

Användning av långverkande insulinanaloger

– Behandlingsrekommendation

I december 2004 anordnade Statens Läkemedelsverk i Norge i samarbete med Läkemedelsverket ett expertmöte med avsikten att ge rekommendationer för användning av de långverkande insulinanalogerna insulin glargin (Lantus) och insulin detemir (Levemir).

Bakgrund

Vid behandling av diabetes mellitus är god glukoskontroll viktig för att minska symtom på hyperglykemi och för att hindra utveckling av diabetiska senkomplikationer. Epidemiologiska studier visar att förekomsten av mikrovaskulära komplikationer ökar med 25 % och makrovaskulära komplikationer med 15 % för varje procentenhets ökning av nivån av HbA_{1c}. Kliniska kontrollerade försök vid typ 1- och typ 2-diabetes har bekräftat fynden i de epidemiologiska studierna när det gäller skydd mot mikrovaskulära komplikationer, medan slutgiltigt bevis ännu saknas för att god glukoskontroll reducerar kardiovaskulära händelser.

Alla patienter med typ 1-diabetes och minst 20–30 % av patienterna med typ 2-diabetes måste behandlas med insulin för att uppnå tillfredsställande glukoskontroll. Olika internationella rekommendationer sätter målet för glukoskontroll vid ett HbA_{1c} mellan <6,0 och <6,5 %. Enligt Nationella Diabetes Registret (NDR) når 28 % av patientgruppen med i huvudsak typ 1-diabetes (debut <30 års ålder) ett HbA_{1c} <6,5 %. Medelvärde i gruppen är 7,25 % (SD 1,36). I primärvård når 61 % av patienter med i huvudsak typ 2-diabetes målet HbA_{1c} <6,5 % och medelvärde i gruppen är 6,3 % (SD 1,23). Nationella barndiabetesregistret rapporterar ett medelvärde för HbA_{1c} på 7,46 % för 2003.

NPH-insulin

För NPH-insulin är insulinaktiviteten maximal tre till fem timmar efter injektion och varar 14±3 timmar. Det finns flera problem vid behandling med NPH-insulin som basinsulin:

- En uttalad ”klockformad” effektkurva hos många patienter. Det kan särskilt vara ett problem vid injektion av NPH-insulin till natten. Patienterna får maximal insulineffekt mitt i natten och därmed risk för hypoglykemi. Detta kan förhindra användning av tillräckligt höga insulindoser för att kontrollera plasmaglukos på efternatten och morgonen.
- Den relativt korta effektdurationen nödvändiggör ofta två injektioner per dygn.
- NPH-insulin föreligger som suspension och måste blandas ordentligt före injektion.

- Det föreligger en betydande dag till dag variation av effekten efter injektion.

Dessa faktorer bidrar till bristfällig glukoskontroll hos många patienter. Det finns därför ett behov av insulintyper med bättre egenskaper.

Långverkande insulinanaloger

Insulin glargin och insulin detemir är bioteknologiskt framställda läkemedel som är modifierade humaninsuliner vilket innebär en risk för ändrade receptor-effekter. I de prekliniska toxikologiska studierna har den mitogena potentialen särskilt belysts. Användning av dessa insulinanaloger bedöms för närvarande inte medföra en högre mitogen risk än humant insulin.

Insulin glargin och insulin detemir är insulinanaloger som kan ha farmakokinetiska och farmakodynamiska fördelar vid användning som långverkande insulin i behandling av patienter med diabetes mellitus. Studierna visar att insulin glargin har en längre effektduration, för många patienter upp till 24 timmar, och en flackare effektprofil än NPH-insulin. Det är osäkert om insulin glargin ger mindre dag till dag variation i effekt än NPH-insulin. Jämförande studier mellan NPH-insulin och insulin detemir talar för en mindre dag till dag variation av effekten hos den enskilda patienten vid användning av insulin detemir.

De kliniska studierna har visat att de långverkande insulinanalogerna har ungefär samma effekt på HbA_{1c} som NPH-insulin. Den glukossänkande effekten av insulin glargin tycks i stort sett vara oberoende av injektionstidpunkten på dygnet under förutsättning att det injiceras vid samma tidpunkt varje dag. Tidpunkt för injektion bör värderas individuellt. Användning av långverkande insulinanaloger på kvällen ger i de flesta studier lägre (glargin och detemir) och mindre varierande (detemir) fasteglukos, bäst dokumenterat vid typ 1-diabetes. Värdering av risken för hypoglykemi i de jämförande studierna är svår på grund av stora skillnader i både förekomst och definitioner av hypoglykemi. Resultat från flera studier talar för att antalet hypoglykemier, särskilt om natten, är lägre vid användning av dessa långverkande insulinanaloger vid typ 1-diabetes. Direkt jämförande kliniska studier mellan insulinanalogerna saknas. Bara ett fåtal studier har inkluderat barn. Effekt hos barn över sex år tycks motsvara den hos vuxna. Data från behandling av gravida med långverkande insulinanaloger saknas. Publicerade resultat från studier av insulin detemir i behandlingen av typ 2-diabetes saknas men förväntas inom kort.

Rekommendationer

När insulinbehandling påbörjas är NPH-insulin förstahandsval som långverkande insulin. Det finns ingen anledning för patienter med välreglerad diabetes utan allvarlig hypoglykemi-problematik att byta från NPH-insulin till insulin glargin eller insulin detemir. Behandling med insulinanaloger bör startas av läkare med erfarenhet av insulinbehandling. Rekommendationerna är graderade efter kvalitetskriterier som anges i evidensgraderingen nedan.

Typ 1-diabetes mellitus

Insulin glargin och insulin detemir kan försökas hos patienter, som vid behandling med NPH-insulin:

- Har ofta förekommande hypoglykemier om natten (B).
- Icke uppnår behandlingsmålet för HbA_{1c} på grund av återkommande hypoglykemier som kan relateras till användningen av NPH-insulin (C).
- Har särskilt stora symtomgivande plasmaglukos-svängningar (D).

Typ 2-diabetes mellitus

Insulin glargin är mindre väl dokumenterat vid typ 2-diabetes och insulin detemir inte alls i publicerade studier. Insulin glargin kan prövas hos patienter som vid behandling med NPH-insulin:

- har ofta återkommande hypoglykemier om natten (B).
- icke uppnår behandlingsmålet för HbA_{1c} på grund av återkommande hypoglykemier som kan relateras till användning av NPH-insulin (C).

När insulinbehandling är nödvändig vid typ 2-diabetes är det viktigt att öka insulin dosen tillräckligt så att behandlingsmålet nås.

Gradering av evidens enligt SBU

Starkt vetenskapligt underlag – grad A

≥två oberoende studier med högt bevisvärde eller en bra systematisk översikt med högt bevisvärde.
Enstaka mycket stor multicenterstudie.
”Allt eller intet” – studie (pc vid stor pneumoni, insulin vid typ 1-diabetes).

Måttligt starkt vetenskapligt underlag – grad B

En studie med högt bevisvärde + ≥två med medelhögt bevisvärde och entydiga resultat.
Väl upplagda kohortstudier eller fall-kontrollstudier med entydiga resultat.
Ett flertal RCT med medelhögt eller lågt bevisvärde.

Begränsat vetenskapligt underlag – grad C

≥två studier med medelhögt bevisvärde och entydigt resultat.
Väl upplagda kohortstudier eller fall-kontrollstudier med divergerande resultat.
Ett flertal RCT med medelhögt eller lågt bevisvärde.

Otillräckligt vetenskapligt underlag – grad D

Enbart studier av lågt bevisvärde eller avsaknad av studier, expertutlåtanden eller konsensusutlåtande.

Deltagarlista

Deltagarnas jävsdeklarasjoner kan erhållas från Statens Legemiddelverk i Norge.

Professor Hans Arnqvist
EM-kliniken
Universitetssjukhuset
SE-581 85 Linköping

Seksjonsoverlege, professor Kristian F. Hanssen
Aker Universitetssykehus HF
Medisinsk klinikk
NO-0541 Oslo

Professor Christian Berne
Medicinkliniken
Akademiska sjukhuset
SE-751 85 Uppsala

Overlege, dr.med. Svein Skeie
Helse Stavanger
Med. Klinikk
Postboks 8100
NO-4068 Stavanger

Professor Kåre I. Birkeland
Forskningssenteret
Aker Universitetssykehus HF
NO-0541 Oslo

Deltagare från Läkemedelsverket
Box 26
SE-751 03 Uppsala

Kommunelege I Tor Claudi
Rønvik legesenter
Fjellveien 1
NO 8012 Bodø

Professor Björn Beerermann
Farmakokinetiker Monica Edholm
Docent Per Nilsson
Specialistläkare Ingrid Trolin

Professor Knut Dahl-Jørgensen
Barneavd. Fakultetsdivisjonsleder
Ullevål Universitetssykehus
Spes. i allmennpraksis Kristian Furuseth
Solli klinikk
Trondheimsveien 70
NO-2050 Jessheim

Deltagare från Statens legemiddelverk
Sven Oftedalsvei 8
NO-0950 Oslo

Seksjonsoverlege, professor Valdemar Grill
St. Olavs Hospital HF
Universitetssykehuset i Trondheim
Endokrinologisk seksjon/med.avd
NO-7005 Trondheim

Overlege, dr.med. Sofie Hexeberg
Rådgiver Lars Granum
Dr. scient Edel Holene
Rådgiver Torny Kaasbøl
Konsulent Heidi Reinnel