

LEO NISKANEN

MKD, docent

Specialläkare inom inre medicin, endokrinologi och geriatri  
Sektionschef, Fimea

# Läkemedelsbehandling av diabetes är EN HJÄRTESAK

Trots att det har kommit nya läkemedel för behandling av typ 2-diabetes har metformin, som använts i flera decennier, inte förlorat sin ställning som förstahandspreparat. Metformin är effektivt när dosen är tillräcklig vilket det finns bevis på i förebyggandet av hjärthändelser. Dylika bevis saknas ännu för de nyare läkemedlen.

Alltid när tillräckligheten av hälso- och sjukvårdens resurser diskuteras förundrar man sig även över hur mycket vanligare diabetes har blivit. Med detta avses i allmänhet typ 2-diabetes även om incidensen av typ 1-diabetes har ökat kraftigt.

Typ 2-diabetes är i själva verket en utslutande diagnos som fastslås när det inte handlar om typ 1-diabetes eller någon annan sjukdomsform som kan fastställas mer exakt. Det må vara hur som helst med den saken – i praktiken behandlas typ 2-diabetes dock som en helhet.

Några av orsakerna till att typ 2-diabetes förekommer mer allmänt är vårt fysiskt passiva levnadssätt och vår nästan obegränsade förmåga att lagra energiöverskott från näring. På grund av detta utsätts kroppens viktigaste mekanism för reglering av ämnesomsättning för en onaturlig belastning.

Betacellsmassan, som svarar för insulinproduktionen i bukspottkörteln, är mindre än ett gram även hos en frisk person och sekretionsmekanismerna är invecklade och utsatta för regleringsstörningar. Den minimala cellmassan får kämpa hårt mot insulinresistens och över-skottsglukos och orkar inte alltid tänja sig tillräckligt. När reserverna ger vika inleds cellvävnadens nedförbacke och tillsvidare finns det inte någon läkemedelsbehandling som bevisligen skulle förhindra detta.

## Alltför mycket fokus ligger på läkemedelsbehandling av blodsockret

Vi befinner oss ännu i den inledande fasen av individuell inriktning av läkemedelsbehandling. Behandlingsfor-

merna som syftar till att sänka blodsockret har uppvisat en hisnande utveckling under de senaste åren. Det finns dock inte tydliga bevis på diabetesläkemedlens, inklusive insulinbehandling, effekt på förhindrandet av den största komplikationen som diabetes orsakar, det vill säga hjärt- och kärlsjukdomar.

Till följd av den framskridande karaktären hos diabetes och utvecklingen av läkemedelsbehandlingen samt delvis styrd av marknadskrafterna fokuseras uppmärksamheten inom vården på valet och genomförandet av medicinering som sänker blodsockret. Härvid skjuts behandling genom ändrade levnadsvanor och behandling av dyslipidemi och blodtrycket i bakgrunden.

HbA1c (hemoglobin-A1c) är en allmänt godkänd primär variabel i kliniska undersökningar. Det är paradoxalt att intensiv minskning av HbA1c genom läkemedelsbehandling snarare verkar öka antalet hjärt- och blodkärlsjukdomshändelser.

## Rosiglitazon: en vändpunkt för läkemedelsmyndigheternas inställning till diabetesmedicin

Efter att landmärkesundersökningen UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) hade publicerats var uppfattningen om diabetesläkemedel och HbA1c mycket tydlig: metformin har en skyddande inverkan på hjärtat och blodkärlen även om HbA1c sjunker, och en nedgång av HbA1c agerar som en bra ersättande variabel för effekten hos sulfonylureor och insulin.

År 2000 började man i Europa använda rosiglitazon som hör till den nya gruppen av insulineffektförstärkare.

År 2007 offentliggjordes en metaanalys som väckte stor uppståndelse. Enligt analysen ökade rosiglitazon risken för hjärtinfarkt med 43 % och dödligheten i hjärtsjukdomar med 64 % (Nissen och Wolski 2007). Denna metaanalys och därpå följande utredningar ledde till att preparatet drogs bort från EU:s område och till stränga begränsningar i användningen i USA 2010. Försäljningstillståndet för gruppens andra representant, pioglitazon, förblev dock i kraft eftersom preparatet tolkades som neutralt i fråga om hjärthändelser.

Uppståndelsen ledde till en avgörande förändring i inställningen till utveckling av diabetesläkemedel. USA:s läkemedelsmyndighet FDA ställde hjärt- och kärlsjukdomssäkerhet som bevisats med överensstämmande kriterier som kriterium för försäljningstillstånd. Sålunda är en nedgång av HbA1c eller en neutral eller till och med gynnsam effekt på riskfaktorerna för hjärtsjukdomar inte en tillräcklig mätare för läkemedelseffekten eller -säkerheten.

Kravet på prognosbevis ledde till att villkoren för försäljningstillstånd för diabetesläkemedel skärptes avsevärt. Idag kan myndigheterna med stöd av den reviderade lagstiftningen om säkerhetsövervakning av läkemedel (farmakovigilans) ställa så kallade PASS (Post-Authorisation Safety Study), säkerhetsundersökningar efter beviljande av försäljningstillstånd, som villkor för försäljningstillstånd.

### Omvärdering av rosiglitazons ställning

Det negativa resultatet av intensivvårdsundersökningarna av HbA1c som gavs ut senare bidrog till att öka förvirringen. FDA omvärderade rosiglitazonets ställning förra sommaren och drog den slutsatsen att användning av preparatet inte är förenad med ökad risk för hjärtsjukdom (Hiatt etc. 2013).

FDA:s förändrade ståndpunkt väcker naturligtvis frågan huruvida det tidigare förelåg grunder för att dra bort rosiglitazon från marknaden. År 2010 krävde FDA att interventionsundersökningen TIDE (Thiazolidinedione Intervention with Vitamin D Evaluation) avbryts. Syftet med undersökningen var att jämföra hjärtsjukdomsrisken hos rosiglitazon och pioglitazon jämfört med en placebo. Vi får aldrig något slutgiltigt svar på frågan eftersom undersökningen avbröts. Glitazoner har å andra sidan skadliga klasseffekter, exempelvis viktökning, svullnader, sänkt bendensitet och benbrott samt ökad risk för hjärtsvikt.

Om ett preparat dras bort från marknaden samtidigt som ett annat preparat i samma läkemedelsklass stannar kvar måste det finnas starka bevis på biverkningar. Hur

omfattande ska bevisen på biverkningar vara för att ett preparat ska dras bort från marknaden? Situationen är besvärlig ur myndigheternas synvinkel sett: om de reagerar snabbt kan följden vara att tillgången till en effektiv och undersökt behandling begränsas till fördel för en behandling som inte har undersökts lika mycket. Om de däremot reagerar för långsamt kan många bli utsatta för biverkningar.

### Metforminets ställning hotas inte av inkretinläkemedlens intåg i första kedjan

Det gamla och beprövade metforminets ställning vacklar inte även om nya preparat stormar in på marknaden. Metforminet har visserligen en fascinerande historia: det var länge ett ringaktat preparat som ansågs ha svag effekt och orsaka magsymtom och vars rykte belastades av den farliga mjölksyraacidosen som förknippades med det besläktade ämnet fenformin. I mitten av 1990-talet konstaterades metformin dock vara ett säkert och också effektivt ämne när det används rätt förutsatt att dygnsdosen är tillräcklig. Beviset om förbättrad prognos som de övriga preparaten saknade ledde till att metforminets ställning som nummer ett var ohotad.

Utvecklingen fortsatte dock och en ny lösning påträffades i tarmen. Intag av näring startar omedelbart hormonsekretion i slutänden av tunntarmen vars syfte är att effektivisera kroppens energiämnesomsättning genom att avsöndra bland annat hormonet GLP-1 (glucagon-like peptide 1). Till följd av detta ökar avsöndringen av insulin i bukspottkörteln och avsöndringen av glukagon som påskyndar glukosproduktionen i levern sinar varvid uppgången av blodsockret som måltiden åstadkommit balanseras (s.k. inkretineffekt). GLP-1 signalerar även om mättnadskänsla till hjärnan.

GLP-1 som sådant har alltför kort verkning. GLP-1-analoger, dvs. inkretinmimetika (exenatid, liraglutid och lixisenatid) intensifierar dock dess verkning och så kallade DPP-4-hämmare, dvs. gliptiner, förhindrar nedbrytning av kroppens eget GLP-1. De är ganska enkla att använda och endast några få biverkningar är kända som i de flesta fall är övergående när de hänförs till matsmältningskanalen.

Inkretinmimetika och gliptiner är förenade med låg risk för hypoglykemi. De har en neutral inverkan på vikten och inkretinmimetika kan ha en sänkande inverkan, en del av dem till och med en avsevärd sänkande inverkan. Eftersom det handlar om nya preparat är de också ganska dyra. Gliptinerna har fått ett bra mottagande i Finland och de har i praktiken blivit det första tilläggs-läkemedlet till metformin.



*”Behandlingsformerna som syftar till att sänka blodsockret har uppvisat en hisnande utveckling under de senaste åren”, konstaterar Leo Niskanen.*

# Mera svensk- språkiga artiklar på *sic.fimea.fi*

Nyligen har de första egentliga interventionsundersökningarna om hjärthändelser med saxagliptin och alogliptin publicerats. I undersökningarna påträffades ingen ökning av hjärtinfarkter eller kardiovaskulär död, men patienter som behandlats med saxagliptin hade ökad incidens av hjärtsvikt som krävde sjukhusvård och risk för hypoglykemi. En hjärtskyddande effekt som sammanfattningarna av de kliniska faserna pekade på kunde inte påvisas. I båda undersökningarna var utgångsnivån för HbA1c 8 % och i båda sjönk HbA1c cirka 0,3 procentenheter mer än hos de patienter som fått placebo, det vill säga en ganska anspråkslös nedgång.

Misstankarna om att preparaten orsakar biverkningar för bukspottkörteln har diskuterats mycket och förekomsten av inflammation eller cancer i bukspottkörteln hos patienter under behandling uppföljs noggrant. I ledaren i Finlands läkartidning (Yki-Järvinen 2013) väcktes redan en diskussion om verkningarna av omfattande användning av ifrågavarande läkemedelsgrupp. En lärdom är att den obetydliga nedgången av HbA1c som åstadkoms med dessa läkemedel inte leder till en bättre hjärtsjukdomsprognos.

## De färskaste nykomlingarna är avlägsnare av glukos

Avlägsnare av glukos är diabetesläkemedel som utvecklats för behandling av typ 2-diabetes och de tas oralt. De förhindrar att glukos absorberas tillbaka till blodomloppet i njurgångarna. Glukosuri som framkallats genom läkemedel leder till en nedgång av blodsockret och lindrig viktminskning.

Glukosavlägsnarna sänker HbA1c på samma sätt som övriga diabetestabletter (Leinonen och Niskanen 2013). Utifrån de kliniska undersökningarna tyder inget på risk för hjärtsjukdom men det finns inte ännu tillgång till faktiska sluthändelseundersökningar. Det är intressant att se hur glukosavlägsnarna kommer att placera sig på läkemedelsmarknaden och vilken deras effekt och säkerhet är vid klinisk användning.

## Socker ned på botten, fetter och tryck upp till ytan

Läkemedelsbehandlingen av diabetes som sänker blodsockret har genomgått stora förändringar inom en kort tid men det samma gäller även priset för läkemedelsbehandlingen. I praktiken är ersättningsystemet den viktigaste mekanismen genom vilken läkemedelsbehandlingen kan inriktas – huruvida detta är förnuftigt är sedan en helt annan fråga.

Läkemedlen som används för behandling av hyperglykemi i samband med diabetes hör till den högre specialersättningsklassen med undantag av de nyligen lanserade preparaten och GLP-1 analogerna för vars del rätten att få ersättning har begränsats till specialgrupper. De behandlingar som har en tydlig inverkan på hjärtsjukdomsprognosen hänför sig till blodtrycket och dyslipidemi.

Genom att behandla hyperglykemi påverkar man symtom till följd av växlingar i blodsockret och risken för mikrovaskulära organförändringar. Avslutningsvis vill jag ta upp det viktigaste, nämligen ändrade levnadsvanor. Levnadsvanorna har en övergripande nyttig inverkan och deras effekt är dramatisk i förebyggandet av typ 2-diabetes. När sjukdomen framskrider betonas läkemedelsbehandlingsens roll. ■

## Litteratur

Diabetes. Rekommendationen God medicinsk praxis (uppdaterad 12.9.2013). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).

Hiatt W, ym. The cardiovascular safety of diabetes drugs – insights from the rosiglitazone experience. *N Engl J Med* 2013; 369: 1285–7.

Leinonen ES, Niskanen L. Glukoosinpoistajat – uusi lääkeyhymä tyypin 2 diabeteksen hoitoon. *Suom Lääkäril* 2013; 68: 1748–51.

Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–71.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.

Yki-Järvinen H. Inkretiinimieetit ja haimaongelmat – savua ilman tulta? *Suom Lääkäril* 2013; 68: 2498.