

# 2019 ESC GUIDELINES ON DIABETES, PRE-DIABETES, AND CARDIOVASCULAR DISEASE DEVELOPED IN COLLABORATION WITH THE EASD

<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Diabetes-Pre-Diabetes-and-Cardiovascular-Diseases-developed-with-the-EASD>  
European Heart Journal 2019, ehz486  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

## Kvalitetsutvalget har innhentet felles uttalelse fra

Overlege ph.d. Gard Frodahl Tveitevåg Svingen, Hjereteavdelingen, Haukeland universitetssjukehus, Bergen

og

Overlege dr.med. Tor Ole Klemsdal, seksjonsleder Preventiv kardiologi, Oslo universitetssykehus, Aker, Oslo.

### *Deres vurdering for norske forhold gjengis (noe forkortet og tilpasset av KU)*

Retningslinjene ble publisert i august 2019 og erstatter retningslinjer fra 2013. De viktigste endringene siden sist versjon er presentert i en tabell. Ettersom over 90 % av pasienter med diabetes mellitus (DM) har type 2 (T2DM), omhandler de fleste av anbefalingene denne gruppen.

### Diagnose og risiko

Diagnostiseringen av prediabetes og DM er lite endret, selv om man i klinisk praksis nå fokuserer mest på HbA1c som ikke krever fastende prøve. Nytt er det likevel at man velger å dele opp diabetespasienter ut fra hjerte-karsykdom (HKS)-risiko, der de fleste diabetespasientene vil havne i kategorien 'høy' eller 'svært høy', mens unge pasienter uten etablert HKS og med kort varighet av DM havner i kategorien med 'moderat risiko'. Retningslinjene, i

likhet med de norske (Helsedirektoratets) diabetesretningslinjer fra 2016, diskuterer grunnlaget for å screene diabetespasienter for tilstedeværelse av HKS, selv om en ikke har konklusiv evidens. Det anbefales ikke å anvende vanlige risikoscoringstabeller/ algoritmer som «SCORE» på pasienter med diabetes.

### Livsstilsendringer

Vektnedgang og økt fysisk aktivitet anbefales for å redusere risiko for prediabetes/T2DM, selv om slike tiltak ennå ikke har vist å redusere risiko for HKS-hendelser i randomiserte studier (RCT). Bariatrisk kirurgi gir mindre DM og bedring av risikofaktorer, men har per i dag ikke vist sikker effekt på harde HKS-endeponer.

### Ernæring

Rådene er stort sett uendret fra 2013, med økt fokus på individualisering. Det er mindre fokus på kvantitative mål for inntak av fett og karbohydrater og mer fokus på å fremme en klassisk middelhavsdiett samt ernæringsråd som for den øvrige befolkningen. Det er ikke spesielle råd om vitamin- eller mineraltilskudd for personer med prediabetes eller DM, noe som også støttes av nyere studier bl.a. på tilskudd av omega-3-fettsyrer og D-vitamin.

### Glykemisk kontroll

I motsetning til *mikrovaskulær* sykdom finnes fremdeles ikke konklusive data om hvor mye graden av blodsukkerkontroll har å si for *makrovaskulær* hjerte-karsykdom (i hovedsak koronarsykdom, cerebrovaskulær sykdom og perifer arteriesykdom). Det anbefales en individuell tilpassing, på

linje med eksisterende norske retningslinjer og med et veiledende behandlingsmål for HbA1c på 53 mmol/mol (7,0 %).

## Blodtrykk

De nye diabetesretningslinjene anbefaler mer aggressive blodtrykkskontroll enn tidligere, helst blodtrykk < 130/80 mm Hg, og økt fokus på renin-angiotensin-aldosteron-system (RAAS)-blokade (særlig ved samtidig nyreaffeksjon). Målene ligger tett opp mot gjeldende norske anbefalinger på 135/85 mm Hg. Det oppleves likevel noe problematisk å forholde seg til en nedre grense for diastolisk blodtrykk (anbefales ikke < 70 mm Hg) da dette kan opptre samtidig med høyt systolisk blodtrykk.

## Lipider

De nye diabetesretningslinjene er nå i samsvar med 2019 ESC/EAS-dyslipidemi-retningslinjene. Man opererer nå med lavere LDL-mål enn tidligere for de fleste risikogrupper og ned til under 1,4 mmol/l hos T2DM-pasienter med svært høy HKS-risiko. Senere års studier har ikke gitt holdepunkt for noen nedre grense for LDL-kolesterol, og de nye målene er primært basert på PCSK9-hemmerstudiene FOURIER og ODYSSEY OUTCOMES, der diabetespasienter også er inkludert. For pasienter med T2DM med moderat risiko anbefales LDL-kolesterol < 2,5 mmol/l, på linje med norske anbefalinger.

Betydningen av statiner i forebyggingen hos pasienter med diabetes er behørig omtalt i retningslinjen, mens vi mangler evidens for hvor tidlig man bør starte hos yngre personer, både med type 1-DM og T2DM. Retningslinjen antyder å vente til 30-årsalder hos type 1-diabetikere, med mindre det foreligger spesielle hensyn. Som neste medikament nevnes som tidligere ezetimib, selv om dette har lite dokumentasjon utover IMPROVE-IT studien, der effekten var beskjedent. Likevel hadde diabetikere i IMPROVE-IT en signifikant sterkere relativ risikoreduksjon for HKS-hendelser enn ikke-diabetikere.

Strengere behandlingsmål fordrer mer aggressiv lipidbehandling og bruk av PCSK9-hemmere dersom behandlingsmål ikke oppnås med statiner og ezetimib. Dette kan bli problematisk, først og

fremst grunnet høy pris og norske krav om refusjon.

## Blodplatehemmere

Primærprofylakse med lavdose acetylsalisytsyre (ASA) har vist en liten reduksjon i HKS-hendelser hos moderat- til høyrisikopasienter (ASCEND fra 2018). Selv om denne gevinsten i stor grad ble redusert av økt blødningstendens åpner retningslinjene for å vurdere primærprofylaktisk lavdosert ASA blant diabetikere med høy/veldig høy HKS-risiko, men uten økt blødningssisiko. ASA frarådes (III) blant DM-pasienter med moderat HKS-risiko grunnet dårlig dokumentasjon. En ny I, A-anbefaling er bruk av protonpumpehemmere ved bruk av blodplatehemmere, støttet av en metaanalyse fra 2018. I gjeldende norske retningslinjer anbefales ikke ASA som primærprofylakse for alle, kun hos dem med etablert arteriosklerotisk HKS.

## Blodsukkersenkende medikamenter

Dette kapittelet omtaler de største endringene i diabetesfeltet siden 2013, grunnet viktige nye studier. Metformins rolle som førstelinjehandling er i stor grad basert på reduksjon av HKS/død i en ganske liten subgruppe av overvektige pasienter i UKDPS fra 1998. Ingen andre antidiabetika hadde tidligere bevist noen klar effekt mot harde HKS-endepunkter eller død, men i kjølvannet av rosigitazonsaken i 2007 krevde FDA kardiokarvaskulære sikkerhetsstudier for godkjenning av nye antidiabetika. Følgelig ble en rekke «noninferiority»-studier med nye antidiabetika versus konvensjonell behandling (placebo) lansert.

SGLT2-hemmere reduserer reopp-taket av glukose og natrium i nyrene og har beskjedent blodglukosesenkende effekt. SGLT2-hemmeren empagliflozin var det første 'nye' antidiabetikum som viste bedre effekt enn placebo på HKS-hendelser og total død i EMPAREG-OUTCOME-studien. Særlig var effekten sterk på reduksjon av innleggelse for hjertesvikt, en effekt som er bekreftet av andre SGLT2-hemmere (dapagliflozin i DAPA-HF-studien). Effekten på hjerte-karhendelser, og spesielt hjertesvikt, synes å være uavhengig av blodsukkerreduksjonen og DM-status.

GLP-1-analoger stimulerer endogen insulinsekresjon i relasjon til måltider, men har også andre effekter, bl.a. appetittreduksjon. Flere av preparatene har vist signifikant reduksjon av HKS-hendelser. Liraglutid hadde også effekt på total dødelighet i LEADER-studien. Også for GLP-1-analoger tyder dataene på at risikoreduksjonen ikke er forårsaket av blodsukkerkontrollen per se, selv om disse er mer potente enn SGLT2-hemmerne.

Blant DPP4-hemmerne har ingen studier vist *bedre* effekt på HKS enn placebo, kun «non-inferiority».

Ut fra disse studiene anbefaler 2019-retningslinjene nå at *medikamentnaive* pasienter med DM2 og etablert arteriosklerotisk HKS og/eller høy/svært høy risiko bør starte med en SGLT2-hemmer eller GLP1-analog for å senke HKS-risiko (I, A). Metformin kommer inn først i neste trinn etterfulgt av andre antidiabetika dersom det individuelle HbA1c-målet ikke er oppnådd. En slik 'degradering' av metformin som førstevalg er ikke gjort i USAs retningslinjer fra mars 2019, og det gjenstår å se hva oppdaterte norske diabetesretningslinjer vil lande på. En innvending mot å gå fra metformin som førstevalg er at metformin inngikk i basisbehandlingen for flertallet av pasientene i de overnevnte studier, men ingenting tyder på at effekten av SGLT2-hemmer og GLP1-analoger var avhengig av samtidig bruk av metformin. For pasienter som *allerede bruker metformin*, og som har etablert arteriosklerotisk HKS eller høy/svært høy risiko, anbefales det at man legger til

SGLT2-hemmer eller GLP1-analog, *uavhengig* av HbA1c (I, A). Dersom HbA1c-målet ikke nås med dette, kan de andre klassene antidiabetika gis som tillegg. Blant pasienter som har lav/moderat risiko, anbefales primærbehandling med metformin, særlig hos overvektige (IIa, C).

Fordi empagliflozin og liraglutid også reduserte total dødelighet, fremheves disse innad i sine respektive klasser. De samme medikamentgruppene har også vist seg nyrebeskyttende, og kanagliflozin viste både redusert progresjon av nyresvikt og redusert HKS-død blant pasienter med eGFR helt ned mot 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> i CREDENCE-studien. I motsetning til dette viste SAVOR-TIMI 53-studien økt forekomst

av hjertesvikt blant dem som fikk saxagliptin, og derfor har denne DPP4-hemmeren fått en klasse III-anbefaling, sammen med glitazoner, blant pasienter med hjertesvikt/høy risiko for hjertesvikt.

SGLT2-hemmere og GLP1-analoger som førstelinjebehandling må derfor heretter anses som forebyggende behandling mot makrovaskulær HKS og død og ikke primært som blodsukkersenkende midler hos pasienter med T2DM og høy til moderat HKS-risiko. Dette innebærer en ny tilnærming til diabetespasienten, dog må behandlingsstrategien også ta hensyn til forebygging av mikrovaskulære komplikasjoner. Ifølge Reseptregisteret er metformin i dag det klart mest brukte antidiabetikumet her til lands, i tråd med gjeldende norske retningslinjer. En døgndose metformin koster typisk under 5 kr, mens det for SGLT2-hemmere og GLP-1-analoger typisk dreier seg om hhv. ca. 15 og 30-45 kr. Det blir derfor høyst interessant å se kostnystestudier på de nye antidiabetikaene og hva slags endringer i refusjonsordninger de oppdaterte retningslinjene medfører her til lands.

### **Annen behandling ved etablert koronarsykdom**

Ved etablert koronarsykdom gjelder stort sett de samme retningslinjene for annen behandling både for diabetikere og ikke-diabetikere. PEGASUS-studien fra 2015 viste redusert forekomst av HKS-hendelser blant pasienter med tidligere hjerteinfarkt, deriblant 1/3 diabetikere, som fikk tikagrelor i tillegg til ASA daglig i 2-3 år. Ikke uventet var det en økt blødningstendens. Dobbelt blodplatehemming kan følgelig vurderes også utover 12 måneder etter akutt koronarsykdom (AKS) (IIa, A) hos høyrisikopasienter med DM uten høy blødningsrisiko, noe som også støttes av den nylig publiserte THEMIS-studien. Lavdose rivaroksaban i tillegg til blodplatehemming er blitt testet blant pasienter med AKS (ATLAS-ACS TIMI 51) og kronisk koronarsyndrom (COMPASS). I COMPASS fant en halvert risiko for amputasjon av underekstremiteter hos pasienter med perifer arteriosklerotisk sykdom, og behandlingen har fått en IIa, B-anbefaling i de nye retningslinjene.

## Multifaktoriell behandling

Det fremheves at god reduksjon i HbA1c, godt kontrollert systolisk BT og gunstigere lipidprofil kan senke risikoen for kardiovaskulære hendelser med 75 %. Dette er lite kontroversielt, men glemmes ofte i diskusjonen om de spesifikke mål for hver enkelt risikofaktor.

## Revaskularisering

Oppdaterte retningslinjer for koronar revaskularisering kom i 2018, og i de nye retningslinjene om prediabetes og diabetes henviser man derfor i stor grad til disse. Type revaskularisering blir likevel i større grad enn tidligere presisert i konteksten av utbredelsen og kompleksiteten av koronarsykdom. Evidensen og anbefalingene rettes mer i retning av aortokoronar bypasskirurgi enn PCI ved trekarsykdom og hovedstammesykdom med høyere grad av kompleksitet, sistnevnte kalkulert med SYNTAX-score.

## Hjertesvikt

Pasienter med DM og hjertesvikt med redusert ejectivesfraksjon i venstre ventrikel (HFrEF) behandles prinsipielt likt som pasienter uten diabetes. Dette er basert på post-hoc sub-gruppedata fra store studier der diabetikere kommer likt ut som ikke-diabetikere. Grunnet mer symptomatisk hypotensjon og økt kreatinin og kalium i ATHMOSPHERE-studien frarådes aliskiren ved hjertesviktbehandling (III). SGLT2-hemmere anbefales brukt hos pasienter med høy risiko for hjertesvikt (I, A) på bakgrunn av studiene som er nevnt over, mens DPP4-hemmeren saksagliptin og glitazoner altså ikke anbefales brukt hos pasienter med hjertesvikt (III).

## Arytmier og «device»-behandling

DM er en risikofaktor for flere typer arytmier og utgjør en risikofaktor for hjerneslagrisiko (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score). Anbefalinger for behandlingsmodaliteter for arytmier skiller derimot prinsipielt ikke mellom pasienter med og uten DM.

## Nyresvikt

Som nevnt over har både SGLT2-hemmere og GLP1-analoger vist nyrebeskyttende

effekter i randomiserte studier, og kanagliflozin har vist tilsvarende effekt i en gruppe T2DM-pasienter med redusert eGFR. Følgelig anbefales bruken av disse medikamentklassene også for nyrebeskyttelse blant pasienter med DM og eGFR helt ned mot 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

## Konklusjon

De oppdaterte diabetesretningslinjene er gjennomgående gode og evidensbaserte, og vi anbefaler NCSs tilslutning. Det tas likevel forbehold om at bortfall av metformins rolle som førstehåndspreparat kan bli vurdert annerledes i norske diabetesretningslinjer, og at det kan være problematisk å implementere nye lipidmål ut fra gjeldende forskrivningsregler for PCSK9-hemmere.

## Kvalitetsutvalgets vurdering, møtedato 4.2.2020

Hovedpunktene i de nye retningslinjene for diabetes og pre-diabetes er godt oppsummert av fagekspertene ovenfor. Kvalitetsutvalget vil for egen del påpeke følgende:

1. Pasienter som får påvist kardiovaskulære hendelser bør utredes med fastende glukose og HbA1c og ved tvil gjøre en glukosebelastningstest.
2. Dobbel blodplatehemming anbefales opp til 3 år etter akutt koronarsyndrom (IIa, A) hvis pasienten tolererer det og ikke har stor blødningrisiko.
3. Det er anbefalt å bruke samme revaskulariseringsteknikker ved PCI (medikamentstent, tilgang via arterie radialis) hos diabetikere som ikke diabetikere.
4. Hvile-EKG anbefales hos diabetikere med hypertensjon eller suspekt sykehistorie på kardiovaskulær sykdom (I, A).

Med disse kommentarer anbefaler vi at NCS gir sin tilslutning til de oppdaterte retningslinjene.

## Kvalitetsutvalget presiserer

### Retningslinjer er råd, ikke regler

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste

omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å fravike retningslinjene.

Kvalitetsutvalget i NCS

Vernon Bonarjee  
leder  
(sign.)

Assami Rösner  
(sign.)

Trine S. Fink  
(sign.)

**NCS har i styremøte 11.2.2020 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med ovennevnte reservasjon.**