

# JAK RACJONALNIE I SKUTECZNIE LECZYĆ CHOROBY PRZEWLEKŁE NA PRZYKŁADZIE CUKRZYCY

***Bogdan OSTROWSKI***

Choroba przewlekła wiąże się przede wszystkim z dolegliwościami zdrowotnymi, które nie mijają, lecz utrzymują się latami lub nawet nasilają w miarę upływu czasu, co dla chorego oznacza konieczność długotrwałego zażywania jakiegoś leku. To wszystko obniża komfort życia pacjenta i zwiększa koszty leczenia. NFZ podaje, że na refundację leków związanych z chorobami przewlekłymi wydaje ok. 50 proc. całego budżetu refundacyjnego.

Jedną z takich chorób jest cukrzyca, nazywana chorobą cywilizacyjną XXI wieku. Jedynym skutecznym lekarstwem na tę chorobę jest insulina. Według Bharad Book Bureau w roku 2006 wartość globalnego rynku insuliny osiągnęła ok. 8,5 mld dolarów, zaś dynamika tego rynku w porównaniu z rokiem 2005 wyniosła 14 proc.

W Polsce insulinę stosuje ok. 420 tys. diabetyków. Koszty, które w procesie leczenia cukrzycy muszą pokryć zarówno sami pacjenci jak i system zdrowotny państwa, są więc coraz wyższe. Nic zatem dziwnego, że od kilku lat w Zachodniej Europie toczy się dyskusja na temat skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania w terapii cukrzycy analogów insuliny. Poszukuje się w niej odpowiedzi na bardzo istotny pro-

blem, czy leki takie jak analogi insuliny, które są po prostu drogie, rzeczywiście przynoszą wymierne korzyści pacjentom w skali globalnej, czy raczej są preparatami ograniczonymi do pewnych nisz pacjentów.

W dyskusję tę włączyło się także środowisko polskich diabetologów, diabetyków i producentów preparatów przeciwcukrzycowych. W dniu 13 marca br. firma BIOTON SA – dynamicznie rozwijająca się polska firma biotechnologiczna wytwarzająca ważne klinicznie i nowoczesne leki, jedyny polski i jeden z nielicznych światowych producentów rekombinowanej insuliny ludzkiej – zaprosiła przedstawicieli tych środowisk na konferencję w Warszawie, odbywającą się pod hasłem: „Insulinoterapia – fakty i mity”. Stała się ona forum poszukiwania odpowiedzi na temat racjonalnego i skutecznego leczenia choroby przewlekłej, jaką jest cukrzyca, dotykająca coraz większą z każdym rokiem liczbę naszych rodaków.

Na program konferencji prowadzonej przez prof. dr. hab. **Władysława Grzeszczaka**, prezesa Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, złożyły się wykłady specjalistów zagranicznych zakończone dyskusją oraz debata panelowa z udziałem ekspertów z kraju i zagranicy,

której moderatorem był także prof. Grzeszczak.

W wykładzie inagurującym obrady pierwszej części konferencji prof. **Thomas R. Pieber** z Uniwersytetu Medycznego w Grazu (Austria) dokonał przeglądu i omówienia poglądów oraz faktów dotyczących insuliny i jej analogów (tytuł wykładu: „Czy ta trawa jest naprawdę bardziej zielona? Poglądy i fakty dotyczące insuliny i jej analogów”).

Prof. Thomas R. Pieber po ukończeniu studiów medycznych na Uniwersytecie Medycznym w Grazu został członkiem Zespołu Medycznego tej uczelni i rozpoczął pracę zawodową na Wydziale Medycznym tegoż uniwersytetu. W 1990 roku zaproszono go do prowadzenia badań na amerykańskim Uniwersytecie Teksas na Oddziale Medycyny Wewnętrznej i Centrum Badań Cukrzycy. Po powrocie do Austrii profesor Pieber założył interdyscyplinarną grupę badawczą przy Klinice Uniwersytetu Medycznego w Grazu. Zainteresował się również zagadnieniami z zakresu endokrynologii i metabolizmu. W latach 2002-2004 pełnił funkcję prezesa Austriackiego Towarzystwa Diabetologicznego. Od roku 2001 prof. Pieber jest szefem Instytutu Technologii Medycznych i Zdrowia Joanneum Research Fors-

chungsgmbH, a od 2004 pełni również obowiązki szefa oddziału Kliniki Uniwersyteckiej w Grazu.

Prof. **Edwin A.M. Gale** z University of Bristol w Wielkiej Brytanii, redaktor naczelny „Diabetologii”, czasopisma EASD – Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą, autor recenzji oraz opinii na temat różnych aspektów cukrzycy, zaprezentował interesujące rozważania na temat insulinoterapii w wykładzie zatytułowanym: „Insulina, co już posiadamy, czego potrzebujemy i na co możemy sobie pozwolić”.

Cukrzycą prof. Gale zainteresował się bliżej od 1976 roku, w cztery lata po zrobieniu specjalizacji i okresie pracy z Robertem Tattersallem w Nottingham. Praktykował w Kopenhadze i w Londynie, po czym został starszym wykładowcą w Bart’s Hospital w Londynie, a następnie szefem oddziału cukrzycy i metabolizmu. Współpracował z Franco Bottazzo przy badaniach Bart’s-Windsor Family Study zainicjowanych przez Andrew Cudwortha, po czym w roku 1985 rozpoczął własne badania sondażowe pod nazwą Bart’s-Oxford Study. Badania te zaowocowały pierwszą analizą przeżywalności przy cukrzycy typu 1.

W 1997 roku wraz z Polly Bingley, swoją najbliższą współpracowniczką, oraz wieloma innymi członkami zespołu przeniósł się do Bristolu. We współpracy z innymi ośrodkami zespół ten pomógł określić aktualny model wykorzystywany do przewidywania ryzyka wystąpienia cukrzycy u bliskich krewnych chorego dziecka. To doprowadziło

do stworzenia ENDIT (1994-2003 r.) – międzynarodowej próby interwencyjnej.

Edwin Gale interesuje się także epidemiologią cukrzycy typu 1 i odegrał kluczową rolę we wczesnych etapach sieci EURODIAB ACE, która wyjaśniła w znacznym stopniu trendy w epidemiologii pojawiania się cukrzycy w okresie dzieciństwa w Europie.

A oto najważniejsze tezy obu wykładów i kończących je dyskusji.

W roku 2004 ukazał się raport bazy Cochrane – baza EBM (Evidence Based Medicine), który po raz pierwszy po analizie wszystkich wiarygodnych badań klinicznych pokazał brak różnic w komforcie, skuteczności i bezpieczeństwie między analogami krótkodziałającymi i ich mieszkankami, a insulinami ludzkimi w cukrzycy typu 2.

Rok 2005 zaowocował międzynarodową dyskusją na zjeździe Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD) w Atenach – wnioski z tej dyskusji potwierdziły wszystkie dane z raportu Cochrane.

**W roku 2006 został ogłoszony raport Niemieckiego Instytutu Farmakoekonomiki i Jakości w Służbie Zdrowia (IQWiG). W raporcie tym nie stwierdzono przewagi analogów krótkodziałających nad ludzką insuliną rozpuszczalną. Uwzględniając fakt, że analogi kosztują więcej niż insuliny rozpuszczalne, wyciągnięto wniosek, że brakuje danych uzasadniających ich stosowanie przez pacjentów z cukrzycą typu 2. W kolejnym raporcie stwierdzono, że korzyści ze stosowania krótkodziałających analogów insuliny w cukrzycy typu 1 są marginalne.**

**Wymiernym efektem tego starannie opracowanego dokumentu było wycofanie refundacji analogów krótkodziałających i ich mieszanek w cukrzycy typu 2 w Niemczech. Z punktu widzenia przemysłu niemiecki rynek farmaceutyczny szacowany jest na 37,8 mld euro rocznie, co daje mu trzecią pozycję po USA i Japonii.**

**Warto zwrócić uwagę, że w raporcie przeanalizowano prawie tysiąc badań klinicznych, czyli wszystkie opublikowane w renomowanych czasopismach. Autorzy zwrócili się też do producentów o badania niepublikowane, będące w ich posiadaniu. Z tych wszystkich badań jedynie siedem spełniło kryteria wiarygodności. Łącznie liczba pacjentów objętych analizą wyniosła około 3,5 tys.**

**W raporcie stwierdzono brak znamienności statystycznej w występowaniu śmiertelności podczas terapii insulinami analogowymi oraz insulinami ludzkimi klasycznymi. Warto zwrócić uwagę na brak znamienności statystycznej przy uzyskiwanych wynikach poziomów HbA1c w ciągu kolejnych etapów trwania badań.**

**W Polsce ogólnokrajowa dyskusja na ten temat rozpoczęła się w roku 2007 zaraz po uopowszechnieniu raportu. Debata na konferencji BIOTONU wpisuje się zatem w międzynarodowy spór na temat rzeczywistych wartości analogów krótko działających i ich mieszanek.**

We wrześniu zeszłego roku w „Diabetologii” ukazał się artykuł „Insuliny atrakcyjne, gorzej z dowodami” („Nice insulin, pitty about evidence”), który stanowi podsumowanie światowej i europejskiej dyskusji

▶ dotyczącej stosowania analogów i ich ewentualnej przewagi nad insulinami ludzkimi.

Jego autorzy – prof. Holemann i prof. Gale uważają, że każdy lekarz, który bierze pod uwagę wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy ustalane przez towarzystwa naukowe, powinien dojść do wniosku, że analogi insuliny trzeba stosować jedynie u wybranych pacjentów.

W artykule znalazło się także stwierdzenie, że w przypadku pacjentów poddanych agresywnemu dobieraniu dawek analogi przynoszą niewielkie lub żad-

nych korzyści. Innymi słowy: nie ma sensu przepisywać ich pacjentom leczonym mniej intensywnie lub z niewielkim ryzykiem nocnej hipoglikemii – co skutecznie wyklucza większość obecnie leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 i istotną część pacjentów z cukrzycą typu 1.

**W dniu 21 lutego 2008 r. w Niemczech ogłoszono decyzję o wycofaniu refundacji analogów krótkodziałających w cukrzycy typu 1, jeżeli ich ceny nie zostaną zmienione tak, aby były zbliżone do cen insulin ludzkich. Decyzja o wycofaniu refun-**

**dacji wchodzi w życie w kwietniu 2008. Została ona oparta na kolejnym raporcie IQWiG ogłoszonym w roku 2007, który dotyczył analizy wiarygodnych badań naukowych z zastosowaniem analogów krótkodziałających w cukrzycy typu 1.**

**Zatem debata w Polsce, która odbyła się 13 marca 2008 roku, między ogłoszeniem decyzji o wycofaniu refundacji analogów w Niemczech a wejściem tej decyzji w życie, znalazła się w samym środku gorącej dyskusji europejskiej. Jaką lekcję wyciągnie z niej Polska? ■**

## CERVARIX® – SZCZEPIONKA PRZECIWIW WIRUSOM WYWOŁUJĄCYM RAKA SZYJKI MACICY

Najnowsze dane wykazują, że CERVARIX®, produkowana przez GlaxoSmithKline (NYSE: GSK) szczepionka stosowana w profilaktyce raka szyjki macicy, zapewnia kobietom istotną ochronę przed czterema najbardziej powszechnymi, onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego przez prawie 6 i pół roku od podania pierwszej dawki szczepionki. Jak dotąd jest to najdłuższy odnotowany okres utrzymywania się ochrony. Przez cały ten czas szczepionka wykazała 100% skuteczności w zapobieganiu zmianom przedrakowym wywołanym przez onkogenne typy wirusa HPV 16 i 18, a także zapewniła znaczną ochronę przed zakażeniem typami 31 i 45.

Dane te wykazują, że praktycznie u 100% kobiet w wieku 15-25 lat biorących udział w badaniu

utrzymały się wysokie poziomy przeciwciał wobec obu typów wirusa HPV 16 i 18 w każdym momencie badania, aż do 6,4 roku. Przez cały okres wydłużonej obserwacji kontrolnej uzyskane poziomy przeciwciał były kilka razy wyższe od poziomów uzyskanych w wyniku naturalnego zakażenia. Jest to najdłuższy okres utrzymywania się przeciwciał przeciwko HPV 16 i 18 na poziomach stale wyższych od obserwowanych po naturalnym zakażeniu, który odnotowano dla szczepionki stosowanej w profilaktyce raka szyjki macicy.

– W badaniu tym zaobserwowaliśmy wysokie poziomy przeciwciał utrzymujące się w czasie u praktycznie wszystkich badanych kobiet, co uznawane jest za kluczowe w prewencji raka szyjki macicy – powiedziała **dr Diane Harper** z Norris Cotton Cancer

Center, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, NH. – Dane te są istotne, ponieważ ilustrują potencjał szczepionki CERVARIX® w długotrwałej ochronie kobiet.

Badanie potwierdziło również znaczną ochronę krzyżową przez okres do 6,4 roku przeciwko przygodnemu zakażeniu typami 45 i 31 wirusa HPV. Szczepionka wykazała 78% skuteczności w zapobieganiu przygodnym zakażeniom typem 45 oraz 60% skuteczności w zapobieganiu przygodnym zakażeniom typem 31.

Typy wirusa HPV 18 i 45 są odpowiedzialne za znaczny odsetek szczególnie agresywnej i śmiertelnej postaci raka szyjki macicy, zwanej gruczolakorakiem. Ten typ raka szyjki macicy występuje najczęściej u młodszych kobiet i nie jest skutecznie wykrywany za pomocą rutynowych badań przesiewowych.