

Innlegg på inntil 400 ord, eventuelt knyttet til tidligere publisert stoff, sendes tidsskriftet@legeforeningen.no
Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer.

Er det behov for glitazoner i behandlingen av diabetes?

I Tidsskriftet nr. 13-14/2007 omtaler både redaktøren (1) og Jøran Hjelmæsæth (2), rett nok med ulik innfallsvinkel, de skuffende resultatene av langtidsbehandling med rosiglitazon ved type 2-diabetes når det gjelder kardiovaskulære endepunkter. Begge er opptatt av sikkerhetsaspektet, som beskrives som uavklart, men Hjelmæsæth mener at en fortsatt (positiv?) avventende holdning til rosiglitazon er på sin plass. Pioglitazon er ikke omtalt, men heller ikke for dette preparatet er det vist overbevisende positive effekter på kardiovaskulære endepunkter (3).

Problemstillingen er imidlertid mye videre enn som så. Den kardiovaskulære sikkerheten for glitazoner (og for et hvilket som helst annet antidiabetikum) er i grunnen også det endelige effektmålet for preparatet. Vi kan med billige konvensjonelle midler oppnå symptomkontroll hos personer med diabetes. Forhåpningene til glitazonene var at de skulle gi redusert overdødelighet og lavere forekomst av kardiovaskulære hendelser hos diabetikere. Tre studier med rosiglitazon (4–6) og én med pioglitazon (7) forteller oss at det gjør ikke disse preparatene. Meg bekjent foreligger det heller ingen studier som viser at glitazoner forebygger mikrovaskulære diabeteskomplikasjoner. Hva skal da glitazonene brukes til?

Johan Halse
Oslo

Litteratur

1. Haug C. Fra undring til uro. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1763.
2. Hjelmæsæth J. Gir rosiglitazon økt risiko for hjerteinfarkt? Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1809.
3. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006 Oct 18; (4): CD006060.
4. DREAM Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. 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.
5. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427–43.
6. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. N Engl J Med 2007; 357: 28–38. E-publisert 5.6.2007.
7. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland E et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study: a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279–89.

J. Hjelmæsæth svarer:

Johan Halse utdyper problemstillingen om en eventuell sammenheng mellom rosiglitazon og hjerteinfarkt og setter spørsmålsteget ved behandlingseffekten av både pioglitazon og rosiglitazon.

Det er enighet om at både symptomkontroll og forebygging av komplikasjoner er viktige effektmål for alle antidiabetika, og at god blodsukkeregulering forebygger mikrovaskulære og muligens også makrovaskulære komplikasjoner (1). De amerikanske og europeiske diabetesorganisasjonene har nylig publisert felles retningslinjer for behandling av type 2-diabetes (1). Her sidestilles glitazonene med insulin og sulfonylureapreparater som tilleggsbehandling for pasienter som ikke har god nok glykemisk kontroll ($HbA_{1c} \geq 7\%$) etter livsstilsendring og behandling med metformin.

Halse hevder at tre studier viser at rosiglitazon ikke gir redusert overdødelighet og lavere forekomst av kardiovaskulære hendelser hos diabetikere (2–4). Denne tolkingen er vanskelig å forstå. Den førstnevnte studien inkluderte ikke diabetikere og hadde kombinasjonen av nyoppstått diabetes og død som primært endepunkt (2). Dødeligheten var for øvrig lav, 1,1 % i rosiglitazongruppen ($n = 30$) og 1,3 % i placebogruppen ($n = 33$), og studiens styrke var åpenbart for lav til å kunne avdekke eventuelle forskjeller. Den andre studien hadde tid til monoterapivikt som primært endepunkt og hadde heller ikke tilstrekkelig styrke til å kunne avdekke eventuelle forskjeller i «harde endepunkter» (3). Den tredje artikkelen er, som det fremgår av tittelen, en interimanalyse av en studie som først vil bli avsluttet i 2009, og er derfor ikke konklusiv (4).

Jøran Hjelmæsæth
Senter for sykkelig overvekt

Litteratur

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 1963–72.
2. DREAM Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. 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.
3. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427–43.

4. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. N Engl J Med 2007; 357: 28–38. E-publisert 5.6.2007.

Oppfølging av pasienter med type 2-diabetes

På grunnlag av en toårs prospektiv studie med 120 personer med type 2-diabetes (1) hevder Odd Erik Johansen i Tidsskriftet nr. 13-14/2007 at slike pasienter bør følges opp ved poliklinikk (2).

Det er riktig at man oppnår bedre resultater når pasientene går til kontroll på en klinikk med strukturert oppfølging enn hvis de ikke får slik oppfølging (3–5). Men det er det strukturerte opplegget og ikke spesialistoppfølgingen som er årsaken til dette. Det er få signifikante forskjeller mellom allmennpraksis og spesialistklinikk når begge mangler en velorganisert, strukturert tilnærming til diabetesomsorgen (6).

Det er derfor problematisk å argumentere for at poliklinikkene skal overta omsorgen for pasienter med type 2-diabetes ut fra en sammenlikning mellom et strukturert poliklinikkopplegg og en ikke-strukturert oppfølging i allmennpraksis. Strukturerte oppfølgingsopplegg kan også gjennomføres i allmennpraksis (7) – det er mer innholdet i tilbudet enn behandlingsnivå det kommer an på.

I en rapport fra Kunnskapscenteret basert på sekundærlitteratur heter det: «Personer med diabetes har best behandlingseffekt når de møter kompetent helsepersonell med interesse for diabetes, dette kan være lege, diabetessykepleier eller spesialist i første eller annenlinjetjenesten. Resultater fra kunnskapsoppsummering viser at det ikke er evidens for at effekter av tiltak som kan utføres enten i 1. eller 2. linjetjenesten er bedre på høyere nivå enn tiltak basert i primærhelsetjenesten, men helsepersonell bør tilbys særlig opplæring i pasientrettede tiltak for diabetes» (8).

Faktorer som kontinuitet i pasientoppfølgingen, nærhet til pasientens lokalmiljø og ikke minst helseøkonomiske faktorer taler for at man heller bør satse på at allmennpraktikere tilbyr strukturerte behandlingsopplegg enn at denne store og voksende pasientgruppen skal henvises til sykehusenes poliklinikker.

Bjørn Nicolaisen
Nicolaisens legekantor, Trondheim

Litteratur

1. Johansen OE, Gullestad L, Blaasaas KG et al. Effects of structured hospital-based care compared with standard care for type 2 diabetes – The Asker and Bærum Cardiovascular Diabetes Study, a randomized trial. *Diabet Med* 2007; doi: 10.1111/j.1464-4912.2007.02198.x.
2. Johansen OE. Type 2-diabetikere bør følges opp ved poliklinikk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1759.
3. Levetan CS, Salas JR, Willets IF et al. Impact of endocrine and diabetes team consultation on hospital length of stay for patients with diabetes. *Am J Med* 1995; 99: 22–8.
4. Hayes TM, Harries J. Randomised controlled trial of routine hospital clinic care versus routine general practice care for type II diabetics. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 728–30.
5. Verlato G, Muggeo M, Bonora E et al. Attending the diabetes center is associated with increased 5-year survival probability of diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 211–3.
6. Greenfield S, Rogers W, Mangotich M et al. Outcomes of patients with hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus treated by different systems and specialties. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1995; 274: 1436–44.
7. Olivarius NF, Beck-Nielsen H, Andreassen AH et al. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ* 2001; 323: 970.
8. Arbeidsnotat 2004 om samhandling mellom første og annenlinje helsetjenester. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2004.

O.E. Johansen
og medarbeidere svarer:
Se etter neste innlegg.

Bør pasienter med type 2-diabetes følges opp ved poliklinikk?

Odd Erik Johansen konkluderer i et innlegg i *Tidsskriftet* nr. 13–14/2007 med at pasienter med type 2-diabetes bør følges opp ved medisinske poliklinikker (1). Bakgrunnen for dette er en undersøkelse fra Medisinsk avdeling, Sykehuset Asker og Bærum, publisert i *Diabetic Medicine* (2) og kort referert i *Tidsskriftet* (1). Dette er en åpen, randomisert undersøkelse med 160 personer med diabetes hvor man i en periode på to år sammenliknet standardbehandling i allmennpraksis og et strukturert behandlingsregime ved sykehusets poliklinikk. Opplegget på poliklinikken besto av et gruppebasert livsstilsendringsprogram over seks måneder, deretter et optimalisert behandlingsopplegg for blodsukkernivå, lipider og blodtrykk. Ikke uventet kom de pasientene som ble randomisert til et intensivt og strukturert behandlingsopplegg best ut med tanke på HbA_{1c}-verdier, blodtrykk, lipider og kardiovaskulær risiko vurdert ut fra UKPDS-risikskår. Gjennomsnittlig antall medikamenter økte fra 2,5 til 3,2 i kontrollgruppen og fra 3,4 til 5,6 i intervensjonsgruppen. Vekt, røykevaner, fysisk aktivitet og arbeidskapasitet forble uendret i begge gruppene, noe som kanskje kan tyde på at den medikamentelle innsatsen var mer intens enn innsatsen for å endre livsstil.

Etter vårt syn viser studien at personer med type 2-diabetes profiterer på et strukturert

behandlingsregime og at det er mye å vinne på å optimalisere diabetesbehandlingen. Fordi man har sammenliknet standardbehandling og et intensivt og strukturert behandlingsopplegg, synes vi forfatteren trekker for omfattende konklusjoner (3). Man kan etter vårt syn ikke uten videre trekke den slutning at alle med type 2-diabetes bør følges opp ved en medisinsk poliklinikk. Det ville forundre oss dersom man ikke fant tilsvarende forskjeller mellom standardbehandling og et mer intensivt behandlingsregime også ved medisinske poliklinikker.

Studien bør stimulere til en bedring av diabetesomsorgen både i allmennlegetjenesten og spesialisthelsetjenesten. Dersom personer med type 2-diabetes ikke når behandlingsmålene hos fastlegene, bør de etter vårt syn henvises til spesialisthelsetjenesten. Etter vår erfaring er det imidlertid mange steder betydelige kapasitetsproblemer på diabetespoliklinikkene, slik at ansvaret for pasientene bør avklares med lokale avtaler og retningslinjer mellom allmenn- og spesialisthelsetjenesten. På begge nivåer bør man ha en kontinuerlig vurdering av kvaliteten på den behandling som tilbys og utføres.

Tor Claudi

Rønvik Legesenter

John G. Cooper

Stavanger universitetssykehus

Anne Karen Jenum

Aker universitetssykehus

Litteratur

1. Johansen OE. Type 2-diabetikere bør følges opp ved poliklinikk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1759.
2. Johansen OE, Gullestad L, Blaasaas KG et al. Effects of structured hospital-based care compared with standard care for type 2 diabetes. The Asker and Bærum cardiovascular diabetes study, a randomized trial. *Diabet Med* 2007; E-publisert 17.5.2007. doi: 10.1111/j.1464-4912.2007.02198.x.
3. Lauritzen T, Mainz J, Lassen JF. From science to everyday clinical practice. Need for systematic evaluation of research findings. *Scan J Prim Health Care* 1999; 17: 6–10.

O.E. Johansen
og medarbeidere svarer:

Vi takker for de to kommentarene til vår studie om organisering av omsorgen ved type 2-diabetes. Dessverre mistolkes essensen i vår studie, ettersom vi faktisk ikke forfekter at poliklinisk oppfølging ved type-2 diabetes er et sine qua non for behandlingsmessig suksess (1). Imidlertid peker vi på fem elementer i organiseringen – gjennomføring av regulære kontroller (hver tredje måned), tilstrekkelig tid ved hver kontroll, kombinasjon av livsstilsintervensjon og farmakologisk intervensjon, bruk av strukturerte farmakologiske behandlingsalgoritmer (2) og ambisiøse behandlingsmål. Gruppen i vår studie som fikk dette implementert, oppnådde en betydelig gevinst, også på fysiske aktivitetsmål (1).

Vi er derfor enig om at strukturert oppføl-

ging er viktig. Vi er imidlertid ikke enig med Nicolaisen i at de refererte studiene støtter det syn at oppfølging bør gjøres i allmennpraksis. I den refererte studie av Olivarius og medarbeidere, der de sammenliknet strukturert og rutinemessig oppfølging, oppnådde pasientene i gruppen med strukturert oppfølging etter gjennomsnittlig seks års intervensjon en HbA_{1c}-verdi på 8,5 %, mot 9,0 % i kontrollgruppen. Det var ingen forskjell i «harde endepunkter» eller diabetesrelaterte komplikasjoner. Dette viser at selv om strukturerte behandlingsopplegg kan gjennomføres i allmennpraksis, er det en utfordring å nå behandlingsmålene og intensivere behandlingen tilstrekkelig, noe også Claudi og medarbeidere erkjenner i sitt innlegg. Dette understøttes av allmennpraksisdata fra Rogaland, Salten og Aker, der det av 287 personer under 76 år med diabetes og etablert hjerte- og karsykdom kun var 57,5 % som fikk statinbehandling (3).

Vi er heller ikke enig med Nicolaisen i at kontinuitet i pasientoppfølgingen, nærhet til pasientens lokalmiljø og ikke minst helseøkonomiske faktorer taler for at man heller bør satse på allmennpraktikere. Kontinuitet er slett ikke er garantert i allmennpraksis (like lite som ved poliklinikker), og lokalsykehusene er i høyeste grad en del av lokalmiljøene. De helseøkonomiske gevinster ved en slik organisering er dessuten høyst tvilsom dersom man ved poliklinikker i større grad oppnår behandlingsmålene. Forekomsten av kostbare komplikasjoner reduseres når risikoprofiler forbedres.

Vi er enige om at type 2-diabetes er en felles utfordring. Mer enn for noen annen sykdom gjelder det at behandlings-suksessen ved diabetes er avhengig av samarbeid over spesialitetsgrenser. Derfor er forslaget fra Claudi og medarbeidere om å avklare pasientansvaret med lokale avtaler og retningslinjer ett av flere gode tiltak. Å strukturere behandlingen etter de fem nevnte punktene kan være et riktig skritt, både i allmennpraksis og ved poliklinikker, men arbeidet fordrer både ressurser og vilje til innsats og omstilling.

Odd Erik Johansen

Sykehuset Asker og Bærum

Lars Gullestad

Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Kåre I. Birkeland

Aker universitetssykehus

Litteratur

1. Johansen OE, Gullestad L, Blaasaas KG et al. Effects of structured hospital-based care compared with standard care for type 2 diabetes – The Asker and Bærum Cardiovascular Diabetes Study, a randomized trial. *Diabet Med* 2007; doi: 10.1111/j.1464-4912.2007.02198.x.
2. Johansen OE. Cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus: a multifaceted symbiosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; E-publisert 15.6.2007.
3. Claudi T, Cooper JG, Hausken MF et al. Risiko-intervensjon ved diabetes i allmennpraksis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1508–10.