

Type 2 diabetes

– hvilke blodsukkersenkende medikamenter trenger vi?

AV KRISTIAN FURUSETH

Type 2 diabetes utgjør en stadig økende del av arbeidstiden i allmennpraksis. Blodsukkeravhengige komplikasjoner som nedsatt syn, nevropati og nyresykdom fører til funksjonsvikt og dårlig livskvalitet. I tillegg medfører sykdommen to til fire ganger økt risiko for hjertesykdom og annen alvorlig karsykdom. Samtidig er prognosen ved hjerteinfarkt dårligere enn hos personer uten diabetes. Til tross for dette får denne pasientgruppen ofte ikke optimal behandling.

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Survey) inkluderte mer enn 5000 nydiagnostiserte type 2 diabetikere. Studien viste at alle med type 2 diabetes etter noen tid trenger blodsukkersenkende medikamenter. Ikke-farmakologisk behandling gjennomført på vanlig måte har begrenset effekt og varighet.

Den dårlige nyheten var at all blodsukkersenkende behandling også hadde begrenset effekt. Blodsukkeret stiger sakte, men sikkert – uansett hvilke medikamenter vi gir. Dette ser ikke ut til å skyldes manglende virkning av medikamentene, men at sykdommen forårsaker stadig økende blodsukker.

Den gode nyheten var at all blodsukkersenkende behandling hjelper – ikke bare på blodsukkeret, men på de blodsukkeravhengige komplikasjonene. I en undergruppe overvektige personer viste man også at metformin reduserte kardiovaskulær sykkelighet. Metformin er det eneste blodsukkersenkende medikament som har vist effekt på harde endepunkter – bortsett fra pioglitazon som jeg skal komme tilbake til.

Hvilke verktøy har vi ?

DE GAMLE

Kost og mosjon bør ligge i bunnen av enhver behandling av type 2 diabetes.. Dessverre er dette noe som «alle snakker om og ingen gjør noe med». Dette feltet ligger åpent for utvikling av verktøy til bruk i allmennpraksis. Mange av oss har ideer som vi ikke har satt ut i livet. Det er lettere å forskrive et medikament enn å lage et system for ikke-farma-



Kristian Furuseth

Fastlege, spesialist i allmennmedisin.

kologiske tiltak. Her ligger en stor utfordring for oss allmennmedisinere.

Vi er helt avhengige av gode medikamenter for å kunne gjennomføre god behandling. Vi bør være ærlige overfor pasientene våre – vi bør fortelle at vi har planer om å tilby dem mange medikamenter. Samtidig forplikter vi oss til å informere godt om fordeler og ulemper ved medisinene.

Etter ca 50 år på markedet har metformin en ubestridt plass som førstevalg ved type 2 diabetes med enkelte unntak. Gastrointestinale bivirkninger setter en stopper for bruken i enkelte tilfeller.

Etter NSAMs retningslinjer (www.nsam.no) vil sulfonylurea (SU – i praksis glimeperid) være medikament nr 2 – enten ved intoleranse for metformin eller hvis ikke metformin er tilstrekkelig for å nå behandlingsmålet for HbA1c. Hvis ikke denne kombinasjonen er tilstrekkelig, er det etter dagens retningslinjer aktuelt enten å legge til et glitazon, eller å bruke insulin alene eller i kombinasjonsbehandling.

DE NYE

Glitazoner

Det er registrert to glitazoner – pioglitazon og rosiglitazon. Disse preparatene har en interessant virkning. De reduserer insulinresistensen og påvirker dermed en faktor som sannsynligvis er helt sentral i utviklingen av type 2 diabetes. Glitazonene påvirker flere sentrale gener i karbohydrat- og fettstoffsiftet. En del av dette har vi oversikt over, men preparatene påvirker også gener som vi ikke har full oversikt over.



ILLUSTRASJONSFOTO: INGVALD KADHUSSETER

De siste par årene er det publisert store studier som har gitt ny og omfattende kunnskap om glitazonenes virkninger og bivirkninger.

PROACTIVE inkluderte mer enn 5000 type 2 diabetikere med etablert hjerte- karsykdom. Pasientene ble randomisert enten til placebo eller pioglitazon. Primært endepunkt var et sammensatt endepunkt – tiden til ett av flere harde endepunkter. Resultatene viste ikke signifikans. Sekundært endepunkt var tiden til frem til enten død, hjerteinfarkt eller slag. Resultatene viste signifikans for dette endepunktet. Innvendingene mot studien har vært at det kun ble vist signifikans for et sekundært endepunkt med høyt NNT (numbers needed to treat). I tillegg var det flere tilfeller av hjertesvikt i gruppen som fikk pioglitazon.

DREAM inkluderte pasienter enten med nedsatt glukosetolerane (IGT) eller forhøyet fastende glukose (IFG). Studien viste at rosiglitazon forsinket utviklingen fra IGT eller IFG til diabetes på samme måte som det er vist for metformin og akarbose.

Innvendingene mot studien er de samme som mot PROACTIVE: Høyt NNT og økt antall med hjertesvikt i gruppen som fikk rosiglitazon.

ADOPT inkluderte også mer enn 5000 pasienter med nydiagnostisert type 2 diabetes. De ble randomisert til enten metformin, SU eller rosiglitazon. Det primære endepunktet

var tiden frem til terapivikt (definert som fastende blodsukker > 10 mmol/l). Resultatet for det primære endepunktet var best for rosiglitazon. Tiden fram til terapivikt var henholdsvis 60 måneder for rosiglitazon, 45 måneder for metformin og 33 måneder for SU.

Innvendingen mot studien har stort sett gått ut på at det er mest vektøkning i glitazon-gruppen, og at det tross alt er små forskjeller i blodsukker mellom gruppene. Det kom også frem at det er økt antal benbrudd i rosiglitazongruppen – uvisst av hvilken grunn.

Langtidsvirkende insulinanaloger

Det er registrert to langtidsvirkende analoger- insulin glargin og insulin detemir. Begge er modifisert slik at de fysiske egenskapene til molekylet er endret, samtidig som den blodsukkersonkende effekten er beholdt. For bruk ved type 2 diabetes er det glargin som er best dokumentert. Det gjelder særlig for å redusere antall nattlige hypoglykemier. Fra et klinisk synspunkt kan det også være aktuelt å prøve disse hvis man ikke når behandlingsmålet med bruk av NPH-insulin på grunn av svingninger i blodsukkeret.

Nye medikamenter som stimulerer bukspyttkjertelen.

Produksjonen av insulin stimuleres av høyt blodsukker. Ved et måltid skilles det i tillegg ut hormoner i tarmveggen. Disse stimulerer beta-cellene i bukspyttkjertelen til å produsere insulin. Et fellesnavn for disse hormonene er inkretiner.

Det er utviklet inkretin analoger. Disse injiseres. Effekten er på linje med andre blodsukkersenkende medikamenter. De gir imidlertid ikke vektøkning og ikke hypoglykemi. Exenatide er en analog som er i bruk i USA og som sannsynligvis kommer på det norske markedet i 2007. En annen måte å påvirke inkretinene på, er å hemme nedbrytningen av inkretiner ved å bruke såkalte DPP4-inhibitorer. Ett av disse preparatene, sitagliptin, er allerede registrert i USA og kommer muligens til Norge i løpet av 2007.

Hvilke verktøy skal vi bruke ?

Europa (EASD – European Association for the Study of Diabetes) og USA (ADA – American Diabetes Association) publiserte felles retningslinjer for medikamentell diabetesbehandling i *Diabetes Care* i august 2006. De anbefaler oppstart med metformin for alle med type 2 diabetes. Hvis ikke behandlingsmålet blir nådd med dette medikamentet alene, anbefaler man tillegg av ett av tre likeverdige, men svært forskjellige alternativer: SU, glitazon eller insulin. I artikkelen angis det at dette valget bør foretas etter en individuell klinisk vurdering. Denne anbefalingen skiller seg fra den gjeldende norske anbefalingen, der glitazoner anbefales vurdert som «siste skanse» før insulin. Dette er en plass i behandlingsalgoritmen som minner mye om den metformin hadde i Norge for mer enn 10 år siden. Anbefalingen er understøttet av refusjonsreglene som kun tillater refusjon når et glitazon er brukt på denne måten.

Når det gjelder medikamentene som påvirker inkretinene, er det for tidlig å si hvilken plass de får i behandlingsalgoritmen. Langtidsvirkende insulinanaloger har en liten, men viktig plass hos enkelte pasienter med type 2 diabetes.

Retningslinjer for behandling må revideres kontinuerlig på grunn av økende kunnskap. Jeg vil ikke forskuttere hvilke endringer som kan komme i de norske anbefalingene, men peke på enkelte viktige faktorer som påvirker bruken av legemidler.

Vår allmenntedisinske virkelighet

Valget av medikamentell behandling styres av en rekke faktorer. Faglige retningslinjer, tradisjon og legens (manglende) kunnskaper er viktige. Reglene for refusjon («blå resept») er også viktige. Vi er vant til at pasientene stort sett får refundert utgifter til viktige medikamenter. Ved noen eksempler vil jeg vise hvordan dette enten har eller vil kunne endre seg.

Glitazoner

Det er knyttet spesielle vilkår til refusjon av disse. Det er ikke gitt at refusjonsvilkårene til enhver tid samsvarer med faglige retningslinjer. Slike diskrepanser vil lett kunne føre

til at økonomien vil avgjøre om en pasient kan få den beste behandlingen.

Langtidsvirkende insulinanaloger

Disse er ikke på generell refusjon, men innvilges individuelt på visse vilkår etter paragraf 10. Det som er helt spesielt, er at vi som allmenntedisinere ikke kan skrive søknaden! Preparatene må søkes fra spesialist i indremedisin eller fra sykehusavdeling. Allmenntedisin er ikke relevant spesialitet – til tross for at det er vi som stort sett behandler denne store gruppen pasienter. Det er vanskelig å se at det ligger annet enn økonomiske motiver bak denne ordningen som er sosialt urettferdig og som hindrer at mange pasienter får den beste behandlingen.

Nye medikamenter

Ett av kjennetegnene på norsk diabetesbehandling var tidligere at alle hadde tilgang på det beste av medikamenter og utstyr. Det er fare for at dette nå kan bli uthulet – uten at det var meningen. Det blir spennende å se hvilken plass de nye medikamentene får – evt. hvem som kan søke refusjon hvis det blir aktuelt. Jeg ser for meg at disse medikamentene kan være nyttige for en del av de overvektige og vanskelig regulerbare. Det er ikke mye forlangt at allmenntegen som har mer «diabetespoliklinikk» enn noen og som påviser at forhåndsbestemte kriterier er oppfylt, bør få lov til å skrive en søknad om refusjon etter paragraf 10. Dette handler om allmenntedisinens plass og vil ha store konsekvenser både økonomisk og medisinsk. For å kunne fylle sin viktige rolle i diabetesbehandlingen, må allmenntedisinen få de riktige redskapene.

Konklusjon

Dagens retningslinjer for behandling av type 2 diabetes, er fortsatt en god veiviser for god behandling. Kontinuerlig vurdering av retningslinjer på grunnlag av ny kunnskap er viktig. Type 2 diabetes er vanskelig å behandle. Vi har derfor behov for nye, gode behandlingsalternativer. For å sikre en faglig god og sosialt rettferdig behandling, er det viktig at muligheten for refusjon av viktige medikamenter sikres alle.

Kristian Furuseth

Litteraturhenvisninger kan fås ved henvendelse til forfatteren. Forfatteren har gjennom mange år hatt samarbeid med farmasøytisk industri med foredragsvirksomhet og kliniske studier.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til:
kristian.furuseth@solliklinikk.no