

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

## Glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes

Af Mikkel Bring Christensen<sup>1, 2, 3</sup>, Ole Snorgaard<sup>4</sup>, Jørgen Jensen<sup>2, 5</sup> og Simon Tarp<sup>2</sup>

Patienter med type 2-diabetes har typisk flere risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, herunder hyperglykæmi (hos 100%), overvægt (hos ca. 85%), dyslipidæmi (hos ca. 80%) og hypertension (hos ca. 80%). Interventioner, der sigter mod at optimere livsstil, og samtidig farmakologisk behandling af alle disse risikofaktorer hos patienter med type 2-diabetes reducerer mikro- og makrovaskulære komplikationer og forlænger patienternes levetid. En stor del af den forebyggende effekt på de makrovaskulære komplikationer ved den multifaktorielle behandling kan imidlertid forklares ved de isolerede effekter af statiner ved dyslipidæmi og antihypertensiva ved forhøjet blodtryk. Den glykæmiske kontrol spiller også en stor rolle, og i de gældende danske og internationale retningslinjer anbefales individualiseret sænkning af det forhøjede blodsukker (glykæmisk kontrol) med udgangspunkt i generelle glykæmiske mål. Der er i de seneste ti år kommet mere end 15 nye lægemidler på markedet, som primært er markedsført til at sænke

blodsukkeret hos patienter med type 2-diabetes. I denne artikel gennemgås evidens for effekten af glykæmisk kontrol på mikro- og makrovaskulære endepunkter. I artiklen berører vi ikke effekten af behandling for hypertension og dyslipidæmi hos personer med type 2-diabetes.

### Opsummering

Hvis niveauet af glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) er > ca. 75-86 mmol/mol (9-10%), vil mange patienter udvikle kliniske symptomer på hyperglykæmi fx almen utilpashed, træthed, dehydrering, pollakisuri og genitalinfektioner. Dermed vil der for patienten være en mærkbar gevinst på kort sigt ved sænkning af blodsukkeret. Er HbA<sub>1c</sub>-niveauet < 75 mmol/mol, er fordelene ved behandlingen typisk mere langsigtede. I flere studier har man specifikt undersøgt langtidseffekten på mikro- og makrovaskulære endepunkter af forskellige mål for glykæmisk kontrol i varierende populationer med type 2-diabetes (Tabel 2). For nylig er der kommet en del placebo-kontrollerede studier, hvor man har belyst effekten af specifikke lægemidler på hårde endepunkter (Tabel 3). Helt overordnet kan følgende konklusioner drages på baggrund af de store studier, der er gennemgået i denne artikel:

- Ved brug af de klassiske lægemidler fx metformin, sulfonylurinstoffer (SU) og insulin i monoterapi vil patienterne kunne opnå en forebyggende effekt på mikro- og makrovaskulære endepunkter, dog først på hårde kliniske endepunkter efter minimum 5-10 år.
- Langtidseffekten på mikrovasculære endepunkter ved at sænke HbA<sub>1c</sub>-niveauet ser ud til at være relativt uafhængigt af lægemidlet. Det vil sige, at reduktionen i risikoen for nyreskade og diabetiske øjenforandringer (efter 5-10 år) sandsynligvis kan opnås ved såvel ældre som nyere glukosesænkende lægemidler.
- Reduktion i total mortalitet og kardiovaskulære hændelser ved behandling på kortere sigt (< 3-4 år) er kun overbevisende påvist for to markedsførte lægemidler, empagliflozin og liraglutid. Effekter på makrovaskulære hændelser synes derfor i højere grad at være knyttet til ledsagende effekter ved det enkelte lægemiddel end til reduktionen af HbA<sub>1c</sub>-niveauet.
- Mange patienter har behov for en kombination af lægemidler (antidiabetisk polyfarmaci) for at sænke HbA<sub>1c</sub>-niveauet til de grænser, der anbefales i de gældende danske og internationale retningslinjer.
- Monoterapi med specielt SU og insulin og antidiabetisk polyfarmaci (som ofte, men ikke altid inkluderer SU og/

<sup>1</sup> Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

<sup>2</sup> Institut for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen

<sup>3</sup> Center for Diabetesforskning, Gentofte Hospital

<sup>4</sup> Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital

<sup>5</sup> Alment praktiserende læge, Rungsted Kyst

eller insulin) medfører en betydelig risiko for hypoglykæmi.

- Effekt-sikkerheds-forholdet er dårligt belyst for patienter over 80 år. Hos ældre og komorbide patienter bør en øget risiko for hypoglykæmi opvejes over for en muligt mindre langtidsgevinst på mikrovaskulære og makrovaskulære endepunkter. HbA<sub>1c</sub>-behandlingsmål hos ældre bør derfor være højere end hos yngre.

### Glukosesænkende lægemidler

I Tabel 1 er de forskellige klasser af glukosesænkende lægemidler gennemgået i forhold til effekt, bivirkninger, behandlingspris og hvilke patienter, der oplagt kan behandles med den enkelte lægemiddelgruppe. Denne oversigt kan give input til, hvilken farmakologisk behandling der med fordel kan vælges til den enkelte patient med type 2-diabetes. Prisen er relativt høj på de lægemidler med bedst dokumenteret effekt på makrovaskulære endepunkter.

### Glykæmisk kontrol

UKPDS er det kliniske studie med længst opfølgning, og man undersøgte glykæmisk kontrol hos nydiagnosticerede patienter med type 2-diabetes i perioden 1977-1997. Designet af UKPDS var komplekst med mange subpopulationer og ændringer undervejs. Studiet havde imidlertid afgørende betydning for retningslinjerne for diabetesbehandling verden over og dermed også på designet af efterfølgende studier. I ACCORD-, ADVANCE- og VADT-studierne sammenlignede man standard glykæmisk kontrol (som i alle studierne var farmakologisk behandling med flere lægemidler) med en mere intensiv glykæmisk kontrol. ACCORD-, ADVANCE- og VADT-studierne havde tilsammen flere deltagere end UKPDS, men kortere opfølgningstid, hvilket kan have betydning i forhold til detektion af udviklingen/progressionen af både mikro- og makrovaskulære komplikationer. En væsentlig forskel mellem studierne var, at hovedparten af patienterne i UKPDS ikke fik multifaktoriel behandling efter nutidig standard, herunder fx

behandling med statiner, som ikke var på markedet i størstedelen af studiets løbetid. Som det fremgår af Tabel 2, er det eneste gennemgående statistisk signifikante fund i disse studier en øget risiko for hypoglykæmi og – bortset fra UKPDS – en reduktion i udvikling af makroalbuminuri. Der er imidlertid publiceret flere uddybende resultater og opfølgninger på de primære afrapporteringer af studierne, som nuancerer billedet af de gavnlige effekter af glykæmisk kontrol. Disse gennemgås nedenfor.

### Mikrovaskulære endepunkter

Et konsistent fund af en gavnlig effekt på udviklingen af mikro- eller makroalbuminuri (diagnostisk for diabetisk nefropati) skal sammenholdes med, at der kun i ADVANCE-studiet var en signifikant effekt på nyresvigt (behov for dialyse). I ADVANCE-studiet blev forskellen i nyresvigt dog større efter ti års opfølgning – med en absolut risikoreduktion på 0,5% (absolut forekomst 0,5% vs. 1%), hvilket svarer til, at 333 patienter skal behandles efter ADVANCE-algoritmerne i fem år for at forebygge, at en patient kommer i dialyse efter ti år. I langtidsopfølgningerne af UKPDS, VADT- og ACCORD-studierne blev der ikke separat rapporteret hårde renale endepunkter fx nyresvigt og/eller behov for dialyse, og generelt var studierne ikke designet til påvisning af eventuelle forskelle. I langtidsopfølgningen af UKPDS (gennemsnitligt 17 års opfølgning) blev de mikrovaskulære endepunkter rapporteret som et sammensat endepunkt med corpus vitreum-blødninger, retinal fotokoagulation og nyresvigt. Disse klinisk relevante mikrovaskulære endepunkter blev reduceret hos de intensivt behandlede patienter (absolut forekomst 16% vs. 20%) svarende til, at 26 patienter skal behandles i ti år for at forebygge et af disse endepunkter efter 17 år. Dette til trods for, at der ikke var forskelle i HbA<sub>1c</sub>-niveauer mellem grupperne i årene efter UKPDS' ophør. Resultaterne af alle studierne i Tabel 2 tyder på en gavnlig effekt af intensiv

glykæmisk kontrol på fremkomst og forværring af retinopati, men kun statistisk signifikant i ACCORD-studiet, hvor progression af diabetisk retinopati vurderet ved fundusundersøgelse signifikant blev reduceret (absolut forekomst 7% vs. 10%) svarende til *number needed to treat* (NNT)/år på 126. Der var ikke klinisk betydende forebyggende effekt på tab af synsstyrke eller fremkomst af blindhed. Det hører dog med, at effektive behandlinger ved etableret diabetisk retinopati (fotokoagulation, vitrektomi, intravitreal farmakologisk behandling) opdaget ved rutineøjenundersøgelser vil mindske muligheden for at finde en effekt af behandlingen på blindhed i kliniske studier.

### Makrovaskulære endepunkter

Der var ikke nogen statistisk signifikant effekt på dødelighed og hårde makrovaskulære endepunkter i de primære resultater fra UKPDS samt ADVANCE- og VADT-studierne. I den primære opgørelse af UKPDS var der dog en tendens (p-værdi på 0,052) til en gavnlig effekt på akutte myokardieinfarkter ved den intensive farmakologiske behandling. I UKPDS udviklede en mindre subpopulation af overvægtige patienter, som blev behandlet med metformin (n = 342), færre myokardieinfarkter end patienter, som blev diætbehandlet (n = 411) (absolut forekomst 11% vs. 18%), hvilket svarer til, at hvis 16 overvægtige patienter bliver behandlet intensivt med metformin, vil der efter ti år være forebygget ét myokardieinfarkt. I kontrast til dette havde en anden subpopulation, som blev behandlet med både metformin og SU, en overdødelighed sammenlignet med patienter, som blev behandlet med SU alene. Et fund, som er blevet tilskrevet en exceptionel lav dødelighed i gruppen, som blev behandlet med SU alene. I langtidsopfølgningen af UKPDS var der både færre myokardieinfarkter og lavere dødelighed hos de SU- eller insulinbehandlede end hos de diætbehandlede (myokardieinfarkter: 17% vs.

**Tabel 1.** De forskellige klasser af glukosesænkende lægemidler.

Lægemiddel	Reduktion i HbA <sub>1c</sub> -niveau	Vigtigste bivirkninger	Effekt på totalmortalitet og makrovaskulære endepunkter <sup>1</sup>	Oplagte patienter	Ca. pris i kr. pr. daglig dosis
<b>Biguanider</b> Metformin	7-15 mmol/mol (0,6-1,3%)	Gastrointestinale 15% B <sub>12</sub> -vitaminmangel Associeret med laktatacidose (risiko kun betydende ved nyreinsufficiens og akut svær sygdom)	Sandsynlig gavnlig effekt på kardiovaskulær død og totalmortalitet	Førstevalg til alle patienter med type 2-diabetes Undgå ved: GFR < 30 ml/min	2
<b>Sulfonylurinstoffer</b> Glimepirid Gliclazid Glipizid	6-10 mmol/mol (0,6-0,9%)	Hypoglykæmi Vægtøgning	Sandsynlig neutral effekt	Patienter, der ønsker en billig behandling Undgå ved: hypoglykæmi på behandling, alkoholmisbrug, skrøbelige ældre, risikoerhverv <sup>2</sup>	0,5-2
<b>Thiazolidinedioner</b> Pioglitazon	~11 mmol/mol (1%)	Vægtøgning Ødemer/hjerteinsufficiens Frakturer Associeret med blæreancer	Mulig effekt på komposit af makrovaskulære endepunkter, men ikke totalmortalitet	Kun til udvalgte patienter (fx 17 som ikke tåler anden behandling). Undgå ved: hjerteinsufficiens, osteoporose (postmenopausale kvinder) og leverinsufficiens	
<b>GLP-1-receptoragonister</b> Liraglutid Exenatid Albiglutid Dulaglutid Lixisenatid	9-17 mmol/mol (0,8-1,5%)	Injektionsbehandling Vægttab Gastrointestinale 15-50% Galdesten Akut pankreatitis (usikker)	Dokumenteret effekt af liraglutid på totalmortalitet og kardiovaskulær død. NNT <sup>3</sup> for forebyggelse af død 71 patienter i 3,8 år Neutral effekt af lixisenatid	Meget overvægtige patienter Patienter med etableret kardiovaskulær sygdom (liraglutid). Undgå ved: pancreassygdom, diabetisk gastroparrese	25-45
<b>DPP-4-hæmmere</b> Sitagliptin Saxagliptin Linagliptin Alogliptin Vildagliptin	5-9 mmol/mol (0,5-0,8%)	Gastrointestinale bivirkninger < 5% Hjerteinsufficiens (saxagliptin) Akut pankreatitis (usikker)	Dokumenteret neutral effekt af sitagliptin, saxagliptin og alogliptin	Patienter, der er nyresyge (obs. dosisreduktion) Undgå ved: pancreassygdom	10-17
<b>SGLT-2-hæmmere</b> Dapagliflozin Canagliflozin Empagliflozin	6-9 mmol/mol (0,6-0,8%)	Vægttab Genitale svampeinfektioner og urinvejsinfektioner (2 x så hyppigt hos kvinder) Dehydrering/hypotension Ketoacidose (usikker)	Dokumenteret effekt af empagliflozin på totalmortalitet og kardiovaskulær død NNT <sup>3</sup> for forebyggelse af død 38 patienter i 3,1 år	Patienter med etableret kardiovaskulær sygdom (empagliflozin) Undgå ved: svært nedsat betacellefunktion (fx latent type 1-diabetes), GFR < 30 ml/min, tendens til urinvejsinfektion eller genitale svampeinfektioner	12-17
<b>Basale insulin</b> NPH insulin Glargin 100 E/ml Detemir Degludec Glargin 300 E/ml	Effekt helt afhængig af dosis	Injektionsbehandling Hypoglykæmi Vægtøgning	Sandsynlig neutral effekt	Behandlingsrefraktære patienter, som kan varetage blodsukkermålinger eller har hjælp til dette Undgå/forsigtighed ved: stor risiko for alvorlig hypoglykæmi, alkoholmisbrug, risikoerhverv <sup>2</sup>	10-17

<sup>1</sup> kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, apopleksi, benamputation.<sup>2</sup> ansatte med ansvar for sikkerhed og persontransport (f.eks. politibetjente, erhvervsdykkere, søfarende, piloter, job ved jernbanen, erhvervschauffører, ambulanceførere, kranførere).<sup>3</sup> Antallet af patienter, der skal behandles over et nærmere defineret tidsrum for at forhindre en hændelse.

**Tabel 2.** Vigtige randomiserede kliniske studier, der har sammenlignet strategier af glykæmisk kontrol.

Randomiserede kliniske studier	UKPDS	ACCORD	ADVANCE	VADT
Antal af patienter behandlet mere intensivt/ mindre intensivt (samlet antal)	3.071/1.138 (4.209)	5.128/5.123 (10.251)	5.571/5.569 (11.140)	892/899 (1.791)
Glykæmiske behandlingsmål mere intensivt vs. mindre intensivt (samlet antal)	Fasteplasmaglukose: <6 mmol/l vs. <15 mmol/l	HbA <sub>1c</sub> : <42 mmol/mol (<6%) vs. HbA <sub>1c</sub> : 53-63 mmol/mol (7-7,9%)	HbA <sub>1c</sub> : ≤48 mmol/mol (≤6, 5%) vs. konventionel dvs. typisk HbA <sub>1c</sub> : 48-58 mmol/mol (6,5-7,5%)	HbA <sub>1c</sub> -reduktion: ca 15 mmol/mol (1,5%) vs. konventionel behandling (dog HbA <sub>1c</sub> <75 mmol/mol (<9%))
Behandling anvendt til de mere intensivt behandlede	Enten sulfonylurinstof (chlorpropamid, glibenclamid, glipizid) eller NPH insulin (UKPDS33-studiet) eller metformin (subgruppe af overvægtige: UKPDS34-studiet)	Metformin, glimepirid, repaglinid, rosiglitazon, pioglitazon, acarbose, exenatid og/eller basal insulin	Gliclazid depotformulering  Tillagt metformin, rosiglitazon, pioglitazon, acarbose og/eller insulin	Rosiglitazon og metformin (BMI > 27) glimepirid (BMI < 27), insulin og acarbose
Behandling anvendt i mindre intensivt behandlede	Primært diætbehandling, derefter sulfonylurinstof	Samme lægemidler som intensivt behandlede	Placebo Tillagt metformin, sulfonylurinstof (ej gliclazid), rosiglitazon, acarbose eller insulin	Samme lægemidler som intensivt behandlede, dog insulin ved HbA <sub>1c</sub> : <75 mmol/mol (>9%)
Opfølgningstid primær publikation, år (langtidsopfølgning, år)	10 (+10)	3,5 (+6)	5 (+6)	5,6 (+5)
Gennemsnitsalder, år	53	62	66	60
Patienter over 80 år (%)	0 (0%)	47 (0,5 %)	178 (1,6%)	ikke oplyst
Gennemsnitlig varighed af diabetes, år	0	10	8	11,5
HbA <sub>1c</sub> ved studiestart, mmol/mol (%)	54 (7,1)	67 (8,3)	58 (7,5)	79 (9,4)
HbA <sub>1c</sub> ved studieafslutning, mmol/mol (%) - mere intensivt - mindre intensivt	53 (7,0) 63 (7,9)	46 (6,4) 58 (7,5)	48 (6,5) 67 (7,3)	52 (6,9) 68 (8,4)
Total mortalitet, % NNT/år	17,6 vs. 18,7 858 [263 til ∞]	5,0 vs. 4,0* 334 [189 til 1.412]	8,9 vs. 9,6 792 [293 til ∞]	11,4 vs. 10,6 645 [149 til ∞]
Kardiovaskulær død, % NNT/år	9,8 vs. 11,1 787 [296 til ∞]	2,6 vs. 1,8* 439 [256 til 1.550]	4,5 vs. 5,2 772 [346 til ∞]	4,3 vs. 3,2 541 [201 til ∞]
Nytilkommet eller forværring i retinopati, % NNT/år	13,3 vs. 15,1 497 [212 til ∞] <sup>a, #</sup>	7,3 vs. 10,4* 126 [76 til 370] <sup>c, Ω</sup>	6,0 vs. 6,3 1.627 [418 til ∞]	17,0 vs. 22,1 111 [53 til ∞] <sup>a</sup>
Klinisk betydningsfuld synstab, % NNT/år	2,9 vs. 3,3 2.448 [621 til ∞] <sup>b, #</sup>	5,5 vs. 5,8 1.273 [288 til ∞] <sup>d</sup>	3,5 vs. 3,9 1.322 [464 til ∞] <sup>f</sup>	0,2% vs. 0,7% 1.264 [529 til ∞] <sup>g</sup>
Makroalbuminuri, % NNT/år	2,8 vs. 4,1 688 [343 til ∞] <sup>#</sup>	3,2 vs. 4,6* 254 [160 til 616]	2,9 vs. 4,1* 417 [266 til 966]	2,9 vs. 5,1* 251 [131 til 3.054]
Fordobling af kreatinin, % NNT/år	0,4 vs. 1,0 1597 [763 til ∞] <sup>#</sup>	ikke oplyst <sup>e</sup>	1,2 vs. 1,1 5.000 [1.008 til ∞]	8,8 vs. 8,8 27.989 [210 til ∞]

Nyresvigt, % NNT/år	0,6 vs. 0,8 4.884 [1.272 til ∞]	2,1 vs. 2,2 3.500 [528 til ∞]	0,1 vs. 0,4* 2.142 [1.202 til 9.825]	0,8 vs. 1,2 1.218 [402 til ∞]h
Svær hypoglykæmi, % NNT/år	1,1 vs. 0,1* 99 [67 til 183]	16,2 vs. 5,1* 31 [28 til 35]	2,7% vs. 1,5%* 404 [283 til 705]	8,5% vs. 3,2%* 105 [74 til 176]
Sponsor	Ikkekommercielle organisationer og lægemiddelfirmaer	Ikkekommercielle organisationer. Lægemiddelfirmaet leverede medicin	Ikkekommercielle organisationer og et lægemiddelfirma (Servier International)	Ikkekommercielle organisationer og lægemiddelfirmaer

Number needed to treat/harm (NNT/NNH) pr. år beregnet ved at dividere den gennemsnitlige absolutte risikoreduktion med gennemsnitlig opfølgningstid. \*) statistisk signifikant ( $p < 0,05$ ); #) kun rapporteret for UKPDS33 studiet; Ω) kun opgjort i ACCORD Eye-publicationen. a) two-step progression of retinopathy; b) blind one eye; c) progression of diabetic retinopathy ( $\geq 3$  trin på skalaen defineret i Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)); d) svært synstab  $< 20/200$  på en Snellentavle; e) kun angivet samlet som fordobling af kreatinin eller fald i eGFR  $> 20$  ml/min; f) retinal fotokoagulation eller diabetesrelateret blindhed; g) alvorlig øjenbivirkning; h) GFR  $< 15$  ml/min

20% og dødelighed: 27% vs. 30%), hvilket svarer til NNT på hhv. 36 og 29 efter 17 års opfølgning på ti års glykæmisk behandling. I den lille gruppe af metforminbehandlede overvægtige (nævnt ovenfor) var dødeligheden også reduceret i langtidsopfølgningen (14% vs. 19%) og forskellen faktisk mindre end den, der blev rapporteret efter ti år, men dog stadig betydelig. I langtidsopfølgningen af VADT-studiet (i alt knap ti års opfølgning) blev der observeret en statistisk signifikant effekt på et sammensat endepunkt af ikke-dødelige kardiovaskulære hændelser, men ingen effekt på dødelighed. I den primære afrapportering af ACCORD-studiet var der overraskende en højere mortalitet (5% vs. 4%) i gruppen af de intensivt behandlede patienter efter 3,5 år. I langtidsopfølgningen (medianopfølgningstid ni år fra randomisering) af ACCORD-studiet var denne øgede kardiovaskulære mortalitet stadig evident. Årsagen til den øgede mortalitet i ACCORD-studiet er ikke klar, men den kunne ikke påvises at være relateret til hypoglykæmitilfælde eller graden af reduktion i  $HbA_{1c}$ . Derimod var der en øget mortalitet i den gruppe af patienter, som havde høje  $HbA_{1c}$ -udgangsniveauer og havde neuropati eller ikke responderede på den intensive behandling (og dermed endte med at få mange lægemidler inkl. insulin).

### Bivirkninger

Glykæmisk kontrol medfører en risiko for hypoglykæmi, og hyppigheden varierer studierne imellem (Tabel 2). SU- og specielt insulinbehandling (humant insulin) medførte en øget risiko for hypoglykæmi og vægtøgning i UKPDS. I undergruppen af insulinbehandlede var den årlige forekomst af alvorlig hypoglykæmi 2,3% vs. 0,1% hos de primært diætbehandlede, svarende til at hvis 45 patienter bliver behandlet med insulin i stedet for diæt, vil der hvert år forekomme et tilfælde af alvorlig hypoglykæmi blandt de insulinbehandlede. Vægtøgningen hos de insulin- og SU-behandlede var i størrelsesordenen 2-4 kg korrigeret for ændringen i kontrolgruppen. I ACCORD-studiet var der en særlig høj frekvens af hypoglykæmi. Forekomsten af hypoglykæmi var specielt udtalt hos ældre patienter ( $> 65$  år) med en absolut risikoforøgelse på 15% (22% vs. 7%) svarende til, at for hver syv ældre patienter, der blev behandlet intensivt, var der over 3,5 år et ekstra tilfælde af hypoglykæmi.

### Kardiovaskulære outcome-studier

I 2008, hvor studierne ACCORD, ADVANCE og VADT samt langtidsopfølgningen af UKPDS blev afrapporteret, var der fremkommet eksempler på, at lægemidler (fx rosiglitazon) trods relevant sænkning af  $HbA_{1c}$ -niveauet medførte øget risiko for hjer-

tesygdom. Frem til 2008 havde lægemiddelmyndighederne tildelt markedsføringstilladelser, såfremt opnået reduktion af  $HbA_{1c}$ -niveauet stod i et acceptabelt forhold til bivirkningerne. Men på grund af den nye viden udstak den amerikanske lægemiddelmyndighed (FDA) nye retningslinjer for godkendelse af et lægemiddel til behandling af type 2-diabetes, i form af dedikerede studier, der med relativt snævre konfidensintervaller kunne dokumentere, at lægemidlet ud over en relevant effekt på  $HbA_{1c}$ -niveauet ikke øgede risikoen for kardiovaskulære hændelser. En oversigt over *cardiovascular outcome*-studier udført som konsekvens af FDA's guideline præsenteres i Tabel 3. Typisk vil patienterne i begge arme af disse studier have samme overordnede glykæmiske mål og blive behandlet med flere anti-diabetika med tillæg af enten det lægemiddel, som skal undersøges, eller placebo. En del af *cardiovascular outcome*-studierne var designet som *non-inferiority*-studier og til hurtigt at få et prædefineret antal events (og dermed vise, at lægemidlet ikke medfører en overdødelighed) ved f.eks. at rekruttere patienter med nylig blodprop i hjertet. En sådan strategi afkorter studieperioden, men mindsker samtidig sandsynligheden for at finde en forebyggende effekt på udvikling af kardiovaskulær sygdom. Der er imid-

lertid nu publiceret to placebokontrolerede studier, som har undersøgt markedsførte lægemidler og vist en gavnlige effekt på hårde makrovaskulære endepunkter (Tabel 3). I EMPA-REG OUTCOME-studiet, hvor man undersøgte *sodium-glucose transport proteins* (SGLT)-2-hæmmeren empagliflozin, fandt man, at dødeligheden blev reduceret (5,7% vs. 8,3%) svarende til en NNT på 38 for 3,1 års behandling, og risikoreduktion i behov for dialyse (0,3% vs. 0,6%), svarende til en NNT på 333 over 3,1 år. I LEADER-studiet, hvor man undersøgte GLP-1-receptoragonisten liraglutid, fandt man ligeledes en gavnlige effekt på hårde makrovaskulære endepunkter og på et sammensat endepunkt af mikrovaskulære hændelser. Liraglutid medførte en reduktion i risiko for død

(8,2% vs. 9,6%) svarende til en NNT på 71 for 3,8 års behandling (Tabel 3). I begge de nævnte studier var forskellen i HbA<sub>1c</sub> i forhold til placebo ved studierne afslutning ca. 3 mmol/mol (0,3%). I lyset af de tidligere studier (Tabel 2) er det derfor en oplagt tolkning, at det ikke (kun) er den glykæmiske kontrol, men også andre effekter ved lægemidlerne (eller en evt. negativ effekt i kontrolgruppen, som typisk fik mere insulin), som ligger bag resultaterne. Såvel empagliflozin som liraglutid medførte væggtab og lavere blodtryk hos patienterne, hvilket muligvis kan forklare noget af den gavnlige effekt. Der er studier på vej til afklaring af den kardiovaskulære sikkerhed ved andre lægemidler tilhørende samme stofgrupper (Tabel 3). Den endelige plads af de »nye« og

dyre lægemidler er ikke afklaret, og guidelines på området er ved at blive udfærdiget.

#### Korrespondance

Mikkel Bring Christensen,  
mikkel.bring.christensen@regionh.dk

#### Literaturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer og forfatterne habilitetserklæringer på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)

**Tabel 3.** Oversigt over kardiovaskulære outcome studier gennemført for at imødegå FDAs retningslinje.

Randomiserede, placebokontrolerede kliniske studier	SAVOR-TIMI	TECOS	EXAMINE	EMPA-REG	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6
<b>Lægemiddel</b>	Saxagliptin (DPP-4)	Sitagliptin (DPP-4)	Alogliptin (DPP-4)	Empagliflozin (SGLT-2)	Lixisenatid (GLP-1)	Liraglutid (GLP-1)	Semaglutid (GLP-1)
<b>Antal af patienter behandlet aktivt / placebo (samlet antal)</b>	8.280/8.212 (16.492)	7.332/7.339 (14.671)	2.679/2.701 (5.380)	4.687/2.333 (7.020)	3.034/3.034 (6.068)	4.668/4.672 (9.340)	1.648/1.649 (3.297)
<b>Glykæmiske behandlingsmål</b>	Individualiseret efter gældende retningslinjer	Individualiseret efter gældende retningslinjer	Individualiseret efter gældende retningslinjer	12 uger Fasteplasmaglukose < 13,3 mM, derefter individualiseret efter gældende retningslinjer	Individualiseret efter gældende retningslinjer	HbA <sub>1c</sub> ≤ 7,0% (individualiseret efter gældende retningslinjer)	HbA <sub>1c</sub> ≤ 7,0% (individualiseret efter gældende retningslinjer)
<b>Behandling anvendt til de aktivt behandlede &gt; 5% (%)</b>	Metformin (70%), SU (40%), insulin (44%)	Metformin (82%), SU (45%), insulin (34%)	Metformin (65%), SU (47%), insulin (29%)	Metformin (74%), SU (43%), DPP4 (11%), insulin (48%)	Metformin (67%), SU (33%), insulin (39%)	Metformin (81%), SU (58%), glitazoner (8%), insulin (72%)	Metformin (78%), SU (45%), insulin (67%)
<b>Behandling anvendt i placebogruppen &gt; 5% (%)</b>	Metformin (70%), SU (40%), insulin (46%)	Metformin (82%), SU (45%), insulin (37%)	Metformin (67%), SU (46%), insulin (30%)	Metformin (74%), SU (43%), DPP4 (11%), insulin (49%)	Metformin (65%), SU (34%), insulin (39%)	Metformin (83%), SU (61%), glitazoner (9%), acarbose (6%), insulin (89%)	Metformin (78%), SU (50%), glitazoner (6%), insulin (67%)
<b>Opfølgningstid, år (median)</b>	2,1	3	1,5	3,1	2,1	3,8	2

<b>Forekomst af is-kæmisk hjertesygdom (%)</b>	79	74	100	100	100	81	61
<b>Gennemsnitsalder, år</b>	65	66	61	63	60	64	65
<b>Patienter &gt; 80 år (%)</b>	Ikke oplyst	Ikke oplyst	Ikke oplyst	Ikke oplyst	Ikke oplyst	Ikke oplyst	Ikke oplyst
<b>Gennemsnitlig varighed af diabetes, år</b>	10	12	7	≤10:43% >10:57%	9	13	14
<b>HbA<sub>1c</sub> ved studiestart, mmol/mol (%)</b>	64 (8,0)	55 (7,2)	64 (8,0)	65 (8,1)	61 (7,7)	72 (8,7)	72 (8,7)
<b>HbA<sub>1c</sub> ved studieslut, mmol/mol (%)</b>							
- aktivt	61 (7,7)	54 (7,1) <sup>a</sup>	61 (7,7)	62 (7,8)	54 (7,1)	62 (7,8) <sup>a</sup>	57 (7,4)
- placebo	63 (7,9)	57 (7,4) <sup>a</sup>	65 (8,1)	65 (8,1)	58 (7,5)	65 (8,1) <sup>a</sup>	67 (8,3)
<b>Total mortalitet, %</b>	5,1 vs. 4,6	7,5 vs. 7,3	5,7 vs. 6,5	5,7 vs. 8,3	7,0 vs. 7,4	8,2 vs. 9,6	3,8 vs. 3,6
<b>Kardiovaskulær komposit, %</b>	7,4 vs. 7,4 <sup>e</sup>	11,4 vs. 11,6 <sup>e</sup>	11,3 vs. 11,8 <sup>d</sup>	10,5 vs. 12,1 <sup>d,*</sup>	13,4 vs. 13,2 <sup>d</sup>	13,0 vs. 14,9 <sup>d,*</sup>	6,6 vs. 8,9 <sup>d,*</sup>
<b>Kardiovaskulær død, %</b>	3,2 vs. 3,2	5,2 vs. 5,0	4,1 vs. 4,9	3,7 vs. 5,9	5,1 vs. 5,2	4,7 vs. 6,0	2,7 vs. 2,8
<b>Klinisk betydningsfulde retinopati, %</b>	Ikke oplyst	2,8 vs. 2,2 <sup>b,*</sup>	Ikke oplyst	5,2 vs. 6,8 <sup>b</sup>	Ikke oplyst	2,3 vs. 2,0 <sup>c</sup>	3,3 vs. 1,6 <sup>b,*</sup>
<b>Klinisk betydningsfulde synstab/blindhed, %</b>	Ikke oplyst	0,3 vs. 0,3	Ikke oplyst	0,3 vs. 0,3	Ikke oplyst	Ikke oplyst	0,3 vs. 0,1
<b>Makroalbuminuri, %</b>	Ikke oplyst	Ikke oplyst	3,8 vs. 4,0	11 vs. 16	Ikke oplyst	3,4 vs. 4,6 <sup>*</sup>	2,7 vs. 4,9 <sup>*</sup>
<b>Fordobling kreatinin, %</b>	Ikke oplyst	Ikke oplyst	2,0 vs. 1,9	1,5 vs. 2,6 <sup>*</sup>	Ikke oplyst	1,9 vs. 2,1	1,1 vs. 0,8
<b>Nyresvigt, %</b>	0,1 vs. 0,1	1,4 vs. 1,5	0,9 vs. 0,8	0,3 vs. 0,6 <sup>*</sup>	0,2 vs. 0,2	1,2 vs. 1,4	0,7 vs. 0,7
<b>Alvorlig hypoglykæmi, %</b>	2,1 vs. 1,7 <sup>*</sup>	2,0 vs. 1,7	0,7 vs. 0,6	1,5 vs. 1,3	0,7 vs. 0,6	3,2 vs. 2,4	22,4 vs. 21,2 <sup>f,*</sup>
<b>Uvalgte alvorlige uønskede hændelser, %</b>	Hospitalisering for hjertesvigt: 3,5 vs. 2,8 <sup>*</sup>					Pancreas-cancer 0,3 vs. 0,1	
<b>Sponsor</b>	AstraZeneca og Bristol-Myers Squibb	MSD	Takeda	Boehringer-Ingelheim	Sanofi	Novo Nordisk	Novo Nordisk

\* ) statistisk signifikant ( $p < 0,05$ ); a) tal estimeret ud fra figur; b) need for retinal photocoagulation or treatment with intravitreal agents, vitreous haemorrhage; c) need for retinal photocoagulation or treatment with intravitreal agents, vitreous hemorrhage, or the onset of diabetes-related blindness; d) death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke; e) first confirmed event of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina; f) defineret som behov for hjælp fra andre eller målt Plasma-glukose under 3,1

Studier på vej: DPP-4-hæmmere: CAROLINA (linagliptin); SGLT-2-hæmmere: CANVAS (canagliflozin), DECLARE TIMI 58 (dapagliflozin), GLP-1-receptoragonister: HARMONY outcomes (albiglutid), EXSCEL (exenatid depot), REWIND (dulaglutid).