

Nya läkemedel mot typ 2-diabetes otillräckligt dokumenterade över tid

Bo Ahrén har förordat behandling med exenatid och sitagliptin vid typ 2-diabetes. Erfarenheterna av de nya medlen är dock mycket begränsad i klinisk praxis, varför stor restriktivitet bör tillämpas tills vidare.

Läkartidningen 49–50/2007 presenteras en okritisk medicinsk kommentar om två »genombrott« i behandling av typ 2-diabetes [1]. Vi håller med om att det är intressant med nya mekanismer som bas för farmakologisk behandling vid typ 2-diabetes. Dessa läkemedel är dock ofullständigt undersökta både gällande effekt och långtidssäkerhet vid behandling av en kronisk och progressiv folksjukdom.

Ingen betvivlar nyttan av god metabol kontroll vid diabetes mellitus typ 2, framför allt avseende mikrovaskulära komplikationer. Data finns också som talar för att god metabol kontroll har betydelse för att minska risken för makrovaskulära komplikationer.

Med de risker som identifierats vid behandling med glitazoner i färskt minne kan



EVA ANDERSÉN KARLSSON

docent, överläkare, verksamhetsområde Internmedicin, Södersjukhuset AB, Stockholm

eva.andersen-karlsson@sodersjukhuset.se



MATS PALMÉR

docent, överläkare, endokrinologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Huddinge



RICKARD MALMSTRÖM

docent, specialistläkare, avdelning för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

konstateras att alla sätt att sänka blodsocker möjligen inte är lika säkra. Vi anser att Bo Ahrén systematiskt undervärderar de potentiella riskerna med exenatid (Byetta) och sitagliptin (Januvia).

Ahrén anför att risken för hypoglykemi med exenatid är liten. I detta sammanhang bör nämnas att någon fördel jämfört med insulinbehandling inte har påvisats [2]. Således var frekvensen av hypoglykemier likartad för exenatid och de »ekvipotenta« insulinregimer som medlet jämförts med. Dessa insulindoser har emellertid varit förhållandevis låga, och man kan undra om patienterna varit optimalt behandlade.

Ingen dokumentation finns ännu avseende fördelar för patient med diabetes mellitus annat än surrogatvariabeln HbA_{1c}. Behandling med insulin i farmakologiska doser vid diabetes typ 2 är betydligt mer beprövat och kan dositeras på ett helt annat sätt till uppsatt målvärde. Det är sannolikt att man effektmässigt kan komma mycket längre med optimerad insulinbehandling.

Ahrén anför också att illamående, en biverkning med exenatid, varit lindrigt och övergående. Man kan notera att illamående var en mycket vanlig biverkning liksom kräkningar och diarré. Gastrointestinala biverkningar ledde till att cirka 6 procent av patienterna avbröt behandlingen med exenatid.

Man ska dock ha i minnet att patienter som ingår i klinisk prövning är föremål för särskild omsorg, och de patienter som till slut väljer att avbryta behandlingen sannolikt har påtagliga och intolerabla besvär. Hur stor andel av patienter i klinisk praxis som drabbas av illamående är oklart, men denna biverkning kommer sannolikt att medföra en betydligt sämre följsamhet till behandling i verkligheten än vad som visats inom ramen för klinisk prövning.

Antikroppar mot exenatid bildas hos nära hälften av patienterna, och Ahrén framhåller att detta tycks sakna klinisk betydelse. Det förefaller dock som om bland de patienter (ca 6 procent) som utvecklar antikroppar i höga titrar har hälften ingen effekt av medlet. Detta innebär att var trettonde patient av denna anledning inte har någon effekt av exenatid. Vidare finns 30 inrapporterade fall av pankreatit där det i vissa fall finns misstänkt samband med exenatidbehandling och som publicerats i en »FDA alert« [3]. Patienter som behandlas med exenatid och får svår ihållande buksmärtor av oklar genes med eller utan kräkningar bör undersökas och pankreatit uteslutas.

De viktskillnader som observerats mellan exenatid- och insulinbehandling är i medeltal relativt små och på gränsen till vad som brukar anses kliniskt relevant. För vissa patienter kan viktneidgången möjligen bli betydande, men detta återstår att bevisa. Viktökningen förknippad med insulinbehandling bör hos

många patienter åtminstone delvis kunna hanteras med kost- och levnadsregler.

I detta sammanhang bör även nämnas att en regim med metformin på dagen och NPH-insulin på natten har visat sig gynnsam från viktsynpunkt, och att i jämförelse med denna regim har exenatid ingen avgörande viktffördel [4].

Det andra läkemedlet som Ahrén diskuterar är dipeptidylpeptidas 4(DPP-4)-hämmaren sitagliptin, ett peroralt läkemedel med måttliga effekter på HbA_{1c} (0,6–0,8 procentenheter),

»... undervärderar de potentiella riskerna med exenatid (Byetta) och sitagliptin (Januvia).

med en lägre förekomst av hypoglykemi jämfört med glipizid, men med mycket oklara långtidseffekter [5]. Sitagliptin hämmar DPP-4, ett enzym som bland annat bryter ner två glukos-

reglerande inkretinhormoner i kroppen.

Ett stort antal andra cirkulerande hormoner, neuropeptider och kemokiner har identifierats som kan inaktiveras av DPP-4. De biologiska konsekvenserna av att hämma nedbrytningen av dessa signalsubstanser är oklara. DPP-4 finns även på lymfocyternas cellyta, och det är ett observerandum att risken för infektioner är ökad med sitagliptin [6].

Infektioner noterades hos ca 34 procent (ca 30 procent i kontrollgrupper) där sitagliptin förefaller öka risken för urinvägsinfektion, bronkit och övre luftvägsinfektion. Hur risken för mer sällsynta och allvarigare infektioner påverkas är i dag okänt. Andra eventuella immunologiska konsekvenser av en potentiell påverkan på lymfocytens

DPP-4 är också okända och lär heller inte visa sig i korttidsstudier.

Ahrén anför här vikten av att »sådana biverkningar inte har rapporterats, vare sig från djur- eller humanstudier«. Att ovanliga och potentiellt allvarliga biverkningar inte upptäcks inom ramen för korta kliniska prövningar med ett relativt litet antal patienter är ett välkänt faktum och i detta sammanhang föga betryggande. Erfarenheten av långtidsbehandling är mycket begränsad – endast ca 400 patienter har i kliniska studier fått sitagliptin i mer än två år.

Att djurstudier tyder på att sitagliptin och andra inkretinpreparat har en skyddande effekt på betacellerna i pankreas behöver inte betyda gynnsamma kliniska effekter vid behandling av typ 2-diabetes. Liknande påståenden har gjorts för metformin och glitazoner. Att skjuta upp introduktion av insulinbehandling är sannolikt inte prognostiskt gynnsamt, och studier har också visat att patienter får gå i flera år med dålig metabol kontroll innan insulin introduceras.

De två nya läkemedlen som nu har introducerats är så ofullständigt undersökta att noggrann uppföljning under kontrollerade former är påkallad. Detta gäller i synnerhet som biverkningar, framför allt av sitagliptin, kan utgöras av vanliga sjukdomar såsom infektioner. Teoretiskt stöd finns för även betydligt allvarligare risker med att blockera DPP-4. Exemplet med COX-2-hämmare och risken för hjärt-kärlkomplikationer illustrerar svårigheterna med att identifiera sambandet mellan ett läkemedel och en allvarlig biverkning, som ändå förekommer i relativt stor utsträckning, trots att de teoretiska riskerna med dessa läkemedel var välkända. Det krävdes till slut studier av rätt storlek och uppföljning för att fastslå sambandet.

Det har diskuterats mycket om

kriterierna för godkännande av läkemedel ska vara strängare och att så kallade hårda effektmått ska krävas. Vi förespråkar inte detta i nuläget – däremot bör en kontrollerad uppföljning göras av alla läkemedel för att i tid upptäcka vanliga sjukdomar som biverkning men också sällsynta allvarliga biverkningar.

Det nya läkemedlet bör också kartläggas inom ramen för klinisk prövning med tillräcklig dimension och duration för att studera säkerhet. Dessa sätt fångar sannolikt biverkningar bättre än när vi är utlämnade åt endast spontanrapportering och signalgenerering, vilket gör att vissa biverkningar upptäcks först när ett läkemedel har funnits flera år på marknaden. Läkemedel som ska användas under lång tid behöver följas upp.

Eftersom diabetes mellitus är en vanlig och progressiv sjukdom är det angeläget att utveckla strategier för behandling. Hos många patienter finns komplikationer redan vid diagnos eller tidigt i sjukdomsförloppet. Att minska utvecklingen av mikro- och makrovaskulära komplikationer är därför målsättningen med behandlingen. Detta är

SLUTREPLIK:

Riskerna måste noga följas – terapin ändå ett genombrott

■ **Glukagonlik peptid-1 (GLP-1)** har en för diabetesbehandling tilltalande verkningsprofil. Exempelvis stimuleras insulinsekretionen genom en glukosberoende effekt, glukagonsekretionen hämmas och aptiten dämpas. Därför har forskare ända sedan början av 1990-talet arbetat med att utveckla GLP-1-baserad behandling.

Genom att vi under 2007 kunnat se två olika preparat inom detta område introduceras på den svenska markna-

visat i någon mån med metformin.

Makrovaskulära komplikationer bromsas framför allt av multifaktoriell intervention med blodtrycksbehandling (i första hand ACE-hämmare) och lipidbehandling (statiner). När blodsockerkontrollen inte längre är acceptabel med enbart metforminbehandling bör insättning av insulin övervägas före nya läkemedel som har osäker långtidssäkerhet och helt okända effekter på diabeteskomplikationer inklusive hjärt-kärlrisk.

När nya läkemedel godkänns och registreras är kunskapen om läkemedlen mycket begränsad i klinisk praxis, och relativt få patienter är studerade under relativt kort tid. Kunskap om långtidssäkerhet saknas. Därför bör vi vara mycket restriktiva med att använda blodssockersänkande läkemedel som saknar data på hårda effektmått.

Förvisso är även dokumentationen för de läkemedel som vi använder i dag, inklusive insulin och metformin, bristfällig gällande hårda makrovaskulära effektmått, men här föreligger ändå en lång erfarenhet, och säkerheten är bättre kartlagd.

Tills vidare bör nya läkemedel som tilläggsbehandling vid diabetes mellitus användas endast till patienter där det finns starka skäl för att avstå insulin, till exempel patienter som för sin försörjning är beroende av körkort för yrkestrafik och som riskerar att förlora detta vid insulinbehandling.

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Samtliga författare är ledamöter i LÅKSAKs expertgrupper.

REFERENSER

1. Ahrén B. Två genombrott i behandling av typ 2-diabetes. *Läkartidningen*. 2007;104:3763-4.
2. Bäckström T, Malmström R, Byetta – injektionspreparat med effekt som måttlig insulinindos. www.janusinfo.org/imcms/10132
3. Information for Healthcare Professionals. Exenatide (marketed as Byetta). FDA 2007-10-16. www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/exenatideHCP.htm
4. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999; 130:389-96.
5. Belfrage B, Malmström R. Januvia ger sällan hypoglykemi men har oklara långtidseffekter. www.janusinfo.org/imcms/10125
6. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007; 298:194-206.

den menar jag att vi har ett genombrott i behandlingen [1]. Dessa preparat är exenatid (Byetta) och sitagliptin (Januvia).

Tilläggs kan att nu har även DPP-4-hämmaren vildagliptin (Galvus) godkänts som tillägg till metformin, sulfonylurea eller tiazolidindion vid otillräcklig glykemisk kontroll med dessa medel enbart.

Andersén Karlsson och medarbetare menar att det alltid

är riskfyllt att introducera en ny behandlingsstrategi, eftersom vi inte känner till långtidseffekter. Detta är naturligtvis riktigt, och illustreras om inte annat av problematiken kring glitazonerna.

Replikförfattarna tar också upp biverkningar som noterats vid behandling med GLP-1-agonister och DPP-4-hämmare, och menar att jag inte tillräckligt betonat detta. Som helhet är det emellertid av betydelse att dessa preparat har få biverkningar. Det är en av

styrkorna med dessa nya preparat.

Inte desto mindre förekommer biverkningar i enstaka fall. Detta är mycket viktigt att undersöka, vilket Andersén Karlsson och medarbetare understryker. Exempelvis är en vanlig biverkning till exenatid illamående, och enstaka fall av misstänkt samband med pankreatit har också observerats [2]. För sitagliptin har rapporterats association med ökad risk för infektioner [3].

Därför är det utomordentligt viktigt att följa användandet av dessa nya läkemedel utifrån potentiella risker och biverkningar. Detta är speciellt viktigt eftersom GLP-1-baserad terapi hittills endast utvärderats inom ramen för fas III-program, vilka innehåller mycket kontrollerade studier. I klinisk praxis kan andra effekter och biverkningar uppträda.

Replikförfattarna har därför helt rätt i att det är synnerligen väsentligt att följa upp nya preparat avseende biverkningar och långtidseffekter, eftersom ovanliga biverkningar är svåra att identifiera i fas III-studier och att långtidseffekter måste följas lång tid för att ses. Detta förtar emellertid inte min mening att GLP-1-baserad terapi representerar ett genombrott i diabetesbehandlingen då den angriper patofysiologiskt viktiga processer bakom sjukdomen, har bra effekt och har få biverkningar.

Bo Ahren

professor, institutionen för kliniska vetenskaper, Lund; Lunds universitet
bo.ahren@med.lu.se

REFERENSER

- Ahren B. Två genombrott i behandling av typ 2-diabetes. *Läkartidningen*. 2007;104:3763-4.
- Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care*. 2006; 29: 471.
- European Public Assessment Report, Scientific discussion, Januvia. EMEA 2007-03-26.

REPLIK TILL EVA NILSSON BÅGENHOLM OCH ROLF KRISTENSSON:

Var ska fackets solidaritet ligga?

■ Eva Nilsson Bågenholm och Rolf Kristensson har kommenterat vår artikel (se LT 3/2008, sidorna 139-40) om de två f d kolleger som än i dag inte har lyckats få upprättelse i det som måste karakteriseras som 1900-talets största rättsskandal – rättsprocessen kring mordet på den prostituerade kvinnan Catrine da Costa sommarren 1984.

Deras svar vittnar om en uttalat korporativistisk syn på fackets roll. Dessutom är det uppenbart att deras svar inte innebär något som helst moraliskt ställningstagande, och slutligen är kommentarerna kring de juridiska tuverna i sak fel på flera punkter.

Den centrala frågan är väl egentligen var Läkarförbundets lojalitet ska ligga. Ska man vara lojal med rättsväsendet, när detta slår vakt om orubblighetsprincipen, enligt vilken ett domslut i princip inte bör ifrågasättas? Eller är det viktigaste för en facklig organisation att värna sina medlemmar? I detta fall dessutom medlemmar som på orättfärdiga och felaktiga grunder både utesluts ur Läkarförbundet och delegitimerats.

Delegitimeringen accepteras och understöddes aktivt av förbundet. Våra kolleger har emellertid friats i allmän domstol och ska således betraktas som oskyldiga. Förbundet tycks uppenbarligen ha solidariserat sig mer med staten och den då rådande mediala opinionen, än med den enskilde medlemmen. Det är hög tid för en

omprövning av Läkarförbundets ståndpunkt.

Att föra över anklagelser från en allmän domstol till en förvaltningsdomstol, kammarrätten, så som skedde i denna rättsprocess, är i sig sannolikt ett brott mot grundlagen. Förvaltningsdomstolar är, åtminstone när det gäller brottmål, i viss mening underordnade allmänna domstolar och ska inte ta ställning till brottsliga handlingar.

Att man däreför lät kammarrätten ta ställning till ett preskriberat brott är ytterligare ett avsteg från grundlagen och självfallet orättfärdigt rent moraliskt. Det ska inte vara möjligt i en rättsstat att först bli friad i ett brottmål och därefter fälld i ett förvaltningsmål och därtill dömas till livslångt yrkesförbud. Så får inte rättskipning gå till. När vi påtalar detta handlar det inte alls om »privat rättskipning«. Det är att visa på rättsröta.

Det är således hög tid för Läkarförbundet att fundera över sin roll i denna trista historia. Det är mycket få, om ens någon, nu aktiv befattningshavare som bär en personlig skuld i denna fråga. De flesta som fattade dessa felaktiga beslut har pensionerats. Vi har dock alla ett ansvar att i dag, i ljuset av de fakta som vi känner, handla riktigt och moraliskt. Det är detta som frågan handlar om.

Slutligen, i en replik i LT 5/2008 (sidan 307) uttrycker Roger Malmqvist uppfattningen dels att de två »... fri-

kändes i brist på bevis och inte för att misstankarna kunde avskrivas«, dels att det skulle kunna vara ett fall »... där de kan vara skyldig till mord«. Av detta drar sedan Malmqvist slutsatsen att läkarkåren bör avstå från aktioner till deras förmån.

I svensk lagstiftning finns det ingenting som heter »... frikänd i brist på bevis«. Antingen är man skyldig och ska straffas eller så är man frikänd och därmed betraktad som oskyldig. Något annat gives naturligtvis inte i en rättsstat. Våra två kolleger är frikända och därmed oskyldiga.

Detta understryks dessutom av den förnyade förundersökning som gjordes av polisen 1999 och som helt avförde dem från alla misstankar om inblandning i mordet och styckningen av Catrine da Costa. Något som Läkarförbundet också borde begrunda och agera utifrån.

Johan Lagerfelt
överläkare,
Kumla
johan.lagerfelt@tele2.se

Lars Berggren
överläkare,
Örebro

SLUTREPLIK:

Vårt tidigare svar står kvar

■ Johan Lagerfelts och Lars Berggrens replik föranleder inget annat yttrande eller ställningstagande än det som vi har gett uttryck för i vårt tidigare svar (*Läkartidningen* 3/2008, sidan 140).

Eva Nilsson Bågenholm
ordförande

Rolf Kristensson
tf VD, Sveriges läkarförbund