. Hoitaako useampi lääkäri
3. Säännöllinen seuranta
4. Toistuvat oireet
 - Väsymys tai uneliaisuus päivällä
 - Huimaus
 - Kaatuilu
 - Virtsaamisoireet
 - Pahoinvointi
 - Ummetus, ripuli, muu vatsaoire
 - Muistihäiriö
 - Sekavuus
 - Mustelmat, nenäverenvuoto
 - Suun kuivuus

Lääkehoidon onnistumisen tarkistuslista LOTTA - FIMEA

1. Lista kaikista lääkkeistä
2. Hoitaako useampi lääkäri
3. Säännöllinen seuranta
4. Toistuvat oireet
5. Tietääkö kauanko lääkitys jatkuu
6. Lääkkeen otto

Tietää mihin vaivaan ottaa

Annosteluohjeen ymmärtäminen

Lääkkeenottoaika

Päivärytmi

Annostelutekniikka

Nieleminen

Lääkehoidon onnistumisen tarkistuslista LOTTA - FIMEA

1. Lista kaikista lääkkeistä
2. Hoitaako useampi lääkäri
3. Säännöllinen seuranta
4. Toistuvat oireet
5. Tietääkö kauanko lääkitys jatkuu
6. Lääkkeen otto
7. Lääkärin määräämä lääke ei tunnu sopivalta
8. Rahatilanne lääkkeiden ostoon

[Lääkehoidon onnistumisen tarkistuslista – LOTTA](#)
[\(fimea.fi\)](#)

Verensokeritasoa laskeva lääkitys iäkkäillä

- Sulfonyyliureoihin, repaglinidiin ja insuliiniin liittyvä hypoglykemiariski on merkittävä.
- Metformiinin maksimiannos on 2gr, huomioi gfr-taso (cave Pharmaca vrt Käypä hoito)
- Gliptiinit turvallisia
- SGLT2-estäjät turvallisia, vasta-aiheet / sivuvaikutukset
- Pioglitatsoni: sydämen vajaatoiminta, osteoporoosi
- Insuliinihoidon suunnittelussa huomioitava kognitio

Insuliinihoito ikääntyneillä

- Hypoglykemiariski on mahdollisimman pieni
- Hyperglykemia ei kuitenkaan aiheuta oireita.
- Yleisesti ottaen HbA_{1c}:n tavoitetason yläraja on 70 mmol/mol (8,5 %)
- Harkittava siirtymistä ylipitkävaikutteiseen insuliiniin, jolla on tasainen vaikutusprofiili.
- Uutta sensortechniikkaa voitaneen lähitulevaisuudessa käyttää hyväksi myös insuliinihoitoisten vanhusten glukoosiseurannassa, jolloin esimerkiksi hypoglykemia voisi itsenäisesti laukaista hälytyksen turvapuhelinkeskukseen

