

Legemidler i praksis

Klinisk bruk av langtidsvirkende insulinanaloger

Når insulinbehandling er nødvendig ved diabetes, må man ta hensyn både til behovet for et stabilt basalnivå av insulin gjennom døgnet og til ekstra insulinbehov ved måltidene. Basalbehovet dekkes vanligvis ved bruk av middels langtidsvirkende insulin (NPH-insulin) gitt i en eller to injeksjoner daglig.

Glargininsulin og detemirinsulin er to nye langtidsvirkende insulinanaloger som er utviklet for å oppnå et stabilt nivå av insulin gjennom døgnet. Kliniske studier viser at disse analogene kan gi god og stabil blodsukkerregulering, men sammenliknet med bruk av NPH-insulin er forskjellene beskjedne. I forhold til NPH-insulin er det en tendens til at analogene har noe lenger virketid og mindre dag-til-dag-variasjon i virkningen. Det kan gi seg utslag i mindre og færre svingninger i blodsukker nivået og færre insulinfølinger, særlig om natten. De langtidsvirkende insulinanalogene kan derfor forsøkes hos pasienter som er utsatt for slike problemer.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Kåre I. Birkeland

k.i.birkeland@medisin.uio.no
Forskningssenteret
Aker universitetssykehus
0514 Oslo
og
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Insulinbehandling ved type 1- og type 2-diabetes er nylig omtalt i to artikler i Tidsskriftet (1, 2). Ved insulinbehandling av diabetes må man ta hensyn til reduksjonen av den normale basale insulinproduksjonen gjennom døgnet og bortfall av insulinet ved måltidene. I Norge brukes stort sett middels langtidsvirkende insulin (NPH-insulin)

en eller to ganger daglig som basalinsulin. NPH-insulin har maksimal effekt 3–5 timer etter injeksjon, og virkningsvarigheten er 14 ± 3 timer. NPH-insulin har en uttalt klokkeformet virkningskurve, som særlig er et problem ved injeksjon til natten. Pasientene får da maksimal insulinvirkning midt på natten. Det kan gi nattlige følinger eller det kan hindre bruk av tilstrekkelig høye insulin-doser til å kontrollere blodsukkeret på etternatten.

Den største ulempen ved bruk av NPH-insulin er imidlertid at det er betydelig dag-til-dag-variasjon i virkningen, blant annet fordi preparatene foreligger som suspensjon som må blandes godt før injeksjon. Disse faktorene har vært medvirkende til at flere farmasøytiske firmaer i mange år har arbeidet med å utvikle bedre basalinsuliner. To preparater som begge er genmodifiserte humane insulinanaloger, er nylig blitt tilgjengelige for substitusjon av basalinsulin ved behandling av diabetes (3).

Preparater

I glargininsulin (Lantus) er det gjort to endringer i den molekylære strukturen, noe som har resultert i langsom absorpsjon og lang virketid (fig 1) (4). To argininmolekyler er lagt til i den C-terminale enden av betakjeden, hvilket endrer det isoelektriske punkt fra pH 5,4 til pH 6,7, og asparagin i posisjon A21 er byttet ut med glysin for å stabilisere molekylet i løsning. Når løsningen med glargininsulin (pH 4) injiseres subkutant (pH 7,4), presipiterer insulinet og absorberes langsomt. Det er vanskelig å angi eksakt virketid for glargininsulin, men i en studie hos friske fant man at virkningen på blodsukker nivået etter en injeksjon av 0,4 enheter/kg økte de første fire timene, for deretter å holde seg konstant i 30 timer (5).

I detemirinsulin (Levemir) er den terminale treonin i betakjeden erstattet med en langkjedet fettsyre (myristinsyre) (fig 2) (6). Dette innebærer at molekylet bindes til albumin, og at preparatet får en langsommere og mindre variabel absorpsjon fra underhuden. I tillegg dannes det et sirkulerende depot av albuminbundet insulinanalog som ytterligere forlenger virketiden. Produsenten oppgir virketiden til å være 18–20 timer. I en sammenliknende studie mellom NPH-insulin, detemir og glargin fant man fortsatt insulinaktivitet 24 timer etter injeksjon i 14 % av tilfellene med NPH-insulin, 24 % av tilfellene med detemir og 39 % av tilfellene med glargin (7). I den samme studien fant

man lavest variasjonskoeffisient for insulinvirkningen ved repeterte injeksjoner hos enkelt pasienter ved bruk av detemir, deretter fulgte glargin og høyest var variasjonen ved NPH-insulin.

Kliniske effekter på blodsukker og HbA_{1c}

I fire av ti studier der effekten av glargininsulin er sammenliknet med NPH-insulin ved type 1-diabetes, ble HbA_{1c}-verdien redusert signifikant mer med glargininsulin (fra 0,2 til 0,6 prosentpoengs forskjell i HbA_{1c}), mens effekten var lik i seks studier (8). Tilsvarende ble det for detemirinsulin funnet signifikant bedre blodsukkerkontroll sammenliknet med NPH-insulin i to av sju studier (fra 0,18 til 0,22 prosentpoengs forskjell i HbA_{1c}), mens effekten var lik i fem studier. Ved type 2-diabetes gav bruk av glargininsulin signifikant større reduksjon i HbA_{1c} enn NPH-insulin i en av fem studier (0,4 prosentpoengs forskjell i HbA_{1c}), mens effekten var lik i fire av studiene.

I de to publiserte studiene med detemirinsulin til pasienter med type 2-diabetes var det i den ene studien en tendens til større reduksjon i HbA_{1c} ved bruk av NPH-insulin (0,16 prosentpoengs forskjell i HbA_{1c}). I den andre studien var effekten lik i de to gruppene.

Bivirkninger

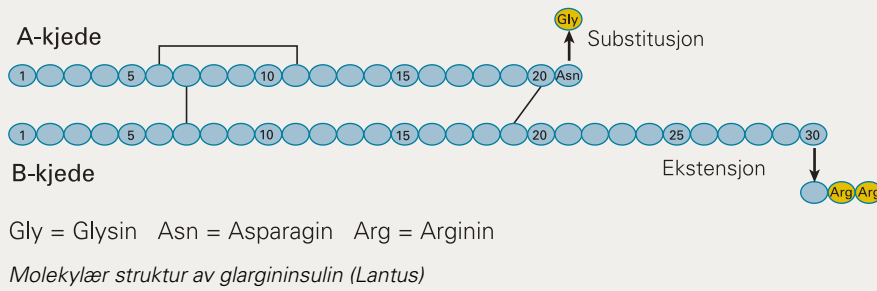
Den viktigste bivirkning ved insulinbehandling er hypoglykemi. I de fleste sammenliknende studiene mellom NPH-insulin og langtidsvirkende insulinanalog var det totale antallet av hypoglykemiepisoder likt i de to gruppene. I noen av studiene var det en tendens til færre hypoglykemiske episoder, særlig om natten, ved bruk av insulinanalog



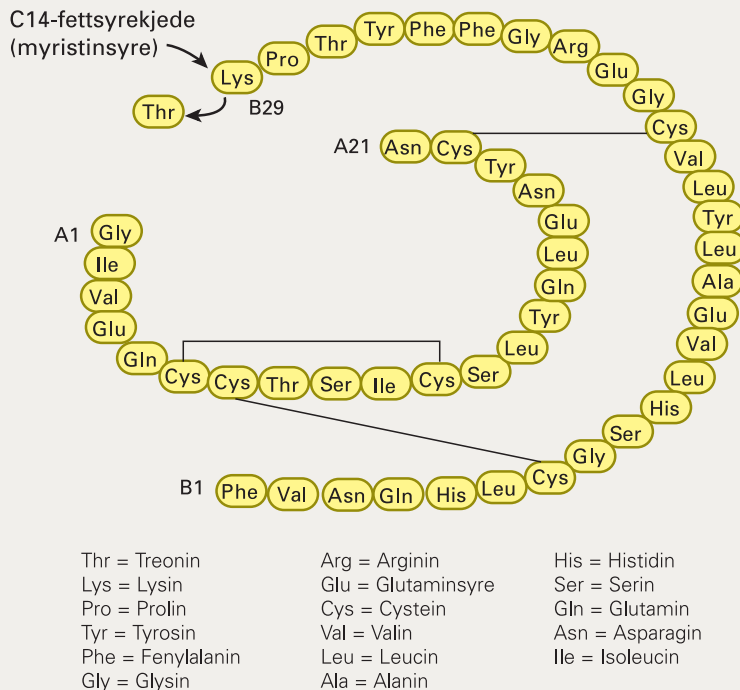
Hovedbudskap

- To preparater som inneholder langtidsvirkende insulinanaloger, er nylig blitt tilgjengelig for behandling av diabetes
- Glargininsulin og detemirinsulin har i kliniske studier i hovedsak sammenliknbar virkning med middels langtidsvirkende insulin (NPH-insulin)
- Preparatene har noe lengre virketid og noe mindre variasjon i virkning enn NPH-insulin og kan ha en fordel hos pasienter hvor (særlig nattlig) hypoglykemi er et problem

Figur 1



Figur 2



sammenliknet med NPH-insulin (8). Hypoglykemi er vanlig når insulinbehandling startes eller intensiveres. For glargininsulin ved type 1-diabetes er vektendringer ikke rapportert i fire av studiene. I fire av studiene ble det rapportert ingen forskjell mellom gruppene som behandles med glargin- og NPH-insulin, og i én studie fant man mindre vektøkning ved glargin (0,4 kg forskjell). Ved type 2-diabetes er det ikke rapportert vektendringer i fire studier, mens man fant en forskjell i vekt på 1,0 kg i favør av glargingruppen i den femte studien. I fire av fem studier med detemirinsulin ved type 1-diabetes er det rapportert mindre vektøkning ved detemir enn ved NPH-insulin (fra 0,54 til 1,01 kg forskjell), og i begge studiene ved type 2-diabetes var det mindre vektøkning i detemirgruppen enn i NPH-

gruppen (henholdsvis 0,6 kg og 0,8 kg forskjell).

Humant insulin har en svak mitogen effekt i tillegg til de metabolske effektene, og det er særlig viktig å undersøke det mitogene og det karsinogene potensialet til medikamenter som skal brukes av store pasientgrupper over lang tid. Det er derfor foretatt grundige slike undersøkelser av glargininsulin og detemirinsulin, og preparatene er vurdert til ikke å representere høyere risiko enn andre insulinpreparater på markedet (9).

Avsluttende kommentarer

Glargininsulin og detemirinsulin brukt som basalinsulin i behandlingen av diabetes gir stort sett den samme effekten på HbA_{1c} og det samme totale antall hypoglykemiske episoder som bruk av NPH-insulin. De langtidsvirkende insulinanalogene gir sannsynligvis noe færre episoder med hypoglykemi om natten enn ved bruk av NPH-insulin.

Disse vurderingene er stort sett sammen-

fallende med konklusjonene som fremkommer om bruken av glargininsulin i en rapport fra Storbritannia (10) og i en oversiktsartikkel i *Läkartidningen* (11). De er også sammenfallende med konklusjonene som fremkom etter en diskusjon blant norske og svenske eksperter i regi av Statens legemiddelverk, som nylig har publisert terapianbefalinger for langtidsvirkende insulinanaloger (12). Beskjedne forskjeller i klinisk effekt og en pris som ligger ca. 80 % høyere enn NPH-insulin, er bakgrunnen for at Rikstrykdeverket har avslått søknad for begge preparatene om opptak i blåreseptforskriften § 9, men spesialist i indremedisin kan søke om refusjon etter forskriftens § 10a til enkeltpasienter.

Glargininsulin og detemirinsulin har en plass i behandlingen av diabetes først og fremst som alternativer når man ikke kommer til målet med bruk av NPH-insulin. Det anbefales at man kan forsøke langtidsvirkende insulinanaloger hos pasienter der bruk av NPH-insulin gir store problemer med (særlig nattlige) hypoglykemier og svingninger i blodsukernivået.

Manuskriptet ble godkjent 9.11. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har deltatt i kliniske studier med glargininsulin og detemirinsulin og har mottatt reisestøtte og honorar for møteledelse og foredrag fra Sanofi-aventis og Novo Nordisk, som produserer henholdsvis glargininsulin og detemirinsulin.

Litteratur

1. Birkeland KI. Insulinbehandling ved type 1-diabetes. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 776–8.
2. Birkeland KI. Insulinbehandling ved type 2-diabetes. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 919–20.
3. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174–83.
4. Lantus European public assessment report. www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lantus/lantus.htm (23.9.2005).
5. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K et al. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000; 23: 644–9.
6. Levemir European public assessment report. www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/levemir/levemir.htm (23.9.2005).
7. Heise T, Nosek L, Rønn BB et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614–20.
8. Birkeland KI. Kliniske effekter av langtidsvirkende insulinanaloger. www.legemiddelverket.no/terapi/Insulin-KåreBirkeland.pdf (23.9.2005).
9. Holene E. Langtidsvirkende insulinanaloger – toksikologi. www.legemiddelverket.no/terapi/Insulin-EdelHolene.pdf (23.9.2005).
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine. www.nice.org.uk/ (23.9.2005).
11. Linné AB, Liedholm H. Inga dokumenterte fordelar med Lantus jämfört med NPH-insulin. *Läkartidningen* 2004; 101: 2402–7.
12. Ekspertgruppe nedsatt av Statens legemiddelverk desember 2004. Terapianbefaling. Bruk av langtidsvirkende insulinanaloger. www.legemiddelverket.no/terapi/Terapi-insulinanaloger.pdf (23.9.2005).