

Paradigmskifte i behandlingen av fetma och typ 2-diabetes

UTTALADE EFFEKTER PÅ KROPPSVIKT OCH GLUKOSKONTROLL

När jag började läsa medicin 1990 var avsnittet om farmakologisk behandling vid typ 2-diabetes tämligen kortfattat. I princip kunde man välja mellan insulin, metformin och sulfonylureider.

Sedan dess har det skett enorma förändringar där framför allt utvecklingen av natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2)-hämmare och inkretinbaserade glukagonlik peptid-1 (GLP-1)-receptoragonister inneburit stora förändringar i behandlingsalgoritmerna. De kardio- och renoprotektiva effekterna av dessa läkemedel har lett till att både internationella och nationella riktlinjer ändrats radikalt [1].

När det gäller farmakologisk behandling av fetma var situationen 1990 än mer hopplös. När orlistat lanserades i slutet av 90-talet fanns det en hel del förhoppningar, men resultaten i klinisk praxis var en stor besvikelse. Därefter har ett antal läkemedel lanserats för behandling av fetma som senare dragits in på grund av allvarliga biverkningar (till exempel rimonabant och sibutramin).

Andra generationens inkretinläkemedel

Då behandling av fetma och typ 2-diabetes ofta går hand i hand har vi väntat på en ny generation läkemedel som kan leda till en kliniskt signifikant viktne­dgång förenat med en tydlig sänkning av HbA_{1c} (och förbättring av andra riskmarkörer), samtidigt som en eventuell insulindos kan reduceras eller till och med seponeras. Andra



Mikael Rydén, professor, överläkare, institutionen för medicin, Karolinska institutet; Karolinska universitetssjukhuset Huddinge
● mikael.ryden@ki.se

generationens GLP-1-receptoragonister (liraglutid, semaglutid och dulaglutid) kan förvisso uppnå flera av dessa effekter där man kan se upp till 5-10 procents viktne­dgång beroende på läkemedel, dos och indikation (typ 2-diabetes eller fetma) [2, 3]. Dessa tre inkretinläkemedel har dessutom i stora utfallsstudier visat sig ha positiva effekter på

kardiovaskulära komplikationer [4].

Emellertid ser vi med alla dessa preparat en stor variabilitet i effekten, där vissa individer förefaller resistenta mot de positiva effekterna på vikt- och glukoskontroll. Dessutom har dagens behandlingsriktlinjer ett starkt fokus på att patienter med nydiagnostiserad typ 2-diabetes ska behandlas intensivt. Här finns även nya rön som talar för att patienter med fetma och typ 2-diabetes med relativt kort duration, oavsett metod, behöver förlora omkring 15 procent av kroppsvikten för att ge en diabetesremission [5].

Det är således uppenbart att det vi behöver i klinisk praxis är läkemedel som kan uppnå viktne­dgång hos de flesta patienter som med råge överstiger 10 procent.

Flera i den tredje generationen på väg

Därför är det av stort intresse för alla kollegor som behandlar personer med fetma och/eller typ 2-diabetes att det nu kommer ett flertal läkemedel i den tredje generationen av GLP-1-receptoragonister.

Först ut är tirzepatid, som är godkänt av både FDA och EMA, men lanseringen i Europa dröjer ännu ett tag. Tirzepatid skiljer sig från övriga GLP-1-receptoragonister genom sin peptidstruktur, eftersom den utgår från GIP (gastric inhibitory peptide; gastriskt hämmande hormon) i stället för GLP-1. Molekylen är sedan modifierad avseende flera specifika aminosyror, vilket gör att den binder till både GLP-1-receptorn och GIP-receptorn och därför kan betecknas som en »dubbel inkretinreceptoragonist«. I det kliniska utvecklingsprogrammet har tirzepatid prövats vid både typ 2-diabetes (Surpass) [6] och fetma (Surmount) [7]. Effekterna är klart starkare än tidigare generationers läkemedel: vid typ

2-diabetes kan man i genomsnitt förvänta sig ca 13 procents viktne­dgång och en sänkning av HbA_{1c} på runt 27 mmol/mol [6]. Vid fetma är effekterna på vikten än mer uttalade och når i genomsnitt ca 20 procents viktne­dgång med de högre doserna [7]. Även med tirzepatid ses en viss interindividuell variation i effekten, men hos patienter med fetma uppnådde 97 procent en kliniskt signifikant viktne­dgång (det vill säga >5 procent). Biverkningarna är desamma som vid övrig GLP-1-receptoragonistterapi, det vill säga huvudsakligen gastrointestinala, och framför allt under den första upptitreringsfasen. Dessa förefaller acceptabla, eftersom andelen forskningspersoner som slutade med preparatet under fas 3-programmet inte skiljde sig från placeboarmen.

Sammantaget har dessa resultat inneburit att tirzepatid redan tagits upp i de senaste typ 2-diabetesbehandlingsrikt-

»... så bör det klargöras att de obligatoriska kardiovaskulära säkerhetsstudierna ännu är pågående ...«

linjerna från ADA/EASD [1]. Jag vill understryka att tirzepatid bara är det första i en rad läkemedel som utvecklas hos olika företag där den gemensamma verkningsmekanismen är aktivering av flera receptorer. I preliminära data förefaller effekten även hos dessa läkemedel kunna bli jämförbar med den man ser hos tirzepatid. Detta innebär att vi inom några år kan ha tillgång till en klass av läkemedel vars effekter på kroppsvikten och glukoskontrollen börjar närma sig de man ser vid bariatrisk kirurgi.

Även om tredje generationens inkretinrapier verkar ha mycket hoppgivande effekter så bör det klargöras att de obliga-

HUVUDBUDSKAP

- Utvecklingen av läkemedel mot typ 2-diabetes och fetma är snabb.
- Tredje generationens inkretinrapier har uttalade effekter på kroppsvikt och glukoskontroll.
- Effekterna närmar sig dem man ser vid viktreducerande kirurgi.
- Resultat från kardiovaskulära säkerhetsstudier kommer dock först om några år.



Foto: Wojciech Kozietczyk/Mosphotos

Inom några år kan vi ha tillgång till en klass av läkemedel vars effekter på kroppsvikt och glukoskontroll börjar närma sig dem man ser vid bariatrisk kirurgi, skriver Mikael Rydén.

toriska kardiovaskulära säkerhetsstudierna ännu är pågående och kommer att publiceras först om några år. Det är av stor vikt att dessa data är presenterade innan eventuella terapirekommendationer förändras, eftersom det inte går att extrapolera kardiovaskulära effekter utifrån förändringar i vikt och HbA_{1c}. Vid behandling av patienter med typ 2-diabetes och etablerad eller hög risk för kardiovaskulär sjukdom kvarstår därför liraglutid/sema-

glutid/dulaglutid och SGLT2-hämmare som förstahandsval.

En annan oklarhet är vad dessa preparat kommer att kosta. Då indikationen rimligtvis är bred (både fetma och typ 2-diabetes är folksjukdomar med hög prevalens), så kan ett högt pris innebära en stor samhällskostnad, och det är inte osannolikt att indikationen fetma kommer att hamna utanför läkemedelsförmånen (såsom för liraglutid och semaglutid). Dessutom har företaget flaggat för att efterfrågan i de stater som för närvarande säljer tirzepatid (USA och Förenade arabemiraten) är så stor att det kan komma att bli svårt att tillgodose distribution till alla marknader.

Oavsett hur det blir med detta, så kommer vi snart att ha möjligheten att behandla patienter som lever med fetma och/eller typ 2-diabetes med läkemedel som ger effekter långt utöver vad vi kunde förvänta oss för bara något decennium sedan. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:
Mikael Rydén har erhållit föreläsningssarvoden från Novo Nordisk, Astra Zeneca och Sanofi samt erhållit ersättning för deltagande i medicinska rådgivningsgrupper för Atrogi, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novo

Nordisk och Sigrid Therapeutics. Han har under åren 2018–2022 varit vetenskaplig sekreterare för European Association for the Study of Diabetes.

Citera som: Läkartidningen. 2023;120:22140

REFERENSER

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-66.
2. Patel D. Glycaemic and non-glycaemic efficacy of once-weekly GLP-1 receptor agonists in people with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(Suppl 1):28-42.
3. Vosoughi K, Atieh J, Khanna L, et al. Association of glucagon-like peptide 1 analogs and agonists administered for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;42:101213.
4. Honigberg MC, Chang LS, McGuire DK, et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a review. *JAMA Cardiol*, 2020;5(10):1182-90.
5. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet*. 2022;399(10322):394-405.
6. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-15.
7. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-16.