

Glitazoner vid typ 2-diabetes – belagda risker, osäker nytta

JAN HÅKANSSON, distriktsläkare, allmänmedicin läkemedelsråd
 Krokoms hälsocentral, ordförande i Svensk förenings för (SFAM.L)
 jan.hakansson@jll.se

Behandlingsmöjligheterna vid typ 2-diabetes har stora begränsningar. Motion och kost är de självklara grundstenarna, som i tidiga stadier till och med kan förhindra eller åtminstone fördröja insjuknande i diabetes [1, 2]. I UKPDS-studien, som gett oss mest evidens om behandlingseffekterna vid typ 2-diabetes, har nyttan av blodsockerreglering varit begränsad. Med bättre blodsockerreglering kunde en signifikant effekt på mikrovaskulära komplikationer (retinopati, nefropati, neuropati) påvisas men inte på makrovaskulära komplikationer (hjärtinfarkt, stroke, kardiovaskulär död) [3]. De makrovaskulära komplikationerna utgör de viktigaste komplikationerna för mortalitet och morbiditet vid typ 2-diabetes. Läkemedel som används för blodsockerreglering bör därför inte ha effekt bara på blodsockret utan också på de vaskulära komplikationerna innan de rekommenderas.

När man i UKPDS undersökte olika läkemedelsbehandlingar kunde en begränsad men statistiskt signifikant effekt på makrovaskulära komplikationer påvisas för metformin vid samtidig övervikt men inte för sulfonylureapreparat eller insulin [4]. Metformin har därför blivit förstahandsvalet i alla terapirekommendationer för farmakologisk glukosreglering vid typ 2-diabetes [5], särskilt till överviktiga, men behovet av bättre eller kompletterande läkemedel är stort. Även akarbos har i en placebokontrollerad studie visats medföra signifikant minskad risk för allvarliga hjärt-kärlhändelser [6].

Behandling med blodtryckssänkande läkemedel [7, 8] och statiner [9, 10] vid typ 2-diabetes har visat påtaglig minskning av risken för makrovaskulära komplikationer.

Glitazoner och deras verkningsmekanism

Sedan sju år finns två läkemedel tillhörande gruppen tiazolidindioner, som också kallas glitazoner, på den svenska marknaden: rosiglitazon (Avandia) och pioglitazon (Actos). Rosiglitazon finns också i kombination med metformin (Avandamet). De har marknadsförts kraftigt som mer rationella alternativ än andra diabetesmedel, genom deras effekt på tidiga stadier i diabetesutvecklingen, exempelvis insulinresistens.

Glitazonerna tillhör gruppen peroxisomproliferatoraktiverade receptor (PPAR)-agonister, vilket anger den biokemiska verkningsmekanismen. Peroxisomer finns i alla eukaryota celler, och läkemedel i dessa grupper kan därför ha tänkbara effekter på många av kroppens organ och funktioner. En underavdelning av PPAR – PPAR-gamma – finns särskilt i fettväv, och det är genom effekt på dessa receptorer som glitazonerna visats ha effekt på insulinresistens [11]. Glitazonernas historik är kantad av problem och ifrågasättanden.

Cancerrisken oklar

I prekliniska studier på djur med PPAR-gamma har en ökning av maligna tumörer setts, främst i muskulatur och urinvägar.

Läkemedelsmyndigheterna kräver därför att sådana maligniteter ska redovisas i studier som görs med glitazoner [12]. För att skillnader i frekvens av så pass ovanliga tumörer ska kunna påvisas krävs dock studier med många deltagare och lång uppföljningstid, varför det är osäkert om frågan om glitazonernas eventuella karcinogenitet hos människa kommer att kunna besvaras i de kliniska studier som pågår.

Ökad risk för hjärtsvikt/vätskeretention

Glitazoner har en vätskeretinerande effekt [11]. Kvinnor och äldre tycks vara särskilt känsliga. I kombination med insulin är den vätskeretinerande effekten av glitazoner förstärkt.

I PROACTIVE, som är den hittills mest belysande studien, var det (i absoluta tal) 3,3 procent fler som fick hjärtsvikt och 8,6 procent fler som fick ödem med pioglitazon än med placebo under de knappt tre år som studien pågick [13]. Siffrorna är osäkra, eftersom bedömningen inte innefattade ekokardiografundersökning utan var rent klinisk. Den ökade risken för hjärtsvikt, som påvisats i flertalet studier med glitazoner, har gjort att USAs läkemedelsmyndighet (Food and Drug Administration, FDA) ålagt tillverkarna av pioglitazon och rosiglitazon att förse förpackningarna med en »black box«-varning, den starkaste varningen i USA [14].

Viktuppgång konstaterad

En viktökning på i genomsnitt 4–5 procent i förhållande till ursprungsvikten har setts i studier med pioglitazon och rosiglitazon. Viktökningen tycks inte bara ha med vätskeretention att göra utan beror främst på ökad mängd fettväv vid behandling med glitazoner [11].

Leverskador uppmärksammade men inte påvisade

Den första glitazonen på marknaden – troglitazon – hann aldrig bli godkänd i Europa men väl i USA, där den snabbt blev indragen på grund av levertoxicitet. Frågan om leverpåverkan har därför uppmärksamats i studier med de nya glitazonerna men har inte kunnat påvisas för pioglitazon eller rosiglitazon.

Risk för hjärt-kärlsjukdom ifrågasatt

En metaanalys av studier där rosiglitazon jämförts med placebo eller andra perorala diabetesmedel har påvisat en signifikant ökad risk för hjärtinfarkt för de rosiglitazonbehandlade och en icke-signifikant tendens till ökad risk för kardiovaskulär död [15]. Metaanalysen har en del metodologiska svagheter och har

SAMMANFATTAT

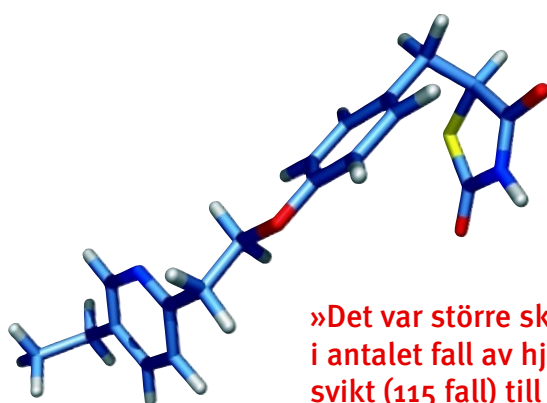
Glitazoner för behandling av typ 2-diabetes har funnits på marknaden i sju år.

Deras historik har kantats av problem och ifrågasättanden.

Övertygande bevis för deras nytta saknas. Mot detta ska vägas att behandling med gli-

tazoner medför klart ökad risk för hjärtsvikt. Nyligen har också en övrig ökning av risken för frakturer påvisats.

Ytterligare osäkerhet om eventuell karcinogenitet och ökad risk för hjärtinfarkt och ögonbiverkningar finns.



»Det var större skillnad i antalet fall av hjärtsvikt (115 fall) till pioglitazons nackdel än det var till pioglitazons fördel för primärt effektmått (58 fall).«

Figur 1. Modell av pioglitazonmolekylen.

Foto: SPL/IBL

föranlett en livlig diskussion, främst i USA. Ingen av de ingående studierna hade dock hjärt-kärlhändelser som primär frågeställning, men en sådan studie med rosiglitazon (se nedan) pågår. Ett närbesläktat läkemedel med effekt på både alfa- och gammareceptorer av PPAR – muraglitazar – hade i princip godkänts av FDA när uppmärksamma forskare noterade att studierna som låg till grund för godkännandet påvisat mer än fördubblad risk för allvarliga hjärt-kärlkomplikationer, som hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död, jämfört med placebo [16].

Frakturer hos kvinnor

Nyligen rapporterades i en studie med rosiglitazon [17] att kvinnor som behandlats med rosiglitazon hade signifikant ökad risk för frakturer. Vid en eftergranskning av studier med pioglitazon har också för denna substans uppdagats ökad risk för frakturer hos kvinnor som behandlats med pioglitazon [18]. Mekanismen bakom den ökade frakturrisken för glitazoner är okänd, och fyndet är oväntat. För rosiglitazon har överrisken beräknats till drygt en per 100 patientår relativt jämförelsepreparat och för pioglitazon till knappt en per 100 patientår i förhållande till jämförelsepreparat.

Möjligt problem med makulaödem

Rapporter om makulaödem hos personer som behandlats med glitazoner har inkommit [19]. Hur vanligt och allvarligt problemet är utreds av den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMEA.

Studier med pioglitazon

PROACTIVE (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events) [13] är den första och hittills enda redovisade studien med hårda kardiovaskulära effektmått med glitazoner. Där undersöktes om pioglitazon kunde förhindra nya kardiovaskulära händelser hos patienter med typ 2-diabetes och känd hjärt-kärlsjukdom. 5 238 personer med hjärt-kärlsjukdom och omfattande övrig medicinerings randomiserades till tilläggsbehandling med pioglitazon eller placebo. Deltagarna följdes i genomsnitt i knappt tre år.

Det primära effektmåttet var sammansatt av död, hjärtin-

farkt, stroke och ingrepp i kranskärl eller benens artärer. Någon skillnad med statistisk signifikans för primärt effektmått kunde inte påvisas mellan pioglitazon och placebo (hazard-kvot, HR, 0,90; 95 procents konfidensintervall, CI, 0,80–1,02). Däremot utföll en statistiskt signifikant skillnad (HR 0,84; 95 procents CI 0,72–0,98) för studiens huvudsakliga sekundära effektmått (totalmortalitet, stroke och hjärtinfarkt). Den absoluta riskminskningen var för både primärt och sekundärt effektmått 2,0 procent och den relativa riskminskningen 10 respektive 16 procent till pioglitazons fördel.

Bland biverkningarna noterades ökad förekomst av hjärtsvikt och ödem i pioglitazongruppen. Det var större skillnad i antalet fall av hjärtsvikt (115 fall) till pioglitazons nackdel än det var till pioglitazons fördel för primärt effektmått (58 fall). Man måste dock komma ihåg att hjärtsviktsdiagnostiken var osäker, då den endast gjordes som klinisk bedömning utan ekkardiografi. Det kan ha varit både fler eller färre som fick hjärtsvikt. I en ledarkommentar till PROACTIVE ställs frågan om det ur patientens perspektiv är bättre att ha friska artärer i hjärtat än hjärtsvikt [20].

Det var ingen skillnad i det totala antalet cancerfall mellan pioglitazon- och placebobehandlade, men en tendens (ej statistiskt signifikant) till fler fall av urinblåsecancer i pioglitazongruppen. Studien var dock alldeles för kort för att kunna ge några säkra svar om karcinogenitet.

Studier med rosiglitazon

För rosiglitazon finns ännu inga studier på hårda kardiovaskulära effektmått, men en studie – Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) [21] – med annan design än PROACTIVE pågår. Den viktigaste skillnaden mellan PROACTIVE och RECORD är att i PROACTIVE rekryterades diabetiker med manifest hjärt-kärlsjukdom, medan patienterna i RECORD rekryterats på grund av otillräcklig glukosreglering med ett läkemedel. Studien är planerad att pågå i sex år och är en »non-inferiority«-studie, med syfte att visa att rosiglitazon inte är sämre än etablerad behandling vid typ 2-diabetes. Resultaten från RECORD blir sannolikt avgörande för glitazonernas vidare öde.

DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) [22] var en placebokontrollerad studie med syfte att se om rosiglitazon kunde minska risken att få manifest diabetes för personer med förhöjt fasteblodsocker eller nedsatt glukostolerans. Över 5 000 individer deltog, och eftersom ACE-hämmare i andra studier [23] föreföll ha minskat risken att insjukna i diabetes genomfördes en studie med ramipril på samma population.

Någon effekt av ramipril kunde inte påvisas, men för rosiglitazon minskade risken för denna grupp med hög risk att insjukna i diabetes från 25 procent i placebogruppen till 10,6 procent i rosiglitazongruppen (HR 0,38; 95 procents CI 0,33–0,44) efter i medeltal tre års uppföljning. Denna till synes imponerande relativa riskreduktion på 62 procent kan möjligen tolkas som att många fick bättre glukosreglering i tidigt skede av sin diabetes, men det finns ännu inga hållpunkter för att deras prognos på sikt förbättras [24]. Liksom i andra studier med glitazoner sågs i DREAM en ökad risk för ödem och hjärtsvikt samt viktuppgång i rosiglitazongruppen.

Riskerna behöver klargöras snarast

I en kritisk kommentar till DREAM påtalas att den enda egentliga vinsten med rosiglitazon var att behandling med andra diabetesläkemedel kunde förskjutas, vilket inte uppvägde de biverkningar – främst hjärtsvikt – som behandling med rosiglitazon medförde [25]. En annan studie med rosiglitazon har påvi-

sat att tiden till behandlingssvikt (definierat som försämrat blodsockerläge) är längre för rosiglitazon än för metformin eller sulfonylurea [17]. Även i denna studie sågs ökad förekomst av ödem och hjärtsvikt och dessutom för frakturer hos rosiglitazonbehandlade kvinnor.

En systematisk genomgång från Cochranebiblioteket av studier som pågått mer än 24 veckor med rosiglitazon påtalar att det ännu inte finns några hållpunkter för att rosiglitazon gynnsamt påverkar kliniskt betydelsefulla utfall, däremot att förekomsten av ödem är ökad och att det finns indikationer för ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar och frakturer, vilket behöver klargöras snarast [26].

Konklusion

Efter sju år på marknaden kvarstår flera frågetecken för glitazonernas effekt och säkerhet: En möjlig gynnsam effekt på aterosklerotiska hjärt-kärlhändelser måste ställas mot en klart

dokumenterad ökad risk för hjärtsvikt. För rosiglitazon har ökad risk för hjärtinfarkt påvisats i en metaanalys. Viktuppgång är en klar nackdel vid behandling av en överviktsrelaterad sjukdom som typ 2-diabetes. En oväntat ökad risk för frakturer har nyligen påvisats. Ökad risk för cancersjukdomar kan finnas och har ännu inte undersökts ordentligt. Ett flertal andra obesvarade frågor, bl a om allvarliga ögonbiverkningar, finns.

En ny grupp läkemedel för behandling av typ 2-diabetes, gliptiner, lanseras nu på marknaden. Det kommer troligen att ta minst 5–10 år innan kunskapsläget om deras effekt och säkerhet klarnat tillräckligt mycket för att rekommendationer om dem ska kunna utformas. Däremot är det väldokumenterat att behandling med blodtryckssänkande läkemedel och statiner avsevärt minskar risken för allvarliga hjärt-kärlkomplikationer vid typ 2-diabetes, och de bör användas mer aktivt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
- Förebyggande av aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom. Uppsala: Läkemedelsverket; 2006.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA*. 2003;290:486-94.
- Yki-Järvinen H. Thiazolidindioner. *N Engl J Med*. 2004;351:1106-18.
- PPAR-agonister i behandlingen av typ 2-diabetes. En uppdatering av kunskapsläget. Uppsala: Läkemedelsverket; 2005. Information från Läkemedelsverket 2005;(16)2.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death. *N Engl J Med*. 2007;356. DOI: 10.1056/NEJMoa072761
- Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of rosiglitazone on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2005;294:2581-6.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
- Långtidsbehandling med glitazoner ökar risken för frakturer hos kvinnor. http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage_6139.asp
- Maculaödem vid behandling med rosiglitazon (Avandia, Avandmet) och pioglitazon (Actos) http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage_1333.aspx
- Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet*. 2006;366:1241-2.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia*. 2005;48(9):1726-35.
- DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096-105.
- Nathan DM, Berkowitz M. Trials that matter: Rosiglitazone, ramipril and the prevention of type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2007;146:461-3.
- Montori VM, Isley WL, Guyatt GH. Waking up from the DREAM of preventing diabetes with drugs. *BMJ*. 2007;334:882-4.
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD006063. doi: 10.1002/14651858. CD006063.pub2

Dela med dig av dina erfarenheter
Gå in på www.lakartidningen.se
och ge dina kommentarer
i direkt anslutning till våra artiklar.

Utmanande saklig

Läkartidningen