

Nya riktlinjer skärper behandling av diabetes

Kardiovaskulära sjukdomar och diabetes drabbar stora befolkningsgrupper med stigande ålder. Detta medför behov av återkommande uppdateringar av behandlingsrekommendationer baserade på ny evidens. Nyligen har två sådana dokument kommit från European Society of Cardiology (ESC) i samarbete med andra organisationer, vilka tar upp behandling av dyslipidemi samt kardiovaskulära riskfaktorer vid diabetes och dess förstadium [1, 2]. En starkt roll för nya läkemedel inom diabetesområdet har blivit uppenbar, men även förändrade målvärden. Läkemedelsverket har gett ut rekommendationer om behandling med läkemedel för prevention av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (2014) [3] samt behandling vid typ 2-diabetes (2017) [4], vilka behöver revideras.

I de två dokumenten från ESC har man graderat den kardiovaskulära risken. »Mycket hög risk« definieras som förekomst av kardiovaskulär sjukdom eller målorganskada eller >20 års duration av typ 1-diabetes. »Hög risk« definieras som >10 års duration av diabetes och ytterligare minst en riskfaktor, men utan målorganskada.

Det fastslås att LDL-kolesterol förorsakar och förstärker aterosklerotisk hjärt-



Peter M Nilsson, professor, överläkare, VO internmedicin, SUS Malmö
● peter.nilsson@med.lu.se



Åke Sjöholm, docent, överläkare, VO internmedicin, Gävle sjukhus

kärlsjukdom, stött av inte minst genetiska studier [1].

Målvärden för lipidsänkning

Målen för lipidnivåer sätts lägre än tidigare eftersom evidensen har stärkts för att lägre värden medför lägre risk [1]. Detta innebär att det för individer med mycket hög risk rekommenderas ett behandlingsmål för LDL-kolesterol <1,4 mmol/l (eller 50 procents sänkning av utgångsvärdet) och vid hög risk <1,8 mmol/l. För de med lägre risk ligger behandlingsmålet <2,5 mmol/l och för övriga <3,0 mmol/l. Liksom tidigare rekommenderas vidare utredning vid initialt höga LDL-kolesterolvärden över 5,0 mmol/l som kan indikera familjär hyperkolesterolemi.

För att uppnå dessa mål rekommenderas i första hand användande av statiner i högre doser, men i förekommande fall även kombination med ezetimib, där fasta kombinationstabletter finns som förbättrar följsamheten. För individer med mycket hög risk, familjär hyperkolesterolemi eller statinintolerans kan även nya injektionspreparat (PCSK9-[proteinkonvertas subtilisin/kexin typ 9] hämmare) komma ifråga [5]. Dessa är dock forskrivningsmässigt koncentrerade till ett fåtal läkare, men kan i framtiden komma att bli billigare och mer använda som så kallade biosimilärer.

Om misstanke om biverkningar av statiner finns kan man i första hand prova att byta inom statingruppen. Utöver statiner kan även andra preparat komma ifråga (resiner, fibrater, nikotinsyra), men dessa har numera en mer perifer plats.

Riskfaktorer vid prediabetes och diabetes

När det gäller behandling av kardiovaskulär risk vid diabetes och prediabetes är det nu aktuella dokumentet [2] en uppdatering av ett motsvarande från 2013 [6], och som i blodtrycksdelen bygger på riktlinjer från 2018 från ESC och European Society of Hypertension (ESH) [7]. Intressant nog förefaller incidensen av diabetes vara stabil eller rent av minska under senare år, medan prevalensen ökar till följd av ökad överlevnad bland äldre [8].

Man rekommenderar ett systoliskt blodtrycksmål <130 mm Hg hos patienter yngre än 65 år eller med diabetisk njursjukdom eller hög risk för stroke, men ett målblodtrycksintervall 130-140 mm Hg för flertalet patienter 65 år eller äldre. Det diastoliska blodtrycksmålet sätts till <80 mm Hg men inte <70 mm Hg. Detta är väl förenligt med tidigare rekommenderade mål <140/85 mm Hg för samma patientgrupp i tidigare riktlinjer [6]. Samtidig förekomst av albuminuri är en markör för endotel dysfunktion och predicerar dosberoende risk för kardiovaskulära händelser och stroke [9]. Vid sådan förekomst (med eller utan hypertoni) ska RAS (renin-angiotensinsystemet)-blockerande läkemedel initieras och dositeras. Vid

»En starkt roll för nya läkemedel inom diabetesområdet har blivit uppenbar, men även förändrade målvärden.«

prediabetes förordas RAS-blockerande läkemedel mot hypertoni [2], delvis beroende på den diabetespreventiva effekten hos dessa [10].

Lipider, trombocythämning, tobak och vikt

För lipidkontroll rekommenderas samma mål för LDL-kolesterol som i dokumentet för dyslipidemi, men eftersom många patienter med diabetes har en hög till mycket hög risk så är trenden mot mer ambitiös behandlingsinsats tydlig. Detta står i viss kontrast till den förenklade strategin med så kallade polypiller som lyckats primärpreventivt reducera en samlad kardiovaskulär utfallsvariabel [11].

Vad gäller trombocythämning i primärpreventiv syfte vid diabetes anges nu att ASA (75-100 mg) kan övervägas hos patienter med diabetes och hög/mycket hög risk om kontraindikationer inte föreligger.

HUVUDBUDSKAP

- Nya europeiska riktlinjer om lipidregleringen anger skärpta behandlingsmål, till exempel LDL-kolesterol <1,4 mmol/l för patienter med mycket hög risk.
- Statiner rekommenderas i första hand. Vid eventuella biverkningar kan byte ske inom läkemedelsgruppen. Nya dyra PCSK9-hämmare kan användas på särskild indikation.
- Vid diabetes rekommenderas en ökad användning av SGLT-2-hämmare och GLP-1-receptoragonister på basen av växande evidens.
- En starkt ställning för patienten och upprättande av en behandlingsplan betonas.

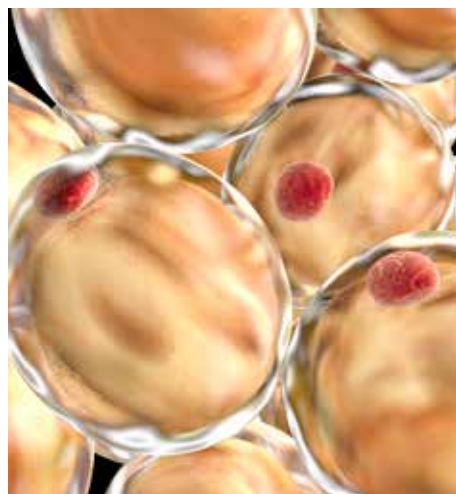


Foto: Shutterstock/TT

Målen för lipidnivåer sätts lägre än tidigare eftersom evidensen har stärkts för att lägre värden medför lägre risk. Detta innebär att ett behandlingsmål för LDL-kolesterol < 1,4 mmol/l och vid hög risk < 1,8 mmol/l rekommenderas för individer med mycket hög risk.

Detta baseras framför allt på en analys av ASCEND-studien (A study of cardiovascular events in diabetes) [12].

Tobaksfrihet som en del av livsstilsbudskapet är en självklarhet, men kontrovers råder om huruvida man hos nikotiner bör rekommendera alternativa nikotinprodukter (snus, e-cigarett) som alternativ till rökningen [13]. Andra kontroversiella ämnen är huruvida fettrik eller fettfattig kost är bäst för diabetespatienter och huruvida viktneigång är av värde. Det senare kan reducera riskfaktorer, men inte morbiditet och mortalitet [14], något som skulle kunna tala för att viktstabilitet skulle kunna ha större utsikter att lyckas. Ett måttligt alkoholintag rekommenderas inte längre för kardiovaskulär prevention då evidens för nytta saknas [15, 16].

Nya diabetesläkemedel stärker sin ställning

Bland nya läkemedel för behandling av typ 2-diabetes märks framför allt SGLT-2 (natriumglukosamtransportör)-hämmare och GLP-1 (glukagonlik peptid)-receptoragonister. Bägge läkemedelsklasserna har numera en mer framträdande roll i behandlingsrekommendationer eftersom evidensen för kardiovaskulär prevention stärkts. Detta var tydligt i de internationella rekommendationer för behandling av diabetes som kom 2018 [17].

Sedan 2015 har ett stort antal studier kommit för såväl SGLT-2-hämmare (EMPA-REG, CANVAS och DECLARE) som för GLP-1-receptoragonister (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND och PIONEER). Av särskilt intresse är goda effekter av prevention och

behandling av hjärtsvikt, för både patienter med och utan diabetes (DAPA-HF 2-studien) och njursjukdom, liksom viktreduktion (starkare för GLP-1-receptoragonister än för SGLT-2-hämmare). Bland mer vanliga biverkningar med SGLT-2-hämmare märks ökad infektionsrisk samt mer ovanliga risker för amputation vid perifer kärlsjukdom eller normoglykemisk ketoacidosis. För GLP-1-receptoragonister har rapporterats ökad risk för illamående och kräkningar (hos upp till 40 procent av patienterna, men oftast övergående) samt retinopati i en studie, vilket är en ovanlig förekomst.

Av stor betydelse är kunskapen sedan närmare 20 år om att en stor andel av patienter med etablerad koronarsjukdom har glukosintolerans av varierande grad [18]. Detta innebär en ökad uppmärksamhet på betydelsen av glykemisk kontroll där nya läkemedel inom området kan komma till användning. Dessa har övervägande testats i sekundärpreventiva studier, vilket medför att dokumentationen är starkast vid etablerad koronarsjukdom.

Diskussion

Det finns en del kontroversiella aspekter. Det diabetesinriktade dokumentet är avsett för hela Europa där ESC är aktivt, det vill säga för många olika länder med varierande sjukvård och ekonomiska resurser [2]. Sulfonylurea-preparat är helt nedtonade eller borttagna, trots att det i EASD/ADA-dokumentet från 2018 om behandling vid typ 2-diabetes [16] fanns skrivningar om att sulfonylurea kan komma ifråga om ekonomiska skäl motiverar billigare behandling. I CAROLINA-studien fanns ingen kardiovaskulär effektskillnad mellan glimepirid (sulfonylurea) och linagliptin (DPP-4 [dipeptidylpeptidas]-hämmare) [19]. Glitazoner används sällan numera, men var i princip likvärdiga med övriga diabetesläkemedel i RECORD-studien [20]. Metformin kvarstår ännu som svenskt förstahandsmedel, även om detta nu ifrågasatts [2], trots svagt evidensunderlag för kardiovaskulär prevention [21].

Det finns nu starkt evidens för SGLT-2-hämmare och GLP-1-receptoragonister, men frågan är om det finns större likheter än skillnader mellan medel i samma klass. Detta återstår dock att bevisa på basen av jämförande studier.

Sammanfattning

Vi har nu fått två nya europeiska riktlinjedokument av stor betydelse för både prevention och behandling av stora patientgrupper. Detta bör ha betydelse för en kommande och efterlängtat revidering av svenska rekommendationer. På lipidsidan är det paradoxalt att ju mer evidens vi får

om behandlingsnytta samt kunskap om mekanismer, desto mer förenklade bör åtgärderna vara, inte minst på befolkningsnivå. Där skulle ett införande av polypiller på försök vara en väg att gå, följt av utvärdering för patienter med diabetes eller sekundärpreventivt, till exempel inom en region.

Varken diabetes eller kardiovaskulära sjukdomsyttringar på folkhälsolivå kan dock lösas med enbart individåtgärder. Här krävs samhällsåtgärder inklusive befrämjande av hälsosam livsstil, liksom reformer inom hälso- och sjukvården för att uppnå full effekt. Då måste även sociala och etniska skillnader i sjukdomsepidemiologin tas i beaktande. Slutligen måste patienten bli mer delaktig i sin behandling och förstå värdet av denna för att leda till en samsyn och förbättrad följsamhet till ordinerad behandling. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter M Nilsson och Åke Sjöholm föreläser för flera olika läkemedelsföretag, även inom diabetesområdet, men sitter inte i några rådgivande kommittéer och innehar inte heller aktier i dessa företag.

Citera som: Läkartidningen. 2020;117:FWWWY

REFERENSER

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. Epub 31 aug 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- 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*. Epub 31 aug 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- Att förebygga aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom med läkemedel - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2014;(5):20-33.
- Läkemedelsbehandling för glukosmetabol kontroll vid typ 2 diabetes - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2017;(4):29-46.
- Olsson AG. PCSK9-hämning - en ny era i kolesterolbehandlingen. *Läkartidningen*. 2015;112:DAAF.
- Authors/Task Force members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; Authors/Task Force members. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology; ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284-309.
- Magliano DJ, Islam RM, Barr, et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2019;366:l5003.
- Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, et al. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke*. 1996;27(11):2033-9.
- Sjöholm Å, Nyström T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(1):4-10.
- Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, et al. Effectiveness of polypharm for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2019;394(10199):672-83.
- ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529-39.
- Willers S. »Skademinimering« är ett omdiskuterat alternativ för dem som inte kan sluta röka. Ännu för tidigt för generella svenska rekommendationer. *Läkartidningen*. 2018;115:FCDDP.
- Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54.
- Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al; InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014;349:g4164.
- GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10152):1015-35.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018; 61(12):2461-98.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9324):2140-4.
- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al; CAROLINA Investigators. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA*. Epub 19 sep. doi: 10.1001/jama.2019.13772.
- Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J*. 2013;166(2):240-9.e1.
- Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9(4):e1001204.