

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Håndtering og farmakologisk behandling af patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri

Jette Kolding Kristensen¹, Simon Tarp², Katrine Bagge Hansen³, Thomas Elung-Jensen⁴, Mikkel Bring Christensen⁵

Denne artikel beskriver, hvordan farmakologisk behandling af patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri kan gribes an. Artiklen tager udgangspunkt i danske og internationale behandlingsvejledninger og anbefalinger. Omkring 240.000 personer havde i 2018 type 2-diabetes i Danmark [1]. Langt de fleste af dem følges i almen praksis med behandling og kontrol [2]. Patienter med type 2-diabetes har øget risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdom og nyresvigt [3]. Forøget albuminudskillelse i urinen er en væsentlig markør for udvikling af klinisk betydende nyresvigt, men det er en lige så vigtig markør for hjerte-kar-sygdom og død [3]. Den øgede udskillelse af proteiner i urinen reflekterer den endotelskade i blodkarrene [4, 5], der følger med hyperglykæmi og hypertension. Over tid udvikler omkring 40% af alle patienter med type 2-diabetes mikroalbuminuri, og 5-10% får makroalbuminuri (diabetisk nefropati) [6]. Ret-

tidig opsporing og behandling af mikroalbuminuri kan forebygge progression til makroalbuminuri, nyresvigt og hjerte-kar-sygdom.

Hvad er mikro- og makroalbuminuri?

Ved mikro- og makroalbuminuri udskilles abnorme mængder albumin i urinen. Albumin er det dominerende plasmaprotein og typisk det dominerende protein ved proteinuri. Det betyder, at når vi i dag taler om proteinuri i forbindelse med diabetes, er det rent faktisk albuminuri. Analysen af totalt protein kan ikke standardiseres, og de anvendte analysemetoder har forskellig følsomhed for de proteiner, der forekommer i urinen. Dansk Nefrologisk Selskab m.fl. anbefaler derfor primært at bestemme urinalbumin frem for urinprotein ved kontrol af diabetes [7].

Albuminuri er udtryk for en nyrepåvirkning og kan forekomme med eller uden påvirket estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR). Traditionelt er albuminuri blevet graderet i mikro- og makroalbuminuri. Denne benævnelse er man ved at forlade til fordel for inddelingen beskrevet i faktaboksen.

En forhøjet albuminudskillelse skal bekræftes ved mindst to målinger med 1-8 ugers mellemrum [8].

Faktaboks

– Inddeling af albuminuri

- Ingen albuminuri med urin albumin/kreatinin ratio under 30 mg/g
- Moderat albuminuri med urin albumin/kreatinin ratio på 30-300 mg/g (= mikroalbuminuri)
- Svær albuminuri med urin albumin/kreatinin ratio over 300 mg/g (= makroalbuminuri)

Hvad dækker begreberne diabetisk nyresygdom og diabetisk nefropati?

Nyresygdom klassificeres og gradueres ud fra eGFR, urinalbuminudskillelse og evt. andre bagvedliggende sygdomme ud over diabetes [7]. eGFR er et mål for nyrenes udskillelsesfunktion. Det skal bemærkes, at eGFR naturligt falder med stigende alder, og at der er betydelig intraindividuel variation i eGFR, uden at dette nødvendigvis er udtryk for progression i en nyresygdom. Det anbefales på den baggrund at gentage kontrollen af patienter med større ændringer i eGFR, førend dette tages som udtryk for en reel ændring i nyrefunktionen. Fald i eGFR hos patienter med diabetes forekommer uden samtidig albuminuri, og patienter med et accelereret fald i eGFR (mere end 5 mL/min/

1) Center for Almen Medicin, Aalborg Universitet
 2) Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen
 3) Steno Diabetes Center Copenhagen
 4) Afdeling for Nyresygdomme P, Rigshospitalet
 5) Klinisk Farmakologisk Afdeling & Center for Translatonel Forskning, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Faktaboks**– Nyresygdom ved diabetes strækker sig over et kontinuum**

- Lige fra begrebet *diabetisk nyresygdom*, der er defineret ved mikroalbuminuri (urin albumin/kreatinin ratio over 30 mg/g) og/eller eGFR under 60 mL/min/1,73 m² i mere end tre måneder hos en patient med diabetes [7]
- Til diagnosen *diabetisk nefropati*, der er defineret som vedvarende makroalbuminuri (urin albumin/kreatinin ratio over 300 mg/g) uden anden oplagt årsag.

1,73 m² pr. år) uden albuminuri skal henvises til nefrologisk vurdering.

Når vi taler om nyresygdom ved diabetes, bruger vi forskellige begreber. Dels taler vi om diabetisk nyresygdom, der er defineret ved mikroalbuminuri (urin albumin/kreatinin ratio over 30 mg/g) og/eller eGFR under 60 mL/min/1,73 m² i mere end tre måneder [7]. Dels taler vi om diabetisk nefropati, der er en diagnose, som stilles ved vedvarende makroalbuminuri (urin albumin/kreatinin ratio over 300 mg/g) uden anden oplagt årsag. Nyrebiopsi er almindeligvis ikke krævet, men kan være indiceret ved kort diabetesvarighed, fravær af diabetisk retinopati og samtidig tegn på alvorlig nyresygdom og/eller eGFR under 60 mL/min/1,73 m² i mere end tre måneder [7].

Undersøgelse for mikroalbuminuri

Dansk Nefrologisk Selskab m.fl. anbefaler, at albuminudskillelsen i urinen bestemmes vha. undersøgelse af urin albumin/kreatinin ratio i morgenurin, da der her er mindst variation [7]. Alternativt kan en urinprøve taget på et tilfældigt tidspunkt anvendes, fx i forbindelse med en konsultation [7, 8].

Der er mange årsager til, at en urinprøve til undersøgelse for mikroalbuminuri kan vise et forhøjet indhold af albumin, der ikke skyldes diabetisk nyrepåvirkning. Iværksættelse af behandling på baggrund af disse fejlkilder øger risikoen for overdiagnostik og overbehandling. Se faktaboks for mulige fejlkilder.

Er der en forhøjet urin albumin/kreatinin ratio, er det altid væsentligt at vurdere mulige fejlkilder ved hjælp

Faktaboks**– Mulige fejlkilder**

- høj fysisk aktivitet
- urinvejsinfektioner (OBS! asymptomatisk bakteriuri medfører ikke albuminuri)
- feber
- hjerteinsufficiens
- nylig sædafgang eller menstruation

af anamnese og urinstiks samt evt. urindyrkning.

Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) årsrapport for Dansk Voksen Diabetes Database (DVDD) 2019-2020 viser, at langt fra alle patienter bliver undersøgt regelmæssigt, idet kun 61-88% af patienter med diabetes fulgt i almen praksis undersøges for mikroalbuminuri inden for en toårig periode [9].

Farmakologisk behandling når vedvarende mikroalbuminuri opstår

Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Endokrinologisk Selskab anbefaler begge i deres nationale behandlingsvejledninger for type 2-diabetes, at der udføres årlig kontrol for mikroalbuminuri [8, 10]. Målet med denne regelmæssige kontrol er at finde patienter med mikroalbuminuri så tidligt som muligt og at monitorere evt. forværring af albuminurien. Ved mikroalbuminuri iværksættes og optimeres relevant behandling for at forebygge udvikling og progression af diabetisk nyresygdom og hjerte-kar-sygdom [11]. Da der er tale om forebyggende behandling, er det vigtigt at overveje, om den forventede effekt hos den enkelte patient står i et rimeligt forhold til patientens forventede restlevetid. Det bør overvejes, inden ny behandling iværksættes og ved opfølgning på igangværende behandling.

Start ARB/ACE-hæmmer-behandling

Start gerne behandling med renin-angiotensin-system (RAS)-blokade, dvs. en angiotensin-2-receptorantagonist (ARB) eller en angiotensin-converting-enzyme (ACE)-hæmmer i maksimal tolereret dosis – også selvom BT ≤ 130/80 mmHg [8, 10, 11]. Effekten er dosisafhængig, så optitrering af dosis er vigtig. Kontrolér kalium, eGFR og BT ved behand-

lingsstart og dosisændring af ARB eller ACE-hæmmer efter 3-4 uger. Ved behandlingsstart med ARB eller ACE-hæmmer kan eGFR falde. Hvis faldet er under 30%, kan behandlingen fortsætte. Falder eGFR mere end 30%, overvejes væskestatus samt justering/ophør af medicin, der kan påvirke nyrefunktionen, som diuretika, antihypertensiva og NSAID (NB: håndkøbsforbrug). Målet med denne behandling er at stabilisere og hindre progressionen af mikroalbuminurien og senere tab af nyrefunktionen. Både ARB og ACE-hæmmer nedsætter progressionen af diabetisk nyresygdom og har en gunstig effekt på nyrefunktionen ud over den effekt, som tilskrives den blodtryksreducerende effekt [11]. Kombinér ikke ARB og ACE-hæmmer [10]. Kombinationsbehandling er ikke bedre end monoterapi og giver flere bivirkninger [11]. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR under 30 mL/min/1,73 m²) skal man være opmærksom på dosisreduktion af de ACE-hæmmer, der udskilles renalt. Det samme gør sig ikke gældende for ARB-præparaterne, der udskilles hepatisk. Konferér evt. med nefrolog.

Optimér blodtryksænkende behandling

Start behandling med en ARB eller en ACE-hæmmer ved hypertension. Målet er et BT under 130/80 mmHg [10-12]. Ved hypertension bruges primært en ARB eller en ACE-hæmmer [8, 10]. Ofte vil hypertensionen dog skulle behandles med flere præparater, fx også et diuretikum og/eller en calciumblokker.

Optimér blodsukkersænkende behandling

Optimér den blodsukkerregulerende behandling, så HbA_{1c}-niveauet om muligt er under 53 mmol/mol med hensyntagen til risiko for hypoglykæmi [10-12]. Ved hyperglykæmi er førstevalg metformin, der kan anvendes så længe, at eGFR er over 30 mL/min/1,73 m². Hvis eGFR er under 45 mL/min/1,73 m², halveres dosis, og metformin seponeres, hvis eGFR er under 30 mL/min/1,73 m². Overvej at tillægge en selektiv natrium-glukosekotransporter-2-hæmmer (SGLT-2-hæmmer) ved vedvarende mikroalbuminuri og ved behov for intensi-

vering af den glukosesænkende behandling [11]. Ved makroalbuminuri tillægges en SGLT-2-hæmmer, også selvom behandlingsmålet for HbA_{1c} er nået [10], alternativt en glucagon-like peptide 1-receptoragonist (GLP-1 RA) [13]. SGLT-2-hæmmere kan anvendes til patienter med eGFR ned til 45 mL/min/1,73 m² og kan overvejes ved GFR 30-45 mL/min/1,73 m², selvom den glukosesænkende effekt her er minimal [10]. Det kan være nødvendigt at justere eller anvende lav dosis ved nedsat nyrefunktion. Dokumentation og dosisvejledning ved nedsat nyrefunktion er bedst beskrevet for SGLT-2-hæmmeren canagliflozin [14]. Ved GFR under 30 mL/min/1,73 m² kan en GLP-1-RA anvendes, alternativt kan man overveje en DPP-4-hæmmer eller basalinsulin. Behandlingen bør dog ske i samråd med nefrolog eller endokrinolog [10]. Brug den nationale rekommandationsliste i valget af lægemiddel inden for de forskellige lægemiddelklasser [14].

Optimér lipidsænkende behandling

Hos patienter med mikroalbuminuri anbefales lipidsænkende behandling med behandlingsmål på et LDL-niveau under 1,8 mmol/L [8]. Overvej henvisning til endokrinolog/kardiolog mhp. vurdering af behandling med proprotein convertase subtilisin/kexin type 9-hæmmer (PCSK9-hæmmer), hvis målet ikke nås med højdosisstatin og/eller ezetimib [8, 10].

Faktaboks

– SGLT-2-hæmmere

I de seneste år er der kommet evidens fra store kardiovaskulære outcome-studier med en bred population af primært kardiovaskulært syge patienter med diabetes og varierende grader af diabetisk nyrepåvirkning, men også dedikerede studier, der inkluderer patienter med diabetes og moderat til svær albuminuri (urin albumin/kreatinin ratio over 200 mg/g) og eGFR 30-90 mL/min/1,73 m². I disse populationer forebygger SGLT-2-hæmmere fald i eGFR og nedsætter risiko for nyresvigt, blodpropper i hjerte og hjerne samt død som følge af hjerte- eller nyresygdom [14]. Den glukosesænkende effekt af SGLT-2-hæmmere aftager med faldende nyrefunktion, men den gavnlige effekt på nyrene hos patienter med svær albuminuri ses helt ned til eGFR på 30 mL/min/1,73 m² og er uafhængig af HbA_{1c}-niveauet og af, om patienten har diabetes [10].

Overvej antitrombotisk behandling

Trombocythæmmende behandling med 75 mg acetylsalicylsyre anbefales ved manifest aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom [8, 10]. Ved mikroalbuminuri uden manifest aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom er anbefalingerne, at behandlingen kan overvejes [10-12]. Evidensen er her mindre klar, og den forebyggende effekt på makrovaskulære hændelser opvejes mulig-

vis delvist af en øget risiko for alvorlige blødninger [11, 15].

Monitorering af patienter med mikroalbuminuri

Følg urin albumin/kreatinin ratio og eGFR hos patienter med mikroalbuminuri med måneders interval, indtil urin albumin/kreatinin ratio er stabiliseret. Ved stabilisering af mikroalbuminurien måles urin albumin/kreatinin ratio mindst en gang om året, idet evt. progression af urin albumin/kreatinin ratio er vigtig at fange.

Kriterier for henvisning til endokrinolog eller nefrolog kan variere med regionale og lokale forløbsprogrammer.

Ved stigende urin albumin/kreatinin ratio, trods maksimal behandling med ARB eller ACE-hæmmer, kan man overveje kontakt til endokrinolog mhp. vejledning og evt. henvisning til ambulært forløb. Patienter med makroalbuminuri bør som hovedregel følges i diabetesambulatorium [10]. Henvi til nefrolog, når eGFR er under 30 mL/min/1,73 m², hvis der er et hastigt fald i nyrefunktionen (mere end 5 mL/min/1,73 m² pr. år) eller ved betydelig svær albuminuri (over 700 mg/g) ved mindst to målinger [7, 10].

Korrespondance:

Jette Kolding Kristensen, jkk@dcm.aau.dk

Habilitetserklæringer og referencer

kan ses på www.irf.dk

Har du styr på, hvem der må vaccineres mod COVID-19?

Langt de fleste personer kan uden problemer vaccineres mod COVID-19. Men af og til præsenterer personer sig med tilstande eller en anamnese, der gør, at man kan komme i tvivl om, hvorvidt de kan tåle vaccinerne mod COVID-19.

Til brug i forbindelse med vurderingen af, om vaccination af en konkret person mod COVID-19 er mulig, har Sundhedsstyrelsen udarbejdet en vidensbank med information målrettet praktiserende læger og vaccinatorer, hvor du kan finde svar på ofte stillede spørgsmål.

Vidensbanken indeholder information om vaccinerne, der indgår i det generelle vaccinationsprogram mod COVID-19 (aktuelt Comirnaty® og COVID-19 Vaccine Moderna®). Blandt andet er her information om, ved hvilke lægemidler, sygdomme og tilstande der skal udvises forsigtighed, ligesom at der er detaljeret information om, hvornår vaccinationen skal udskydes.

Endelig indeholder vidensbanken en oversigt over en række specifikke allergier og rådgiver om, hvorvidt disse er forenelige med vaccination mod COVID-19 eller ikke.

Hvis vidensbanken ikke giver dig de nødvendige svar til at afklare, om en konkret patient må vaccineres mod COVID-19 eller ej, indeholder vidensbanken de relevante kontaktoplysninger til Statens Serum Institut eller de regionale lægemiddelinformationer, hvor du kan hente yderligere rådgivning.

Vidensbanken kan findes på https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Information-til-almen-praksis-og-vaccinatorer---Hvem-maa-vaccineres-mod-COVID-19_

Ny præparatanmeldelse fra IRF

Budesonid inhalation til COVID-19

Brug af budesonid inhalation forkorter varigheden af COVID-19 hos ikke-indlagte symptomatiske patienter, men der er ingen sikker effekt på hospitalisering eller død. Budesonid er et glucocorticoid med lav systemisk absorption, som hæmmer hyperinflammation i lungevævet forårsaget af SARS-CoV-2 virus. Glucocorticoider reducerer også mængden af ACE-2 og transmembranprotease serin type 2 (TMPRSS2) i lungevævet, som virus bruger til at inficere cellerne.

Budesonid til inhalation har i to studier vist at kunne reducere varigheden af COVID-19 hos ikke-indlagte symptomatiske patienter med 1-3 dage samt at kunne reducere andelen af patienter med længerevarende symptomatisk COVID-19. Effekten på antal indlæggelser eller dødfald er endnu usikker. På nuværende tidspunkt bygger den tilgængelige viden om effekten af budesonid til behandling af COVID-19 på to studier, hvoraf

det ene ikke har undergået fagfællebedømmelse og det andet studie er af relativt begrænset størrelse. Bivirkningerne forventes ikke at adskille sig fra de allerede kendte bivirkninger til budesonid og omfatter orofaryngial candidiasis, hoste, irriteret hals og hæshed. Da der er tale om en korterevarende behandling, forventes bivirkningerne at være forbigående. Prisen for behandlingen er relativt beskedent.

Behandlingen er off-label til COVID-19 og evidensen hos patienter under 50 år er meget begrænset, hvilket er den patientgruppe, der aktuelt må forventes at udgøre hovedparten af de symptomatiske COVID-19-patienter, efterhånden som vaccinationprogrammet udrulles.

IRF vurderer, at budesonid inhalation i 2 uger kan overvejes til ikke-indlagte patienter med verificeret symptomatisk COVID-19 af mindre end 14 dages varighed, som er generelt i væsentlig grad af symptomterne.

Behandlingen vil forventes at have større effekt hos ældre patienter eller patienter med komorbiditet, da de er i forøget risiko for længerevarende COVID-19 forløb. Det kan være problematisk at sikre korrekt inhalationsteknik grundet smitterisikoen.

Patienten skal informeres om behandlingen og den underliggende evidens, om mulige bivirkninger, samt at det er en behandling uden for godkendt indikation, der dermed ikke kan genfindes i indlægssedlen. Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med aktiv eller passiv pulmonal tuberkulose samt hos patienter med andre virus- eller svampeinfektioner i luftvejene.

Læs præparatanmeldelsen på www.sst.dk/da/Viden/Laegemidler/Anbefalinger/Anmeldelser-af-nye-laegemidler

Tip en artikel

Månedssbladet Rationel Farmakoterapi giver opdateret og praksisrelevant viden om terapeutiske områder med relevans for læger i almen praksis. Artiklerne skrives i samarbejde med specialister og er baseret på den bedste tilgængelige evidens. Indsatser for Rationel Farmakoterapi varetager redaktionen af månedssbladet i

samarbejde med en redaktionskomité, som mødes årligt for at drøfte relevante emner for artikler.

Hvis du har en idé til et emne, som du synes, at vi bør tage op, så send dit forslag til irf@sst.dk.

Referencer

1. Udvalgte kroniske sygdomme og svære psykiske lidelser. Sundhedsdatastyrelsen. <https://www.esundhed.dk/Registre/Register-for-udvalgte-kroniske-sygdomme>.
 2. Diabetes demography, cardiometabolic risk factors, and acute- and chronic diabetes complications in a nationwide diabetes registry in Denmark. A retrospective nationwide cohort study to investigate diabetes related complications and mortality rates over time. Steno Diabetes Center Copenhagen, 2020.
 3. Gerstein HC, Mann J, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and hearth failure in diabetic and non-diabetic individuals. JAMA 2001;286;421-6.
 4. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:581-90.
 5. Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with Type 2 diabetes without cardiovascular disease: a Danish cohort study. Am J Med 2020;133:e269-e279.
 6. Parving HH, Lewis JB, Ravid M et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type 2 diabetic patients: a global perspective. Kidney Int 2006;69:2057-63.
 7. Kronisk nyresygdom: analyse-metoder og klinisk evaluering. Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri. 2015. www.nephrology.dk/Publikationer/Kronisk%20nyresygdom%202015%20endelig,%2014-08-15.pdf.
 8. Type 2 diabetes, opfølgning og behandling. Dansk Selskab for Almen Medicin, 2019. <https://vejledninger.dsam.dk/type2/>.
 9. Dansk Diabetes Database Årsrapport 2019-20, RKKP. https://www.sundhed.dk/content/cms/87/4687_aarsrapport_diabetes_2019_20_endelig_.pdf
 10. Type 2 diabetes. Dansk Endokrinologisk Selskab, 2019. <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>.
 11. KDIGO Guidelines. <https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/>.
 12. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021; 44(suppl 1):S151-S167.
 13. Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes i almen praksis. Rationel Farmakoterapi 2020;(10). <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Rationel-Farmakoterapi-10-2020>.
 14. Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes v 2. Den Nationale Rekommandationsliste. Sundhedsstyrelsen, 2020.
 15. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med 2018;379:1529-39.
-