



Nord-Norge Tlf. 77 64 58 90 Sør-Øst Tlf. 23 07 55 00

Midt-Norge Tlf. 72 82 91 00 Vest Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

# Inkretinbaserte legemidler

**Inkretinbaserte legemidler er en relativt ny gruppe anti-diabetika, som inkluderer de glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) analogene eksenatid, liraglutid, lixisenatid og dulaglutid, samt dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmerne sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin og linagliptin.**

De første inkretinbaserte legemidlene kom på markedet i 2005/2006 (1). Antall brukere har siden vært økende, og ifølge tall fra Reseptregisteret var det i 2014 registrert i overkant av 30 000 norske brukere av DPP-4-hemmere enten i form av monopreparat eller kombinasjonspreparat med metformin, samt om lag 8000 brukere av GLP-1 analoger (2). Tallene fra 2015 er ikke frigitt enda, men det er grunn til å anta at bruken har økt og vil øke ytterligere, gitt den aktive markedsføringen av disse preparatene. Det kan også nevnes at det i de nye nasjonale retningslinjer for diabetes, som for tiden er ute på høring, er foreslått å sidestille sitagliptin med andre andrehåndvalg når monoterapi med metformin er utilstrekkelig (3).

Noe av bakgrunnen til den økende bruken av inkretinbaserte legemidler er trolig at de gir lav risiko for hypoglykemi og ikke gir vektøkning. I likhet med andre nye legemiddelgrupper har det etter markedsføring vært diskusjoner rundt sikkerhetsaspektet. Signal om mulig økt risiko for pankreatitt og pankreaskreft har fremkommet og har vært hyppig diskutert i litteraturen, og nye studier publiseres stadig (1, 4–11).

## Dyrestudier

Resultater fra dyrestudier har vært motstridende i forhold til om inkretinbaserte legemidler gir økt risiko for pankreatitt og pankreaskreft. De fleste har ikke vist økt forekomst av pankreatitt eller pankreaskreft, men noen har antydning at inkretin-

baserte legemidler kan føre til endringer som potensielt kan fremme akutt og kronisk pankreatitt og etter hvert potensielt også pankreaskreft (5–9). Tre mekanismeveier er foreslått; proliferasjon av betaceller, hemming av betaceller og økt differensiering av modne stamceller i duktalt pankreasepitel. Dette kan føre til kronisk pankreasskade, inflammasjon av acinære og duktale pankreasceller, økt dannelse av dysplastisk pankreatisk intraepiteliale neoplasier (PanIN)-lesjoner og økt pankreasmasse. Det har også vært spekulert i om inkretinbaserte legemidler istedenfor å indusere pankreaskreft kan fremme tumorvekst, og dermed tidligere deteksjon (6).

## Humane studier

I 2011 ble det publisert en analyse av meldinger i FDAs bivirkningsdatabase, hvor forfatterne viste til at pankreaskreft var hyppigere rapportert hos pasienter behandlet med sitagliptin eller eksenatid sammenlignet med ikke-inkretinbaserte antidiabetika. I en oppdatert analyse var pankreaskreft også relativt hyppigere rapportert for liraglutid, saksagliptin og linagliptin (5). Slike studier er imidlertid basert på spontanrapporterte meldinger og er egnet til å generere signaler, men kan ikke brukes til å avdekke kausalitetsforhold.

Disse signalene er så langt ikke verifisert i randomiserte kliniske studier med inkretinbaserte legemidler, verken i enkeltstudier eller meta-analyser av disse. Studiene har imidlertid en rekke svakheter, der de viktigste er at de har få inkluderte pasien-

ter, relativt kort behandling- og observasjonstid, selekterte pasientgrupper, og i de fleste har effekt og ikke bivirkninger vært primærfokus (1, 5).

En post-mortem studie viste derimot 40 prosent økning i pankreasmasse, samt økt eksokrin profilerasjon og dysplasi hos åtte organdonorer behandlet med inkretinbaserte legemidler, sammenlignet med pankreas fra 12 organdonorer med diabetes behandlet med ikke-inkretinbaserte antidiabetika. Også denne studien har i ettertid blitt kritisert for flere metodologiske svakheter, deriblant forskjell mellom gruppene med hensyn til pasientenes alder (1, 5, 9).

Flere store observasjonsstudier har i hovedsak ikke avdekket økt risiko for pankreaskreft ved bruk av inkretinbasert terapi sammenlignet med bruk av andre antidiabetika (1, 5, 10). En studie fant imidlertid økt risiko ved bruk av sitagliptin, men uten noe klart dose-responsforhold (11). Selv om det i enkelte andre studier har vært økt forekomst av pankreaskreft ved inkretinbaserte legemidler sammenlignet med kontrollgrupper uten diabetes, har forekomsten i hovedsak ikke vært større enn i kontrollgrupper med diabetikere på andre antidiabetika. I en studie var forekomst av pankreaskreft hos pasienter som nylig hadde startet med inkretinbaserte legemidler høyere enn hos kontrollgruppen med diabetes, men forskjellen forsvant etter at pasientene hadde brukt inkretinbasert behandling over tid. Forfatterne angir at manglende korrelasjon mellom varighet av behandlingen og risiko for pankreaskreft ikke taler for en årsakssammenheng, og at funnet trolig skyldes konfundrende faktorer knyttet til grunnsykdommen (6).

Oppsummert gir humane studier så langt få holdepunkter for økt risiko for pankreaskreft ved bruk av inkretinbaserte legemidler. Lav insidens, lang latenstid og

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsent-uavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

# og pankreaskreft

generelt økt risiko for pankreaskreft som følge av grunnsykdommen eller faktorer knyttet til grunnsykdommen, deriblant fedme og dyslipidemi, gjør det imidlertid utfordrende å studere problemstillingen.

## Fortsatt behov for overvåking

Amerikanske (FDA) og europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) har gjennomgått tilgjengelig dokumentasjon på området, og konkluderte i februar 2014 med at det så langt ikke var vist at inkretinbaserte legemidler øker risikoen for pankreatitt eller pankreaskreft. Inkretinbaserte legemidler har imidlertid vært forholdsvis kort tid på markedet, og det er for tidlig å trekke noen endelig konklusjon. Legemiddelmyndighetene vil derfor fortsette å overvåke problemstillingen (7). Spontanrapportering av mistenkte bivirkninger er et viktig verktøy i legemiddelovervåkingen, og klinikere oppfordres til å fortsette å

melde fra om tilfeller på pankreatitt eller pankreaskreft som mistenkes å være utløst av inkretinbaserte legemidler.

## REFERANSER

1. de Heer J, Göke B. Are incretin mimetics and enhancers linked to pancreatitis and malignant transformations in pancreas? Expert Opin Drug Saf 2014; 13(11): 1469–81.
2. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. www.reseptregisteret.no (Søk: 16. mars 2016).
3. Helsedirektoratet. Høringsutkast for Nasjonal faglig retningslinje for diabetes (høringsfrist 13. mai 2016). www.helsedirektoratet.no.
4. Nordmo E, Giverhaug T. Gir nyere antidiabetika økt risiko for pankreatitt? www.relis.no (Publisert: 04.06.2013).
5. Tseng CH, Lee KY et al. An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev 2015; 33(1): 67–124.
6. Knapen LM, van Dalem J et al. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. Diabetes Obes Metab 2016; 18(3): 258–65.
7. Egan AG, Blind E et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs-FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014; 370(9): 794–7.

8. Chalmer T, Almdal TP et al. Adverse drug reactions associated with the use of liraglutide in patients with type 2 diabetes-focus on pancreatitis and pancreas cancer. Expert Opin Drug Saf 2015; 14(1): 171–80.
9. Haluzík M, Mráz M et al. Balancing benefits and risks in patients receiving incretin-based therapies: focus on cardiovascular and pancreatic side effects. Drug Saf 2014; 37(12): 1003–10.
10. Azoulay L, Filion KB et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. BMJ 2016; 352: i581.
11. Tseng CH. Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. Eur J Clin Invest 2016; 46(1): 70–9.

Mistenkte legemiddelbivirkninger meldes til RELIS i din helseregion. For meldeskjema og mer informasjon se: [www.relis.no/meldeskjema](http://www.relis.no/meldeskjema)

ELISABET NORDM  
cand.pharm, RELIS Nord-Norge  
SOLVEIG VORREN  
cand.pharm, RELIS Nord-Norge

*Resultater fra dyrestudier har vært motstridende i forhold til om inkretinbaserte legemidler gir økt risiko for pankreatitt og pankreaskreft.*

ILLUSTRASJONSFOTO: COLOURBOX

