

REPLIK OM NYA LÄKEMEDEL MOT TYP 2-DIABETES:

Viktigt att vi skaffar oss erfarenhet och kunskap

Läkartidningen 9/2008 (sidorna 647-8) diskuterar Eva Andersén Karlsson, Mats Palmér och Rickard Malmström i en debattartikel de nya inkretinaserade läkemedlen exenatid (Byetta) och sitagliptin (Januvia) som är indicerade vid behandlingen av typ 2-diabetes [1]. Vi anser att inlägget är präglat av behandlingsnihilism och innehåller några subjektiva tolkningar av det vetenskapliga underlaget.

I en tid när typ 2-diabetes ökar explosionsartat i hela världen och våra behandlingsalternativ är begränsade och otillräckliga att möta denna epidemi är det viktigt att nya mediciner kan prövas på ett seriöst och för patienterna tryggt sätt. Vi vill därför kommentera några av argumenten i deras text och ge vår syn på saken.

Vi är helt överens med Andersén Karlsson och medförfattare om att god glykemisk kontroll ska eftersträvas hos dessa patienter och att insulin är ett viktigt behandlingsalternativ för att uppnå detta. Problemet är dock att insulin inte kan lösa alla behandlingsproblem vid typ 2-diabetes. Sjukdomen karakteriseras förutom av insulinbrist av insulinresistens, vilket gör att inte ens höga insulinkoncentrationer kan sänka blodsockret tillräckligt effektivt hos många patienter.

Dessutom går typ 2-diabetespatienter ofta alltför länge med dålig glukoskontroll, vilket delvis beror på att steget från peroral behandling till injektionsbehandling med insulin kan kännas långt för både patienter och läkare. En annan anledning till motståndet mot insulin kan vara de viktökande effekterna av insulin. Behovet av nya kompletterande behandlingsmöjligheter är därför mycket stort. Av denna anledning bör

vi välkomna nya läkemedel som utökar våra valmöjligheter och därigenom på ett enklare sätt gör det möjligt att förbättra glukoskontrollen med låg risk för hypoglykemi och med gynnsam effekt på kroppsvikten.

Avsaknad av data avseende hårda effektvariabler med de nya substanserna är givetvis till deras nackdel, men i ärlighetens namn ska vi – som författarna även medger – inte glömma att dessa data inte finns i överflöd för gammaldags terapier heller. Fördelen i dag är att det finns en större beredskap att noggrant följa effekter och bieffekter av nya läkemedel.

I syfte att framhålla risker med nya terapiformer lyfter författarna fram glitazonerna som ett exempel på att alla glukossänkande terapier inte är säkra. Man generaliserar här de problem som setts i metaanalyser med rosiglitazon [2]. Vi vet inte om dessa fynd kan generaliseras, eftersom pioglitazon har visat sig besitta stroke- och kardioprotektiva effekter [3, 4].

Säkerhetsaspekten är viktig, varför nya rapporter om såväl gamla »säkra« som nya läkemedel ska tas på största allvar. Nyligen publicerades data från Digami 2 och Euro Heart Survey som oväntat visade på samband mellan insulinbehandling och en ökad kardiovaskulär risk [5, 6]. Orsaksambanden är oklara och kommer att bli föremål för fortsatta analyser, trots att denna terapiform har funnits i snart 90 år.

Det kan diskuteras om sitagliptin verkligen ökar risken för infektioner. Man påstår att »sitagliptin förefaller öka risken för urinvägsinfektioner, bronkit och övre luftvägsinfektioner«. I den systematiska översikt man refererar till är dock ingen av dessa infektio-

ner signifikant ökad hos de sitagliptinbehandlade patienterna jämfört med dem som erhållit kontrollsubstans, utan endast jämfört med placebo (gränssignifikans) [7]. Bronkit var för övrigt inte en studerad variabel i denna analys.

Problemet med viktökning vid insulin-, sulfonylurea- och glitazonbehandling kan inte negligeras. Självklart är förändringar i kost och motion basen för all behandling, men det löser sällan problemen med viktökning med just dessa preparat. Det positiva i att använda ett läkemedel som förbättrar den glykemiska kontrollen utan att öka vikten ska inte underskattas, inte minst ur ett patientperspektiv. Artikelförfattarna hävdar att viktskillnaden mellan exenatid- och insulinbehandling inte skulle vara kliniskt relevant. De underlåter dock att återge de faktiska viktskillnaderna i de studier man refererar till och som uppgår till 4,1 respektive 5,5 kilo [8, 9]. Hos de patienter där effekten är störst kan viktminskningen bli mycket betydande (högsta kvartilen i långtidsuppföljning gick ned hela 12–13 kg). Alla patienter svarar dock inte lika bra på preparaten, och framtida forskning måste hjälpa till att identifiera patienter som är allra bäst lämpade för den här typen av behandling.

Sitagliptin och exenatid har i djurstudier och i ex vivo-försök på humana betaceller visat sig ha en skyddande effekt på betacellerna [10, 11]. Det största problemet med de till buds stående behandlingsalternativen vid typ 2-diabetes är att inget av dem kunnat förändra den kroniska försämringen av glykemisk kontroll som karakteriserar typ 2-diabetes (bl a i United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS). Sannolikt är detta en följd av sekundära

effekter av glukos och fetter (gluko- och lipotoxicitet) på betacellerna. Att om möjligt kunna bromsa betacellsdestruktionen är därför ett av den moderna diabetologins allra främsta mål. Studier pågår för att visa om dessa gynnsamma effekter återfinns hos människa, även om surrogatmått som proinsulin/insulinkvoter talar för detta.

En viktig fördel med både GLP-1-analoger och DPP4-hämmare är att de glykemiska effekterna är glukosberoende. Såväl stimulering av insulinfrisättning som hämning av glukagoninsöndring upphör vid normala glukosvärden. Konsekvensen av detta är att risken för hypoglykemier blir mycket låg. Det är därför förvånande att artikelförfattarna påstår att exenatid inte har någon fördel på detta område jämfört med insulinbehandling. Samtliga patienter i den studie man hänvisar till fick maximal tolererbar dos av ett SU-preparat. Det är uppenbart att detta påverkar incidensen av hypoglykemier. Detta måste ju också vägas in när insulindoserna värderas.

Tvärtom mot vad som påstås i artikeln av Andersén Karlsson med flera var den uppnådda genomsnittsdosen av insulin förväntad utifrån förutsättningarna. Den ligger på samma nivå som i relevanta jämförelsestudier, inklusive en som Andersén Karlsson refererade till [12, 13]. I de studier där exenatid kombineras med enbart metformin ses ingen ökning av antalet hypoglykemier. Att inte behöva känna samma oro för hypoglykemi och att inte behöva monitorera blodsockret lika ofta kan avgjort framhållas som fördelar med inkretinaserade terapi och innebär sannolikt en förbättrad livskvalitet.

Artikelförfattarna anser det vara en nackdel att de nya

läkemedlen inte behöver dos-
titreras på samma sätt som
insulin. Vår uppfattning är
den motsatta. Detta underlättar
för patienterna, bör innebära
lägre kostnader för glukos-
mätstickor och färre kontak-
ter med vårdteamet. Där-
emot räcker inte alltid effek-
ten hos alla, och behovet av
optimerade insulinregimer
kvarstår naturligtvis i många
fall. En intressant möjlighet
vore att kombinera de nya lä-
kemedlen med låga doser in-
sulin. Detta ligger dock utan-
för nuvarande indikationer,
och relevanta studier saknas.
Vi uppmanar tillverkarna att
snarast genomföra sådana
studier.

De båda läkemedlen är nya på
den svenska marknaden och
erfarenheten begränsad. Nya
substanser inom samma klass
är dessutom under utveckling.
Vi instämmer i att långtids-
uppföljning av effekter och bi-
verkningsar är mycket viktig,
liksom med alla metoder inom
vården. Detta uppnås inte
genom att man undviker an-
vändning av läkemedlen. Det
är tvärtom viktigt att vi börjar
använda dem så att erfarenhe-
ten och kunskapen ökar.

Detta bör självfallet göras i
ordnade former så att vi verk-
ligen lär oss. Vi måste se till
att rapportera misstänkta bi-
verkningsar och vara noga med
att rapportera till Nationella
Diabetesregistret (Nya NDR).
Dessutom är det positivt med
deltagande i eventuella icke-
interventionella studier som
tillverkarna brukar genomfö-
ra. Det kan vara värt att note-
ra att exenatid funnits i snart
tre år på den amerikanska
marknaden och sitagliptin i
snart 1,5 år. En avsevärd erfa-
renhet utöver de kliniska
prövningarna finns alltså re-
dan.

**Vi är överens om att nya läke-
medel ska introduceras på ett
försiktigt och klokt sätt där
god säkerhetsmonitorering är
av yttersta vikt. Men de före-
slagna restriktionerna och be-
gränsade indikationsområdena
ter sig helt verklighets-**

främmande, och förslaget att
endast yrkeschaufförer skulle
vara aktuella för behandling-
en framstår exempelvis som
orimligt.

Vi håller därför med Bo Ah-
rén i hans bedömning att des-
sa nya preparat, inte minst
genom att de har en god anti-
hyperglykemisk effekt med
gynnsam viktprofil och mini-
mal risk för hypoglykemi,
innebär ett framsteg för be-
handlingen av typ 2-diabetes
[14]. Framtiden får utvisa om
det blir ett genombrott. Men
vi kommer aldrig att få veta
detta om vi inte i dag skaffar
oss erfarenhet av och syste-
matiskt utvärderar dessa nya
behandlingsprinciper.

Åke Sjöholm

professor, överläkare, Karolinska
institutet, Diabetescentrum,
Södersjukhuset AB, Stockholm
ake.sjoholm@ki.se

Carl-David Agardh

professor, överläkare, chefläkare,
Lunds universitet,
endokrinologiska kliniken,
Universitetssjukhuset MAS,
Malmö

Kerstin Brismar

professor, överläkare

Suad Efendic

professor emeritus; båda vid
Karolinska institutet, kliniken för
endokrinologi, metabolism och
diabetes, Karolinska
Universitetssjukhuset Solna

Björn Eliasson

docent, överläkare, Göteborgs
universitet, Sahlgrenska
akademien, Göteborg; ordförande
i Svensk förening för diabetologi

Jan W Eriksson

professor, institutionen för
medicin, Göteborgs universitet,
Sahlgrenska akademien,
Göteborg; AstraZeneca R&D

Anders Frid

docent, överläkare

Leif Groop

professor, överläkare;
båda vid Lunds universitet,
endokrinologiska kliniken,
Universitetssjukhuset MAS,
Malmö

Jan Holmgren

specialist i allmänmedicin
Vendelsö vårdcentral, Stockholm

Martin Ridderstråle
docent, överläkare,
verksamhetschef, Lunds
universitet, endokrinologiska
kliniken, Universitetssjukhuset
MAS, Malmö

Ulf Smith

professor, överläkare, Göteborgs
universitet, Sahlgrenska
akademien, Göteborg

■ *Potentiella bindningar eller jävs-
förhållanden: Åke Sjöholm har erhållit konsult- och föreläsningsarvoden från GlaxoSmithKline, Schering-
Plough, Novo-Nordisk, Eli Lilly, Novartis, Cyncron, Rheoscience, Roche
Pharmaceuticals, Servier, Bexel Pharma, Sanofi-Aventis, Bristol-Myers
Squibb, Johnson & Johnson, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Boehringer-
Ingelheim, Selena-Fournier, Roche Diagnostics, AstraZeneca, Bayer, Pharmacia och Hässle Läkemedel, ingår i advisory boards för Eli Lilly, Novartis, Sanofi-Aventis, MSD, AstraZeneca och Bayer samt är Sveriges representant i Eli Lilly Global Advisory Board on Diabetes Care; Carl-David Agardh har erhållit konsult- och föreläsningsarvoden från Sanofi-Aventis och Novo Nordisk Scandinavia samt ingår i advisory board för AstraZeneca; Kerstin Brismar har fått konsult- och föreläsningsarvoden från Abbott, GlaxoSmith Kline, Eli Lilly, Novo-Nordisk, Novartis, Sanofi-Aventis, Mölnlycke, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche Diagnostics, Biovitrum, Bayer och Pharmacia samt sitter i Eli Lilly advisory board; Björn Eliasson har deltagit i utbildningsaktiviteter i regi av flertal läkemedelsbolag verksamma inom diabetesområdet, kliniska prövningar och i flera »advisory boards»; Jan W Eriksson är anställd vid AstraZeneca R&D; Anders Frid är medlem av nationellt advisory board för Eli Lilly Sweden AB, Sanofi-Aventis AB och Novartis AB, ingår i internationellt device advisory board för Eli Lilly & Co, USA, och Becton Dickinson Europe, Frankrike, och har under de senaste åren fått arvode för föreläsningar och andra utbildningsaktiviteter samt arvode för texter avsedda för marknadsföring av Abbott/Medisen-
se AB, Becton Dickinson AB, Boehringer Ingelheim AB, Eli Lilly Sweden AB, GlaxoSmithKline AB, Lifescan/Johnson & Johnson, Merck Sharp & Dohme AB, Minimed/Medtronic AB, Novo Nordisk Scandinavia, Sanofi-Aventis AB, Ypsomed AB; Leif Groop ingår i advisory board för Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline AB och Tethys Bioscience; Jan Holmgren har föreläsningssavtal och/eller advisory board-avtal med Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis och Novartis.*

REFERENSER

- Andersén Karlsson E, Palmér M, Malmström R. Nya läkemedel mot typ 2-diabetes otillräckligt dokumenterade över tid. Läkartidningen. 2008;105:647-9.
- Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM; PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events 05) Study. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1772-80.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events 04). Stroke. 2007;38:865-73.
- Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L; DIGAMI 2 Investigators. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. Eur Heart J. 2008;29:166-76.
- Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, Standl E, Rydén L; Euro Heart Survey Investigators. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Eur Heart J. 2008;29:177-84.
- 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.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2005;143:559-69.
- Baggio LL, Drucker DJ. Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes. Annu Rev Med. 2006;57:265-81.
- 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.
- Ahrén B. Två genombrott i behandling av typ 2-diabetes. Både receptoragonist och enzymhämmare har nu nått kliniken. Läkartidningen. 2007;104:3763-4.

LÄS MER Fullständig referenslista
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>