

På andendagen var vitamin D_{2+3} -niveauet < 10 nmol/l (50-17 nmol/l), der var forhøjet PTH på 23 pmol/l (1,1-7,1 pmol/l) og basiske fosfater på 854 U/l (55-425 U/l). Elektroencefalografi, computertomografi og magnetisk resonans-skanning af cerebrum samt lumbalpunktur viste intet unormalt. Der blev påbegyndt D-vitamin-behandling (20 dråber dagligt) og intravenøs indgift af calcium justeret efter daglige serumcalciumværdier. Trods dette fortsatte krampeanfaldene – dog med faldende frekvens – i de næste tre dage. Drengen blev ammet og havde ikke fået D-vitamin. Moderen var tildækket, havde aldrig fået D-vitamin-tilskud og havde ved barnets indlæggelse et vitamin D_{2+3} -niveau på < 10 nmol/l (50-175 nmol/l).

DISKUSSION

D-vitamin-mangel forekommer hos børn i Danmark og hyppigt hos børn af mørke immigranter [3]. Der registreres årligt ca. 20 tilfælde af svær rickets med varierende debutsymptomer, hvilket disse to sygestudier illustrerer [4]. Begge børn var født af kvinder med mørk hud, og ricketsymptomerne kunne være forebygget, hvis Sundhedsstyrelsens anbefalinger om D-vitamin-profylakse var blevet fulgt, dvs. måling af D-vitamin hos gravide med mørk eller tildækket hud

og dagligt tilskud af ti mikrogram D-vitamin til alle med mørk eller tildækket hud, når de er i Danmark. Yderligere anbefales det nu, at alle børn uanset hudfarve får D-vitamin indtil toårsalderen [1, 2]. Det er således vigtigt, at praktiserende læger og sundhedsplejersker er opmærksomme på, om gravide kvinder har et normalt vitamin D_{2+3} -niveau (> 50 nmol/l) [5], og om børnene får D-vitamin i henhold til anbefalingerne.

KORRESPONDANCE: Jesper Brok, Børneafdelingen, Hvidovre Hospital, 2650 Hvidovre. E-mail: jesperb5@hotmail.com

ANTAGET: 7. januar 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

FØRST PÅ NETTET: 25. april 2011

TAKSIGELSE: Christine Brot, Sundhedsstyrelsen, takkes for bidrag til artiklen, herunder opdatering af Sundhedsstyrelsens anbefalinger.

LITTERATUR

1. Brot C, Darsø P. Forebyggelse, diagnostik og behandling af D-vitaminmangel. Baggrundsnotat. København: Sundhedsstyrelsen, 2010. http://www.sst.dk/~media/Sundhed%20og%20forebyggelse/Ernaering/D_vitamin/Dvitamin_baggrundsnotat.ashx (28. sept 2010).
2. Brot C, Poulsen A. Anbefalinger for svangreomsorgen 1. udgave, 1. oplag. København: Sundhedsstyrelsen, 2009. <http://www.sst.dk/Sundhed%20og%20forebyggelse/Graviditet/Anbefalinger%20om%20svangreomsorg.aspx> (28. sept 2010).
3. Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT et al. Pakistani immigrant children and adults in Denmark have severely low vitamin D status. *J Clin Nutr* 2008;62:625-34.
4. Beck-Nielsen SS, Jensen TK, Gram J et al. Nutritional rickets in Denmark: a retrospective review of children's medical records from 1985 to 2005. *Eur J Pediatr* 2009;168:941-9.
5. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003;362:1389-400.

Liraglutids glukose- og vægtreducerende effekt ved behandling af type 2-diabetes

Elisabeth Penninga, Kristine Færch & Thomas Almdal

RESUME

Type 2-diabetes mellitus er en hyppig kronisk sygdom. Behandling med glukagonlignende peptid 1-analoger, herunder liraglutid, er en ny mulighed til behandling af type 2-diabetes. Behandling med liraglutid medfører, at glykeret hæmoglobin sænkes 1-2%. Desuden har liraglutid en vægt-, lipid- og blodtrykssænkende effekt. De fleste bivirkninger er gastrointestinale, ofte er de milde og svinder i løbet af de første behandlingsuger, og risikoen for alvorlige hypoglykæmiske episoder er minimal. Langtidseffekten og -bivirkningerne ved liraglutidbehandling kendes endnu ikke.

Type 2-diabetes (T2D) er en kronisk sygdom med en lang række metaboliske forstyrrelser, hvoraf forhøjet blodsukker er den centrale. T2D er associeret med

risiko for mikro- og makrovaskulære komplikationer samt tidlig død. Den primære farmakologiske behandling er metformin, hvortil der successivt suppleres med andre præparater.

Den nyeste gruppe af disse præparater er glukagonlignende peptid 1 (GLP-1)-analoger herunder liraglutid. I denne artikel gives der en oversigt over humane studier, hvori man har undersøgt effekt og sikkerhed ved behandling med liraglutid.

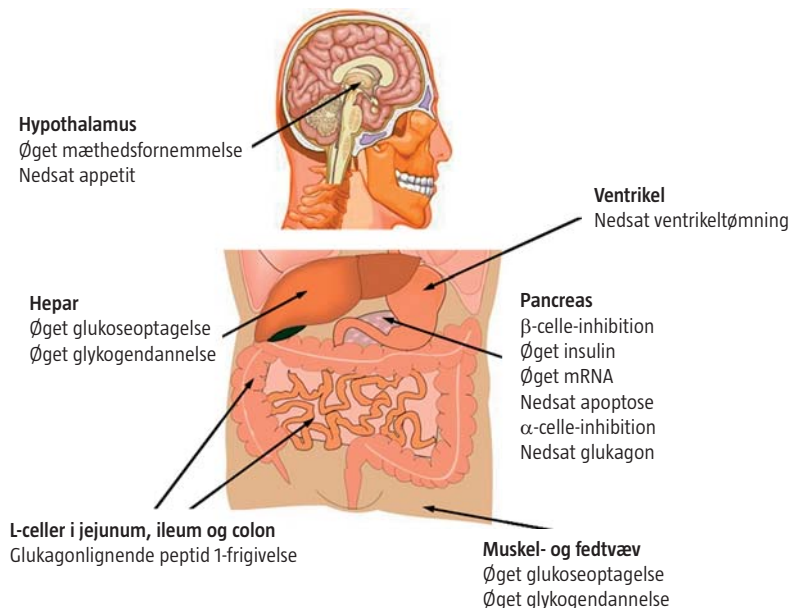
Hos raske mennesker frigives der ved fødeindtagelse GLP-1 og glukoseafhængig insulinotropisk polypeptid (GIP) fra de enteroendokrine L- og K-celler i tarmen [1-3]. Ved normale eller forhøjede glukoseværdier stimulerer disse hormoner insulinsekretionen fra β -cellerne i pancreas. Indtages glukose

OVERSIGTSARTIKEL

Steno Diabetes Center


FIGUR 1

Liraglutids effekt og virkningsmekanismer (modificeret og anvendt efter tilladelse fra: 3B Scientific GmbH, Germany).



peroralt, er insulinsekretionen større, end den er ved intravenøs administreret glukose, og denne effekt kaldes inkretineffekten [1, 2, 4, 5]. Inkretineffekten sørger for 60-70% af det postprandielle insulinrespons hos raske personer [2, 6]. Ud over at stimulere insulinsekretionen og derved mediere inkretineffekten hæmmer GLP-1 også glukagonsekretionen, forsinker ventrikeltømningen, nedsætter appetitten og øger mæthedfølelsen (**Figur 1**) [1, 2, 4-9].

Ved T2D er GIP-sekretionen næsten normal, men GLP-1-sekretionen og dermed inkretineffekten er nedsat, hvilket resulterer i nedsat insulinsekretion og høje postprandielle glukoseniveauer [2, 4-6]. Selve effekten af GLP-1 er stort set uændret ved T2D [10].

Liraglutid er en syntetisk GLP-1-analog, der har 97% lighed med human GLP-1 [1, 3, 4, 7-9, 11]. Stoffet er et hormonpeptid, der adskiller sig fra human GLP-1 ved en enkelt aminosyreændring og en tilføjelse af en fedtsyrekæde [1]. Dette resulterer i en langsommere absorption og en øget resistens for nedbrydning via enzymet dipeptidylpeptidase-4 [5, 12]. Halveringstiden for liraglutid er 13-15 timer, hvilket gør liraglutid egnet til subkutan behandling én gang dagligt [5-7, 9, 11, 13]. Den absolutte biotilgængelighed ved subkutan administration er 55% [6]. Liraglutid nedbrydes af endopeptidaser og udskilles renalt og hepatisk [3, 6, 8]. Resultaterne af farmakokinetiske studier tyder ikke på, at dosisreduktion er nødvendig hos patienter med nedsat lever- el-

ler nyrefunktion, men erfaringsgrundlaget er begrænset [1, 4, 6, 8, 14].

MATERIALE OG METODER

Litteraturgennemgangen er baseret på søgning i PubMed og CENTRAL (the Cochrane Library) maj 2010. Anvendte MESH-termer er: *liraglutide, humans, clinical trials, English*. Duplikater og ikkerekvante artikler, der blev fundet ved søgningen, blev frasorteret. Relevante artikler fra litteraturlister fra inkluderede artikler er medtaget. Artiklen bygger på de relevante artikler (randomiserede kliniske forsøg og oversigtsartikler), der blev fundet ved søgningen.

RESULTATER

Ved litteratursøgningen blev der fundet 30 kliniske studier [7, 9, 11-13, 15-39]. I otte studier undersøgte man effekt og sikkerhed af liraglutid som monoterapi [7, 22-24, 27, 31, 36, 39], i fem studier undersøgte man effekt og sikkerhed af liraglutid i kombinationsbehandling med mindst ét peroralt antidiabetikum [9, 11-13, 15], i et studie undersøgte man effekt og sikkerhed af liraglutid både som monoterapi og i kombination med et peroralt antidiabetikum [26], og i et studie undersøgte man alene bivirkninger ved liraglutidbehandling [30]. Femten studier er ikke medtaget, da disse var med raske frivillige, eller man i dem undersøgte farmakokinetiske parametre eller liraglutids effekt på β-cellerne [16-21, 25, 28, 29, 32-35, 37, 38]. De medtagne kliniske studier er samlet i **Tabel 1**.

LIRAGLUTID- VERSUS PLACEBOBEHANDLING

I fire placebokontrollerede studier undersøgte man effekten af liraglutidbehandling som monoterapi [22, 23, 27, 31]. Det drejer sig hovedsageligt om fase 2-studier [22, 23, 27, 31]. I tre af disse studier undersøgte man flere doser af liraglutid: 0,045-1,9 mg × 1 dagligt, og i alle studierne fandt man en klar dosis-respons-sammenhæng [22, 27, 31]. I *Madsbad et al's* studie kunne man med de to laveste doser ikke sikre glykæmisk kontrol, mens man med doser ≥ 0,45 mg dagligt kunne fastholde, men ikke forbedre glykæmisk kontrol målt som ændring i glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) [22]. I modsætning hertil fandt *Seino et al*, at behandling med liraglutid i alle fire dosisgrupper (0,1-0,9 mg dagligt) sammenlignet med behandling med placebo medførte en signifikant større reduktionen i HbA_{1c} [31]. *Seino et al* fandt en HbA_{1c}-reduktion på 0,7% ved behandling med 0,1 mg liraglutid dagligt mod en HbA_{1c}-reduktion på 1,7% ved den højeste dosis (0,9 mg dagligt) (p < 0,0001 for lineær sammenhæng) [31]. *Vilshøj et al* fandt ved alle tre doser en signifikant forbedring i HbA_{1c} på

-1,0--1,5% sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$) [27]. Langt flere af de patienter, der var behandlet med liraglutid, end af dem, der fik placebo, opnåede behandlingsmålet $HbA_{1c} < 7,0\%$ (38-75% vs. 5-52%) [22, 27, 31].

LIRAGLUTIDBEHANDLING VERSUS ANDEN AKTIV BEHANDLING

I tre studier sammenlignede man liraglutid med anden aktiv behandling [7, 24, 39]. Et studie er et *dose-finding*-studie, hvor patienter blev randomiseret til liraglutid i doserne 0,045-0,75 mg dagligt eller metformin 1.000 mg \times 2 dagligt [24]. Efter 12 uger kunne man med liraglutid i doser $< 0,45$ mg dagligt ikke fastholde glykæmisk kontrol, mens doser $\geq 0,45$ mg dagligt medførte glykæmisk kontrol svarende til den, man opnåede med metforminbehand-

lingen [24]. I LEAD 3-studiet og senest i studiet af *Pratley et al* har man anvendt henholdsvis glimepirid og sitagliptin som komparator til liraglutid 1,2 mg og 1,8 mg dagligt [7, 39]. Begge doser liraglutid reducerede HbA_{1c} signifikant bedre end deres komparatorer ($p \leq 0,001$), og signifikant flere liraglutidbehandlede patienter opnåede $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (28-38% vs. 16%; $p \leq 0,003$) [7]. Fald i fasteplasmaglukose skete i løbet af de første to uger, hvorefter niveauet forblev stabilt i resten af perioden [7].

LIRAGLUTID I KOMBINATIONSBEHANDLING

Effekten af liraglutid som tillægsbehandling til et eller flere perorale antidiabetika er undersøgt i fire studier [9, 11, 13, 15]. Der blev fundet en reduktion af HbA_{1c} på 0,7-1,5% i de såkaldte LEAD-studier, som er registreringsstudier for liraglutid [9, 11, 13, 15].



TABEL 1

Medtagne kliniske studier med liraglutidbehandling af patienter med type 2-diabetes.

Reference	Behandling, daglig dosis	Antal ptt.	Studie-tid, uger	Resultat-parameter	Inklusionskriterier for glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}), %	Gennemsnitlig baseline HbA_{1c} for liraglutid-behandlede ptt. \pm SD, %	Gennemsnitlig baseline body mass index \pm SD kg/m^2
Harder et al, 2004 [23]	Placebo vs. liraglutid 0,6 mg	33	8	Effekt og sikkerhed	7,0-12,0	7,4 \pm 1,0	36,6 \pm 4,1
Madsbad et al, 2004 [22]	Placebo vs. liraglutid 0,045; 0,225; 0,45; 0,6; 0,75 mg vs. glimepirid 1-4 mg	193	12	<i>Dose-finding</i> , effekt og sikkerhed	7,5-10,0	7,6 \pm 1,0	30,2 \pm 4,6
Feinglos et al, 2005 [24]	Metformin 1.000 mg \times 2 vs. liraglutid 0,045; 0,225; 0,45; 0,6; 0,75 mg	210	12	<i>Dose-finding</i> , effekt og sikkerhed	$\leq 10,0$	7,2 \pm 1,1	34,5
Nauck et al, 2006 [26]	Metformin 1.000 mg \times 2 vs. metformin 1.000 mg \times 2 + glimepirid 4 mg vs. metformin 1.000 mg \times 2 + liraglutid 2,0 mg vs. liraglutid 2,0 mg	144	5	Effekt og sikkerhed	8,0-13,0	9,5 \pm 0,9	32,2
Vilsbøll et al, 2007 [27]	Placebo vs. liraglutid 0,65; 1,25; 1,9 mg	163	14	<i>Dose-finding</i> , effekt og sikkerhed	7,0-10,0	8,3 \pm 0,8	30,1
Horowitz et al, 2008 [30]	Placebo vs. liraglutid 0,65; 1,25; 1,9 mg	81	14	(Gastrointestinale) bivirkninger	7,0-10,0	7,9 \pm 0,6	29,8
Seino et al, 2008 [31]	Placebo vs. liraglutid 0,1; 0,3; 0,6; 0,9	226	14	<i>Dose-finding</i> , effekt og sikkerhed	7,0-10,0	8,3 \pm 0,9	23,9
Marre et al, 2009 (LEAD-1) [11]	Glimepirid 2-4 mg + placebo vs. + liraglutid 0,6; 1,2; 1,8 mg vs. + rosiglitazon 4 mg	1.041	26	Effekt og sikkerhed	7,0-11,0	8,5 \pm 1,0	29,9
Nauck et al, 2009 (LEAD-2) [15]	Metformin 1.000 mg \times 2 + placebo vs. + liraglutid 0,6; 1,2; 1,8 mg vs. + glimepirid 4 mg	1.091	26	Effekt og sikkerhed	7,0-11,0	8,4 \pm 1,0	31,0
Garber et al, 2009 (LEAD-3) [7]	Glimepirid 4 mg vs. liraglutid 1,2; 1,8 mg	746	52	Effekt og sikkerhed	7,0-11,0	8,3 \pm 1,1	33,1
Zinman et al, 2009 (LEAD-4) [13]	Metformin 1.000 mg \times 2 og rosiglitazon 4 mg \times 2 + placebo vs. + liraglutid 1,2; 1,8 mg	533	26	Effekt og sikkerhed	7,0-11,0	8,6 \pm 1,2	33,5
Russel-Jones et al, 2009 (LEAD-5) [9]	Metformin 2.000 mg og glimepirid 2-4 mg + placebo vs. + liraglutid 1,8 mg + insulin glargin (dosis: optitreret efter blodglukosemålinger)	581	26	Effekt og sikkerhed	7,0-10,0	8,3 \pm 0,9	30,5
Buse et al, 2009 (LEAD-6) [12]	Metformin og/eller sulfonylurea + liraglutid 1,8 mg vs. + exenatid 10 μ g \times 2	464	26	Effekt og sikkerhed	7,0-11,0	8,2 \pm 1,0	32,9
Pratley et al, 2010 [39]	Sitagliptin 100 mg vs. liraglutid 1,2 mg; 1,8 mg	665	26	Effekt og sikkerhed	7,5-10,0	8,4 \pm 0,8	32,8

HbA_{1c} = glykeret hæmoglobin; ptt. = patienter; SD = standarddeviation.

I LEAD 1- og 2-studierne undersøgte man effekten af liraglutid som førstevalgstillægspræparat til henholdsvis glimepirid og metformin [11, 15]. I begge studier blev liraglutid i doserne 0,6 mg, 1,2 mg og 1,8 mg dagligt sammenlignet med placebo som tillæg (dvs. monoterapi) eller tillæg af et andet peroralt antidiabetikum (Tabel 1) [11, 15]. I LEAD 1-studiet var tillægsbehandling med 0,6 mg liraglutid dagligt noninferior, mens 1,2 mg og 1,8 mg liraglutid dagligt var superior til tillægsbehandling med rosiglitazon (ΔHbA_{1c} -1,1% for liraglutid vs. -0,4% for rosiglitazon; $p < 0,0001$) [11, 40]. I LEAD 2-studiet var tillægsbehandling med liraglutid i doserne 1,2 mg og 1,8 mg dagligt noninferior til tillægsbehandling med glimepirid [15, 40].

I LEAD 4- og 5-studierne blev liraglutid 1,2 mg og 1,8 mg dagligt givet som tillægsbehandling til metformin og enten rosiglitazon eller glimepirid (Tabel 1) [9, 13]. I disse studier medførte tillægsbehandling med liraglutid et fald i HbA_{1c} på 1,3-1,5%, hvilket var signifikant bedre end resultaterne af tostofsbehandling alene eller behandling med metformin og glimepirid kombineret med insulin ($p < 0,0001$) [9, 13].

I LEAD 1- og 2-studierne, hvor der indgik tre doser af liraglutid, var der ingen effektforskel mellem de to højeste doser (1,2 mg og 1,8 mg dagligt), hvor begge doser i den givne kombinationsbehandling medførte et fald i HbA_{1c} på 1,0-1,5% efter 26 uger [11, 13, 15].

Disse resultater kan tyde på, at dosis-effekt-kurven for liraglutid med hensyn til reduktion i HbA_{1c} har nået sit plateau ved disse doser.

I alle fire LEAD-studier skete reduktionen i HbA_{1c} i løbet af de første 12 uger. Dette tyder på, at den glukosesænkende effekt indtræder inden for tre måneder og er vedvarende, hvilket også bekræftes i andre kliniske studier [9, 11, 13, 15, 24, 39]. I LEAD-studierne fandt man, at kombinationsbehandling med liraglutid resulterede i, at 42-58% opnåede $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$, og 21-36% opnåede $\text{HbA}_{1c} \leq 6,5\%$ [11, 13, 15].

Tillægsbehandling med liraglutid nedsatte både fasteplasmaglukose og postprandiel plasmaglukose [9, 11, 13, 15]. Reduktionen i både fasteplasmaglukoseværdier og postprandielle glukoseværdier var signifikant bedre end reduktionen ved tillæg af placebo ($p < 0,0001$), men i LEAD 2-studiet var reduktionen ikke bedre end ved tillæg af glimepirid, og i LEAD 5-studiet var reduktionen ikke bedre end ved tillæg af insulin [9, 11, 13, 15]. Den postprandielle glukosereduktion var ens for alle tre hovedmåltider, hvilket viser, at liraglutidinjektion en gang dagligt er tilstrækkeligt for at opretholde glykæmisk kontrol dagen igennem [11, 15].

LIRAGLUTID VERSUS EXENATID

Exenatid er en exendinbaseret GLP-1-receptor-agonist med en halveringstid på 60-90 minutter, hvilket nødvendiggør administration to gange dagligt [2, 12]. I LEAD 6-studiet sammenlignede man tillægsbehandling med enten exenatid (10 $\mu\text{g} \times 2$ dagligt) eller liraglutid (1,8 mg $\times 1$ dagligt) til dysregulerede patienter, der havde T2D og var i behandling med metformin og/eller et sulfonylureapræparat [12]. Sammenlignet med exenatid reducerede liraglutid signifikant bedre HbA_{1c} (-1,1% vs. -0,8%; $p < 0,0001$) og fasteplasmaglukose (-1,6 vs. -0,6 mmol/l; $p < 0,0001$) efter 26 uger [12]. Exenatid reducerede signifikant bedre plasmaglukoseniveauet efter morgenmad og aftensmad, men der var ingen signifikant forskel mellem de postprandielle plasmaglukoseværdier efter frokost [12]. I studiet blev exenatid injiceret 0-1 time før morgen- og aftensmad, hvilket sandsynligvis forklarer ovenstående resultater. Behandlingsmålene $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ hhv. $\leq 6,5\%$ blev opnået af flere patienter i liraglutidgruppen end i exenatidgruppen (54% vs. 43%; $p = 0,002$ og 35% vs. 21%; $p < 0,0001$) [12].

EFFEKT PÅ VÆGT OG LIPIDER

Liraglutid har i de fleste studier haft en vægtreducerende effekt med et gennemsnitligt vægttab på 1-3 kg [7, 9, 11-13, 15, 26, 27, 39]. Vægttabet skete i løbet af de første 8-16 uger, hvorefter vægten var konstant gennem resten af studieperioden [7, 12, 13, 15, 24, 26, 27]. Årsagen til liraglutids vægtreducerende effekt menes dels at være gastrointestinal påvirkning med hæmmet ventrikeltømmning, dels en cerebral påvirkning med relation til appetitreguleringen [36] (Figur 1). Der er ikke fundet sammenhæng mellem vægttab og kvalme [7, 15]. I enkelte studier fandt man, at liraglutidbehandling var vægtneutral [11, 23, 31]. Årsagen til dette kan være lave liraglutid-doser, at der blev inkluderet normalvægtige patienter (*body mass index* 23-25 kg/m^2), eller som i LEAD 1-studiet, at metformin hos en del patienter var blevet seponeret ved inklusionen, og at liraglutid blev givet i kombination med glimepirid [11, 23, 31]. Vægtreduktionen viste sig i flere studier at være dosisafhængig [7, 13, 15, 24, 27, 36, 39].

Foruden den vægtreducerende effekt er der også blevet påvist reduktion i plasmakoncentrationen af kolesteroler og triglycerider [12, 13, 27].

EFFEKT PÅ BLODTRYK OG PULS

Behandling med liraglutid resulterede i de fleste kliniske studier i et signifikant systolisk blodtryksfald på 2,1-7,9 mmHg sammenlignet med ved behandling med placebo eller perorale antidiabetika [7, 9,

11-13, 15, 27, 36], men ikke sammenlignet med ved behandling med exenatid [12]. Mekanismen bag det systoliske blodtryksfald er uafklaret, men skyldes muligvis påvirkning af GLP-1-receptorer i blodkarrene, hjertet og/eller centralnervesystemet eller en ændret renal natriumreabsorption [9, 10, 13, 15]. I flere studier har man påvist en pulsstigning på 2-6 slag/minut, hvilket muligvis kan være kompensatorisk i forhold til blodtryksfaldet [7, 9, 11, 13, 15, 36, 39]. Hvorvidt GLP-1's effekter på blodtryk og vægt har en gunstig betydning for kardiovaskulære endepunkter vil blive belyst i det netop opstartede LEADER-studie.

BIVIRKNINGER

I alt 35-76% af patienterne i de inkluderede studier oplevede bivirkninger ved behandling med liraglutid [12, 13, 15, 22-24, 27, 31, 39], som i nogen grad var dosisafhængige [11, 13, 15, 22]. De hyppigste bivirkninger ved liraglutid er gastrointestinale [7, 9, 11-13, 22-24, 27, 30, 31, 39]. Kvalme, som er den hyppigste bivirkning og opleves af 4-27% [7, 9, 11, 12, 15, 24, 39], er formentlig relateret til, at GLP-1 hæmmer ventrikeltømmningen [22, 26, 30]. Andre hyppige bivirkninger er opkastninger (8-10%) og diare (4-16%) og sjældnere obstipation, dyspeptiske gener og hovedpine [7, 9, 11, 12, 22-24, 27, 30, 39]. Bivirkningerne aftager generelt over tid, og i LEAD 6 rapporterede < 2,5% af patienterne om kvalme efter 26 ugers behandling [7, 9, 11-13, 15, 22, 23, 26, 27, 30, 39]. For at mindske risikoen for bivirkninger anbefales, at liraglutiddosen optitreres over uger [15].

Mht. langtidseffekter/bivirkninger i øvrigt er GLP-1-analoger ved dyreforsøg mistænkt for at kunne bevirke vækst af de kalcitoninproducerende C-celler i skjoldbruskkirtlen og i værste fald medullær thyroideacancer. Selv om denne effekt synes at være specifik for gnavere, er liraglutid foreløbigt kontraindiceret hos personer, der er disponerede for thyroideacancer, og generel opmærksomhed bør udvises. En anden potentielt alvorlig bivirkning er pankreatitis, og i LEAD-undersøgelserne er der registreret i alt fire tilfælde [7, 9, 11-13, 15]. Pankreatitis er også rapporteret ved behandling med exenatid, så muligvis er det en klasseeffekt.

HYPOGLYKÆMI

Effekten af liraglutid er i overensstemmelse med inkretineffekten glukoseafhængig [1-3, 7, 8, 22]. Således aftager liraglutids effekt på såvel α - som β -cellerne ved faldende blodglukoseværdier og forsvinder helt ved hypoglykæmiske perioder [1, 2, 8]. Frekvensen af hypoglykæmiske tilfælde, som patienten kunne klare uden hjælp udefra, er 0-27% [7, 9, 11-13, 15, 23, 24, 26, 27, 31, 39] med størst hyppighed i de stu-

dier, hvor liraglutid blev kombineret med sulfonylureapræparater [9, 11, 12]. I ni ud af 12 studier er der ikke rapporteret om nogen alvorlige hypoglykæmiske tilfælde [7, 12, 13, 15, 23, 24, 26, 27, 31], og samlet er der i 12 studier med i alt 3.849 liraglutidbehandlede patienter kun rapporteret om syv tilfælde af alvorlige hypoglykæmiske episoder [7, 9, 11-13, 15, 22-24, 26, 27, 31, 39]. Fem af disse tilfælde er rapporteret i LEAD 5-studiet, hvor liraglutid 1,8 mg dagligt blev kombineret med metformin og glimepirid [9]. På denne baggrund konkluderes det, at risikoen for hypoglykæmi er beskeden ved behandling med liraglutid.

ANTISTOFFER

Antistoffer er fundet hos 0-13% af de patienter, der er blevet behandlet med liraglutid [9, 11, 13, 22, 27, 31]. Dette er hos færre end ved behandling med exenatid, hvilket formentlig skyldes, at liraglutid har væsentlig større lighed med humant GLP-1 [2, 5]. I ingen studier har man kunnet påvise, at tilstedeværelse af antistoffer påvirker effekten af liraglutid [2, 9, 11, 27].

POSITIONERING

Liraglutid er godkendt til behandling af T2D i kombination med perorale antidiabetika. I igangværende studier undersøger man samtidig behandling med liraglutid og insulin, men endnu er der ingen rapporter om effekt af og mulige bivirkninger ved denne kombinationsbehandling. Prisen for en måneds behandling med liraglutid er omkring 1.000 kr., hvilket er væ-



TYPE 2-DIABETES MELLITUS

Patologi [1, 4]

β -celle-dysfunktion
Bevaret insulinproduktion
Tiltagende insulinresistens
Relativ insulinmangel
Progressiv sygdom

Behandling [1, 8]

Livsstilsændringer (kost, motion og vægttab)
Metformin
Tillæg af anden antidiabetisk behandling
– andre perorale antidiabetika
– glukagonlignende peptid 1-analoger
– insulin

Behandlingsmål [7, 9]

$HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (American Association of Clinical Endocrinology, International Diabetes Federation og National Institute of Clinical Excellence)
 $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ (American Diabetes Association)
 $HbA_{1c} \leq 7,5\%$ for patienter med kendt hjertesygdom

sentligt mere end prisen for behandling med perorale antidiabetika. I modsætning til de perorale lægemidler har liraglutid en vægtreducerende effekt og en potentiel gunstig effekt på det kardiovaskulære system. Der mangler dog fortsat undersøgelser, der belyser langsigtede effekter af liraglutid på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

I modsætning til exenatid skal liraglutid kun doseres én gang dagligt. Denne fordel bortfrafalder dog ved det nye *prolonged released*-exenatidprodukt, der kun skal gives én gang ugenligt. Dette produkt forventes godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur og Food and Drug Administration i løbet af 2011.

På nuværende tidspunkt synes liraglutids plads i behandlingen af T2D at være som tillæg til perorale antidiabetika, når mono- eller tostofs peroral behandling er utilstrækkelig. Hos overvægtige patienter kan liraglutid med fordel overvejes som førstevalg til kombinationsbehandling pga. den vægtreducerende effekt. I kommende studier vil det blive belyst, hvorvidt liraglutid hos visse patienter med fordel kan enten erstatte eller kombineres med insulin.

KONKLUSION

Liraglutid er et lovende behandlingstilbud til patienter med T2D, hvor konventionel behandling med perorale antidiabetika ikke har medført acceptabel glykæmisk kontrol. Liraglutid har endvidere en vægt- og blodtryksreducerende virkning. De fleste bivirkninger er gastrointestinale, ofte er de milde og svinder i løbet af de første behandlingsuger, og risikoen for alvorlige hypoglykæmiske episoder er minimal. Langtidseffekten og bivirkningerne ved behandling med liraglutid er ukendt, og længerevarende opfølgingsstudier er vigtige for at belyse dette.

KORRESPONDANCE: Elisabeth Penninga, Steno Diabetes Center, Niels Steensensvej 2, 2820 Gentofte. E-mail: epenninga@hotmail.com

ANTAGET: 6. januar 2011

FØRST PÅ NETTET: 18. april 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfattergruppen er ansat på Steno Diabetes Center – en akademisk institution, der er ejet af Novo Nordisk A/S og Novo Nordisk Fonden. Thomas Almdal og Kirstine Færch har aktier i Novo Nordisk A/S.

LITTERATUR

- Meece J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of liraglutide, a long-acting, potent glucagon-like peptide-1 analog. *Pharmacotherapy* 2009;29:335-425.
- Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(suppl 3):26-34.
- Edavalath M, Stephens JW. Liraglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus: clinical utility and patient perspectives. *Patient Prefer Adherence* 2010;4:61-8.
- Croom KF, McCormack PL. Liraglutide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2009;69:1985-2004.
- Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol* 2008;158:773-84.
- Neumiller JJ, Campbell RK. Liraglutide: a once-daily incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2009;43:1433-44.
- Garber A, Henry R, Ratner R et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-81.
- Drab SR. Clinical studies of liraglutide, a novel, once-daily human glucagon-like peptide-1 analog for improved management of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2009;29:435-545.
- Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046-55.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
- Marre M, Shaw J, Brandle M et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26:268-78.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224-30.
- Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:898-905.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.
- Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:424-9.
- Agero H, Jensen LB, Elbrond B et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 2002;45:195-202.
- Elbrond B, Jakobsen G, Larsen S et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care* 2002;25:1398-404.
- Agero H, Vicini P. Pharmacodynamics of NN2211, a novel long acting GLP-1 derivative. *Eur J Pharm Sci* 2003;19:141-50.
- Chang AM, Jakobsen G, Sturis J et al. The GLP-1 derivative NN2211 restores beta-cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes* 2003;52:1786-91.
- Degn KB, Juhl CB, Sturis J et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1187-94.
- Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004;27:1335-42.
- Harder H, Nielsen L, Tu DT et al. The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1915-21.
- Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX et al. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:1016-23.
- Damholt B, Golor G, Wierich W et al. An open-label, parallel group study investigating the effects of age and gender on the pharmacokinetics of the once-daily glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide. *J Clin Pharmacol* 2006;46:635-41.
- Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R et al. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:417-23.
- Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1608-10.
- Mari A, Degn K, Brock B et al. Effects of the long-acting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on beta-cell function in normal living conditions. *Diabetes Care* 2007;30:2032-3.
- Vilsbøll T, Brock B, Perrild H et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic B-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2008;25:152-6.
- Horowitz M, Vilsbøll T, Zdravkovic M et al. Patient-reported rating of gastrointestinal adverse effects during treatment of type 2 diabetes with the once-

- daily human GLP-1 analogue, liraglutide. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:593-6.
31. Seino Y, Rasmussen MF, Zdravkovic M et al. Dose-dependent improvement in glycemia with once-daily liraglutide without hypoglycemia or weight gain: a double-blind, randomized, controlled trial in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:161-8.
 32. Irie S, Matsumura Y, Zdravkovic M et al. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the once-daily human GLP-1 analog liraglutide in Japanese healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-escalation study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:273-9.
 33. Courreges JP, Vilsboll T, Zdravkovic M et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1129-31.
 34. Sullivan SD, fonso-Cristancho R, Conner C et al. Long-term outcomes in patients with type 2 diabetes receiving glimepiride combined with liraglutide or rosiglitazone. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:12.
 35. Chatterjee DJ, Khutoryansky N, Zdravkovic M et al. Absence of QTc prolongation in a thorough QT study with subcutaneous liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog for treatment of type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1353-62.
 36. Astrup A, Rossner S, Van GL et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606-16.
 37. Sullivan SD, fonso-Cristancho R, Conner C et al. A simulation of the comparative long-term effectiveness of liraglutide and glimepiride monotherapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2009;29:1280-8.
 38. Bjerre KL, Madsen LW, Andersen S et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010;151:1473-86.
 39. Pratley RE, Nauck M, Bailey T et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010;375:1447-56.
 40. Nauck M, Marre M. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug monotherapy: efficacy and weight benefits. *Postgrad Med* 2009;121:5-15.

Der er dokumenteret effekt af ekstrakorporal fotoferease ved T-celle-medierede sygdomme

Kristian Kofoed¹, Ida Schiødt² & Robert Gniadecki¹

RESUME

Under ekstrakorporal fotoferease (ECP) udtages 1.500 ml blod. Via centrifugering separeres leukocytterne, derefter tilsættes methoxsalen, som aktiveres med UVA-lys. Til slut returneres de behandlede leukocytter til patienten. ECP bruges til behandling af svære tilfælde af kutane T-celle-lymfomer (CTCL), og akut og kronisk *graft versus host*-sygdom (GVHD) hos knoglemarvstransplanterede. For CTCL og GVHD er der dokumentation for effekt af behandlingen. ECP har været anvendt til andre T-celle-medierede sygdomme, men dokumentationen er beskednen. Bivirkningerne af behandlingen er få og ikke alvorlige.

Ekstrakorporal fotoferease (ECP) blev udviklet for over 20 år siden til behandling af kutane T-celle-lymfomer (CTCL) [1]. Siden er behandlingen forsøgt anvendt til en række andre T-celle-medierede immunsygdomme [2]. ECP har således over de senere år vundet tiltagende indpas i behandlingen af akut og kronisk *graft versus host*-sygdom (GVHD). På to centre i Danmark (Dermato-venerologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, og Klinisk Immunologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby) og over 200 centre på verdensplan tilbyder man ECP-behandling [2].

I denne oversigtsartikel gennemgås klinikken ved CTCL og GVHD, ECP-behandlingsprocessen, de formodede virkningsmekanismer, resultater af klini-

ske studier samt kendte bivirkninger og komplikationer i forbindelse med ECP-behandling.

MATERIALE OG METODER

Litteratur blev søgt i PubMed, *medical subject headings* (MeSH)-databasen. MeSH-terminen *photopheresis* uden *subheadings* blev anvendt. Artikler på andre sprog end engelsk og dansk blev ekskluderet. I alt 475 artikler på engelsk blev medtaget, der var ingen artikler på dansk. Ved gennemgang af abstrakter blev 107 originalartikler og oversigtsartikler fundet relevante, disse blev gennemlæst. Der blev lagt vægt på resultater fra randomiserede kliniske undersøgelser. Søgning i The Cochrane Library efter review, der indeholdt termen *photopheresis*, viste, at der ikke er publiceret Cochranereview om ECP.

KUTANT T-CELLE-LYMFOM

De hyppigste former for CTCL er mycosis fungoides, hvor neoplastiske T-celler primært er lokaliseret i huden, og Sézarys syndrom, som er et kutant lymfomleukæmi-syndrom [3]. Der er tale om sjældne sygdomme med en samlet incidens i Danmark på ca. 40 nye tilfælde om året [4].

Debutalderen for CTCL er 55-60 år, mænd rammes oftere end kvinder med en ratio på 2:1. Mycosis fungoides har et indolent forløb i sin tidlige fase

OVERSIGTSARTIKEL

1) Dermato-venerologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, og
2) Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet