

Glukosetransporthemmer ved insulinbehandlet type 2-diabetes

Dapagliflozin, som selektivt hemmer reabsorpsjonen av glukose i nyrene, gir litt bedre blodsukkerkontroll hos pasienter med insulinbehandlet type 2-diabetes.

Dapagliflozin hemmer selektivt natrium-glukose-kotransporter-2 i nyrene. Det reduserer dermed renal reabsorpsjon av glukose, øker renal utskilling av glukose og reduserer hyperglykemi.

Noen pasienter med type 2-diabetes har ustabile glukosenivåer på tross av insulinbehandling. 808 slike pasienter ble randomisert til behandling med 2,5 mg, 5 mg eller 10 mg dapagliflozin eller placebo i tillegg til insulin med eller uten andre perorale antidiabetika (1). Etter 24 uker minsket HbA_{1c}-nivået gjennomsnittlig med 0,79–0,96 % med dapagliflozin, mot 0,39 % med placebo, altså en forskjell på bare 0,4 % ($p < 0,001$). Kroppsvekten gikk ned med dapagliflozin og økte med placebo. Disse effektene var fortsatt til stede etter 48 uker. Hypoglykemi-episoder og urinveisinfeksjoner var noe hyppigere med dapagliflozin.

– Denne studien viser at at dapagliflozin bare reduserer HbA_{1c}-nivået marginalt, sier professor Kristian Hanssen ved Oslo univer-

sitetssykehus. – De som fikk dapagliflozin, fikk mer insulin enn de som fikk placebo. Dette tyder på at placebopasientene fikk for lite insulin. Det er usikkerhet knyttet til risikoen for kreft ved bruk av dapagliflozin, som ikke er godkjent legemiddel i USA.

Tradisjonelle legemidler som metformin og insulin bør fortsatt være førstevalg ved type 2-diabetes, sier Hanssen. – Selv med relativt lang oppfølgingstid er det fortsatt uklart om og hvordan dapagliflozin påvirker nyrefunksjonen. Legemidlet ser også ut til å ha dårligere effekt hos pasienter med nyresykdom og nedsatt nyrefunksjon, sier han.

Petter Gjersvik
petter.gjersvik@gmail.com
Tidsskriftet

Litteratur

1. Wilding JPH, Woo V, Soler NG et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 405–15.

Entusiasme påvirker vurderingen av terapieffekt

Entusiasme kan føre til et for optimistisk effektestimert av behandlingen i randomiserte kliniske forsøk.

Et randomisert klinisk forsøk er den mest anerkjente metode for å bedømme effekten av en intervensjon. Imidlertid kan utfallet avvike fra reell effekt pga. forventning. Danske og franske forskere har nå undersøkt betydningen av ikke-blindet evaluering av behandlingseffekt i randomiserte kliniske studier med binære utfall (1).

Den systematiske analysen omfattet 21 studier med 4 391 pasienter. Utfallet i de fleste studiene var subjektivt, f.eks. kvalitativ vurdering av pasientens funksjon. Oddsratioen (OR) var på mellom 0,02 og 14,4. Sammenlått OR var 0,64, som antydte en overestimert av ikke-blindet OR på 36 %. Blindede og ikke-blindede observatører samstemte i 78 % (median) av vurderingene der slike data var tilgjengelige.

– Det er opplagt at en objektiv vurdering av respons på behandling er sikringsmessig for å sikre valide effektestimater, sier professor Eva Skovlund ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo. – Artikkelen inkluderer studier der man har brukt både blindet og ikke-blindet evaluering av det samme endepunktet og gir et anslag for hvor stor påvirkning mangel på blinding kan få.

Det var stor spredning mellom de forskjellige studiene, og estimatet på 36 % reduksjon av OR for terapivikt ved ikke-blindet evaluering kan selvsagt ikke generaliseres til å gjelde alle terapiområder eller effektvariabler som ikke er dikotome. Det er også verdt å merke seg at forskjellen mellom effektestimater for blindet og ikke-blindet evaluering er drevet av et lite antall feilklassifikasjoner, sier hun.

– Studien kvantifiserer effekten av en ikke-blindet responsevaluering og viser tydelig at entusiasme forbundet med nye behandlingsregimer kan påvirke estimatet av behandlingseffekt, sier Skovlund.

Trine B. Haugen
trine.b.haugen@hioa.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Hröbjartsson A, Thomsen AS, Emanuelsson F et al. Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ* 2012; 344: e1119.

VERDENS HELSE

Mer artemisininresistent malaria i Thailand

Ved klinikker i nordvestre Thailand er det oppdaget økende resistens mot artemisinin hos *Plasmodium falciparum*. Tiden det tar før medisinen halverer antall parasitter i blodet har økt.

I nordvestre Thailand, nær grensen til Myanmar, ble 3 202 pasienter med ukomplisert malaria, men med høy parasitemi, dvs. parasitter i minst 4 % av de røde blodcellene, undersøkt i perioden 2001–10. De fikk behandling med peroral artesunat, et artemisininderivat, i kombinasjon med et annet antimalariamiddel. Parasittantallet ble registrert hver 6. time inntil parasittfrihet (1).

Beregnet tid for halvering av antall parasitter i blodet økte fra et gjennomsnitt på 2,6 timer (95 % KI 2,5–2,7 t) i 2001 til 3,7 timer (95 % KI 3,6–3,8 t) i 2010. Andelen pasienter som hadde svært langsomt parasittdrap, dvs. hvor beregnet parasitthalveringstid var over 6,2 timer, økte fra 0,6 % i 2001 til 20 % i 2010.

I tillegg ble parasittene genotypet, og variasjonen i halveringstiden for bakteriedrap kunne tilskrives genetisk variasjon.

I en tidligere undersøkelse i Kambodsja, 800 kilometer unna, var den gjennomsnittlige tiden for halvering av parasitemien 5,5

timer (95 % KI 5,2–5,9 t) hos 119 pasienter i perioden 2007–10, og andelen med svært langsomt parasittdrap var 42 %.

Parasitter med langsomt bakteriedrap ble påvist i Nordvest-Thailand for åtte år siden. Disse stammene er ikke mer lik de resistente stammene i Kambodsja enn de følsomme stammene. Dette taler imot en nylig innvandring av resistente stammer fra Kambodsja.

Forfatterne påpeker behovet for overvåking av resistensutviklingen og at strategiene for malariabekjempelse bør gjennomgås.

Øyunn Holen
oeyhole@online.no
Mikrobiologisk avdeling
Bærum Sykehus

Litteratur

1. Phy AP, Nkhoma S, Stepniowska K et al. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. *Lancet Infect Dis* 2012; e-publisert 5.4.