



Nye internasjonale anbefalinger for type 2-diabetes – hva gjør vi i Norge?

KRONIKK

KÅRE I. BIRKELAND

k.i.birkeland@medisin.uio.no

Kåre I. Birkeland er spesialist i indremedisin og i endokrinologi, professor ved Universitetet i Oslo og overlege ved Nyreseksjonen, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Han ledet arbeidet rundt blodsukkersenkende behandling i nasjonal faglig retningslinje for diabetes i Helsedirektoratet og leder Diabetesforbundets medisinske fagråd.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har holdt foredrag og ledet møter for firmaer som markedsfører utstyr og medikamenter til diabetesbehandling, som Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck, Novo Nordisk, Roche og Sanofi, med honorar til arbeidsgiver og bruk til egen forskning. Han mottar honorar for å lede medisinsk fagråd i Diabetesforbundet.

SONDRE MELING

Sondre Meling er spesialist i indremedisin og i endokrinologi, overlege ved Endokrinologisk seksjon, Stavanger universitetssykehus, stipendiat ved Universitetet i Bergen og leder for Norsk endokrinologisk forenings interessegruppe for diabetes, fedme og metabolsisme.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar for møteledelse og foredrag for flere firma som markedsfører utstyr og medikamenter til diabetesbehandling, som Lilly, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim og Sanofi.

INGVILD VATTEN ALSNES

Ingvild Vatten Alsnes er spesialist i allmennmedisin og fastlege i Sandnes. Hun er førsteamanuensis ved Universitetet i Stavanger, styremedlem i Norsk forening for allmennmedisin og medlem av forskningsutvalget i Legeforeningen.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EMELIE SVENSSON

Emelie Svensson er lege i spesialisering i allmennmedisin, fastlege i Alta, fagansvarlig for Alta overgrepsmottak, Finnmarkssykehuset og medlem av Diabetesforbundets medisinske fagråd.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LARS GULLESTAD

Lars Gullestad er spesialist i indremedisin og i hjertesykdommer, overlege ved Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og professor emeritus ved Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar for foredrag for flere firma som markedsfører medikamenter til diabetesbehandling, som Boehringer Ingelheim, AstraZeneca og MSD.

Trond G. Jenssen er spesialist i indremedisin og i nyresykdommer, overlege ved Nyreseksjonen, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og professor ved Universitetet i Oslo. Han ledet arbeidet rundt nyresykdommer i nasjonal faglig retningslinje for diabetes i Helsedirektoratet og er medisinsk medarbeider i Diabetesforbundet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar for foredrag og deltakelse i rådgivningsutvalg fra flere firma som markedsfører medikamenter til diabetesbehandling, som Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novo Nordisk, Bayer og Abbot, og han mottar honorar som medisinsk medarbeider i Diabetesforbundet.

Nye internasjonale anbefalinger for bruk av blodsukkersenkende legemidler ved type 2-diabetes bryter med gjeldende praksis i Norge og Helsedirektoratets nasjonale faglige retningslinje.



Illustrasjon: Andreas Samuelsson

Ny kunnskap tilsier at vi bør endre tradisjonell behandling av pasienter med type 2-diabetes. Blodsukkersenkende medikamenter som tilhører gruppene SGLT2-hemmere (natriumglukose-kotransportør 2-hemmere) og GLP-1-reseptoragonister (glukagonliknende peptid-1-reseptoragonister) er vist å kunne redusere kardiovaskulære hendelser, progrediering av nyresykdom og mortalitet (1-3). Vektreduksjon som følge av intensiv kalori restriksjon eller bariatrisk kirurgi kan gi remisjon av diabetes hos et betydelig antall (4,5), og er foreslått som et nytt hovedmål (6). I tillegg er det på vei nye medikamenter som dokumenterer en reduksjon av blodsukker og særlig en reduksjon av kroppsvekt som langt overgår det vi tidligere har sett (7,8).

«Vektreduksjon som følge av intensiv kalori restriksjon eller bariatrisk kirurgi kan gi remisjon av diabetes hos et betydelig antall, og er foreslått som et nytt hovedmål»

Denne kunnskapen har ført til flere nye internasjonale behandlingsretningslinjer med relevans for norske leger og pasienter (9-12). Nylig publiserte den europeiske foreningen for diabetesstudier (EASD) og den amerikanske diabetesforeningen (ADA) en oppdatert

konsensusanbefaling om behandling av type 2-diabetes (9). Målet med behandlingen er å hindre komplikasjoner og optimalisere livskvaliteten. Anbefalingen vektlegger helhetlig, persontilpasset behandling av type 2-diabetes, viktigheten av god kommunikasjon mellom behandler og pasient og bruk av faktabasert, ikke-stigmatiserende språk (at man ikke bruker ord som *diabetiker* og *non-compliant*). Det legges vekt på å bekjempe sosial ulikhet i helse og helsetilbud og å fremme lik rett til behandling for alle. Viktigheten av vektreduksjon som en hjørnestein i behandlingen understrekes, og ny kunnskap fra flere kardiorenale utfallsstudier oppsummeres.

De viktigste endringene innen medikamentell blodsukkersenkende behandling er anbefalingen om å starte med SGLT2-hemmer eller GLP1-reseptoragonister, med anbefalingen «bør» hos alle med etablert hjerte- og karsykdom og «kan» hos pasienter med høy risiko for slik sykdom, *uavhengig* av HbA1c-verdi og *uavhengig* av om pasienten bruker metformin fra før. Omkring en tredjedel av pasientene med type 2-diabetes har kjent hjerte- og karsykdom. Hvor mange som faller innunder risikogruppen, avhenger imidlertid av kriteriene som velges.

For pasienter med fedme anbefales en vektreduksjon på 10–15 % som en viktig del av behandlingen (dagens anbefaling er 5–10 %). Dette kan gi normalisering av blodsukkeret uten bruk av medikamenter hos en betydelig andel av pasientene, men vil innebære at mange pasienter trenger mer intensiv intervensjon enn det de får i dag. DiRECT-studien viste at 46 % av pasientene med etablert type 2-diabetes var normoglykemiske uten medikamenter ett år etter å ha deltatt i et intensivt lavkaloribehandlingsopplegg i primærhelsetjenesten (4). Flere studier, blant annet en norsk randomisert studie (5), har vist remisjon hos 60–70 % av pasientene etter bariatrisk kirurgi for sykkelig overvekt. Nylig publiserte studier der det er brukt semaglutid 2,4 mg/uke (7) og tirzepatid (8), som forventes tilgjengelig i Norge snart, viser en gjennomsnittlig vektreduksjon på omkring 10 %, og en stor andel av pasientene oppnår over 15 % vektreduksjon. Vi mener vi allerede nå bør ha en bred og åpen debatt om bruken av og betaling for disse medikamentene, der både brukere, fastleger, spesialister og myndigheter involveres.

Det er nå tre år siden European Society of Cardiology (ESC) i samarbeid med Den europeiske foreningen for diabetesstudier publiserte sine retningslinjer om diabetes, prediabetes og hjerte- og karsykdom (10). Disse anbefalingene har naturlig nok en annen og bredere tilnærming til hjerte- og karsykdommer enn de ovennevnte anbefalingene, men samsvarer i stort. Imidlertid går de lenger enn den europeiske foreningen for diabetesstudier og den amerikanske diabetesforeningen gjør i sine retningslinjer ved å utelate metformin som førstevalgsmedikament for å redusere blodsukkeret hos personer med etablert eller høy risiko for hjerte- og karsykdom, og de inkluderer også flere pasienter i sistnevnte kategori.

«Vi mener vi allerede nå bør ha en bred og åpen debatt om bruken av og betaling for disse medikamentene (semaglutid og tirzepatid)»

Hjertesvikt og kronisk nyresykdom er viktige og vanlige komplikasjoner ved type 2-diabetes og fører til økt mortalitet og høye kostnader (13,14). Det er derfor naturlig at også disse tilstandene har fått sine oppdaterte retningslinjer (11,15). Kanskje viktigst i retningslinjene for kronisk nyresykdom er de klare rådene om å diagnostisere tilstanden gjennom regelmessige målinger av albumin/kreatinin-ratio i spoturin og kreatinin / estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) hos alle pasienter med type 2-diabetes. Når det gjelder medikamentell behandling, fremhever organisasjonen KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) at det finnes ny evidens knyttet til bruken av SGLT2-hemmere og ikke-steroid mineralkortikoid-reseptorantagonist på toppen av standard behandling med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer eller angiotensin II-reseptorantagonist.

Norske behandlingsanbefalinger

Helsedirektoratet utga i 2016 en nasjonal faglig retningslinje for diabetes (16). Anbefalingen ble sist oppdatert i 2019. I retningslinjens kapittel 5, 6 og 8 omtales behandling med blodsukkersenkende legemidler og legemidler til forebygging av makrovaskulære senkomplikasjoner og nyresykdom ved diabetes. Disse anbefalingene avviker til dels betydelig fra det som er referert over. Dette er en stor utfordring for leger som ønsker å behandle pasientene basert på det beste foreliggende evidensgrunnlaget, og det kan være krevende å redegjøre for behandlingsvalgene overfor pasienter som følger med internasjonalt.

Kan ikke norske leger bare følge de internasjonale anbefalingene? Hovedutfordringen er at godkjente indikasjoner for de ulike legemidlene ikke alltid er i samsvar med oppdaterte retningslinjer og gjeldende refusjonsregler.

Kostnad-nytte-effekten

Kunnskapen som ligger til grunn for anbefalingene referert over, bygger på store, randomiserte, kontrollerte studier av høy kvalitet, der effekten oftest er rapportert som en relativ risikoreduksjon for et primært endepunkt. Effekten varierer selvsagt mellom studier, men ofte fremkommer en relativ risikoreduksjon på 15–40 % for en alvorlig hjerte-, kar- eller nyrehendelse.

Dette er imponerende tall, men fordi alvorlige hendelser (heldigvis) inntreffer relativt sjelden i løpet av de 2–4 årene studiene pågår, betyr det at den absolutte hendelsesraten gjerne kun reduseres med 1–3 % og at man derfor må gi den aktuelle behandlingen til 20–80 pasienter i 2–4 år for å hindre én alvorlig hendelse. Noen vil hevde at dette er en for lav kostnad-nytte-effekt, med en for stor byrde for den enkelte pasient og for høye kostnader for samfunnet. Samtidig må vi huske på at behandlingen ikke planlegges for 2–4 år, men gjerne livslangt, og at dette er svært alvorlige hendelser (hjerneslag, hjerteinfarkt, kardiovaskulær død, hjertesvikt og terminal nyresvikt). Selv om det ikke finnes godt evidensgrunnlag for dette, er det nærliggende å anta at nytten vil øke med behandlingsvarigheten.

Hva gjør vi i Norge nå?

Legemiddelmyndighetenes vurderinger av godkjente indikasjoner og refusjonsregler er under stadig endring, og det samme er prisen på legemidlene. Vi kan håpe at indikasjoner, refusjonsregler og nasjonale behandlingsanbefalinger bringes nærmere den kunnskapsfronten som de internasjonale behandlingsretningslinjene representerer.

«Vi kan håpe at indikasjoner, refusjonsregler og nasjonale behandlingsanbefalinger bringes nærmere den kunnskapsfronten som de internasjonale behandlingsretningslinjene representerer»

Men vi må foreløpig, og trolig i lang tid fremover, leve med betydelige avvik. Noen leger vil muligens behandle pasienter utenfor legemidlets godkjente indikasjon, og noen pasienter bekoster allerede i dag behandling som ikke dekkes av det offentlige. Slik egenbetaling kan føre til uheldig økt sosial ulikhet i helse, og vi mener det er viktig at spriket mellom det oppdaterte kunnskapsgrunnlaget og norske anbefalinger og behandlingsevne ikke blir for stort.

Konklusjon

Vi mener norske leger bør kunne forskrive en SGLT2-hemmer som har vist hjerte- og nyrebeskyttende effekt til pasienter med type 2-diabetes og kjent hjerte-, kar- eller nyresykdom, uavhengig av HbA1c-verdien. Det samme bør trolig gjelde for GLP1-reseptoragonister til pasienter med fedme, selv om kostnadene her er høyere og kostnad-nytte-effekten mer usikker. Kanskje bør disse to medikamentgruppene også kunne forskrives til pasienter med høy risiko for hjerte-, kar- eller nyresykdom, men her vil det være avgrensingsproblemer. Leger som behandler personer med type 2-diabetes, bør ta opp med sine pasienter at betydelig vektreduksjon kan gi remisjon av diabetes, og de bør kunne ta i bruk verktøy for å oppnå dette.

REFERENCES

1. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 148–58. [PubMed][CrossRef]
2. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653–62. [PubMed][CrossRef]
3. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573. [PubMed][CrossRef]
4. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 541–51. [PubMed][CrossRef]
5. Hofsø D, Fatima F, Borgeraas H et al. Gastric bypass versus sleeve gastrectomy in patients with type 2 diabetes (Oseberg): a single-centre, triple-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 912–24. [PubMed][CrossRef]
6. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet* 2022; 399: 394–405. [PubMed][CrossRef]
7. Davies M, Færch L, Jeppesen OK et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 971–84. [PubMed][CrossRef]
8. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 143–55. [PubMed][CrossRef]
9. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65: 1925–66. [PubMed][CrossRef]
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323. [PubMed][CrossRef]
11. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022; 45: 3075–90. [PubMed][CrossRef]
12. National Institute for Healthcare and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> Lest 10.10.2022.
13. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1607–18. [PubMed][CrossRef]
14. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur* 2022; 20: 100438. [PubMed][CrossRef]

15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42: 3599–726. [PubMed][CrossRef]

16. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes.
<https://www.helsedirektoratet.no/tema/diabetes> Lest 10.10.2022

Publisert: 20. februar 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0672

Mottatt 19.10.2022, første revisjon innsendt 16.11.2022, godkjent 21.11.2022.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. mars 2023.