

Läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes

– ny rekommendation

Myndighetssamverkan inom diabetesområdet

Läkemedelsverket (LV), Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Socialstyrelsen (SoS) och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har var och en inom sitt område, tagit fram var sitt kunskapsdokument om diabetes. Syftet har varit att förse hälso- och sjukvården med en samlad bild av hur diabetesvården och diabetesbehandlingen bör utformas för att motsvara högt ställda krav. I detta arbete har myndigheterna samverkat med varandra. För ytterligare information om behandling av diabetes och om diabetesläkemedel, inklusive subventioner, hänvisas till respektive myndighets dokument, nationella riktlinjerna för diabetesvård från SoS, rapporter från SBU och TLVs genomgång av diabetesläkemedel.

Inledning

Det vetenskapliga stödet är starkt för att intensiv blodglukossänkande behandling vid typ 2-diabetes minskar risken för mikrovaskulära komplikationer. Den preventiva effekten av intensiv glukossänkning när det gäller dödlighet i hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes har däremot inte säkert kunnat påvisas i randomiserade kontrollerade studier (Turnbull, et al. Diabetologia 2009;52:2288–98). I den observationella långtidsstudien av UKPDS med tio års uppföljning var metforminbehandling vid samtidig övervikt associerad med ökad överlevnad liksom intensiv glukossänkande behandling. En metaanalys av de randomiserade studierna (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT) följda över i medeltal 4,4 år visade en 9 % minskning av större hjärt-kärlhändelser, främst på grund av en 15 % minskning av hjärtinfarkter (Turnbull, et al. Diabetologia 2009;52:2288–98). I genomgången fanns en icke signifikant trend mot ökad risk för kardiovaskulär död främst driven av de två studier som åstadkom störst minskning i HbA_{1c}. Denna observation och en ökad risk för allvarlig hypoglykemi styrker att målen vid glukossänkande behandling skall vara individualiserade. Resultaten från UKPDS och studier som inkluderat patienter med längre diabetesduration, talar för att intensiv glukossänkande behandling bör inledas vid diagnostillfället för att långsiktigt förhindra utvecklingen av diabeteskomplikationer. För att minska risken för makrovaskulära komplikationer är behandling av övriga kardiovaskulära riskfaktorer också av yttersta vikt.

Målvärden för glukoskontroll

Det råder internationell konsensus om att målet med glukossänkande behandling bör ligga vid en HbA_{1c}-nivå på ≤ 6,0 % (MonoS-metod). Målet kan vara lägre eller högre i det individuella fallet och bör grunda sig på en klinisk bedömning samt den välinformerade patientens önskemål. Faktorer som motiverar lägre målvärden är kort diabetesduration, avsaknad av hjärt-kärlsjukdom, ringa risk för hypoglykemier eller andra biverkningar av behandlingen som påverkar livskvaliteten, samt lång återstående livslängd. Målvärdet kan behöva höjas vid kort återstående livslängd, avancerade mikro- eller makrovaskulära komplikationer eller annan samsjuklighet (se Faktaruta 1). Alltför snabb korrektion av hyperglykemi hos patienter med ovan nämnda risker bör undvikas. Målvärden och behandling bör anpassas hos mycket gamla patienter (förslagsvis HbA_{1c} < 8 %), med syfte att uppnå symtomfrihet. Nyttan kontra risken av en alltför stark inriktning på måluppfyllelse måste utvärderas hos varje enskild patient. En alltför intensiv behandling kan i sig medföra risker.

Farmakologisk behandling i blodglukossänkande syfte

Ett stort antal behandlingsalternativ finns, både perorala och i injektionsform. Metformin är förstahandsmedel till patienter med typ 2-diabetes och är det diabetesläkemedel för vilket den starkaste evidensen för minskad kardiovaskulär

Faktaruta 1. Riktvärden för HbA_{1c}-mål är < 6,0 %. Målet bör utformas utifrån en individuell bedömning av nytta/risk.

Följande faktorer kan innebära att målnivån för HbA_{1c} bör höjas

- frekventa svåra hypoglykemier
- svåra mikro- eller makrovaskulära komplikationer
- annan svårare sjukdom
- begränsad återstående livslängd.

Följande faktorer kan innebära att en lägre målnivå för HbA_{1c} bör eftersträvas

- nydiagnostiserad diabetes
- debut i lägre ålder
- låg risk för oupptäckt hjärt-kärlsjukdom.

morbiditet och mortalitet föreligger. Det finns numera ett flertal läkemedel, som kan kombineras med metformin eller utgöra alternativ behandling när metformin inte kan användas på grund av intolerans eller kontraindikationer.

Metformin

Verkningsmekanism

Metformin är en biguanid vars blodglukossänkande effekter främst åstadkoms genom minskad glukosnybildning i levern via aktivering av AMP-aktiverat proteinkinase men till en viss del även genom ett ökat glukosupptag i muskulatur. Där emot stimulerar metformin inte insulinsekretion och orsakar därför inte hypoglykemi i monoterapi.

Klinisk värdering

Metformin som monoterapi sänker HbA_{1c} med cirka 1–1,5 procentenhet vilket är likvärdigt med effekterna av sulfonylurea, glitazoner och GLP-1-analoger men mer än för akarbos och DPP-4-hämmare. Metformin ger mer gastrointestinala biverkningar än många andra perorala diabetesläkemedel, men tolereras för övrigt generellt väl och anses vara väsentligen viktneutralt. En ovanlig, men mycket allvarlig komplikation är laktacidosis, som kan uppträda på grund av metforminackumulation. Laktacidosis har framför allt uppträtt hos diabetespatienter med njursvikt, hög ålder, lever sjukdom, dehydrering eller överdrivet alkoholintag. Metformin utsöndras genom njurarna och njurfunktionsnedsättning är en kontraindikation för metformin.

Rekommendationer och praktiska synpunkter

Den glukossänkande effekten av metformin uppvisar ett linjärt dos-responsförhållande varför dygnsdoser på upp till 2 000 mg per dygn bör eftersträvas. För att minska förekomsten av gastrointestinala biverkningar bör läkemedlet intas tillsammans med mat och dosen titreras upp successivt (se Faktaruta 2). Metformin kan doseras två gånger per dag men vid gastrointestinala besvär kan tredosregim prövas.

Faktaruta 2. Titreringschema för metformin.

- Börja med låg dos (500 mg) en eller två gånger dagligen tillsammans med måltider (frukost och/eller middag).
- Om inga gastrointestinala biverkningar uppträder, öka dosen efter 5–7 dagar till 850 mg × 2 eller 1 000 mg × 2 (tillsammans med frukost och middag).
- Om gastrointestinala biverkningar uppträder vid ökad dos, minska till föregående dos och pröva att åter öka dosen vid ett senare tillfälle.
- Maximal effektiv dos är 2 000 mg dagligen. Högre doser ger ökad risk för biverkningar och endast marginellt bättre effekt.

Metformin interfererar med absorptionen av vitamin B₁₂, något som dock mycket sällan leder till anemi och verkar ha liten klinisk betydelse. Serumkobalamin bör dock kontrolleras vid behandlingsstart och regelbundet därefter för att förhindra utveckling av myelo- eller neuropati.

Metformin är kontraindicerat redan vid lätt sänkt njurfunktion. Vid behandlingsstart bör därför i första hand GFR beräknas, alternativt kan P-kreatinin bestämmas men detta är ett sämre alternativ. GFR bör därefter följas regelbundet. Vid ett beräknat GFR < 60 mL/min, alternativt P-kreatininvärden över 135 µmol/L för män och 110 µmol/L för kvinnor, bör behandlingen med metformin avbrytas. Endast under förutsättning att patienten är väl informerad, känner ett eget ansvar för behandlingen samt är införstådd både med riskerna och lämpliga åtgärder att motverka dessa, kan man i utvalda fall överväga att fortsätta med metforminbehandlingen. Patienten måste dessutom följas regelbundet med avseende på njurfunktionen.

Försiktighet bör också iaktas vid samtidig behandling med ACE-hämmare och NSAID. Patienten ska informeras om att göra uppehåll med metforminbehandling vid kräkningar, diarré och vid andra tillstånd då det finns risk för intorkning.

Eftersom röntgenundersökningar med intravaskulärt tillfört kontrastmedel kan leda till försämrad njurfunktion bör metforminbehandling avbrytas i samband med sådan undersökning. Därefter ska behandlingen med metformin inte återupptas förrän tidigast två dygn efter undersökningen och först sedan njurfunktionen kontrollerats och befunnits vara normal. En akut undersökning kan genomföras men bara under förutsättning att patienten är väl hydrerad både före och efter undersökningen. Även i dessa fall ska njurfunktionen följas efter undersökningen.

Beräkning av GFR kan göras med Cockcroft-Gault's formel, som är baserad på P-kreatinin, vikt, ålder och kön. (Beräkningshjälp finns på: www.fass.se/LIF/produktfakta/kreatinin.jsp.)

Det finns ytterligare metoder för att beräkna GFR, t.ex. MDRD eller genom cystatin-C-bestämning i plasma, vilken metod som används får avgöras av lokala rutiner.

Sulfonylurea och meglitinider

Verkningsmekanismer

Sulfonylurea ökar insulinsekretionen genom att stimulera receptorer på betacellerna i endokrina pankreas. Effekten bestäms därför till stor del av betacellernas kvarstående kapacitet att producera insulin. Eftersom läkemedel ur sulfonylureagrupperna ökar insulinfrisättningen kan de orsaka hypoglykemier, som i sällsynta fall kan vara livshotande. Meglitinider tillhör inte sulfonylureagrupperna men stimulerar insulinsekretionen på ett likartat sätt som sulfonylurea genom att binda till en annan del av sulfonylureareceptorn och har utvecklats för att ha kort verkningstid och intas till måltiderna för att därmed förstärka det fysiologiska insulinsvaret vid födoing.

Klinisk värdering

Sulfonylurea i monoterapi har en HbA_{1c}-sänkande effekt jämförbar med metforminets men uppvisar en flack dos-responskurva vid högre doser. Den maximala glukossänkande effekten inträder vid relativt låga doser medan högre doser kan leda till biverkningar utan bättre effekt. Höga doser bör därför undvikas. Sulfonylureas viktigaste biverkning är hypoglykemi. Allvarliga hypoglykemier är vanligast hos äldre

och kräver alltid sjukhusvård. Av de tre sulfonylureapreparaten som är tillgängliga i Sverige har glibenklamid aktiva metaboliter som utsöndras via njurarna vilket kan bidra till att detta läkemedel har högre hypoglykemisk jämfört med glipizid och glimepirid. Viktuppgång förekommer vid sulfonylureabehandling. Den är till stor del ett resultat av förbättrad glukoskontroll och är av samma storleksordning som viktuppgången vid insulinbehandling.

Meglitinider erbjuder inga avgörande fördelar jämfört med sulfonylurea annat än möjligen en något lägre frekvens av hypoglykemier, dock till priset av flera doseringstillfällen och en högre kostnad. Viktuppgången är likvärdig jämfört med den med sulfonylurea. Av de två meglitiniderna, repaglinid och nateglinid, har repaglinid störst HbA_{1c}-sänkande effekt.

Rekommendationer och praktiska synpunkter

Sulfonylurea utgör ett av förstahandsmedlen vid kontraindikation eller intolerans mot metformin. Sulfonylurea är även, liksom insulin, ett av förstahandsvalen som tillägg till metforminbehandling. Läkemedlet kan med fördel doseras en gång per dag och den maximalt effektiva dosen uppnås vanligtvis redan vid drygt halva maxdosen vilken för glipizid är 10 mg, för glimepirid 4 mg och för glibenklamid 7 mg.

Eftersom det inte finns någon avgörande skillnad avseende glukossänkande effekt eller pris mellan de tre sulfonylureapreparaten bör glipizid eller glimepirid väljas på grund av deras lägre frekvens av hypoglykemier. Meglitinider är inte förstahandspreparat och det är inte meningsfullt att byta från sulfonylurea till meglitinider vid otillräcklig effekt. I enstaka fall där metformin, sulfonylurea och insulin inte är lämpligt kan meglitinider prövas. Glimepirid, glipizid och meglitinider kan användas med försiktighet vid nedsatt njurfunktion.

Alfa-glukosidashämmare

Verkningsmekanism

Akarbos hämmar det enzym, alfa-glukosidas, som katalyserar nedbrytningen av polysackarider till absorberbara monosackarider i proximala tunntarmen. Akarbosintag före måltid leder därför till ett förlängsamt och minskat glukosupptag och därmed lägre blodglukosnivåer efter måltid.

Klinisk värdering

Den HbA_{1c}-sänkande effekten av akarbos är 0,5–0,8 procentenhet vilket är mindre jämfört med metformin och sulfonylurea. Användningen av akarbos begränsas ofta av gastrointestinala biverkningar och i kliniska prövningar har 25–45 % av deltagarna avbrutit behandlingen på grund av dessa.

Rekommendationer och praktiska synpunkter

Akarbos är inte ett förstahandspreparat. Om metformin, sulfonylurea och insulin inte är lämpligt eller tillräckligt kan akarbos prövas. För att motverka de gastrointestinala biverkningarna bör man starta med en låg dos som därefter långsamt ökas. Vid svår njursvikt (beräknat GFR < 25–30 mL/min) är akarbos kontraindicerat.

Insulin och insulinanaloger

De farmakokinetiska egenskaperna av subkutant administrerat humaninsulin är sådana att behandlingen har svårt att efterlikna mönstret för basal och postprandiell sekretion av endogent insulin. Eftersom insulinanalogerna är modifierade humaninsuliner med delvis andra egenskaper var förväntningarna stora, men de har inte uppfyllts fullt ut.

Faktaruta 3. Olika behandlingsalternativ vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll efter kostbehandling.

Metformin i monoterapi medför

- minskad risk för mikro- och makroangiopatier (måttlig evidensstyrka)
- minskad risk för död jämfört med sulfonylurea eller insulin (måttlig evidensstyrka)
- en HbA_{1c}-sänkning likvärdig med sulfonylurea, repaglinid och glitazon (måttlig till hög evidensstyrka)
- mer gastrointestinala biverkningar och mindre viktuppgång än många andra perorala antidiabetika (hög evidensstyrka).

Sulfonylurea i monoterapi medför

- en HbA_{1c}-sänkande effekt jämförbar med metformin (måttlig till hög evidensstyrka)
- en ökad risk för hypoglykemier och viktuppgång jämfört med metformin (måttlig evidensstyrka)
- att risken för allvarliga hypoglykemier är något mindre vid behandling med glimepirid och glipizid jämfört med glibenklamid (låg evidensstyrka).

Meglitinider i monoterapi medför

- en sänkning av HbA_{1c} med upp till cirka en procentenhet (måttlig evidensstyrka).

Akarbos i monoterapi medför

- en sänkning av HbA_{1c} med 0,5–0,8 procentenheter jämfört med placebo. Vid intention-to-treat-analys är sänkningen 0,2 procentenheter (måttlig evidensstyrka)
- ingen påverkan på vikten (måttlig evidensstyrka)
- gastrointestinala biverkningar (måttlig evidensstyrka).

Klinisk värdering

Det finns flera meta-analyser som jämför kortverkande insulinanaloger och humaninsulin samt långverkande insulinanaloger och NPH-insulin; den senaste publicerades i februari 2009 av Cameron och medarbetare (CMAJ 2009;180:400–407). I dessa meta-analyser har man vanligen undersökt effekten på HbA_{1c} och förekomst av hypoglykemier samt sökt efter data angående livskvalitet, patienttillfredsställelse, diabeteskomplikationer och biverkningar. Analyserna har inte påvisat några skillnader mellan NPH-insulin och de långverkande analogerna när det gäller den HbA_{1c}-sänkande effekten.

Förekomsten av nattliga hypoglykemier är något lägre vid behandling med insulin glargin än med NPH-insulin, men ingen skillnad finns med avseende på allvarliga hypoglykemier. Incidensen av allvarliga och nattliga hypoglykemier vid behandling med insulin detemir är mindre studerad, men risken för nattliga hypoglykemier tycks vara mindre än med NPH-insulin. Tvåfas insulinanaloger i två- till tredos ger en större sänkning av HbA_{1c} samt en högre incidens av hypoglykemier och viktuppgång jämfört med långverkande insulinanaloger. Tidigare rapporter om ökad risk för bröstcancer vid behandling med insulin glargin jämfört andra insuliner har inte bekräftats. Det finns därför ännu ingen anledning till förändrad klinisk praxis, men utvecklingen följs noga av regulatoriska myndigheter.

Rekommendationer och praktiska synpunkter

Vanligt förekommande insulinregimer är:

- basinsulin en gång per dygn
- tvåfas-insulinanalog två till tre gånger per dygn
- flerdosregimer, det vill säga basinsulin kombinerat med måltidsinsulin.

Dessa regimer är väsentligen likvärdiga när det gäller effekten på glukoskontrollen. Vissa skillnader kan finnas när det gäller viktuppgång och förekomst av hypoglykemier. Patientens önskemål och livssituation samt behov av flexibilitet påverkar valet (Holman, et al. N Engl J Med 2009;361:1736–47).

NPH-insulin är förstahandsvalet vid otillfredsställande glukoskontroll med metformin med eller utan tillägg av sulfonylurea. Långverkande insulinanaloger kan vara ett alternativ vid upprepade nattliga hypoglykemier. En annan situation där långverkande insulinanaloger kan vara motiverade är i hemsjukvården där assistans för injektion krävs och där långverkande insulinanaloger medför behov av färre hembesök än behandling med NPH-insulin. Vid otillräcklig glukoskontroll med NPH-insulin kan behandling med tvåfasinsuliner eller flerdosregimer vara möjliga alternativ.

Inkretinbaserad behandling

GLP-1-analoger (exenatid, liraglutid)

Verkningsmekanism

Dessa läkemedel liknar kroppseget GLP-1 (glucagon-like-peptide-1), ett tarmhormon med metabola effekter som insöndras i blodbanan från tunntarmens L-celler efter intag av föda, varefter det stimulerar insulinproduktionen enbart vid hyperglykemi. GLP-1 hämmar glukagonproduktionen i α -cellerna i endokrina pankreas, vilket medför en minskning av glukosnybildningen i levern. Dessutom bromsas magsäckstömningen.

Klinisk värdering

Dessa läkemedel är för närvarande endast indicerade för behandling av typ 2-diabetes i kombination med metformin och/eller sulfonylurea (eller glitazon för liraglutid) hos patienter som inte uppnått målet för glukoskontroll vid behandling med högsta tolererbara dos av dessa läkemedel.

I en systematisk översikt av Monami et al. (Eur J Endocrinology 2009;160:090–917) visades att GLP-1-analogerna sänkte HbA_{1c} med ungefär en procentenhet jämfört med placebo och att kroppsvikten minskade signifikant.

Hypoglykemier förekommer nästan uteslutande i kombination med sulfonylurea. Aptitlöshet och/eller illamående är mycket vanliga biverkningar vid behandling med GLP-1-analoger. I allmänhet är dessa biverkningar dock kortvariga

Faktaruta 4.

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll trots adekvat peroral behandling

- kan insulin i monoterapi ha sämre effekt på HbA_{1c} jämfört med insulin i kombination med sulfonylurea eller metformin
- medför snabbverkande insulinanalog till måltid som tillägg till sulfonylurea och metformin större risk för viktökning och hypoglykemier jämfört med tillägg av såväl basinsulin som tvåfasinsulin (måttlig evidensstyrka)
- medför flerdosinsulin och tvåfasinsulin som tillägg till sulfonylurea och metformin likvärdig effekt på HbA_{1c} (låg till måttlig evidensstyrka)
- medför tillägg av eller byte till tvåfasinsulin i 2–3-dos ökad frekvens hypoglykemier och större viktökning än tillägg av eller byte till långverkande insulinanalog i endos (måttlig evidensstyrka)
- ger behandling med NPH-insulin samma effekt på HbA_{1c} som insulin glargin eller insulin detemir (måttlig evidensstyrka) men möjligen en högre förekomst av nattliga hypoglykemier
- tycks allvarliga hypoglykemier vara lika vanliga med insulin glargin som med NPH-insulin (låg evidensstyrka).

Faktaruta 5.

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll

- medför exenatid och liraglutid som tillägg till peroral behandling en sänkning av HbA_{1c} och fastande blodglukos (hög evidensstyrka)
- medför exenatid och liraglutid som tillägg till peroral behandling en viktminskning (hög evidensstyrka)
- är underlaget otillräckligt för att bedöma långsiktiga effekter av exenatid och liraglutid som tillägg till peroral behandling på glukoskontroll, vikt, biverkningar, livskvalitet, diabeteskomplikationer och död.

och inträffar oftast strax efter injektionen. De lindras av mat, och går i allmänhet över på några dagar. Andra bukbesvär, som smärtor, uppspändhet eller diarré är också relativt ofta förekommande. Ett fåtal fall av pankreatit har rapporterats. Symtom på pankreatit ska därför tas på stort allvar.

DPP-4-hämmare (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin)

Verkningsmekanism

Dessa läkemedel verkar genom att hämma enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas-4), vilket medför att plasmakoncentrationen av kroppseget GLP-1 ökar. Detta medför i sin tur likartade effekter med avseende på blodglukos som för GLP-1-analogerna. Preparaten tas oralt en eller två gånger per dag.

Klinisk värdering

Sitagliptin, vildagliptin och saxagliptin har för närvarande följande godkända indikationer för behandling av typ 2-diabetes i kombination med

- *metformin*, till patienter med otillräcklig glukoskontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi
- *sulfonylurea*, till patienter med otillräcklig glukoskontroll trots maximal tolererbar dos av en sulfonylurea och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans
- *glitazon*, till patienter med otillräcklig glukoskontroll där sådan behandling kan vara lämplig.

Sitagliptin har även följande indikationer

monoterapi

- i de fall där enbart kost och motion inte ger tillfredsställande glukoskontroll och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans.

trippelkombination

- sulfonylurea tillsammans med metformin i de fall där kost och motion och dessa två läkemedel inte ger tillfredsställande glukoskontroll
- glitazon och metformin i de fall där en glitazon är lämplig och där kost och motion tillsammans med dessa två läkemedel inte ger tillfredsställande blodglukoskontroll.

Sitagliptin är också indicerat som tillägg till insulin (med eller utan metformin) i de fall där kost och motion tillsammans med en stabil insulindosering inte ger tillfredsställande glykoskontroll.

En systematisk översikt från år 2008 av Richter och medarbetare (Vasc Health and Risk Management 2008;4:753–68) och en Cochraneöversikt av samma författare (Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, issue 2, CD006739) visade att behandling med DPP-4-hämmare sänker HbA_{1c} med cirka 0,7 procentenheter. Vid behandling med DPP-4-hämmare ses jämfört med placebo i genomsnitt en viktuppgång på 0,5 kg.

Hypoglykemier förekommer nästan uteslutande i kombination med sulfonylurea. Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats vid behandling med vildagliptin, men höjningarna av aminotransferaserna var i

allmänhet asymtomatiska, av icke-progressiv natur och inte förknippade med kolestas eller gulsot. Fall av pankreatit har associerats med sitagliptinbehandling.

Faktaruta 6.

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll

- ger DPP-4-hämmare som tillägg till peroral behandling en sänkning av HbA_{1c} och fastande blodglukos (hög evidensstyrka)
- är underlaget otillräckligt för att bedöma långsiktiga effekter av DPP-4-hämmare som tillägg till peroral behandling vad gäller glukoskontroll, vikt, biverkningar, livskvalitet, diabeteskomplikationer och död.

Rekommendationer och praktiska synpunkter

Varken GLP-1-analoger eller DPP-4-hämmare är förstahandsval vid behandling av typ 2-diabetes. Orsaken är den begränsade erfarenheten av dessa läkemedel. GLP-1-analoger kan prövas till patienter med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin i kombination med ett eller flera andra preparat, i synnerhet vid fetma där ytterligare viktökning kan innebära en medicinsk risk.

DPP-4-hämmare kan också prövas till patienter med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin i kombination med ett eller flera andra preparat, eller där injektionsbehandling inte är genomförbar.

Glitazoner

Verkningsmekanism

Glitazoner är agonister till PPAR γ -receptorn (peroxisome proliferator activated receptor gamma), som finns i många vävnader men framför allt i fettväv. Aktivering av PPAR γ -receptorer ökar insulinkänsligheten. Eftersom PPAR γ -receptorer finns så utbredd kan glitazoner leda till andra effekter som är svåröversäglbara. I gruppen finns två läkemedel, rosiglitazon och pioglitazon.

Klinisk värdering

I monoterapi reducerar glitazonerna HbA_{1c} med 0,8 till 1,5 procentenheter vilket är i samma storleksordning som den sänkning som ses vid behandling med sulfonylurea och metformin. Effekten av glitazoner inträder gradvis under fyra till åtta veckor. De två glitazonernas effekter med avseende på glukoskontroll förefaller vara likartade. Glitazoner i monoterapi ger inte hypoglykemi.

Rosiglitazon höjer LDL-kolesterol mer och HDL-kolesterol mindre än vad pioglitazon gör. Pioglitazon reducerar dessutom triglyceridnivåerna mer än rosiglitazon, som har en tendens att höja dessa.

Ett eventuellt samband mellan behandling med glitazoner, framför allt rosiglitazon, och risk för ischemisk hjärtsjukdom har diskuterats ingående och utretts noga efter publiceringen av en meta-analys från Nissen et al. (N Engl J Med 2007;356:2457–71). Den nyligen avslutade RECORD-

studien visade att behandling med rosiglitazon inte ökade risken för sjukhusvård på grund av kardiovaskulär sjukdom jämfört med sulfonylurea och metformin. Risken för kardiovaskulär död ökade inte heller (Home, et al. Lancet 2009;373:2125–35). Resultaten ska tolkas med försiktighet då antalet patienter som avbröt studien var relativt högt samtidigt som färre patienter än förväntat drabbades av de studerade kardiovaskulära händelserna. I PROactive-studien jämfördes effekterna av pioglitazon mot placebo hos patienter med makrovaskulär sjukdom. För det sammansatta primära effektmåttet sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna, men resultaten för det sekundära effektmåttet död, slaganfall och hjärtinfarkt visade en gynnsam effekt för pioglitazonbehandling.

Viktökning med 1–5 kg är en biverkning associerad med glitazonbehandling. Denna beror delvis på vätskeretention, delvis på ökning av antalet fettceller. Vätskeretention orsakar perifera ödem, något som rapporterats hos cirka 3–5 % av patienterna. Ödemen är reversibla om behandlingen utsätts eller dosen minskas.

Risken för hjärtsvikt ökar hos patienter med riskfaktorer för detta tillstånd, hos dem med nedsatt njurfunktion samt hos äldre patienter. En dosberoende ökad risk för hjärtsvikt har också rapporterats när glitazoner kombineras med sulfonylurea men framför allt i kombination med insulin. Den ökade risken för hjärtsvikt sammanhänger sannolikt med vätskeretentionen. Glitazoner är därför kontraindicerade vid hjärtsvikt.

En ökad risk för frakturer har rapporterats hos kvinnor behandlade med glitazoner. Dessa uppträdde efter cirka ett års behandling. Klinisk uppföljning tyder på att den ökade frakturrisken kan finnas även hos män efter längre tids behandling. Enstaka fall av reversibla makulaödem har också rapporterats.

På grund av ett fåtal rapporterade fall av förhöjda aminotransferaser och nedsatt leverfunktion rekommenderas att leverenzymerna kontrolleras före och under behandlingen.

Rekommendationer och praktiska synpunkter

Behandling med glitazoner kan utgöra ett behandlingsalternativ till patienter som inte uppnår målet för glukoskontroll med maximalt tolererbar dos av metformin och/eller sulfonylurea. Glitazoner är även godkända som monoterapi till patienter (speciellt överviktiga patienter) där kost och motion gett otillräcklig kontroll och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans. På grund av biverkningsprofilen är dock utrymmet för behandling med glitazoner begränsat. Glitazonerna bör användas med försiktighet och i första hand till patienter utan riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom eller hjärtsvikt, men kan vara av värde för behandling av framför allt överviktiga patienter med uttalad insulinresistens.

Farmakologisk primärprevention av kardiovaskulär sjukdom vid diabetes

Området har avgränsats till enbart farmakologisk intervention för primärprevention av hjärt-kärlsjukdom vid diabetes. För sekundärprevention gäller andra rekommendationer och

riktlinjer. De aktuella behandlingsområdena är läkemedel vid rökavvänjning, hypertoni, dyslipidemi samt behandling med ASA.

Faktaruta 7.

Vid typ 2-diabetes

- ger glitazoner som tillägg till peroral behandling en måttlig sänkning av HbA_{1c} och fastande blodglukos (hög evidensstyrka)
- ger behandling med glitazoner ökad risk för vätskeretention med risk för hjärtsvikt hos individer med riskfaktorer för detta tillstånd (hög evidensstyrka)
- ger behandling med glitazoner ökad risk för frakturer (låg evidensstyrka).

Rökavvänjning

Rökavvänjning måste ingå i den långsiktiga behandlingen för varje rökande diabetespatient och ju tidigare och intensivare insats, desto bättre blir resultaten. ”Sluta-röka-linjen” är ett utmärkt hjälpmedel både i motiverande syfte och för uppföljning.

Rådgivning är således den första åtgärden och den bör vid behov kombineras med:

Nikotinersättningsmedel

Dessa är förstahandsmedel vid rökavvänjning. Nikotinläkemedel ökar möjligheten att bli bestående rökfri jämfört med placebo.

Bupropion

Bupropion är en selektiv återupptagshämmare av noradrenalin och dopamin med endast begränsad effekt på återupptaget av serotonin och utgör ett andrahandsmedel vid rökavvänjning. Bupropion sänker kramptröskeln och ska inte ges till gravida.

Vareniklin

Vareniklin är en nikotinagonist/-antagonist som verkar på centrala nikotinreceptorer och utgör ett andrahandsmedel. Gravida och personer med grav njursvikt ska inte behandlas med läkemedlet.

Uppföljning är viktigt. Den kan bestå i telefonrådgivning (använd t.ex. ”Sluta-röka-linjen”), olika typer av lokala uppföljningsprogram för att förstärka följsamhet till rökstopp och läkemedelsbruk.

Behandling av hypertoni och dyslipidemi, behandling med ASA

Gällande riktvärden för behandling har varit ett blodtryck < 130/80 mm Hg. Enligt nya riktlinjer från European Society of Hypertension (J of Hypertension 2009;27:2121–58) ska blodtryckssänkande behandling inledas hos patienter med diabetes när blodtrycket är högre än 140/90 mm Hg. Man menar att eftersom det inte finns stöd i form av randomiserade kontrollerade studier för ett generellt blodtrycksmål, < 130/80 mm Hg, kan det vara rimligt för många patienter utan särskilda skäl (t.ex. nefropati) att sträva mot ett blodtryck i den lägre nivån av intervallet 130–139/80–85 mm Hg.

Detta synsätt täcks här in genom rekommendationen att blodtrycksmålet bör utformas efter en individuell bedömning av nytta–risk och tolerans. Hos äldre kan användningen av många läkemedel öka risken för biverkningar, t.ex. ortostatiska besvär (Faktaruta 8).

En utvärdering av antihypertensiv behandling vid diabetes i en stor meta-analys visade att den relativa riskreduktionen var 19 % för hjärtinfarkt, 18 % för stroke och 15 % för total död. Resultaten talar för att de fem stora läkemedelsgrupperna, ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare, betareceptorblockerare, kalciumantagonister (dihydropyridiner) och tiazider i princip är likvärdiga med avseende på preventiv effekt på kardiovaskulär mortalitet/morbiditet. För majoriteten av personer med diabetes krävs vanligtvis kombinationsbehandling för att uppnå blodtrycksmålet; hos vissa patienter med svårare hypertoni kan sådan behandling vara indicerad redan från start. Behandling med beta-receptorblockerare, framför allt i kombination med högre doser av tiazid, kan påverka glukoskontrollen negativt. Någon ökning av kardiovaskulära händelser har emellertid inte konstaterats.

Riktvärdet för LDL-kolesterol, vilket kan behöva modifieras beroende på individuell bedömning, är 2,5 mmol/L. Lipidsänkande behandling med statin har värderats i en meta-analys av tidigare hjärtfriska individer med diabetes där den relativa riskreduktionen uppgick till 27 % avseende alla kardiovaskulära händelser.

Sammanfattningsvis är rökavvänjning, antihypertensiv behandling oavsett vilken läkemedelsgrupp man använder

samt lipidsänkande behandling med statiner bevisat effektiva för primärprevention av kardiovaskulära händelser vid typ 2-diabetes, medan ASA inte har visat någon säkerställd primärpreventiv effekt på denna patientgrupp.

Dessa behandlingsprinciper förstärker varandra. I den danska Steno-2-studien utvärderades effekten av multifaktoriell farmakologisk intervention med avseende på glukoskontroll, blodtryck, blodlipider och ASA. Den absoluta riskreduktionen avseende kardiovaskulär sjukdom uppgick till 20 % och vid en senare uppföljning till 29 % absolut riskreduktion. Den absoluta reduktionen av totalmortalitet uppgick till 20 %.

Faktaruta 8. Riktvärden för behandlingen (se även, "Kommentar rörande målvärden").

Rökstopp

- Målet är rökstopp!

Blodtrycksmål

- < 130/80 mm Hg (individuell bedömning)

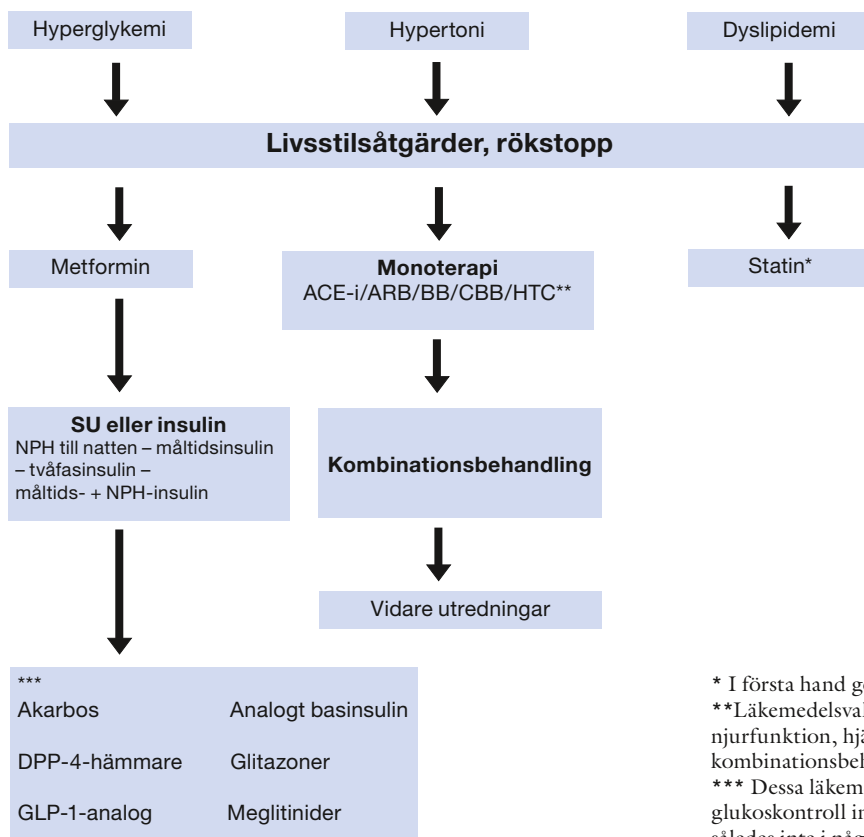
Målvärde för LDL-kolesterol

- < 2,5 mmol/L
(i första hand väljs generiskt simvastatin)

Målvärde för HbA_{1c}

- < 6,0 %
(individuell bedömning, se också Faktaruta 1)

Figur 1. Typ 2-diabetes, en behandlingsalgoritm.



* I första hand generiskt simvastatin

**Läkemedelsvalet styrs bland annat av kontraindikationer, njurfunktion, hjärtsjukdom och förmån/rabatter. I vissa fall kan kombinationsbehandling vara indicerad redan från start.

*** Dessa läkemedel ska betraktas som alternativa möjligheter när glukoskontroll inte uppnåtts med andra medel. Läkemedlen står således inte i någon inbördes rangordning.

Kommentarer rörande målvärden

De angivna behandlingsmålen är i väsentliga delar konsensusbaserade och i överensstämmelse med internationella riktlinjer. Det finns bara ett fåtal studier där resultat beträffande sjuklighet och dödlighet har utvärderats mot olika målnivåer. Det innebär att nya vetenskapliga analyser av

underlaget beträffande mål för HbA_{1c}, LDL-kolesterol och blodtryck, liksom nya möjligheter till behandling, kan medföra att målnivåerna omvärderas, något som för övrigt redan skett ett antal gånger. Det är viktigt att nyttan av en hög ambition beträffande måluppfyllelse vägs mot riskerna med en alltför intensiv behandling.

Evidensgradering enligt GRADE

Hög = Det är mycket osannolikt att ytterligare forskning kommer att ändra vår tillit till skattningen av effekten.

Måttlig = Det är sannolikt att ytterligare forskning kommer att på ett betydelsefullt sätt påverka vår tillit till skattningen av effekten och kan även ändra själva effektstorleken.

Låg = Det är mycket sannolikt att ytterligare forskning på ett betydelsefullt sätt kommer att påverka vår tillit till skattningen av effekten och sannolikt även ändra själva effektstorleken.

Mycket låg = Skattning av effekten är mycket osäker.

Deltagarlista

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läke-medelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se

Docent, överläkare Eva Andersén-Karlsson
VO Internmedicin
Södersjukhuset AB
118 83 Stockholm

Professor, överläkare Christian Berne
Institutionen för Medicinska vetenskaper
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Överläkare Bodil Eckert
Trelleborgs lasarett
231 85 Trelleborg

Specialistläkare Björn Eliasson
Sahlgrenska universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Överläkare Mats Eliasson
Sunderby sjukhus
971 80 Luleå

Med dr Lennart Forslund
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Distriktsläkare Kjell Gunnarsson
Vårdcentralen Åby
616 21 Åby

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Distriktsläkare Stefan Jansson
Brickebackens vårdcentral
702 35 Örebro

Apotekare Malin Johansson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Lena Landstedt-Hallin
Medicinkliniken
Danderyds sjukhus
182 88 Stockholm

Docent Hans Liedholm
Möllevångsvägen 37
222 40 Lund

Med dr Bengt Ljungberg
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor, överläkare Peter M Nilsson
Institutionen för kliniska vetenskaper
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö

Forskare Margareta Norberg
Epidemiologi och Folkhälsovetenskap
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå

Med dr Annika Ekblom Schnell
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Distriktsläkare Jan Stålhammar
Eriksbergs vårdcentral
752 43 Uppsala

Medicinsk utredare Björn Södergård
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Box 55
171 11 Solna

Docent, överläkare Alexandre Wajngot
Centrum för allmänmedicin
Karolinska universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Docent Per Wändell
Centrum för allmänmedicin
Karolinska universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Professor, överläkare Claes Göran Östensson
Kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes
Karolinska universitetssjukhuset/Solna
171 76 Stockholm

Docent Carl Johan Östgren
Vårdcentralen Ödeshög
599 31 Ödeshög

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2009 finns på
www.lakemedelsverket.se

