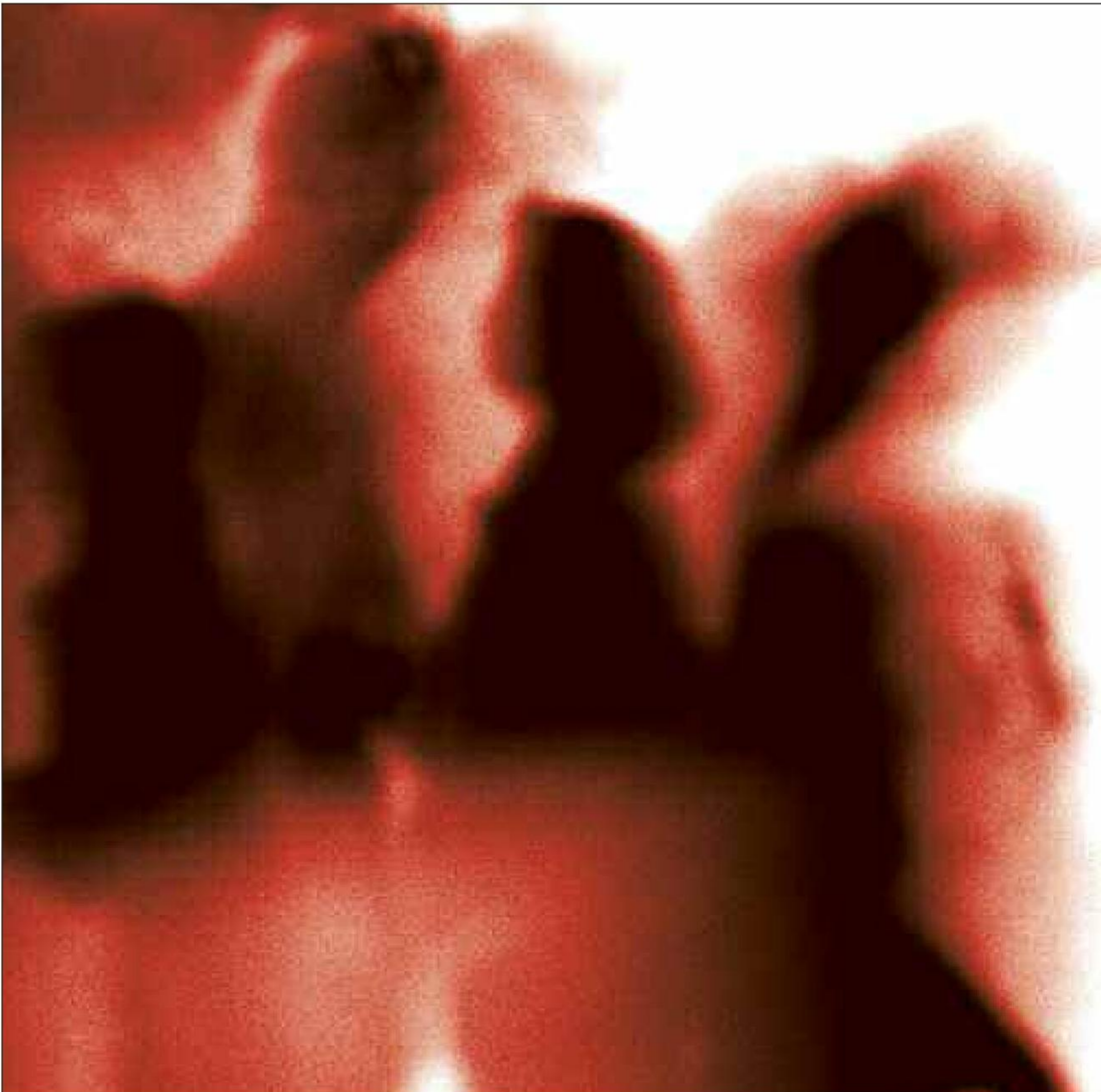


BESTPRACTICE



DPP-4-HEMMERE

Kardiovaskulære effekter

TYPE 2-DIABETES

Behandlingen kan forbedres

OVERVEKT

Forebygging i primærhelsetjenesten

Til type 2-diabetes

Victoza® (liraglutid) på blå resept er nå tilgjengelig for flere pasienter

Nye forenklete vilkår er trådt i kraft.

Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av type 2-diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart.

Refusjonskoder ICPC/ICD: T90/E11.

Vilkår (198):

Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med:

- kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller
- metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller
- sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin.



C Victoza «Novo Nordisk»**Antidiabetikum.**

ATC-nr.: A10B X07

T INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn: 1 ml inneh.: Liraglutid 6 mg, dinatriumfosfatdihydrat, propylenglykol, fenol, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å oppnå glykemisk kontroll: I kombinasjon med metformin eller et sulfonylureapreparat hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for høyeste tolererte dose med metformin eller sulfonylurea gitt alene. I kombinasjon med metformin og et sulfonylureapreparat eller metformin og et tiazolidindionpreparat hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for behandling med to preparater.

Dosering: For å bedre gastrointestinal toleranse er startdosen 0,6 mg liraglutid daglig. Etter minst 1 uke bør dosen økes til 1,2 mg. Noen pasienter forventes å ha fordel av en økt dose fra 1,2 mg til 1,8 mg, og basert på klinisk respons kan dosen økes etter minst 1 uke til 1,8 mg for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere. Daglige doser over 1,8 mg anbefales ikke. Gjeldende dose av metformin og tiazolidindion kan beholdes uforandret. Når preparatet gis i tillegg til sulfonylurea-behandling, bør det vurderes å redusere dosen med sulfonylurea for å redusere risikoen for hypoglykemi. Egenmålinger av blodglukose er ikke nødvendig for å justere liraglutiddosen. Ved oppstart av behandling med preparatet i kombinasjon med et sulfonylureapreparat kan det imidlertid være nødvendig med egenmålinger av blodglukose for å justere dosen av sulfonylureapreparatet.

Spesielle pasientgrupper: **Nedsatt leverfunksjon:** Anbefales ikke da erfaring p.t. er for begrenset. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ikke nødvendig med dosejustering ved mildt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 60-90 ml/minutt). Preparatet kan p.t. ikke anbefales til bruk ved moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkl. pasienter med terminal nyresykdom. **Barn <18 år:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. **Eldre >65 år:** Ikke nødvendig med dosejustering pga. alder. Erfaring med behandling hos pasienter ≥75 år er begrenset. **Administrering:** Injiseres s.c. 1 gang daglig i abdomen, låret eller overarmen. Gis når som helst på dagen på omtrent samme klokkeslett hver dag, uavhengig av måltider. Skal ikke administreres i.v. eller i.m. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Preparatet er ikke et erstatningspreparat for insulin. Tillegg av liraglutid hos pasienter som allerede behandles med insulin er ikke evaluert og derfor ikke anbefalt. Det er begrenset erfaring ved kongestiv hjertesvikt, NYHA klasse I-II og ingen erfaring ved kongestiv hjertesvikt, NYHA klasse III-IV. Det er begrenset erfaring ved inflammatorisk tarmsykdom og diabetisk gastroparese, og preparatet anbefales derfor ikke til disse pasientene. Bruk av preparatet er forbundet med forbigående gastrointestinale bivirkninger, inkl. kvalme, oppkast og diaré. Bruk av GLP-1-analoger er forbundet med risiko for pankreatitt. Det er rapportert få tilfeller av akutt pankreatitt. Pasientene bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt: Vedvarende, kraftig magesmerter. Ved mistanke om pankreatitt, bør preparatet og andre mulige mistenkte legemidler seponeres. Thyreoideabivirkninger, inkl. økt kalsitonin i blodet, struma og thyreoideaneoplasme er rapportert, spesielt hos pasienter med allerede eksisterende thyreoideasykdom. Kombinasjon med et sulfonylureapreparat kan gi økt risiko for hypoglykemi. Risikoen for hypoglykemi kan reduseres ved å minske dosen av sulfonylurea. Tegn og symptomer på dehydrering, inkl. nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt er rapportert. Pasienten bør informeres om den potensielle risikoen for dehydrering i forbindelse med gastrointestinale bivirkninger og ta forholdsregler for å unngå væskemangel. Liraglutid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forholdsregler må tas for å unngå hypoglykemi under bilkjøring og ved bruk av maskiner, særlig i kombinasjon med et sulfonylureapreparat. **Interaksjoner:** In vitro har liraglutid vist svært lavt potensiale for farmakokinetiske interaksjoner med andre virkestoffer relatert til cytokrom P-450 og plasmaproteinbinding. Den lille forsinkelsen i magetømming som liraglutid medfører, kan påvirke absorpsjon av orale legemidler som tas samtidig. Interaksjonsstudier viste ingen klinisk relevant forsinkelse av absorpsjonen. Noen få pasienter behandlet med liraglutid rapporterte minst én episode med kraftig diaré. Diaré kan påvirke absorpsjon av orale legemidler som tas samtidig. En klinisk relevant interaksjon med virkestoffer med dårlig løselighet eller med smal terapeutisk indeks, slik som warfarin, kan ikke utelukkes. Ved oppstart av liraglutidbehandling hos pasienter på warfarin eller andre kumarinderivater, anbefales hyppigere monitorering av INR. Ingen interaksjoner er observert mellom liraglutid og insulin detemir ved administrering av en enkelt dose insulin detemir 0,5 E/kg til pasienter med type 2-diabetes som var i steady state med liraglutid 1,8 mg. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Det foreligger ikke tilstrekkelige data for bruk hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. Risikoen for mennesker er ukjent. Preparatet skal ikke brukes under graviditet, i stedet anbefales bruk av insulin. Hvis en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres. Bortsett fra en svak reduksjon i antall levende implantat, indikerte dyrestudier ingen skadelige effekter mht. fertilitet. **Amming:** Ukjent. Dyrestudier har vist liten overgang til morsmelk for liraglutid og strukturelt sett lignende metabolitter. Prekliniske studier har vist en behandlingsrelatert reduksjon av neonatal vekst hos diende rotter. Pga. manglende erfaring, bør ikke preparatet brukes under amming. **Bivirkninger:** De hyppigst rapporterte bivirkningene var gastrointestinale bivirkninger, disse forekommer hyppigere i begynnelsen av behandlingen og reduseres vanligvis i løpet av få dager eller uker med fortsatt behandling. Hodepine og nasofaryngitt var også vanlig. Hypoglykemi: De fleste tilfeller av hypoglykemi var milde. Alvorlig hypoglykemi var mindre vanlig og primært observert med liraglutid kombinert med sulfonylureapreparat (0,2 tilfeller/pasientår). **Ved kombinasjon av liraglutid og metformin:** Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Kvalme, diaré. Nevrologiske: Hodepine. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Oppkast, dyspepsi, gastritt. Nevrologiske: Svimmelhet. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi, redusert appetitt. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. **Ved kombinasjon av liraglutid og glimepirid:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast, dyspepsi, obstipasjon, abdominalt ubehag. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi, anoreksi. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. **Ved kombinasjon av liraglutid, metformin og glimepirid:** Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Kvalme, diaré. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Oppkast, dyspepsi, øvre magesmerter, obstipasjon, tannverk. Infeksiøse: Bronkitt. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. **Ved kombinasjon av liraglutid, metformin og rosiglitazon:** Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Dyspepsi, obstipasjon, flatulens, abdominal distensjon, gastroøsofageal reflukssykdom, viral gastroenteritt. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi, anoreksi, redusert appetitt. Øvrige: Tretthet, pyreksi, reaksjoner på injeksjonsstedet. **Spontanrapporterte:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Hud: Hudutslett. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Hud: Urticaria, kløe. Metabolske: Dehydrering. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt. Øvrige: Malaise. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Øvrige: Anafylaktiske reaksjoner. Svært sjeldne (<1/10 000): Gastrointestinale: Pankreatitt (inkl. nekrotiserende pankreatitt). Ukjent: Økt hjertefrekvens. **Utvalgte bivirkninger:** Immunosensitivitet: I gjennomsnitt utviklet 8,6% av pasientene anti-liraglutidantistoffer. Dannelse av slike antistoffer er ikke forbundet med redusert effekt. Få tilfeller av angioødem (0,05%) er rapportert. Pankreatitt: Få tilfeller (<0,2%) av akutt pankreatitt er rapportert, også etter markedsføring. Reaksjoner på injeksjonsstedet: Rapportert hos ca. 2%. Disse reaksjonene har vanligvis vært milde. Thyreoideabivirkninger: Frekvensen i studier med middels og lang varighet var 33,5 (hvorav 5,4 alvorlige) tilfeller pr. 1000 pasientår. De hyppigste thyreoideabivirkningene er thyreoideaneoplasmer (6,8 tilfeller pr. 1000 pasientår), struma (5,4 tilfeller pr. 1000 pasientår) og økt kalsitonin i blod (10,9 tilfeller pr. 1000 pasientår). Allergiske reaksjoner: Rapportert etter markedsføring og inkluderer urticaria, hudutslett og kløe samt noen få tilfeller av anafylaktiske reaksjoner med tilleggssymptomer som hypotensjon, palpitasjoner, dyspné og ødem. **Overdosering/Forgiftning:** Fra kliniske studier og ved bruk etter markedsføring er det rapportert overdoser med opptil 40 ganger anbefalt vedlikeholdsdose (72 mg). Rapporterte tilfeller inkluderte sterk kvalme og kraftig oppkast. Ingen av rapportene inkluderte alvorlig hypoglykemi. Alle pasientene ble restituert uten komplikasjoner. **Behandling:** Egnede støttebehandling iht. pasientens kliniske tegn og symptomer. **Egenskaper:** **Klassifisering:** Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi, 97% homologt for inkretinhormonet humant GLP-1. **Virkningsmekanisme:** GLP-1-reseptoren er målet for naturlig GLP-1, som forsterker glukoseavhengig insulinutskillelse fra pankreatiske betaceller. Liraglutid har en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil som egner seg til administrering 1 gang daglig. Virkningen til liraglutid medieres via en spesifikk interaksjon med GLP-1-reseptorer, noe som gir en økning i cAMP. Ved høy blodglukose blir insulinutskillelse stimulert og glukagonutskillelse hemmet. Omvendt vil liraglutid under hypoglykemi redusere insulinutskillelse og ikke svekke glukagonutskillelse. Mekanismen med blodglukosesenkning involverer også en mindre forsinkelse i magetømming. Liraglutid reduserer kroppsvekt og mengde kroppsfett via mekanismer som involverer redusert sult og nedsatt energiinntak. Liraglutidbehandling har vist klinisk og statistisk signifikant forbedring av HbA_{1c}, fastende plasmaglukose og postprandial glukose. Studier med liraglutid tyder på forbedret betacellefunksjon og det er vist reduksjon i systolisk blodtrykk. Tillegg av insulin detemir til pasienter som ikke nådde behandlingsmålet med liraglutid 1,8 mg i kombinasjon med metformin, viste forbedret HbA_{1c} (0,54%-poeng) og vedvarende vekttap, med en liten økning i antall mindre alvorlige hypoglykemiske episoder (0,23 vs. 0,03 hendelser pr. pasientår). Liraglutid kombinert med metformin ga bedre effekt på HbA_{1c} enn sitagliptin eller exenatid kombinert med metformin, effekten var i tillegg bedre med liraglutid enn sitagliptin på vekt. Se SPC for ytterligere sammenligninger av effekt og sikkerhet. **Absorpsjon:** Langsom, maks. konsentrasjon oppnås etter 8-12 timer. Beregnet maks. liraglutidkonsentrasjon var 9,4 nmol/liter for en s.c. enkelt dose med liraglutid 0,6 mg. Ved 1,8 mg liraglutid ble gjennomsnittlig steady state-konsentrasjon av liraglutid (AUC₀₋₂₄) ca. 34 nmol/liter. Liraglutideksponeringen økte proporsjonalt med dosen. Den intraindividuelle variasjonskoeffisienten for liraglutid AUC var 11% etter administrering av en enkelt dose. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 55%. **Proteinbinding:** >98%. **Fordeling:** Tilsynelatende distribusjonsvolum er 11-17 liter. **Halveringstid:** Gjennomsnittlig clearance etter en s.c. enkelt dose er ca. 1,2 liter/time med en halveringstid for eliminering på ca. 13 timer. Liraglutideksponering ble redusert ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon og ved nedsatt nyrefunksjon. **Metabolisme:** 24 timer etter administrering av en enkelt dose av radiomerket liraglutid var hovedkomponenten i plasma intakt liraglutid. To mindre plasmametabolitter ble sett (≤9% og ≤5% av total radioaktivitetseksponering i plasma). Liraglutid metaboliseres på lignende måte som store proteiner uten at noe spesifikt organ er identifisert som hovedelimineringssvei. **Utskillelse:** Intakt liraglutid ble ikke sett i urin eller feces etter en radiomerket liraglutid dose. Kun en mindre del av administrert radioaktivitet ble utskilt som liraglutidrelaterte metabolitter i urin eller feces (hhv. 6% og 5%). Radioaktiviteten i urin og feces ble hovedsakelig skilt ut i løpet av de første 6-8 dagene og korresponderte med 3 mindre metabolitter. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra fryseseksjonen. Skal ikke fryses. La hetten sitte på pennen for å beskytte mot lys. Etter første gangs bruk: Oppbevares ved høyest 30°C eller ved 2-8°C (i kjøleskap) i maks. 1 måned. **Andre opplysninger:** Oppløsning som ikke fremstår klar og fargeløs skal ikke brukes. Preparat som har vært frosset skal ikke brukes. Utformet til bruk sammen med NovoFine engangs nåler med lengde opptil 8 mm. **Blandbarhet:** Skal ikke blandes med andre legemidler. **Pakninger og priser:** 3 x 3 ml (ferdigfylt penn) kr 1353,20. **Refusjon:** Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart.

Refusjonskoder:

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
T90	Diabetes ikke-insulinavhengig 198	E11	Diabetes mellitus type II 198

Vilkår: (198) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med:

- kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller
- metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller
- sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin.

Sist endret: 05.04.2013 (refusjon per oktober 2013)

Basert på SPC godkjent av SLV: 11.03.2013

Pris per juli 2013

BESTPRACTICE DIABETES

Utgivelsesplan for 2013: April, juni, september og desember

Redaksjonen

Terje Risanger,
spesialist i
allmenntmedisin,
Oslo



Trond Geir Jensen
professor, overlege,
dr.med.,
Nyreseksjonen,
Oslo
universitetssykehus,
Rikshospitalet,
Institutt for klinisk
medisin,
Universitetet i Tromsø

Kåre Inge Birkeland
avdelingsoverlege,
Avdeling for
endokrinologi,
sykelig overvekt og
forebyggende medisin,
Oslo universitetssykehus



Kristian Furuseth
spesialist i allmenn-
medisin, Solliklinikk,
Jessheim

BESTPRACTICE

BestPractice utsendes gratis til leger med interesse innen diabetes.

Ansvarlig redaktør: Jan Andreasen, journalist og lege – jan.andreasen@bestprac.dk

BestPractice – Tempovej 27, 2750 Ballerup, Danmark

Telefon +45 4466 9210 – info@bestprac.no

Copyright 2013, BestPractice ApS

Annonser: Per Ole Bjønnes, telefon 9084 2057, perole@bestprac.no

Opplag: 2300

Innhold



-
- | | | |
|--|--|---|
| ■ Behandling av diabetes
– før og nå 6
<i>Trond Jenssen</i> | ■ Hvordan bedre
behandlingen av
personer med
type 2-diabetes
– samhandling mellom
spesialist- og primær-
helsetjenesten
i Nord-Norge 10
<i>Tor Claudi</i> | ■ Enterovirus og risiko
for type 1-diabetes 20
<i>Lars Christian Stene</i> |
| ■ Livsstilsintervensjoner
i primær-helsetjenesten
– forebygging av overvekt
og type 2-diabetes 7
<i>Ingrid S. Følling</i> | ■ Kardiovaskulære
effekter ved bruk
av DPP-4-hemmere 13
<i>Eirik Søfteland</i> | ■ Hemokromatose
– diagnostikk
og behandling 23
<i>Rune J. Ulvik</i> |

Behandling av diabetes – før og nå

Det var enklere før. Personer med diabetes type 1 skulle som regel behandle blodsukkeret med langsomtvirkende NPH insulin og en mer hurtigvirkende human insulin til måltidene. Når kost og mosjon alene ikke strakk til, skulle personene med diabetes type 2 behandles med metformin, eventuelt supplert med et sulfonylurea (SU)-preparat og/eller insulin.

I dag kan vi velge mellom flere forskjellige insulinpumper, forskjellige kutane glukosemålere, forskjellige formuleringer av insulin-analoger og åtte forskjellige medikamentklasser utenom insulin for å regulere blodsukkeret ved diabetes type 2: Metformin, SU, akarbose, glinidene, pioglitazon, DPP4-hemmerne, GLP-1-analoger og senest SGLT2-hemmere.

Årets europeiske diabeteskongress (European Society for the Study of Diabetes- EASD) samlet 18.000 deltakere som fikk presentert 1.500 abstracts i løpet av en hel arbeidsuke. For personer med diabetes type 1 skjer det en betydelig utvikling rundt teknisk utstyr for glukosemåling og pumpeteknikker. Nye insulin-analoger utvikles. Det lanseres i dag langsomtvirkende insulin-analoger som har halveringstid på to døgn, og som har en mer langsiktig og jevnere virkningsprofil. Fordelen er færre nattlige hypoglykemier, ulempen er en "programmert insulin-kurve" og større kostnader. På årets kongress ble det også nevnt at "enukes-insulinet" er under utvikling. Men det er uvisst for hvem det måtte passe.

De nye medikamentklassene ved diabetes type 2 (DPP4-hemmere, GLP-1-analoger og SGLT2-hemmere) rapporterer etter hvert flere langsiktige sikkerhetsdata. De har foreløpig ikke gitt entydige signaler om farlige bivirkninger, mens registerdata tyder på at SU-preparatene på den annen side ikke er så uskyldige med hensyn på pasientsikkerhet som man tidligere har trodd. Pasientorientert behandling fremfor diagnoseorientert behandling er i skuddet, hvor behandlingen skal skreddersys i henhold til pasientens risikoprofil utover det å ha høyt blodsukker.

Det er nå viktig at fastleger og andre som skal forholde seg til alle de nye preparatene får gode retningslinjer å arbeide etter. Det er derfor svært gledelig at Helsedirektoratet har oppnevnt en arbeidsgruppe som skal revidere de forrige retningslinjene fra 2009. De oppdaterte retningslinjene forventes å være ferdige i løpet av 2014 og foreligge på nett for enklere og raskere revisjon på sikt. Dette er noe vi alle ser frem til. Inntil så skjer får vi alle bare gjøre så godt vi kan.



Trond Jensen

Livsstilsintervensjoner i primær-helsetjenesten

– forebygging av overvekt og type 2-diabetes



Av Ingrid S. Følling,
doktorgradsstipendiat,
Høgskolen i Nord-Trøndelag,
Institutt for samfunnsmedisin (ISM),
NTNU

Overvekt og type 2-diabetes har utviklet seg til å bli nåtidens store folkehelseproblem.¹⁻³ I Norge har prevalensen av overvekt økt betraktelig de siste tretti årene.³⁻⁶ Det samme gjelder for andelen nordmenn med type 2-diabetes og halvparten så mange anslås å være uoppdaget.⁷ Det er en kjent assosiasjon mellom økningen i overvekt og i type-2 diabetes, og i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag er det vist at fedme har en tilskrivbar risiko på over 50% for nye tilfeller av type-2 diabetes.^{8,9} Overvekt er assosiert med en rekke kroniske sykdommer som hjerte-kar-lidelser, enkelte kreftformer, belastningslidelser, søvnapné og psykisk sykdom, samt økt mortalitet.^{10,11}

Overvekt og type 2-diabetes anses i hovedsak som livsstils-induserte tilstander. Livsstilsintervensjoner rettet mot overvekt og type 2-diabetes har i første omgang startet opp i spesialisthelsetjenesten, og de med alvorligst grad av sykdom har først blitt prioritert. Studier viser at både pasienter og helsepersonell har vært skuffet over resultater av intervensjoner for å redusere vekt siden få klarer å opprettholde vekttap fem år etter endt tiltak.¹² Å reversere type 2-diabetes gjennom å normalisere vekten med livsstilsintervensjon har vist å ha lite effekt over tid.¹³

Helsemyndighetenes anbefalinger

Forebygging av overvekt og type 2-diabetes kan virke som et forsømt område, og det finnes for få tilbud i forhold til behovet i Norge.¹⁴ I løpet av de siste fem årene har helsemyndighetene kommet med økende

krav om at kommunene bør opprette tilbud til personer med livsstilsproblematikk.^{1,15-17} Folkehelseloven har pålagt kommunene å iverksette nødvendige tiltak for å møte kommunenes folkehelseutfordringer.¹⁵ Samhandlingsreformen påpeker at det skal lønne seg å forebygge sykdom i stedet for og behandle.¹⁶ Nasjonale retningslinjer anbefaler at personer med BMI>25-40 kg/m² skal behandles i primærhelsetjenesten.¹⁸ Nasjonal strategi for diabetesområdet påpeker at lavterskeltilbud er viktige for å fremme fysisk aktivitet og sunt kosthold rettet mot grupper med høy risiko for å utvikle type-2 diabetes.¹⁹

Er forebygging mulig i primærhelsetjenesten?

Verdens helseorganisasjon anslår at 90% av type 2-diabetes kan forebygges ved endringer i livsstil gjennom mer fysisk aktivitet, bedre kosthold og røykeslutt.²⁰ Randomiserte kontrollerte studier har vist at det gjennom livsstilsendring går an å forebygge type 2-diabetes hos risikoindivider.^{21,22} Risikoen for utvikling av type 2-diabetes hos høyrisikoindivider kan reduseres med over 50% etter fire år med høygradig livsstilsintervensjon,²² hvor individene også opprettholdt den positive effekten etter syv år.²³ Selv et intensivt og kostnadskrevende livsstilsprogram er kostnadseffektivt og like formålstjenlig som insulinbehandling hos de med type-2 diabetes.²⁴

For å teste ut om intervensjon i kontrollert setting var gjennomførbart i primærhelsetjenesten ble det satt i gang en implementeringsstudie i Finland (FIN-D2D). →

Figur 1



Resultatene fra FIN-D2D viste at det er mulig å forebygge type 2-diabetes "i virkeligheten" i primærhelsetjenesten.^{25,26} Flere enkeltstudier fra andre land har etter hvert vist det samme resultatet.^{27,28}

Utpøring av livsstilsintervensjoner i Norge

På midten av 1980-tallet lanserte Verdens helseorganisasjon strategier for å imøtekomme dreiningen i det globale sykdomsbildet fra infeksjonssykdommer til livsstilssykdommer.²⁹ I Norge ble det også fokus på helsefremming og forebygging. I begynnelsen var det norske forebyggende arbeidet stort sett ildsjelbasert og dårlig forankret. For å systematisere og forbedre det forebyggende arbeidet fremla helsemyndighetene «Resept for et sunnere Norge» i 2003, som inneholdt takstordningen «Grønn resept». «Grønn resept» gikk ut på at allmennleger skulle gi individuelle råd om kost og fysisk aktivitet til pasienter med hypertensjon og type 2-diabetes, som et alternativ til medikamentell behandling. Oppfølging av rådene baserte seg på pasientenes egne initiativ.³⁰

Evaluering av «Grønn resept» viste blant annet at legene savnet et sted å henvise pasientene for tettere oppfølging.³¹ Fem fylker fikk midler til en utpøring av lokalt tilrettelagte tilbud til personer med behov for å endre livsstil. Tilbudene hadde en reseptordning med ulike tilnærminger innen fysisk aktivitet, kosthold og tobakk. Evaluering av tilbudene fant at le-

gene (80%) og pasientene (90%) var fornøyde, og hele 70% fullførte tilbudene.³²

Frisklivssentraler

I 2011 kom Helsedirektoratet med anbefaling om at alle Norges kommuner burde opprette Frisklivssentraler, basert på erfaringene fra tidligere utpøring-er.^{31,32} Frisklivssentralen skal ha tilbud til personer som har behov for å endre livsstil innen fysisk aktivitet, kosthold og røykeslutt (se figur 1). En periode ved Frisklivssentralen er 12 uker, men deltakere kan forlenge denne ved behov. Leger, annet helsepersonell og NAV kan henvise pasienter til en Frisklivssentral. Deltakere kan også ta kontakt selv. Det er kostnadsfritt å delta på tilbudene ved sentralene. Personalet i sentralene skal bruke motiverende samtaler for å bidra til endring, og mestring skal stå sentralt gjennom tilbudsperioden.³³ Frisklivssentraler kan være med på å forebygge livsstilssykdommer, men de har også en viktig rolle når det gjelder sekundær- og tertiærforebygging hvis man allerede har utviklet sykdom. Frisklivssentraler kan være med på å legge premisser for hvordan vi i Norge intervenserer i forhold til vår tids store folkehelseutfordringer.

Kunnskapssenteret har laget en systematisk oversikt med 23 randomiserte kontrollerte studier om intervensjoner likt det tilbudet som er i Frisklivssentralene. Oversikten viste at enkelte intervensjoner kan ha ef-

fekt på deltakere med risiko for type-2 diabetes. Fysisk aktivitet med oppfølging og egenadministrert aktivitet med oppfølging øker deltakernes treningsmengde, men studiene i rapporten har ikke lenger oppfølgingstid enn tre måneder etter endt tilbud. Det ble ikke funnet dokumentasjon av tilstrekkelig høy kvalitet for å konkludere når det gjelder endring av kosthold og fysisk aktivitet i kombinasjon. Selvhjelpsmateriell og oppfølging økte muligens avholdenhet fra røyking i løpet av intervensjonsperioden og oppfølging av sykepleier økte muligens røykeslutt seks måneder etter intervensjonens start. Oversikten fant en stor variasjon innen forskningsfeltet når det gjelder valg av utfallsmål, hvordan disse måles og etter hvor lang tid det måles.³⁴ ■

KONKLUSJON

Folkehelseutfordringer krever tilnærminger på flere nivå. Forebygging av overvekt og type 2-diabetes har et stort potensiale gjennom påvirkning av livsstil. Primærforebygging som prisregulering av matvarer kan gjøre det enklere å ta sunne valg. Sekundærforebygging ved identifisering av risiko på et tidlig stadium og livsstilsintervensjoner kan hindre utvikling av overvekt og type-2 diabetes. Tertiærforebyggende intervensjoner ved behandling av de som har overvekt og type 2-diabetes kan være med på å minske senkomplikasjoner, hindre residiv og gi et bedre liv. Fremtidig forskning på området kan gi svar på om det gjennom livsstilsintervensjoner i primærhelsetjenesten er mulig å bremse den økende andelen overvekt og type 2-diabetes i Norge.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Rapport IS-1846. Folkehelsearbeidet - veien til god helse for alle. Oslo 2010.
2. World Health Organization. Consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva 1998.
3. Ulset E, Undheim R, Malterud K. Has the obesity epidemic reached Norway? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007 Jan 4;127(1):34-37.
4. Tverdal A. Prevalence of obesity among persons aged 40-42 years in two periods. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001 Feb;201(121):667-672.
5. Drøyvold WB, Nilsen TI, Holmen J, et al. Change in height, weight and body mass index: Longitudinal data from HUNT Study in Norway. *Int J of Obes* 2006;30(6):935-939.
6. Midthjell K, Lee CM, Holmen J, et al. Trends in overweight and obesity over 22 years in a large adult population: the HUNT Study, Norway. *Clin Obes* 2013 Feb;3(1-2):12-20.
7. Stene LC, Midthjell K, Schirmer H, et al. Hvor mange har diabetes mellitus i Norge? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004;124:1151-1154.
8. Midthjell K. Diabetes in adults in Nord-Trøndelag. Epidemiological and public health aspects of diabetes mellitus in a large, non-selected Norwegian population. Trondheim: NTNU; 2001.
9. Midthjell K, Krüger O, Magnus P, et al. Rapid changes in the prevalence of obesity and known diabetes in an adult Norwegian population. The Nord-Trøndelag Health Surveys: 1984-1986 and 1995-1997. *Diabetes Care* 1999 22(11):1813-1820.
10. Guh DP, Zhang W, Anis AH, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009 Mar 25;9:88.
11. Mokdad AH, Ford AS, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors 2001. *JAMA* 2003;289(1):76-79.
12. Anderson DA, Wadden TA. Treating the obese patient - suggestions for primary care practice. *Arch Fam Med* 1999;8:156-167.
13. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 2012 Dec 19;308(23):2489-2496.
14. Helsedirektoratet. Rapport IS-1674 Diabetes: Forebygging, diagnostikk og behandling. Oslo 2009.
15. Helse og omsorgsdepartementet. Lov om folkehelsearbeid (folkehelseloven). Oslo 2011.
16. Helse og omsorgsdepartementet. Samhandlingsreformen, rett behandling på rett sted til rett tid. Oslo 2009.
17. Helse og omsorgsdepartementet. Nasjonal helse og omsorgsplan (2011-2015). Oslo 2011.
18. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for primærhelsetjenesten: Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne. Oslo 2011.
19. Helse og omsorgsdepartementet. Nasjonal strategi for diabetesområdet 2006-2010. Oslo 2006.
20. World Health Organization. Global strategy on diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Geneva 2004.
21. Unick JL, Beavers D, Wing RR, et al. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: Results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2011 Oct; 34(10):2152-2157.
22. Tuomilehto J, Lindström J, Uusitupa M, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001(344):1343-1350.
23. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Tuomilehto J, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368(9548):1673-1679.
24. Lindgren P, et al. Lifestyle intervention to prevent diabetes in men and women with impaired glucose tolerance is cost-effective. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23:177-183.
25. Uusitupa M, Tuomilehto J, Puska P. Are we really active in the prevention of obesity and type 2 diabetes at the community level? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011 May; 21(5):380-389.
26. Lindström J, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003 Dec; 26(12):3230-3236.
27. Xiao L, Yank V, Ma J, et al. Two-year weight-loss maintenance in primary care-based Diabetes Prevention Program lifestyle interventions. *Nutr Diabetes* 2013 Jun 24;3.
28. Yank V, Stafford RS, Ma J, et al. Baseline reach and adoption characteristics in a randomized controlled trial of two weight loss interventions translated into primary care: A structured report of real-world applicability. *Contemp Clin Trials* 2013 Jan;34(1):126-135.
29. Kickbusch I. The contribution of the World Health Organization to a new public health and health promotion. *Am J Public Health* 2003 March;93(3):383-388.
30. Helse og omsorgsdepartementet. St.meld. nr. 16 (2002-2003). Resept for et sunnere Norge. Oslo 2002.
31. Bringedal B, Aasland OG. Legers bruk og vurdering av Grønn resept ordningen. Oslo: Legeforeningens forskningsinstitutt, 2005.
32. Båtevik FO, Tønnesen A, Barstad J, Bergem R, Aarflot U. Ein resept å gå for? Evaluering av modellar for fysisk aktivitet, røykeslutt og sunt kosthald. Møreforskning; 2008.
33. Helsedirektoratet. Veileder for kommunale frisklivssentraler- etablering og organisering. Oslo 2011.
34. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 12 - 2012. Denison E, et al. Systematisk oversikt: Effekter av organisert oppfølging på atferd som øker risiko for sykdom hos voksne ISBN 978-82-8121-497-2.

Hvordan bedre behandlingen av personer med type 2-diabetes – samhandling mellom spesialist- og primærhelsetjenesten i Nord-Norge



Av Tor Claudi,
overlege,
Medisinsk klinikk,
Nordlandssykehuset Bodø

Spesialisthelsetjenesten i Norge er delt i fire regionale helseforetak, Helse Sør-Øst, Helse Vest, Helse Midt-Norge og Helse Nord. Helse Nord omfatter hele Nord-Norge, det geografisk største området, men samtidig området med færrest innbyggere, ca. 500 000 personer. Primærhelsetjenesten i Norge er ikke organisert etter den samme modellen. Norges ca. 400 kommuner har hver for seg ansvaret for sine innbyggere.

Det er et beskjedent og varierende samarbeid mellom de regionale helseforetakene og den enkelte kommune. Kommunene har en instruksjonsmyndighet overfor den enkelte allmennpraktiserende lege (fastlege), men den benyttes i liten grad. I praksis betyr det at den enkelte fastlege stort sett driver sin praksis slik han eller hun finner det formålstjenlig. Fastlegene har ingen pålagte rapporteringsrutiner til kommunene verken når det gjelder kvalitet eller kvantitet i legepraksisen.

Diabetesbehandlingen kan forbedres

Data fra allmennpraksis i Norge viser at kvaliteten på diabetesbehandlingen har blitt vesentlig bedre i perioden fra 1995 til 2005,^{1,2} men at det fortsatt er et betydelig forbedringspotensial. Dette gjelder særlig undersøkelse av føtter, undersøkelse av U-albumin og regelmessige kontroller hos øyelege.

Blodtrykksbehandlingen vurderes som relativt god med gjennomsnittlig blodtrykk hos pasienter med

type 2-diabetes og hypertensjon på 138/80 mmHg, men 25% av pasientene har et systolisk blodtrykk over 150 mmHg. Videre viser både disse undersøkelsene og nyere upubliserte undersøkelser fra Saltenregionen i Nord-Norge at det er store og uakseptable kvalitetsforskjeller mellom de forskjellige fastlegene og mellom legekantorene.

Data fra det svenske nasjonale diabetesregisteret (NDR) bekrefter at det er store variasjoner i kvaliteten på diabetesbehandlingen. I det beste länet har 6,2% av pasientene med type 2-diabetes HbA_{1c} > 8,8% mot 13,4% i det dårligste länet. Tilsvarende tall for systolisk blodtrykk > 150 mmHg var henholdsvis 13,1 og 26,6%.³

Få fastleger bruker Noklus-diabetesskjema

Norsk diabetesregister for voksne, som driftes av Noklus i Bergen på vegne av Helse Vest, har laget et diabetesskjema som er tilpasset alle elektroniske datajournaler som benyttes i allmennpraksis. Skjemaset fungerer som en blanding av en beslutningsstøtte- og en registreringsmodul (figur 1) og gir mulighet for elektronisk overføring av data om forhåndsdefinerte kvalitetsindikatorer til diabetesregisteret. Hver lege får årlig en tilbakemelding om sine data sammenliknet med aggregerte data fra alle fastleger som sender data til registeret.

Det er også utviklet en mer omfattende diabetesjournal for sykehusene som delvis er integrert i sykehu-

en egen del for fastlegene. For legene ble det på dag to arrangert en diabetesklinikk hvor utvalgte pasienter ble diskutert i fellesskap mellom pasientens fastlege, de andre legene i kommunen og diabetolog. Særlig denne delen av kurset ble meget godt mottatt av fastlegene. Senere har vi endret modellen noe. De kommunene som har ønsket en litt enklere variant har fått tilbud om halvdagskurs på legekantoret og med pasientgjennomgang som skissert over. Også dette uten noen utgifter for kommunen eller legekantoret.

Resultater og planer framover

På seks kurs som omfattet 12 kommuner har 415 helsepersonell deltatt, av disse 52 fastleger/turnuskandidater, noe som representerer 75-80% av de aktuelle legene i kommunene. Videre ble det avholdt kveldsmøte i Diabetesforbundet i alle kommunene med til sammen 315 deltagere.

Helse Nord laget en handlingsplan for diabetes for perioden 2008-2013. Denne medførte et betydelig løft innen diabetesomsorgen på sykehusene. Evaluering og revideringen av denne planen for perioden 2013-2018 er nå sendt på høring. Med tanke på problemstillingen som er belyst over foreslår vi blant annet tre helt sentrale tiltak:

- Opprettelse av en ny stilling for diabetessykepleier som skal tilrettelegge for kurs ute i kommunene. Erfaringen har vist at dette arbeidet er så ressurskrevende at diabetesteamene ikke greier å prioritere dette. Målsettingen er å avholde et kurs i hver av de 88 kommunene i Nord-Norge i perioden fram til 2018.
- Opprettelse av en ny stilling som diabetessykepleier som skal arbeide med implementering av Noklus-diabetesskjemaet på fastlegekontorene. Målsettingen er at antall fastleger som bruker skjemaet skal øke fra 56 av totalt 520 fastleger (10,7%) i 2013 til minst 390 fastleger (75%) i 2018.

- Økning av antall diabetes-/livsstilssykepleiere ansatt i kommunehelsetjenesten eller på de private legekantorene fra 16 i dag til 50 i 2018. ■

KONKLUSJON

Hovedproblemet i diabetesomsorgen i Nord-Norge og sannsynligvis i hele landet, er ikke mangel på kunnskap, men mangel på implementering av eksisterende kunnskap. Det er uakseptable kvalitetsforskjeller både mellom sykehusene og i enda større grad mellom de forskjellige fastlegene og delvis også mellom kommunene. Utfordringen er å rette på dette. Kunnskap om kvaliteten på diabetesbehandlingen er helt sentralt for å bedre kvaliteten.

Det er vanskelig å forbedre seg hvis man ikke vet hva man gjør. Vårt forslag til ny diabetesbehandlingsplan for Helse Nord blir derfor å videreutvikle den gode trenden i Nord-Norge. Satsing på diabetes-sykepleiere som legger til rette for utadrettet undervisning fra diabetesteamene til kommunehelsetjenesten og økt bruk av Noklus diabetesjournal hos fastlegene, samt innrapportering til Norsk diabetesregister for voksne, er derfor helt sentralt.

Denne modellen med desentralisert undervisning fra sykehusene ut til kommunehelsetjenesten kan også være en modell for liknende organisering innenfor andre fagområder som for eksempel KOLS, sykkelig overvekt, psykiatri og hjerte- og karsykdommer.

Referanser

1. Claudi T, Cooper JG, Hausken MF, et al. Kvaliteten på diabetesbehandlingen i allmennpraksis. Tidsskr Nor Legeforen 2008;22:2570-2574.
2. Cooper JG, Claudi T, Jenum AK, et al. Quality of care for patients with type 2 diabetes in primary care in Norway is improving. Diabetes Care 2009;32:81-83.
3. Framgångsfaktorer i diabetesvården. En jämförande studie av diabetesvård i primärvård. Sveriges Kommuner och Landsting 2013. www.webbutik.skl.se.
4. NCD-strategi 2013-2017. For forebygging, diagnostisering, behandling og rehabilitering av fire ikke-smittsomme folkesykdommer; hjerte- og karsykdommer, diabetes, KOLS og kreft. Helse- og Omsorgsdepartementet september 2013.

Kardiovaskulære effekter ved bruk av DPP-4-hemmere



Av Eirik Søfteland,
endokrinolog, stipendiat medisinsk avdeling,
Haukeland universitetssjukehus

Helt siden rosiglitazon (Avandia) i 2010 ble trukket fra det europeiske markedet grunnet økt risiko for hjertesvikt og kardiovaskulær død, har det vært et stort fokus på kardiovaskulære effekter av enkeltstående diabetesmedikamenter. DPP-4-hemmere, som ble registrert i Norge for seks år siden, representerte et helt nytt prinsipp for blodsukkersenkende behandling og er nå i et særlig søkelys grunnet mulige gunstige kardiovaskulære effekter.

Ved å hemme DPP-4-aktiviteten bremses nedbrytingen av kroppens eget GLP-1 og GIP, de såkalte inkretinhormonene. Dette er hormoner som spiller en viktig rolle i flere sentrale fysiologiske prosesser, ikke bare blodsukkerregulering, men også vekt- og energihomeostasen. I tillegg påvirkes intracellulære signalveier på en slik måte at celledød hemmes, dels via GLP-1-spesifikke signalveier og dels via mekanismer som overlapper med insulinhormonets signalveier.

Ved type 2-diabetes er det påvist en redusert inkretineffekt. På denne bakgrunn representerer DPP-4-hemmere et logisk og fysiologisk behandlingsprinsipp som langt på vei returnerer inkretinnivået til det normale. Samtidig er det viktig å være klar over at hemming av DPP-4 ikke bare øker nivået av GLP-1 og GIP. En rekke andre peptider spaltes også av DPP-4, og et høyere nivå av disse peptidene kan blant annet tenkes å påvirke både nyrer, nervevev og KV-systemet. I denne oversiktsartikkelen skal vi se nærmere på KV-effektene av DPP-4-hemming. For bedre oversikt skiller jeg mellom effekter mediert av inkretinhormonene, og de som medieres av andre peptidhormoner. Til slutt skal jeg forsøke å oppsummere hva som finnes av harde endepunktsdata per oktober 2013.

Effekter via inkretinhormonene (GLP-1 og GIP)

• Glykemisk kontroll

DPP-4-hemmerne er først og fremst blodsukkersenkende medikamenter som skal brukes ved type 2-diabetes. I klinisk bruk ser effekten ut til å ligge omtrent på nivå med sulfonyleureapreparater (SU), men med mindre risiko for føling.¹ Vi behandler blodsukkeret for å unngå mikro- og makrovaskulære diabeteskomplikasjoner, men det er i første rekke når det gjelder de mikrovaskulære komplikasjonene at effekten er godt dokumentert i kliniske studier. Likevel har vi god grunn til å hevde at blodsukkersenkende behandling også reduserer makrovaskulær morbiditet og mortalitet, ikke minst grunnet resultatene i den store UKPDS-studien. Her var det en 15% redusert risiko for kardiovaskulær sykdom hos de pasientene som ble randomisert til intensiv blodsukkerbehandling, men denne risikoreduksjonen ble først statistisk signifikant i oppfølgingsstudien (median oppfølgingstid 8,5 år).²

Den gunstige effekten var tydeligere og kom raskere i gruppen som hadde fått metforminbehandling sammenlignet med SU og insulin.³ En rekke nyere studier, slik som ACCORD, ADVANCE og VADT har undersøkt effekten av å strebe mot normoglykemi hos pasienter med høy alder, betydelig komorbiditet og relativt lang diabetesvarighet. I disse studiene ble alle kombinasjoner av blodsukkersenkende behandling kombinert fritt, og det var en omfattende polyfarmasi.

Blodsukkersenkningen var rask, og HbA_{1c} blant deltagere som ble randomisert til intensivgruppen varierte fra 6,4 til 6,9%. Ingen av studiene viste noen →



statistisk signifikant gunstig effekt på det primære kardiovaskulære endepunktet, og den ene studien (ACCORD) ble stanset grunnet en 22% økt mortalitet i intensivgruppen. Hypoglykemi var en faktor som var assosiert med mortalitet i ACCORD, og de tre studiene demonstrerte tydelig at hypoglykemi slett ikke er sjelden når man forsøker å oppnå $HbA_{1c} < 7-6,5\%$.⁴ En av de store fordelene ved DPP-4-hemmere i så måte er at de ikke ser ut til å forårsake hypoglykemi, med mindre de kombineres med SU eller insulin.⁵

Vekt, lipider, blodtrykk og andre kardiovaskulære risikofaktorer

Fedme er den viktigste årsaken til diabetesepidemien. Dessverre er det slik at en rekke blodsukkersenkende medikamenter kan være med på å øke vekten videre. Dette er sannsynligvis uheldig i forhold til øvrig kardiovaskulær risikoprofil, men ikke minst medfører det et pedagogisk problem i arbeidet med å motivere pasienten for nødvendige livsstilsendringer. I motsetning til SU, insulin og pioglitazon er DPP-4-hemmerne ansett for å være vektnøytrale. Ingen vektøkning – men de er heller ikke assosiert med vekt-reduksjon - slik som GLP-1-analogene eller SGLT-2-hemmerne.⁶

Meta-analyser har også vist en liten (-0,18 [-0,29; -0,06] mmol/l), men statistisk signifikant reduksjon når det gjelder total kolesterol.⁷ Om dette også er klinisk signifikant er vel usikkert, men det er i alle fall ingen utvikling i gal retning, slik som tilfellet var med Avandia.⁸ Nivået av triglyserider, frie fettsyrer og ApoB-48 etter måltid er også vist å være noe lavere ved bruk av Vilda- og Sitagliptin.^{6,9} Enkeltstudier har vist en liten blodtryksreducerende effekt av DPP-4-hemmere, men funnene er langt fra konsistente.¹⁰

Kardiovaskulære effekter av DPP-4-hemming via modulering av GLP-1-aktivitet

En rekke potensielt gunstige KV-effekter av GLP-1 har blitt demonstrert i eksperimentelle og tidlige kliniske studier. GLP-1-reseptorer er til stede både i hjertemuskelcellene og endotelceller. Effekten på hjertemuskel in vitro er anti-apoptotisk. Det er også vist økt aktivitet av endotelial nitrogenmonoksid-syntase (eNOS), noe som motvirker endotelial dysfunksjon. Andre karprotektive mekanismer er også beskrevet, inkludert modulasjon av vekstfaktorene VEGF og PDGF samt hemming av VCAM-11. GLP-1-analogen exendin-4 har vist gunstige kardioprotektive effekter både ved ischaemi-reperfusjonsskade og hjertesvikt-

DPP-4-hemmerne på det norske markedet		
Salgsnavn	Kombinasjon med metformin	Generisk navn
Galvus	Eucreas	Vildagliptin
Januvia	Janumet	Sitagliptin
Onglyza	Komboglyze	Saxagliptin
Trajenta	Jentadueto	Linagliptin

modeller hos gnagere. Små humane studier har også vært positive, men disse resultatene er så langt knyttet til GLP-1-analoger, og ikke DPP-4-hemmere.^{9,11}

Effekter av DPP-4-hemming uavhengig av inkretinhormonene

DPP-4-enzymet finnes i svært mange vev, blant annet glatt muskulatur, endotel og fritt sirkulerende i blodbanen. Her har DPP-4 mange substrater utover inkretinhormonene (se tabell 1). Flere av disse er peptider som har kjente KV-effekter, slik som BNP, SDF-1, NPY og PYY. Hvordan disse påvirker KV-systemet ved DPP4-hemming er foreløpig usikkert, men en rekke potensielt gunstige mekanismer er involvert. For detaljer anbefales en review-artikkel av Ussher et al.⁹ DPP-4-hemming kan også ha gunstige KV-effekter via reduksjon av inflammasjon, en viktig komponent i den atherosklerotiske prosessen. MCP-1, et kjemotaktisk proinflammatorisk protein, ble redusert med 25% hos pasienter som fikk sitagliptin, og flere dyrestudier har også vist redusert visceral inflammasjon med DPP-4-hemming.¹⁰

Effekt på harde endepunkt

Til syvende og sist er det effekten av DPP-4-hemming når det gjelder reelle kardiovaskulære hendelser på mennesker som vi klinikere er opptatt av. De studiene som inntil nylig er forelagt har i første rekke undersøkt DPP-4-hemmernes blodsukkersenkende effekt sammenlignet med andre diabetesmedisiner (eller placebo). Man har naturligvis registrert eventuelle kardiovaskulære hendelser, men dette har ikke vært studienes primære endepunkt. Dette gjør at verken studievarighet, system for registrering av hendelser eller studiestruktur for øvrig har vært spesielt egnet for å detektere hjerteinfarkt, hjerneslag eller andre vaskulære komplikasjoner.

Studienes størrelser har også vært for små til å avdekke eventuelle forskjeller hver for seg. Det er derfor gjort en rekke meta-analyser, den siste publisert av Monami et al. i 2013.⁶ Her er 70 studier og nærmere 42.000 pasienter inkludert. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 44 uker, men til tross for denne relativt korte studievarigheten finner man at behandling med DPP-4-hemmer reduserer risiko for KV-hendelser med 30–40% (se tabell 2). Meta-analyser må alltid vurderes nøye, da det er mange systematiske feil som kan oppstå når urelaterte studier med ulike populasjoner, komparatorer og studiestrukturer sammenlignes. Det pågår nå en rekke svært store studier som er spesielt konstruert for å se på KV-effekter av DPP-4-hemmere, og to av disse har nylig blitt publisert, nemlig SAVOR-TIMI 53- og EXAMINE-studiene.

• SAVOR-TIMI 53

Denne svært store studien så på kardiovaskulær sikkerhet ved bruk av saxagliptin vs placebo hos 16.492 pasienter.¹² Median oppfølgingstid var relativt kort, kun 2,1 år, og pasientene hadde allerede kjent kardiovaskulær sykdom eller høy kardiovaskulær risiko. Resultatet var nøytralt, dvs. at det ikke var noen forskjell mellom gruppene. Saxagliptin var altså ikke assosiert med mindre hjerteinfarkt eller slag, derimot var det en overraskende 27% relativ risikoøkning for hospitalisering grunnet hjertesvikt hos de som fikk saxagliptin (absolutte tall mer beskjedne på 3,5 vs. 2,8%). Det var ingen økt risiko for pankreatitt eller andre uventede bivirkninger. Et overraskende funn var at mens det ikke var noen økt risiko for hypoglykemi ved tillegg av saxagliptin til insulin, var det økt hypoglykemirrate ved tillegg til SU (i gruppen som hadde HbA_{1c} <7%).



• EXAMINE

Alogliptin, en DPP-4-hemmer som foreløpig ikke markedsføres i Norge, ble undersøkt i EXAMINE-studien.¹³ Her ble 5380 pasienter randomisert til alogliptin eller placebo og fulgt i 18 måneder (median tid). Også her hadde pasientene kjent KV-sykdom, det var krav om enten akutt hjerteinfarkt eller ustabil angina 15-90 dager før randomisering. Median alder var 61 år, diabetesvarighet 7,3 år. Studien var konstruert som en såkalt non-inferiorstudie, dvs. at det primære spørsmålet var om alogliptin var assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom. Også denne studien kom ut helt nøytralt, dvs. ingen ekstra gevinst (eller ulempe) av alogliptin, selv om HbA_{1c} var 0,3%-poeng bedre i alogliptin-gruppen. I EXAMINE var det ingen økt risiko for hverken pankreatitt, cancer eller hjertesvikt.

Hva forteller disse studiene oss?

I denne populasjonen var det altså ingen rask tilleggsgevinst på kardiovaskulære endepunkt av å benytte saxagliptin eller alogliptin, sammenlignet med annen diabetesbehandling. Hvordan skal dette tolkes? En forklaring kunne være at DPP-4 hemmere slett ikke påvirker KV sykdom. Men, andre momenter rundt studiestruktur kan hjelpe til med å forstå hvorfor resultatet ble slik.

For det første må man være klar over studiedeltageres lange diabetesvarighet med allerede veletablerte kardiovaskulære komplikasjoner. Det betyr at en generalisert atherosklerotisk sykdom må antas. Spørsmålet er om det er realistisk å tenke at et diabetesmedikament med såpass beskjedne effekter på øvrige kardiovaskulære risikofaktorer skal kunne reversere en langtkommet atherosklerotisk prosess? Alle pasientene fikk jo lik behandling for øvrig, dvs. lik andel som fikk statiner, anti-hypertensiva og platehemmere. Til sammenligning bestod pasientpopulasjonen i UKPDS av pre-diabetes eller nyoppdaget diabetes.

For det andre var studievarigheten for kort for å kunne plukke opp evt. gunstige effekter av forbedret glykemisk kontroll i DPP-4-gruppene. UKPDS viste oss at det måtte over åtte år til før det var en signifikant bedret kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.²

I studien hvor pasientene mottok saxagliptin (SAVORTIMI 53) var det økt risiko for hospitalisering for hjertesvikt. Selv om den absolutte forskjellen var liten, var det et overraskende og tydelig funn. Tilsvarende er ikke vist for andre DPP-4-hemmere og heller ikke i de øvrige studiene som er gjort med saxagliptin. Inntil videre avklaring er det på sin plass å være forsiktig med å bruke dette medikamentet på pasienter med en betydelig grad av hjertesvikt.

Vi har fortsatt flere harde endepunktstudier i vente, både når det gjelder DPP-4-hemmere og GLP-1-analoger. Enkelte av disse undersøker en friskere populasjon, noen med aktiv komparator (for eksempel SU) og over lengre tid. Forhåpentlig vil disse kunne gi et klarere bilde.

I mellomtiden må vi forholde oss til det vi vet helt sikkert, nemlig:

- At multifaktoriell intervensjon som i STENO-2-studien har en kraftig effekt på hjerte/kar-sykdom.
- At moderat intensiv blodsukkerreduksjon tidlig i diabeteskarrieren, slik som i UKPDS, har en gunstig effekt på både små og store blodkar.^{2,14,15} Nøyaktig hvilket diabetesmedikament som brukes for å oppnå dette, må inntil videre vurderes ut fra andre kriterier enn en eventuell gunstig tilleggseffekt på kardiovaskulære endepunkt. ■



KONKLUSJON

DPP-4-hemmerne er vektnøytrale, med relativt god blodsukkersenkende effekt og med liten risiko for føling. Når det gjelder øvrige kardiovaskulære risikofaktorer, har medikamentene en marginalt positiv virkning. Det knytter seg spenning til ikke-blodsukkeravhengige effekter i endotel og hjertemuskel, men foreløpig er det lite kunnskap om hvordan dette slår ut hos mennesker. Flere meta-analyser har vist gunstig effekt på harde kardiovaskulære endepunkt, men vi begynner først nå å få resultatene fra de studiene som egentlig ble konstruert for å se på dette spørsmålet. SAVOR-TIMI- og EXAMINE-studiene hadde et nøytralt resultat, men har sine metodologiske utfordringer som påvirker fortolkningen. Vi må derfor avvente resultatet av flere store studier som vil komme i løpet av 2014 og 2015 for å få endelig svar på hva slags KV-effekter DPP-4-hemmere har.

BNP = Brain natriuretic peptide, SDF = Stromal cell-derived factor, NPY = Neuropeptide Y, PYY = Peptide YY.
MCP = Monocyte chemotactic protein

Referanser

1. Gitt K, Bramlage P, Binz C, Krekler M, Deeg E, Tschöpe D. Prognostic implications of DPP-4 inhibitor vs. sulfonylurea use on top of metformin in a real world setting - results of the 1 year follow-up of the prospective DiaRegis registry. *Int J Clin Pract* 2013;67:1005-1014.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
3. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-865.
4. Bloomgarden ZT, Einhorn D. Hypoglycemia in type 2 diabetes: current controversies and changing practices. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:66.
5. Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin - diabetes control and potential adverse events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:487-498.
6. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112-120.
7. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2012;29:14-25.
8. Kung J, Henry RR. Thiazolidinedione safety. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:565-579.
9. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012;33:187-215.
10. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:109-116.
11. Fadini GP, Avogaro A. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: beyond GLP-1. *Vascul Pharmacol* 2011;55:10-16.
12. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 130902030035004.
13. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;130902030035004.
14. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
15. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.

Janumet[®]

- Et effektivt valg etter metformin

Sitagliptin:

- Første DPP-4 hemmer til pasienter med type-2 diabetes¹⁻⁵
- Norges mest brukte DPP-4 hemmer^{6*}

I kliniske studier har Janumet vist flere fordeler for pasientene:

- Effektiv HbA1c reduksjon²
- Vektnøytral²
- Lav risiko for hypoglykemi²

Referanser:

1. Januvia (sitagliptin) SPC 02.04.2013
2. Janumet (sitagliptin+metformin) SPC 13.03.2013
3. Galvus (vildagliptin) SPC 21.02.2013

4. Onglyza (saksagliptin) SPC 31.01.2012
5. Trajenta (linagliptin) SPC 05.12.2012
6. Reseptregisteret 2012

* Sitagliptin franchise målt i antall brukere

***Før forskrivning av Janumet[®],
se preparatomtalen***

Se preparatomtale side 19

JANUMET – Utvalgt sikkerhetsinformasjon:

Kontraindikasjoner:

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller et eller flere av hjelpestoffene. Diabetes ketoacidose og diabetisk precoma. Moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min). Akutte tilstander som kan påvirke nyrefunksjonen, f.eks. dehydrering, alvorlige infeksjoner, sjokk og intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler. Akutt eller kronisk lidelse som kan medføre vevshypoksi, f.eks. hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig myokardinfarkt og sjokk. Nedsatt leverfunksjon. Akutt alkoholforgiftning eller alkoholisme. Amming.

Forsiktighetsregler / interaksjoner:

Janumet skal ikke gis til pasienter med type 1-diabetes og må ikke brukes ved behandling av diabetes ketoacidose. Etter markedsføring har akutt pankreatitt blitt spontant rapportert som bivirkning. Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig komplikasjon, og kan oppstå på grunn av akkumulering av metformin. Risikoen for metforminrelatert

laktacidose øker med graden av nedsatt nyrefunksjon, og derfor bør serumkreatininivået fastsettes regelmessig. Pasienter som får Janumet i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller med insulin, kan ha økt risiko for hypoglykemi. Etter markedsføring er det rapportert om alvorlige overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter behandlet med sitagliptin. Ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon må Janumet seponeres. Da Janumet inneholder metforminhydroklorid, bør behandlingen seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell, spinal eller epidural anestesi.

Bivirkninger:

De vanligste rapporterte bivirkningene i kliniske studier var gastrointestinale (kvalme, flatulens, oppkast).

For alle punkter vises til fullstendig Preparatomtale for utfyllende informasjon.

C Janumet «MSD»

Antidiabetikum.

ATC-nr.: A10B D07

T **TABLETTER, filmdrasjerte 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg:** Hver tablett inneholder sitagliptinhydroklorid 50 mg, metforminhydroklorid 850 mg, resp. 1000 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt og sort jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Voksne pasienter med diabetes mellitus type 2. Til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med maks. dose metformin ikke gir adekvat glykemisk kontroll alene, eller til pasienter som allerede behandles med en kombinasjon av sitagliptin og metformin. Indisert i kombinasjon med et sulfonylureapreparat (dvs. en trippelkombinasjon) til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maks. dose av metformin og sulfonylureapreparat ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Indisert for trippel kombinasjonsbehandling med en PPAR γ -agonist (f.eks. et tiaolidindion) som et supplement til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maks. dose av metformin og en PPAR γ -agonist ikke gir adekvat kontroll. Også indisert i kombinasjon med insulin (dvs. trippel kombinasjonsterapi) som tillegg til diett og fysisk aktivitet for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter hvor stabil dose av insulin og metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. **Dosering:** Skal tilpasses hver enkelt pasient basert på pasientens pågående behandlingsregime, effekt og tolerabilitet, men dosen skal ikke overstige maks. anbefalt daglige sitagliptindose på 100 mg. Tas 2 ganger daglig i forbindelse med måltid for å redusere uønskede gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin. Alle pasienter skal fortsette med et kosthold som sørger for god fordeling av karbohydratinntaket i løpet av dagen. Overvektige skal fortsette med et kosthold med begrenset energinhold. **Pasienter som ikke oppnår adekvat glykemisk kontroll med metformin alene:** Vanlig startdose: Sitagliptin 50 mg 2 ganger daglig (100 mg total daglig dose) i tillegg til metformindosen som allerede tas. **Pasienter som allerede kombinerer sitagliptin og metformin:** Startdosen skal tilsvare sitagliptin- og metformindosen som allerede tas. **Pasienter som ikke oppnår adekvat glykemisk kontroll med kombinasjonsterapi med maks. dose metformin og sulfonylureapreparat:** Dosen skal tilsvare sitagliptin 50 mg 2 ganger daglig (100 mg total daglig dose) og metformindose lik den som allerede tas. I kombinasjon med sulfonylureapreparat kan det være nødvendig å redusere dosen av sulfonylureapreparat for å redusere risiko for hypoglykemi. **Pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsterapi med maks. dose metformin og en PPAR γ -agonist:** Dosen skal tilsvare sitagliptin 50 mg 2 ganger daglig (100 mg total daglig dose) og metformindose lik den som allerede tas. **Pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsterapi med insulin og høyest tolererte dose metformin:** Dosen skal tilsvare 50 mg sitagliptin 2 ganger daglig (100 mg total daglig dose) og en dose metformin lik den dosen som allerede er tatt. Når Janumet gis i kombinasjon med insulin, kan det være nødvendig å redusere dosen av sulfonylureapreparat for å redusere risikoen for hypoglykemi. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Skal ikke gis ved nedsatt leverfunksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Skal ikke gis ved moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/minutt). Se også Forsiktighetsregler. **Barn og ungdom < 18 år:** Ikke anbefalt da effekt og sikkerhet ikke er klarlagt. **Eldre:** Skal brukes med forsiktighet. Monitorering av nyrefunksjonen er nødvendig for å forhindre metforminrelatert laktacidose, spesielt hos eldre. Det foreligger begrensede sikkerhetsdata hos pasienter ≥ 75 år, og forsiktighet må utvises. **Administrering:** Tas 2 ganger daglig i forbindelse med mat for å redusere risikoen for uønskede gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin. Bør ikke knuses eller deles. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene. Diabetes ketoacidose og diabetisk precoma. Moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/minutt). Akutte tilstander som kan påvirke nyrefunksjonen, f.eks. dehydrering, alvorlige infeksjoner, sjokk og intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler. Akutt eller kronisk lidelse som kan medføre vevshypoksi, f.eks. hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig hjerteinfarkt og sjokk. Nedsatt leverfunksjon. Akutt alkoholforgiftning eller alkoholisme. Amming. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller ved behandling av diabetisk ketoacidose. Akutt pankreatitt er spontant rapportert etter markedsføring. Pasienten må informeres om karakteristiske symptomer på akutt pankreatitt: Vedvarende alvorlige magesmerter. Etter avsluttet behandling med sitagliptin (med eller uten støttebehandling) er det observert at pankreatitt går over, men veldig sjeldne tilfeller av nekrotiserende eller blødende pankreatitt og/eller død er rapportert. Mistenkes pankreatitt må behandling med Janumet og andre potensielt mistenkte legemidler avsluttes. Laktacidose kan forekomme pga. akkumulering av metformin, og er primært rapportert ved betydelig nedsatt nyrefunksjon. Serumkreatininivået bør derfor fastsettes regelmessig minst 1 gang i året ved normal nyrefunksjon, og minst 2-4 ganger i året ved serumkreatininivåer i øvre grense av normalområdet og hos eldre. Nedsatt nyrefunksjon forekommer ofte og asymptomatisk hos eldre. Særskilt forsiktighet bør utvises i situasjoner hvor nyrefunksjonen kan være redusert, f.eks. ved behandlingsoppstart med antihypertensiver, NSAIDs eller diuretika. Risikoen for laktacidose kan øke ved bruk av metformin i kombinasjon med andre risikofaktorer, f.eks. inadekvat kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, overdrevet alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og tilstander forbundet med hypoksi. Ved mistanke om metabolsk acidose bør behandlingen seponeres og pasienten legges inn på sykehus umiddelbart. Pasienter med tidligere kontrollert diabetes type 2 som får unormale laboratorieresultater eller klinisk sykdom (spesielt vage og vanskelig definerbare tilstander), skal undersøkes umiddelbart for ketoacidose eller laktacidose. Laboratorieundersøkelsene bør omfatte serumelektrolytter og ketoner, blodsukker og, ved indikasjon, pH i blodet, laktat-, pyruvat- og metforminnivåer. Ved acidose i en eller annen form, skal preparatet seponeres umiddelbart, og egnet behandling må innledes. Bruk i kombinasjon med sulfonylureapreparat eller med insulin, kan gi økt risiko for hypoglykemi. Reduksjon av dosen av sulfonylureapreparat eller insulin kan være nødvendig. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert ved bruk av sitagliptin, inkl. anafylaksi, angioødem og grov avskalling av huden inkl. Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaksjonene inntraff i løpet av de første 3 månedene etter behandlingsstart og i noen tilfeller etter 1. dose. Ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon avsluttes behandlingen, andre potensielle årsaker vurderes, og alternativ behandling initieres. Behandlingen bør seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell, spinal eller epidural anestesi, og bør vanligvis ikke startes opp igjen før 48 timer etter inngrep og kun etter at nyrefunksjonen er undersøkt og erklært normal. I.v. administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til nyresvikt. Janumet bør seponeres før eller ved tidspunktet for undersøkelsen og ikke startes opp igjen før 48 timer etter undersøkelsen, og først etter at nyrefunksjonen er undersøkt på nytt og funnet normal. Pasienter som opplever svimmelhet og søvnighet, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. Pasientene må også advares om risikoen for hypoglykemi når Janumet brukes samtidig med sulfonylureapreparater eller med insulin. **Interaksjoner:** Alkohol bør unngås, da akutt alkoholforgiftning fører til økt risiko for laktacidose. Spesielt gjelder dette ved faste, feilernæring eller nedsatt leverfunksjon. Når kationiske legemidler som elimineres via renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) gis samtidig, bør nøye monitorering av glykemisk kontroll, dosejustering innenfor anbefalt doseområde og endring i diabetesbehandlingen vurderes. Intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til nyresvikt med metforminakkumulering og risiko for laktacidose. Glukokortikoider (systemiske og lokale), beta β -agonister og diuretika har hyperglykemisk effekt. Pasienten må informeres og blodsukkermonitorering må utføres oftere,

særlig i starten av behandlingen. ACE-hemmere kan senke blodsukkernivået. Om nødvendig justeres dosen av antihyperglykemisk legemiddel under behandling med ACE-hemmere og ved seponering av disse. Klinisk relevante interaksjoner med p-glykoproteinhemmere (som f.eks. ciklosporin) forventes ikke. Det er mulig at potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromycin) kan endre farmakokinetikken til sitagliptin ved alvorlig redusert nyrefunksjon eller terminal nyresvikt. Sitagliptin gir ikke klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller perorale antikonseptiva, noe som viser liten tilbøyelighet til å forårsake interaksjoner med substrater av CYP 3A4, CYP 2C8, CYP 2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Sitagliptin gir en liten økning i plasmakonsentrasjonen for digoksin. Ingen dosejustering av digoksin anbefales, men pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør monitoreres ved samtidig bruk. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Ikke tilstrekkelige data ved bruk hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye sitagliptindoser. Bør ikke brukes under graviditet. **Amming:** Overgang i morsmelk er ukjent. Går over i morsmelk hos dyr. Bør ikke brukes av ammende. **Fertilitet:** Dyredata tyder på at behandling med sitagliptin ikke har noen effekt på mannlige eller kvinnelige fertilitet. Humane data mangler. **Bivirkninger:** **Kombinasjon sitagliptin og metformin:** **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Gastrointestinale: Kvalme, flatulens, oppkast. **Stoffskifte/ernæring:** Hypoglykemi. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Gastrointestinale: Diaré, forstoppelse, smerter i øvre abdomen. **Nevrologiske:** Somnolens. **Undersøkelser:** Reduksjon i blodsukker. **Kombinasjon sitagliptin, metformin og sulfonylurea:** **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Gastrointestinale: Forstoppelse. **Kombinasjon sitagliptin, metformin og pioglitazon:** **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. **Øvrige:** Perifer ødem. **Kombinasjon med metformin og insulin:** **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Gastrointestinale: Forstoppelse, svimmelhet. **Metformin:** **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Gastrointestinale: Forstoppelse, hepatitt. **Stoffskifte/ernæring:** Laktacidose, vitamin B $_{12}$ -mangel. Etter markedsføring: Janumet eller sitagliptin alene og/eller i kombinasjon med andre antihyperglykemiske legemidler. **Ukjent frekvens:** Overfølsomhetsreaksjoner inkl. anafylaksi, interstisiell lungesykdom, angioødem, utslett, urticaria, kutan vaskulitt, grov avskalling av huden, inkl. Stevens-Johnsons syndrom, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, ryggmerter, akutt pankreatitt, inkl. dødelig og ikke-dødelig blødende og nekrotiserende pankreatitt, nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt, oppkast, artrose, smerte i ekstremitetene. **Overdosering/Forgiftning:** Enkelt-doser på opptil sitagliptin 800 mg er vanligvis godt tolerert. Ingen erfaring med doser > 800 mg. Ved sitagliptindoser opptil 600 mg pr. dag i 10 dager og 400 mg pr. dag i opptil 28 dager er det ikke sett doseavhengig klinisk bivirkning. **Behandling:** Vanlige støttetiltak, f.eks. fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk monitorering (inkl. elektrokardiogram) og ev. iverksetting av støttebehandling hvis nødvendig. Sitagliptin dialyseres bare i liten grad. Forlenget hemodialyse kan vurderes hvis dette anses klinisk egnet. En stor metforminoverdose (eller konstatert risiko for laktacidose) kan føre til laktacidose, som er en akutt medisinsk tilstand som krever behandling på sykehus. Den mest effektive metoden for eliminering av laktat og metformin er hemodialyse. Se Giftinformasjonens anbefalinger for metformin A10B A02 side d og sitagliptin A10B H01 side d. **Egenskaper:** **Klassifisering:** Kombinasjon av 2 antihyperglykemiske midler med komplementær virkningsmekanisme: Sitagliptinfosfat, en potent og svært selektiv dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hemmer, og metforminhydroklorid, et biguanid. Preparatet er bioekivalent med samtidig administrering av virkestoffene gitt hver for seg. **Virkningsmekanisme:** Hindrer hydrolysering av inkretinhormoner via enzymet DPP-4, og øker derved plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av inkretinhormonene, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotrop peptid (GIP). Ved normale eller forhøyede blodsukkernivåer øker GLP-1 og GIP-insulinsyntesen og frigjøringen av insulin. I tillegg senker GLP-1 glukagonsekresjonen. Når blodsukkernivået er lavt, sees ingen stimulering av insulinfrigjøring eller suppresjon av glukagonsekresjonen. Gir signifikant reduksjon i hemoglobin A $_{1c}$ (HbA $_{1c}$) og fastende og postprandial glukose (PPG) uten økning av kroppsvekt. Metformin: Kan virke via 3 mekanismer: Reduserer leverens glukoseproduksjon ved å hemme glukoneogenesen og glykogenolysen. Øker følsomheten for insulin og forbedrer perifer glukoseopptak og utnyttelsen av glukose i musklene. Reduserer glukoseabsorpsjon fra tarmen. Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntetase og øker transportkapasiteten for spesifikke typer membranglukosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4). Reduserer både basalt og postprandialt blodsukkernivå. Stimulerer ikke insulinsekresjonen og fremkaller derfor ikke hypoglykemi. **Absorpsjon:** Sitagliptin: Absorberes raskt. Median T $_{max}$ etter 1-4 timer. Absolutt biotilgjengelighet 87%. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat. AUC dobles ved moderat nyresvikt og firedobles ved alvorlig nyresvikt og for pasienter med terminal nyresykdom på hemodialyse. Metformin: Mettet og ufullstendig. Absorberes raskt. T $_{max}$ innen 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet av 500 mg er 50-60%. Ikke-fraksjonert fraksjon i feces: 20-30%. Mat reduserer graden av og forsinket absorpsjonen (40% lavere C $_{max}$, 25% av AUC, 35 minutter forlengelse av tiden for T $_{max}$). Klinisk relevans er ukjent. **Proteinbinding:** Sitagliptin: 38%. Metformin: Ubetydelig. **Fordeling:** Distribusjonsvolum: Sitagliptin ca. 198 liter, metformin 63-276 liter. **Halveringstid:** Sitagliptin: Ca. 12,4 timer. Metformin: Ca. 6,5 timer. Antatt ikke-lineær absorpsjonsfarmakokinetikk. Steady state-plasmakonsentrasjon ved anbefalt dosering og doseringsintervall nås innen 24-48 timer og er vanligvis < 1 μ g/ml. **Metabolisme:** Sitagliptin: Begrenset. Hovedsakelig via CYP 3A4 med bidrag fra CYP 2C8. Akkumuleres minimalt etter gjentatte doser. Metformin: Utskilles uomdannet i urinen. Ingen metabolitter er påvist hos mennesker. **Utskillelse:** Sitagliptin: 79% uendret i urinen. Involverer aktiv tubulær sekresjon. Renal clearance 350 ml/minutt. Metformin: Renal clearance er > 400 ml/minutt, som indikerer utskillelse ved glomerulær filtrering og tubulær sekresjon. Ved nedsatt nyrefunksjon er renal clearance redusert i forhold til clearance av kreatinin, og dermed er eliminasjonstiden forlenget, noe som fører til økt metforminnivå i plasma. **Pakninger og priser:** 50 mg/850 mg: 56 stk.¹ (blister) kr 397,80. 2 \times 98 stk.¹ (blister) kr 1304,90. 50 mg/1000 mg: 56 stk.¹ (blister) kr 397,80. 2 \times 98 stk.¹ (blister) kr 1304,90. **Sist endret:** 04.02.2013

Refusjon:

¹ A10B D07_1 Metformin og sitagliptin

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativt før oppstart. **Refusjonskode:** ICPC: T90 Diabetes ikke-insulinavhengig (199). ICD: E11 Diabetes mellitus type II (199).

Vilkår: 199: Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med -kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller -metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea.



MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, telefon 32 20 73 00, telefaks 32 20 73 10, www.msd.no.

Copyright © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskap av Merck & Co., Inc. All rights reserved. DIAB-1087496-0000 06/2013

Se annonse side 18

Enterovirus og risiko for type 1-diabetes



Av Lars Christian Stene,
seniorforsker,
Nasjonalt folkehelseinstitutt,
Oslo Diabetes Research Centre

I **denne artikkelen** oppsummerer jeg kort hovedresultatene av en review-artikkel publisert i Clin Exp Immunol i 2012.¹ Type 1-diabetes er som kjent en autoimmun sykdom, hvor det er begrenset kunnskap om årsaksforhold.

Unntaket er genetisk predisposisjon, særlig spesielle kombinasjoner av HLA-DQ og -DR-alleler, som ser ut til å være nødvendig, men ikke tilstrekkelig for å utvikle sykdom. Fordi insidensen av sykdommen blant barn er endret ganske drastisk i løpet av de siste 20-30 årene, tror vi at noe i miljøet (noe ikke-genetisk) også kan påvirke sykdomsrisikoen, men vi vet ikke hva dette er. Det kan i teorien være en rekke ulike faktorer som påvirker sykdomsrisikoen i positiv eller negativ retning.

Hypotesen om at type 1-diabetes i noen tilfeller er forårsaket av en infeksjon er svært gammel, og det fremkommer stadig ny evidens av ulike slag, som belyser hypotesen. Dessverre er det svært vanskelig å gjennomføre studier som fremskaffer sterk evidens, og det viser seg at ulike resultater i stor grad varierer mellom studier.

Enterovirus

De fleste studier av virus og type 1-diabetes siden 1970-årene har fokusert på enterovirus. Enterovirus er en gruppe små RNA-virus som inkluderer blant annet coxsackievirus, echovirus og poliovirus. De fleste antas primært å replikere i tarm, og de smitter via fa-

kal-oral overføring. Infeksjoner med en av enterovirus-serotypene er svært vanlig, og de aller fleste infeksjoner er asymptomatiske. Allikevel kan de i sjeldne tilfeller medføre alvorlige symptomer og sykdommer, som aseptisk meningitt. Poliomyelitt er også en sykdom som bare rammer en liten andel av de som smittes med poliovirus, uten at man fullt ut kan forklare dette.

De tidligste studiene av type 1-diabetes og enterovirus impliserte coxsackie B4-serotypen, og mange dyreforsøk har fokusert på laboratoriestammer av dette eller relaterte virus. Det er ingen enkel sammenheng mellom enterovirus og diabetes i dyremodeller, og resultatene kan uansett i begrenset grad overføres til type 1-diabetes hos mennesker.

Årsak, sekvele, eller tilfeldig sammenheng?

Påvisning av et virus (eller annen type agens) hos en nydiagnostisert pasient er sjelden tilstrekkelig evidens til å kunne si noe om årsak, særlig når det gjelder virus som er vanlig i den generelle befolkningen. Humane studier er som oftest designet slik at man påviser virus ved eller etter diabetes-diagnosen. På grunn av den prekliniske fasen ved type 1-diabetes, som ofte varer i mange måneder og år, kan man ikke utelukke at virus påvist ved diagnose har infisert pasienten etter sykdomsdebut, eller i alle fall seint i sykdomsprosessen. Dette gjelder enten virus er påvist i blodprøver, avføringsprøver, eller i pancreasvev. På grunnlag av dette kan man ikke trekke noen klar

konklusjon om enterovirus-infeksjoner påvirker risikoen for type 1-diabetes.

Før det kan bli aktuelt å starte intervensjonsstudier for å redusere risikoen for type 1-diabetes, for eksempel ved vaksinering, må det foreligge et langt bedre evidensgrunnlag basert på observasjonsstudier fra mennesker. En lang rekke faktorer relatert til metode for påvisning og karakterisering av virus er viktig, men når det gjelder studiedesign er det prospektive studier med hyppig, gjentatt oppfølging av barn fra tidlig i livet som anses som det beste man kan få til av observasjonsstudier.

Tidligere review-artikler om enterovirus og diabetes

Det publiseres stadig nye reviews som oppsummerer gammel og nyere evidens til støtte for hypotesen om at enterovirus kan øke risikoen for type 1-diabetes, og det er nylig gjort en omfattende oppsummering i form av en bok om temaet.² En lang rekke studier med ulik design støtter hypotesen, men min vurdering er at forfatterne av review-artikler ofte utelater tilsvarende studier med motsatt konklusjon, og dermed undervurderer hvor inkonsistent evidensen er. I en systematisk review og meta-analyse fra 2011³ fokuserte forfatterne på studier der det ble brukt molekylære metoder for påvisning av virus, og sammenhengen med type 1-diabetes eller prediabetes (øycelleautoimmunitet, vanligvis definert ved påvisning av autoantistoffer mot insulin, GAD eller IA-2).

Studier med serologisk påvisning av enterovirus anses som problematisk blant annet på grunn av kryssreaksjoner og manglende standardisering av assays. I meta-analysen ble det konkludert med at det var gode holdepunkter for en sammenheng.³

Ved en mer detaljert analyse av studiene som inngikk i meta-analysen fant jeg både en lang rekke feil i dataene som var tatt ut fra enkelt-publikasjoner for å inngå i meta-analysen, særlig ved prediabetes, i tillegg til at man hadde slått sammen resultater fra studier med svært ulik design. Det var kun tverrsnittstudier av pasienter etter diagnose, hvor det ble påvist en sterk, og noenlunde konsistent sammenheng (mer detaljer er redegjort for i vår review-artikkel).

Våre hovedfunn

I vår review-artikkel¹ trekker vi frem poenget med det prospektive studie-designet. Et viktig poeng med longitudinelle studier, som vi blant annet har i MIDIA-studien som drives i Norge,⁴ er at man kan studere den mulige sammenhengen mellom enterovirus (eller andre mulige risikofaktorer) og utviklingen av øycelle-autoimmunitet separat fra faktorer som kan påvirke overgangen fra øycelle-autoimmunitet til klinisk type 1-diabetes.

Selv om enkeltfaktorer i prinsippet kan påvirke begge prosesser, taler mer og mer for at dette er et viktig skille. I tillegg viser det seg at mange av de prospektive studiene har analysert dataene på en feilaktig el-



ler i det minste uklar måte, som i mange tilfeller også har talt med infeksjoner som ble påvist etter øycelle-autoimmunitet.

I tillegg er det naturligvis essensielt med korrekt data-analyse. Når man sammenligner ulike studier med lignende design og analysert på samme måte, så viser det seg at resultatene ikke gir støtte til hypotesen om at enterovirus er forbundet med økt risiko for øycelle-autoimmunitet eller type 1-diabetes. Ingen studier er perfekte, og både begrenset statistisk styrke og en rekke andre metodesvakheter gjør at vi heller ikke kan utelukke at det er en sammenheng.

Foreløpig har ingen av studiene med molekylær påvisning av enterovirus (typisk PCR, men også andre metoder) kunnet sekvensere viruset eller bestemme serotype/genotype i hele materialet. Selv om det ikke er noen klar sammenheng med enterovirus som gruppe, kan vi ikke utelukke at en undergruppe (serotype/genotype/stamme) kan ha diabetogen effekt. Ekstremt store studier og detaljert karakteristikk av virus er nødvendig for å kunne teste dette. Slike studier er i gang eller under planlegging, og er nødvendige for eventuelt å kunne lage vaksiner til utprøving i forebyggende intervensjonsstudier i fremtiden.

Enkelte studier antyder også at enterovirus i visse sammenhenger kan redusere risikoen for type 1-diabetes. Jeg går ikke nærmere inn på dette her, men

også dette er usikkert hos mennesker. Det illustrerer ytterligere et element av kompleksitet i dette feltet. ■

KONKLUSJON

På tross av en rekke imponerende studier gjennom mer enn 30 år, og mange indirekte holdepunkter for at virus kan påvirke risikoen for type 1-diabetes, så er hypotesen fortsatt langt fra å være etablert.

Referanser

1. Stene LC, Rewers M. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: the enterovirus link to type 1 diabetes: critical review of human studies. *Clin Exp Immunol* 2012;168:12-23.
2. Taylor KW, Hyöty H, Toniolo A, Zuckerman AJ. *Diabetes and viruses*. New York: Springer, 2012.
3. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 2011;342:35.
4. Tapia G, Cinek O, Rasmussen T, Witsø E, Grinde B, Stene LC, et al. Human Enterovirus RNA in monthly fecal samples and islet autoimmunity in Norwegian children with high genetic risk for type 1 diabetes: the MI-DIA study. *Diabetes Care* 2011;34:151-155.

Hemokromatose

– diagnostikk og behandling



Av Rune J. Ulvik,
professor, overlege, dr.med.,
Klinisk inst. 2,
Med.avd. og Lab for klinisk biokjemi,
Haukeland universitetssjukehus,
Bergen

Hemokromatose er en genetisk betinget patofysiologisk tilstand med økt absorpsjon av jern fra tarmen, litt mer enn det som trengs for å balansere jerntapet på 1-2 mg per dag. I mangel av en aktiv utskillelsesmekanisme fører opptak av ekstra jern i første omgang til en langsom økning av jernlageret i leverens hepatocytter. Senere i livet dannes det et patologisk jernoverskudd i lever og andre organer som kan gi celleskade og sykdom.¹

Molekylær regulering av jernstoffsiftet

I 1996 ble det beskrevet et nytt hemokromatosegen som fikk navnet HFE, hvor 83% av pasientene med jernoverskudd hadde en punktmutasjon C282Y med utskiftning av cystein mot tyrosin i posisjon 282 i HFE-proteinet (heretter kalt HFE).² I en annen mindre viktig mutasjon, H63D, var histidin byttet mot aspartat i posisjon 63. Disse to HFE-mutasjonene analyseres i dag rutinemessig ved utredning av hemokromatose. Villtype-HFE utelukket ikke jernoverskudd, noe som tydet på at også andre gener var involvert. Senere ble det kartlagt en kompleks struktur av multiple gener som sammen med oppdagelsen av peptidhormonet hepcidin og membranproteinet ferroportin predikterte dagens modell av det molekylære jernstoffsiftet.³

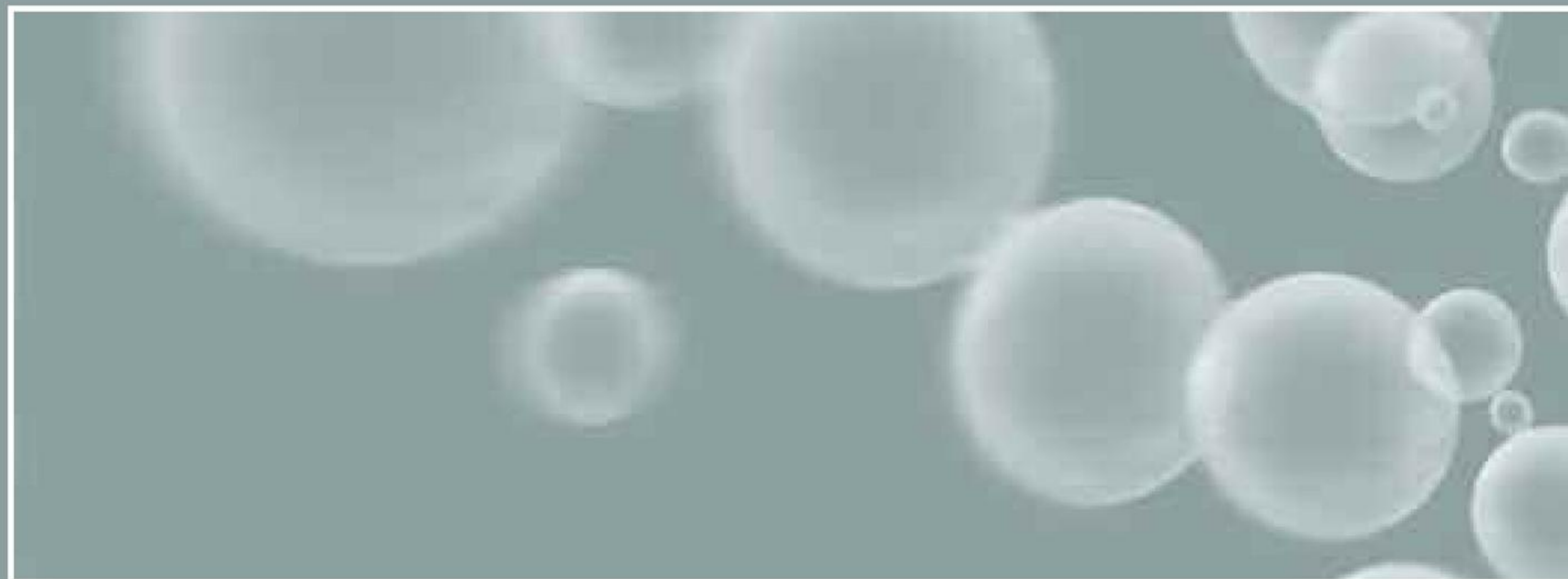
Hepcidin styrer utskillelsen av jern til plasma fra enterocytter, hepatocytter og makrofager ved å bindes til ferroportin som er det eneste kjente proteinet som kan transportere jern ut av en celle. Økt hepcidin-nivå inaktiverer ferroportin og hemmer jernekspport, mens

reduert nivå har motsatt virkning. Hepcidinsyntese i lever stimuleres via en multigenetisk, intracellulær kjedereaksjon som aktiveres ved at sirkulerende transferrin frikople HFE som er festet til transferrinreceptor-1 på cellemembranen. Fritt HFE starter kjedereaksjonen ved å bindes til transferrinreceptor-2, og den avsluttes etter flere mellomledd med transkripsjon av hepcidingenet og syntese av hepcidin.

Kroppens jernstatus besørger den ultimate regulering av hepcidin og derved optimal tilførsel av jern til plasma, ved at jernoverskudd med høy transferrinmetning aksellererer frisettelse av HFE og økt hepcidinsyntese, mens det ved jernmangel og lav transferrinmetning blir mindre fritt HFE og redusert hepcidinsyntese. Mutert HFE er mindre sensitivt for påvirkning av transferrin. Hepcidin-nivået i plasma øker derfor ikke som forventet og enterocyttenes kapasitet som transittvei for jern fra tarmen forblir varig økt og uforholdsmessig stor også ved jernoverskudd.

Prevalens og genetisk penetrans

HFE-C282Y-mutasjonen er den mest utbredte genetiske stoffsiftestyrrelsen i Norge, med en estimert prevalens på ca. 0,75% for homozygot arv og 15% for heterozygoti.⁴ På grunn av den store forskjellen i prevalens sammenliknet med andre relevante, men mye sjeldnere genmutasjoner, skiller en mellom HFE- og hereditær non-HFE-hemokromatose, hvorav noen hemmer mens andre ikke påvirker hepcidinsyntesen.⁵ C282Y-homozygote har størst risiko for et stort jer- →



noverskudd som kan forårsake alvorlig sykdom, men også heterozygoti kan gi moderat jernoverskudd og mild sykdom. H63D har mindre effekt, men særlig blandet C282Y/H63D heterozygoti disponerer for jernoverskudd.

Sammenhengen mellom HFE-mutasjon, størrelse på jernoverskuddet og prevalens av sykdom varierer betydelig fordi penetrans av mutasjonen påvirkes av andre endogene og genetiske faktorer og av ukjente og kjente livsstilsfaktorer som kosthold og alkohol.⁶ Jernoverskudd dannes ikke før i voksen alder, idet barn og unge har et større jernbehov inntil avsluttet vekst. Menn er mer utsatt enn kvinner, som før menopause har et naturlig større jerntap. Eldre C282Y-homozygote individer kan ha normal jernstatus, og motsatt kan yngre ha et stort jernoverskudd allerede i 30-årsalderen.

Diagnostikk

Den patogenetiske faktoren er jernoverskudd. Påvisning av jernoverskudd og vurdering av størrelsen er derfor et kjernepunkt i diagnosen av hemokromatose. Høy serum-(plasma)-ferritin som er den viktigste markøren for jernoverskudd, er den vanligste grunnen til utredning av hemokromatose. I tillegg kreves

høy serum-transferrinmetning som tegn på økt jernopptak fra tarmen. Diagnosen stilles ved å påvise et stabilt biokjemisk mønster med serum-ferritin og transferrinmetning over referansenivå, henholdsvis 300 µg/L og 45%.¹ Selv om det i litteraturen oppgis noe varierende grenseverdier, er det stort sett enighet om nivået.

Det er meget viktig at prøvene repeteres to-fire ganger over et lenger tidsrom, for eksempel to-fire måneder, slik at en er sikker på at det patologiske mønsteret holder seg stabilt. På grunn av den lange prekliniske fasen kan en gi seg god tid ved utredning av en tilfeldig påvist høy ferritin hos individer uten andre tegn på sykdom. Erfaring har vist at transferrinmetningen kan variere og innimellom være relativt lav, 30-45%. Stabil hyperferritinemi tillegges derfor større diagnostisk vekt enn transferrinmetningen. Jo høyere ferritinverdi, jo større er jernoverskuddet. Påvisning av HFE-mutasjon understøtter diagnosen, men normal HFE-status utelukker ikke hemokromatose.

Bestemmelse av jerninnhold i leverbiopsi som er gullstandarden for påvisning av jernoverskudd (før behandling med veneseccio), brukes ikke lenger som



rutine, men er indisert ved mistanke om fibrose/cirrhose.¹ MRI er et godt alternativ til leverbiopsi hvis en ønsker å supplere utredningen med en visuell metode.⁵ Den historiske utviklingen når det gjelder diagnostikk av hemokromatose har gått fra opprinnelig å være basert på kliniske symptomer og leverbiopsi til innføring av biokjemisk diagnostikk på 1970-tallet. Fra slutten av 1990-tallet ble det rutine å supplere med HFE-genotyping. Dette har gjort det nødvendig å nyansere den tradisjonelle definisjonen av «hemokromatose som en genetisk autosomal recessiv sykdom». Ukritisk bruk av denne definisjonen kan føre til unødvendig sykliggjøring av individer i preklinisk fase. Det er derfor viktig å presisere at i preklinisk fase er hemokromatose ikke en sykdom, men en risikofaktor.

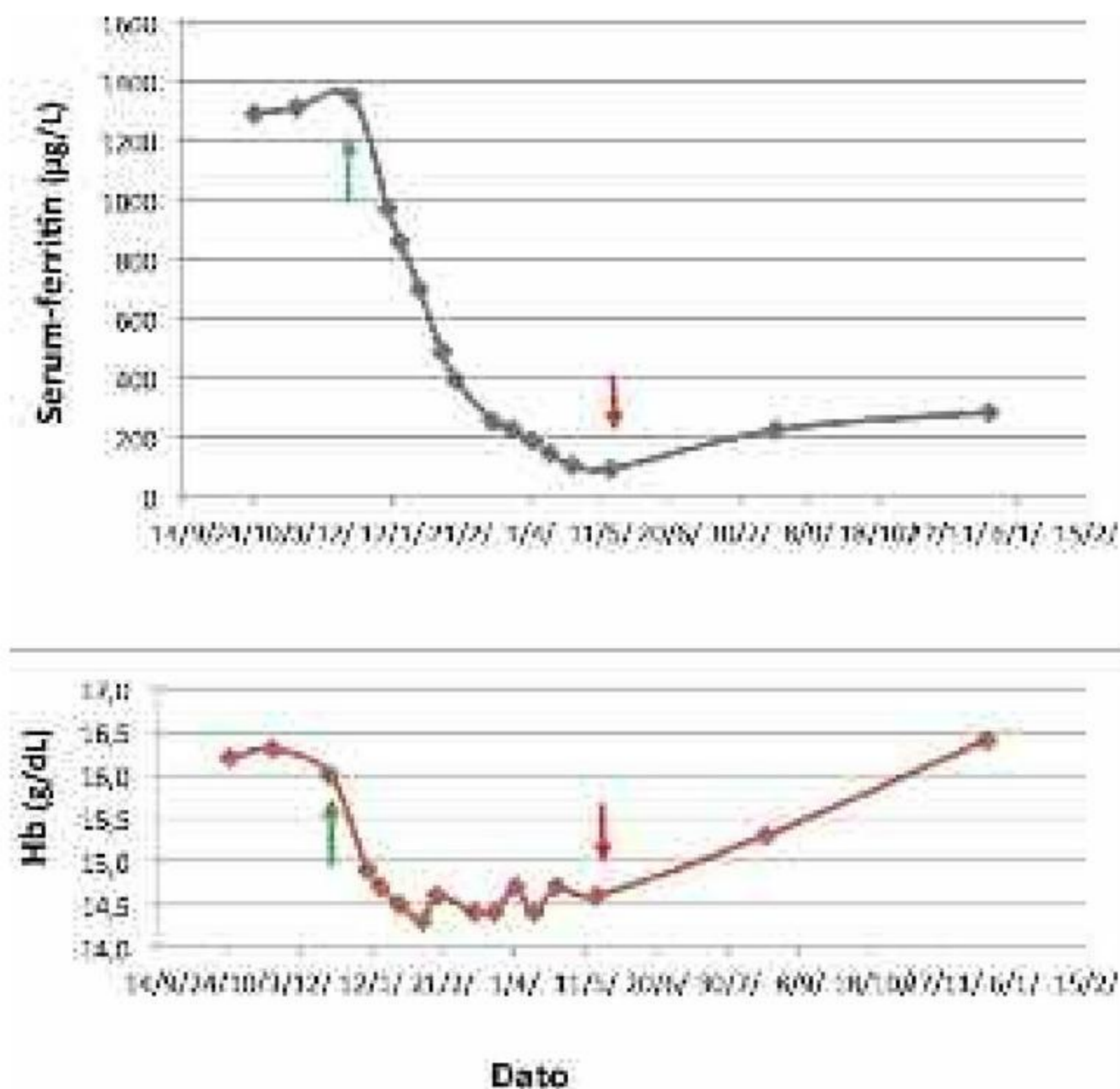
Det kliniske uttrykket av hemokromatose varierer, men hyppigst er sykdom i lever (fibrose, cirrhose, cancer), endokrine organer (hypothyreose, diabetes mellitus), ledd (arthrose) og mer sjelden kariomyopati.¹ Overgang fra preklinisk til klinisk fase skjer vanligvis i 50-60 års alder med begynnende diffuse symptomer som fatigué og arthralgia. Lett til moderat økning av serum-ALAT er det første tegnet på begynnende leverskade. Serum-ferritin kan variere fra 500 til 800

µg/L. Den diagnostisk spesifisiteten øker ved ferritin over 1000 µg/L, men ferritin-nivået må også vurderes i lys av alder. Serum-ferritin på for eksempel 400 µg/L hos en ung kvinne er et mye dårligere prognostisk tegn enn tilsvarende verdi hos en eldre mann. Spesifisiteten for serum-ferritin som markør for jernoverskudd svekkes av at inflammatorisk sykdom, uavhengig av årsak, stimulerer syntese av hepcidin.⁷

Akutt alkoholhepatitt har en særlig sterk effekt, mens kronisk, lavgradig inflammasjon ved overvekt, fettlever og metabolsk syndrom har en mer moderat påvirkning.⁸ Resultatet er redusert eksport av jern fra cellene, blant annet makrofagene, som derfor retenerer jern med korresponderende økning i serum-ferritin. Celleskade med lekkasje av ferritin vil likeledes bidra til økt serum-ferritin. Kronisk alkoholbruk som fører til vevshypoksi og økt dannelse av reaktive oksygenradikaler, er vist å hemme hepcidinsyntese, noe som kan forklare mekanismen bak økt jernabsorpsjon og jernoverskudd hos alkoholikere.⁹ Klinisk status, bestemmelse av CRP og det faktum at inflammatorisk betinget økning av serum-ferritin er forbigående eller viser betydelige svingninger over tid, vil som regel kunne skille høy serum-ferritin som skyldes differentialdiagnoser fra hemokromatose og jernoverskudd. →

Figur 1

Endring av serum-ferritin og hemoglobin ved venesectio av en C282Y-homozygot mann (54 år). Grønn pil markerer start og rød pil slutt på venesectio.



Behandling

Behandling av hemokromatose er venesectio hver åttende-tiende dag for å fjerne jernoverskuddet.¹ Ved hver tapping fjernes ca. 250 mg jern bundet til hemoglobin. Mål for behandlingen er serum-ferritin mellom 50 og 100 µg/L. Hemoglobin vil alltid falle noe i begynnelsen av behandlingen, men er deretter stabil inntil jernoverskuddet er fjernet (se figur 1). Intensiv venesectio med fall i serum-ferritin uten at pasienten påføres anemi er bevis for at en har fjernet et mobiliserbart jernoverskudd. Størrelsen på jernoverskuddet før behandlingen startet kan beregnes ut fra den totale mengde hemoglobin som blir fjernet.

Fra et kvantitativt synspunkt er diagnosis ex juvantibus derfor en bedre diagnostisk gullstandard for hemokromatose enn leverbiopsi. Etter avsluttet terapeutisk venesectio vil mange pasienter ha behov for livslang vedlikeholdsbehandling med venesectio to-fire ganger per år for å motvirke nytt jernoverskudd. ■



KONKLUSJON

Hemokromatose skyldes som oftest en genetisk betinget nedsatt syntese av hepcidin som er den sentrale regulatoren av den systemiske jernbalansen. Dette fører til økt jernabsorpsjon og generering av jernoverskudd. Diagnosen baseres utelukkende på påvisning av et stabilt, biokjemisk hemokromatosemønster med økt ferritin og transferrinmetning i serum, underbygget av HFE-genotyping. Positiv HFE-mutasjon utelukker ikke diagnosen. Etter en lang preklinisk fase er jernoverskuddet blitt så stort at det kan forårsake alvorlig sykdom i lever, endokrine organer, ledd og hjertet.

Referanser

1. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54(1):328-343.
2. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
3. Brissot P, Bardou-Jacquet E, Jouanolle A-M, Loreal O. Iron disorders of genetic origin: a changing world. *Trends in Molecular Medicine* 2011 December;17(12):707-713.
4. Thorstensen K, Kvitland MA, Irgens W, et al. Screening for C282Y homozygosity in a Norwegian population (HUNT2): The sensitivity and specificity of transferrin saturation. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:92-97.
5. Siddique A, Kowdley KV. Review article: the iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:876-893.
6. Beutler E. Iron storage disease: Facts, fiction and progress. *Blood Cells Molecules and Diseases* 2007;39:140-147.
7. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferraemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113(9):1271-1276.
8. Lee Y-H, Pratley RE. The Evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Current Diabetes Reports* 2005;5:70-75.
9. Darsham D, Frazer DM, Anderson GJ. Molecular basis of iron-loading disorders. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2010 November;12: e36.

