

Martin Ridderstråle, med dr, leg läkare (*martin.ridderstrale@endo.mas.lu.se*)

Leif Groop, professor, chefsöverläkare; båda vid endokrinologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Fallbeskrivning

Rosiglitazonbehandling gav kraftfull effekt, men fick ändå avbrytas

II Insulinresistens utgör ett centralt kännetecken vid typ II-diabetes [1]. Tiazolidindionerna, som introducerades i Europa under hösten år 2000, representerar en ny princip för behandling av typ II-diabetes i det att den aktiva substansen verkar selektivt för att minska den perifera insulinresistensen och visar bättre effekt än biguanider (metformin).

Tiazolidindionerna binder till och aktiverar den fettcells-specifika transkriptionsfaktorn PPAR- γ (peroxisomal proliferator activated receptor-gamma) som tillsammans med retinoidreceptorn (RXR) binder till specifika gensekvenser och ökar deras uttryck [2-6].

Till skillnad från troglitazon, som fick dras tillbaka på grund av svåra leverbiverkningar, har inga leverbiverkningar rapporterats för de nya medlemmarna i gruppen, rosiglitazon (Avandia) och pioglitazon (Actos), som nu, ett år efter USA, introduceras på den europeiska marknaden.

Utöver en, jämfört med biguanider, kraftfullare effekt på insulinresistensen finns stora förhoppningar om att tiazolidindionbehandling på sikt skall kunna bromsa den kontinuerliga ökningen av glykosylerat hemoglobin (Ery-HbA_{1c}) som ses vid typ II-diabetes, trots intensiv behandling [7].

De två preparat i gruppen som nu introduceras skall förskrivas i kombination med antingen sulfonylurea eller biguanider, men inte med insulin.

Hjärtsvikt (NYHA I-IV) utgör en kontraindikation, eftersom exempelvis rosiglitazon, med eller utan samtidig insulinbehandling, observerats orsaka vätskeretention i kliniska studier.

Upprepade inläggningar på grund av dysreglerad diabetes

I februari 2000 söktes licens för att få behandla en 66-årig kvinna med rosiglitazon (Avandia).

Kvinnan, en överviktig icke-rökare med debut av typ II-diabetes 1977, som behandlats med insulin sedan 1994, hade vid det laget varit ineliggande ett flertal gånger på grund av dysreglerad diabetes.

Som komplikationer till diabetessjukdomen har kvinnan: hyperlipidemi, bakgrundsretinopati, perifer neuropati, patellar- och akillesareflexi samt mikroalbuminuri. Hon har genomgått två hjärtinfarkter, 1992 och 1997, och tablettbehandlas för hypertoni och hjärtsvikt sedan 1997. Under 1998

SAMMANFATTAT

Nyligen introducerades en ny grupp av läkemedel för behandling av typ II-diabetes, tiazolidindionerna rosiglitazon och pioglitazon.

Trots föreliggande kontraindikationer i form av hjärtsvikt och samtidig insulinbehandling söktes licens för insättning av rosiglitazon hos en kvinna med kroniskt dysreglerad och mot andra farmaka refraktär typ II-diabetes.

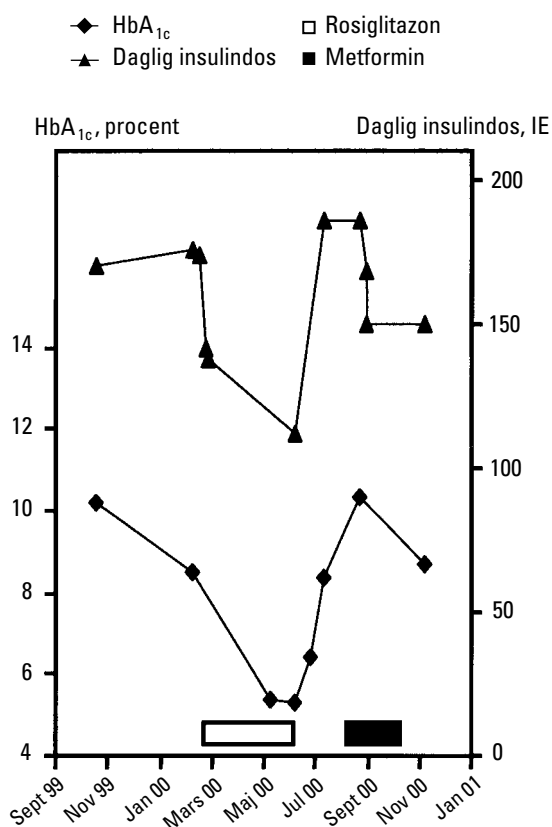
Rosiglitazonbehandlingen ledde till en klar förbättring av patientens glukoshomeostas, med en 36-procentig reduktion av HbA_{1c} på tre månader under samtidig 36-procentig sänkning av ordinerad insulindos.

Tiazolidindionbehandlingen seponerades därefter på grund av tilltagande svår hjärtsvikt.

Fallbeskrivningen illustrerar den svåra kliniska och farmakologiska balansgången vid komplicerad typ II-diabetes och tiazolidindionernas kraftfulla effekt på insulinresistensen, och stämmer till försiktighet gällande de fastställda kontraindikationerna för behandling med tiazolidindionerna till dess att ett större studiematerial presenterats.

genomgick hon kranskärlskirurgi och har sedan dess en stabil angina pectoris.

Vid samtliga tillfällen då kvinnan varit ineliggande på grund av dysreglerad typ II-diabetes har fP-glukos legat kring 25 mmol/l, trots uppjustering av insulindoserna i hemmet. I september 1997 genomfördes ett insulinregimskifte (från en- till tvådos), och man satte in metformin. I oktober 1998 (inför revaskulariseringsoperationen) sattes hon på fyrdos insulin (1 56 E/dag), och metformin sattes ut. I oktober 1999 erhöll hon tre dagars insulindropp för att bryta insulinresisten-



Figur 1. Utveckling av Ery-HbA_{1c} och ordinerade dagliga insulin-doser över tid under rosiglitazon- (4 mg×2) och därefter metforminbehandling (500 mg×2) av en typ II-diabetiker med uttalad insulinresistens.

sen och skrevs ut med insulin i fyrdosregim (170 E/dag). Hon hade då ett Ery-HbA_{1c} på 10,2 procent.

Avandiainsättning...

Patientens metabola tillstånd bedöms nu som så allvarligt att det trots föreliggande kontraindikationer är försvarligt med tillägg av tiazolidindionbehandling. Patienten läggs in för insättning av rosiglitazon i februari 2000. I status noteras ett gott allmäntillstånd och att hon är perifert kompenserad, anikterisk, afebril och kliniskt eutyroid. Hon väger 92 kg och har body mass index på 35 kg/m². Hjärtat auskulteras som normofrekvent, med regelbunden rytm och utan biljud. Lungauskultationen inger ingen misstanke om hjärtinkompensation. Blodtrycket är i liggande 150/60 mm Hg.

Patienten står vid detta tillfälle på T (tablett) Lanacrist, 0,13 mg 1×1, T Norvasc, 5 mg 1×1, T Kredex, 12,5 mg 1×2, T Zocord, 20 mg 1 till natten, T Accupro, 10 mg 1×2, T Trombyl, 75 mg 1×1, T Impugan, 500 mg 1/4+1/4+0, T Alvedon, 500 mg 1–2 vid behov, insulin Actrapid, 42 E+42 E+42 E+0 E och insulin Insulatard, 50 E till natten (176 E/dag).

Bland relevanta laboratorieresultat finner man: B-Hb 124 g/l, B-LPK 10,9×10⁹/l, B-TPK 306×10⁹/l, B-SR 56 mm, P-Na 138 mmol/l, P-K 4,3 mmol/l, P-kreatinin 104 mmol/l, P-Alb 32 g/l, P-Ca 2,24 mmol/l, P-bilirubin 10 μmol/l, P-ASAT 0,37 μkat/l, P-ALAT 0,34 μkat/l, P-ALP 3,0 μkat/l, P-pankreasamylas 0,15 μkat/l, fP-C-peptid 0,57 nmol/l, Ery-HbA_{1c} 8,5 procent, P-kolesterol 4,67 mmol/l, P-HDL-kolesterol 1,13 mmol/l, P-LDL-kolesterol 2,1 mmol/l, LDL/HDL-kolesterolkvot 1,8, fP-triglycerider 3,21 mmol/l

och tU-mikroalbumin 1379 μg/min. Behandlingsmässigt förefaller således patienten välbehandlad avseende blodfetter och blodtryck, men derangerad avseende glukoshomeostas och med klara tecken på diabetesnefropati.

Patienten skrivs ut efter komplikationsfri insättning av T Avandia, 4 mg 1×2, och insulin i fyrdosregim (174 E/dag), efter en veckas inläggande behandling, i övrigt var medicinlistan oförändrad. Fortsatt behandling och justering av insulin-doserna genomförs i samråd mellan läkare och diabetesköterska på kliniken och allmänläkare och distriktssköterska i hemvården. Efter en knapp vecka rapporteras svängande blodsocker (3–16 mmol/l), och patienten erfar enstaka insulin-känningar. Det dagliga insulinbehovet har nu minskat till 142 E/dag (–19 procent). Ytterligare några dagar senare har blodsockret stabiliserats och insulinbehovet har minskat ytterligare till 138 E/dag (–22 procent). En månad efter utskrivningen rapporteras om benödem och dyspné, och den vätskedrivande behandlingen förstärks (T Impugan, från 250 mg till 500 mg dagligen).

...och utsättning

Tre månader efter utskrivningen kommer patienten på återbesök till kliniken. Laborativt uppvisar hon nu: P-kreatinin 142 μmol/l (stigande), Ery-HbA_{1c} 5,4 procent (–36 procent på tre månader, en halvering jämfört med »habituell dysreglering« med Ery-HbA_{1c} kring 10 procent) och tU-mikroalbumin 150 μg/min (sjunkande).

Det har således skett en klar förbättring av glukoshomeostas, men patienten uppvisar stigande kreatinin och kliniskt incipient hjärtsvikt, vilket föranleder ytterligare justering av sviktbehandling. Trots detta kräver patientens tillstånd inläggning på kardiologisk klinik en halv vecka senare. Hjärtsvikten stabiliseras tillfälligt farmakologiskt, men ett par veckor senare tvingas vi, efter fyra månaders behandling, sätta ut rosiglitazon på grund av denna biverkan. Patientens Ery-HbA_{1c} är vid denna tidpunkt 5,3 procent.

Insulinregimen förändras ånyo, blandinsulin 112 E/dag, och titreras upp polikliniskt till 186 E/dag. En månad efter att patienten senast låg inlagd har Ery-HbA_{1c} åter stigit till 8,4 procent, och hon läggs åter in på grund av dysreglering. Laborativt uppvisar hon nu: B-Hb 127 g/l, BLPK 8×10⁹/l, P-CRP 18 mg/l, P-Na 134 mmol/l, P-K 4,7 mmol/l, P-kreatinin 149 μmol/l, P-ASAT 0,45 μkat/l, P-ALAT 0,44 μkat/l, P-ALP 2,1 μkat/l, P-pankreasamylas 0,17 μkat/l, fP-C-peptid 0,78 nmol/l, Ery-HbA_{1c} 10,3 procent, P-kolesterol 6,20 mmol/l, P-HDL-kolesterol 1,23 mmol/l, P-LDL-kolesterol 3,5 mmol/l, fP-triglycerider 5,7 mmol/l, tU-mikroalbumin 99 μg/min.

Patienten är med hänvisning till biverkningarna starkt negativ till en återinsättning av rosiglitazon och får därför i stället metformin (500 mg 1×2). Ytterligare en månad senare har Ery-HbA_{1c} åter sjunkit något (till 8,7 procent), men vi tvingas nu sätta ut metformin på grund av progredierande njursvikt med stigande kreatinin- och ureavärden. Patientens insulinbehov överstiger nu åter 150 E/dag.

För att skjuta fram injektionsbehandling med insulin

Typ II-diabetes karakteriseras av såväl perifer som central insulinresistens med persisterande hyperglykemi, som trots intensiv behandling leder till en kontinuerlig långsam ökning av Ery-HbA_{1c} över tid (ca 0,2 procent/år) [7]. Sjukdomen karakteriseras av specifika metabola rubbningar i glukos- och lipidhomeostas, och det redovisade fallet illustrerar den multitudine av organsystem som riskerar att påverkas. Patienten har hypertoni, hyperlipidemi, genomgånga hjärtinfarkter, hjärtsvikt och angina pectoris och har därför också genomgått kranskärlskirurgi. Som direkta komplikationer till diabetes-

Annons

Annons

sjukdomen ses även bakgrundsretinopati och perifer neuropati med bl a nedsatt vibrationssinne och areflexi.

Hennes kliniska bild vid insättandet av rosiglitazon (Avandia) präglas av hennes uttalade insulinresistens, vilken illustreras av hennes stora insulinbehov och trots stora doser insulin ändå uttalade kroniska hyperglykemi. Redan flera år tidigare har man fått övergå från behandling med perorala antidiabetika till kombinationsbehandling med subkutan insulin i olika regimer. Behandling med perorala antidiabetika kompliceras av svikt i andra organsystem, inklusive bukspottskörtelns insulinproducerande betaceller, lever, njurar och hjärta. Patientens tillstånd är ofta sådant att man inte har något läkemedel kvar att ge, antingen på grund av interaktion med övriga läkemedel eller på grund av negativ påverkan på redan sviktande organ. Tillskott av nya läkemedel, företrädesvis med andra angreppspunkter än de tidigare och som gärna kan ges i kombination med dessa, är alltså välkommet.

Patienten svarar på ett dramatiskt sätt på insatt behandling, med en halvering av Ery-HbA_{1c} från hennes habitueella värden (Figur 1), men utvecklar också biverkningar i form av försämrad hjärtsvikt, som slutligen leder till att läkemedlet måste seponeras. Ingen leverpåverkan noterades. Samtidigt som patientens insulinresistens minskade, och som ett direkt mått på att den gjorde det, kunde man reducera insulin doserna med 36 procent. Beträffande produkten mellan absoluttalen för sänkningen i Ery-HbA_{1c} (36 procent; 5,3 jämfört med 8,5 procent vid insättningen) och minskningen av insulinbehovet (36 procent; 112 jämfört med 176 E/dag vid insättningen), som ett mått på förbättringen hos denna patient, så överstiger denna förväntningarna med mellan fyra till tolv gånger (1–1,5 procent förbättring av Ery-HbA_{1c}, respektive 10–20 procent sänkning av insulinbehovet enligt tidigare studier [8]). Vid ut-sättningen av läkemedlet återgick Ery-HbA_{1c} till ursprungsnivån inom en till två månader, med ökande insulinbehov som följd.

Två saker bör i det här sammanhanget tydligt påpekas. Dels gavs patienten högsta dos rosiglitazon från terapistart (8 mg dagligen), och den kliniska situationen tillät aldrig någon dosreduktion eller återinsättande i lägre dos. Dels får man idag enligt Fassordinationen inte ordinera rosiglitazon vare sig vid hjärtsvikt eller vid insulinbehandling. Patientens metabola tillstånd bedömdes dock som så allvarligt att det ansågs försvarligt att söka licens för att inleda behandling med Avandia. Detta beslut togs vid en tidpunkt då preparatet ännu inte var godkänt för bruk i Europa och den svenska Fass-texten ännu inte var fastställd.

Den fulla förklaringen till den ökade vätskeretentionen vid tiazolidindionbehandling är inte helt klarlagd. Prekliniska studier visar förvisso att tiazolidindionerna uppvisar natrium- och vätskeretention som klasseffekt, men även insulin har i sig en vätskeretinerande effekt, och detta i kombination med ett ökat utnyttjande av kolhydrater förklarar en del av, men sannolikt inte hela, den viktuppgång som ofta ses vid övergång från behandling med perorala antidiabetika till subkutan insulin.

Tiazolidindionerna har ännu inte funnit sin plats i den kliniska arsenalen vid behandling av typ II-diabetes. En stor mängd pågående studier kommer att kunna ge svar på ett antal centrala frågor, inte minst hur utvecklingen av Ery-HbA_{1c} blir över tid vid tiazolidindionbehandling, och om behandling är tillräddig vid samtidig behandling med insulin.

Patienten i det aktuella fallet illustrerar den kraftfulla kliniska effekt som kan uppnås, men den grupp av diabetiker som hon representerar kommer eller bör sannolikt inte rutinmässigt ordinerats tiazolidindioner på grund av risken för ökad hjärtsvikt. Teoretiskt sett är den grupp av patienter som skulle ha störst nytta av behandlingen således de med bevarad be-

tacellsfunktion som tidigt uppvisar uttalad insulinresistens, där man kan förvänta sig att behandlingen skulle skjuta fram den tidpunkt då man tvingas övergå från peroral behandling till injektionsbehandling med insulin.

Innan resultat från de längre kontrollerade studier som pågår inom området har presenterats bör emellertid preparaten förskrivas med försiktighet, och icke alls vid samtidig hjärtsvikt.

Referenser

1. Beck-Nielsen H, Groop L. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994;94:1714-21.
2. Ibrahim A, Teboul L, Gaillard D, Amri EZ, Ailhaud G, Young P, et al. Evidence for a common mechanism of action for fatty acids and thiazolidinedione antidiabetic agents on gene expression in preadipose cells. *Mol Pharmacol* 1994;46:1070-6.
3. Kahn CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2000;106:1305-7.
4. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999;354:141-8.
5. Auwerx J. PPARgamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999;42:1033-49.
6. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999;20:649-88.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-53.
8. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone short-term therapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:378-84.

SUMMARY

Case study
Rosiglitazone treatment was highly effective yet had to be terminated

Martin Ridderstråle, Leif Groop

Läkartidningen 2002;99:407-10

The thiazolidinediones were introduced as oral hypoglycemic drugs in Sweden during the fall of 2000. A case is reported in which a woman with insulin-dependent type-2 diabetes and both macro- and microangiopathy and pronounced insulin resistance was treated with rosiglitazone (Avandia). Within three months insulin doses could be reduced by 36% (from 176 to 112 units insulin daily) and concomitantly Ery-HbA_{1c} was reduced from 8.4 to 5.3%. In spite of this dramatic effect on glucose homeostasis administration of the drug had to be discontinued due to critical congestive heart failure.

Correspondence: Martin Ridderstråle, Dept of Endocrinology, Universitetssjukhuset MAS, SE 205 02 Malmö, Sweden (martin.ridderstrale@endo.mas.lu.se)