

# Rapport EASD Stockholm 2015

EASD, Europeiska Diabetes Associations möte hölls 14-18/9 i Stockholm, och besöktes av 17 000 kolleger från 130 länder. 48 sessioner med 264 muntliga presentationer, 123 postersessioner med 945 arbeten, 1209 abstracts totalt alltså. 35 symposier med tillsammans 95 föreläsningar. Börjar med det som de flesta kommer minnas från EASD 2015:

## **EMP-REG OUTCOME study**

Bakgrunden är det som finns från FDA i USA 2008 som går ut på att alla nya läkemedel för att sänka blodglukos vid typ 2 diabetes måste visa också en kardiovaskulär säkerhet. SAVOR-TIMI53, EXAMINE och TECOS för DPPIV-hämmare har publicerats och ELIXA finns för GLP-1-analogen lixisenatide (ej publicerat). Alla dessa hade styrka att kunna visa superiority, alltså färre kardiovaskulära händelser jämfört placebo - men ingen av dem har kunnat visa det.

Många fler studier är på gång. Först ut av SGLT2-hämmarna är EMPA-REG för empagliflozin (Jardiance®). Motsvarande studier för dapagliflozin (Forxiga®) är DECLARE-TIMI58 och för canagliflozin (Invokana®) CANVAS.

Empagliflozin är en SGLT2-hämmare från Boehringer Ingelheim och företaget har redan i pressmeddelande sagt att studien har uppnått superiority - förväntan är stor, mycket stor.

7 020 patienter med diabetes typ 2 och etablerad hjärt-kärlsjukdom randomiserades till 10 mg empagliflozin, 25 mg empagliflozin eller placebo. Patienterna hade stabil glukossänkande medicinering sista 12 veckorna och HbA1c på 53-86 mmol/mol.

72 % män. 75 % stod på metformin, 48 % hade insulin. eGFR skulle vara mer än 30 ml/min, 25 % hade eGFR under 60. 80 % hade behandling med ACE-h/ARB, 78 % statin, 83 % ASA. Medeluppföljningstid 3,1 år.

Siffror för 10 och 25 mg empagliflozin slogs ihop, eftersom resultaten var praktiskt taget lika, endast 0,5 mmol/mol lägre HbA1c på den högre; det räcker med 10 mg Jardiance® till då ett pris enligt FASS 14 kr per dag.

Primärhypotesen var en komposit endpoint av hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död. Riskreduktionen var här **14 %**, statistiskt signifikant. **Kurvan för kardiovaskulär död visade häpnadsväckande 38 % riskreduktion** och motsvarande siffra för totalmortalitet var sensationellt signifikant på **35 %**. **35 %** lägre risk för inläggning på sjukhus på grund av hjärtsvikt.

Slående var också att skillnaderna fanns redan efter tre månader.

Biverkningarna var de kända, lite fler genitala infektioner, men ingen ökad signifikant risk av diabetes ketoacidosis, och ingen ökning av frakturer.

En oberoende kommentator som kritiskt granskade studien, Hertzlitzke Gerstein, fann inga avgörande svagheter, studien hade planerats, utförts och utvärderats på bästa möjliga sätt.

Han tog upp vikten av att vi som nu gör prospektiva, randomiserade och kontrollerade studier - och inte tror för mycket på metaanalyser och epidemiologi. "Epidemiological studies will always be confounded", sade han. Han tyckte, att vi i fortsättningen ska välja en endpoint i studier och sluta med komposit.

Så vad kan orsaken vara? Glukossänkningen var endast 3 mmol/mol. Blodtryckseffekten var den förväntade 4 mm Hg systoliskt. Viktminskningen var 3-4 kg. Gerstein framkastar, att det antingen är den diuretiska effekten enbart eller i kombination med alla andra faktorer, artärstyvhetspåverkan eller kanske en direkt kardiell effekt.

Detta har endast kunnat visas en enda gång tidigare i en diabetes- studie, i UKPDS för metformin (Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65), i studien stod det då "Median glycated haemoglobin (HbA1c) was 7.4% (DCCT-HbA1c) in the metformin group compared with 8.0% in the conventional group. Patients allocated metformin, compared with the conventional group, had risk reductions of **32%** (95% CI 13-47, p=0.002) for any diabetes-related endpoint, **42%** for diabetes-related death (9-63, p=0.017), and **36% for all-cause mortality (9-55, p=0.011)".**

**Den totala mortaliteten minskar i EMPA-REG med numbers needed to treat (NNT) 39 under 3 års behandling.** Detta har inte ofta kunnat visas i liknande interventionsstudier på hyperglykemi eller hypertoni, med några undantag, UKPDS, ASCOT, JUPITER, HYVET.

Detta utgör ett exempel på "Patient Oriented Endpoints that Matter" (POEM) och kan sannolikt komma att påverka internationella och nationella riktlinjer, skriver professor Peter Nilsson i en kommentar.

En logisk kombination skulle kunna vara att kombinera metformin och en SGLT2-hämmare. Andra studier med denna klass av läkemedel bör avvaktas för att sedan rätt kunna utvärdera behandlingsprincipen.

EMPA-REG var en total överraskning - och innebär ett paradigmskifte med äntligen en glukossänkare som har en direkt effekt på kardiovaskulär död hos patienter med diabetes typ 2 och kardiovaskulär sjukdom.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.

[Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes.](#)

N Engl J Med. 2015 Sep 17. [Epub ahead of print]

### **Fortsatta symposier**

”Update on ketoacidosis with SGLT2 inhibitors” med professor Ann Peters från USA gav oss inte mycket nytt, framförallt inga siffror på hur många fall som rapporterats om ketoacidosis hos patienter med diagnosen diabetes typ 2. Vi får invänta rapport i oktober från europeiska myndigheten EA, då de ska göra en ny sammanställningsrekommendation.

### **Management of cardiovascular risk factors**

Tre av sex presentationer handlar om relationen mellan SU-behandling och kardiovaskulär sjukdom och död.

De tre studierna är en metaanalys av alla läkemedelsstudier innehållande SU och två epidemiologiska studier från stora register. Sulfonylurea (SU)-behandling är associerat med en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död i synnerhet om man jämför med annan glukossänkande behandling.

Metaanalysen kom från UK och Canada, registerstudierna från Sverige och Tyskland. Professor Jan Eriksson tittade på hela svenska populationen från apoteksregistret och jämförde kombinationen SU + metformin med kombinationen DPPIV-hämmare + metformin. Från Tyskland i CREST-studien jämfördes patienter som antingen hade fått SU eller metformin i monoterapi. Sammantaget talar dessa studier för en ökad försiktighet med sulfonylurea (SU) – och då nu bra alternativ finns så insätts SU i västvärlden numera sällan och bör oftare utsättas, i synnerhet hos äldre patienter, och vid pressade HbA1c, för att undvika hypoglykemi-insulinkoma.

Professor Hans Ulrich Häring i Tübingen hade första pris-föreläsningen på EASD med titeln Understanding phenotypes of prediabetes. Han har 3000 personer med prediabetes, IGT och IFG, följt dem genom åren och gjort olika studier.

Han lanserar begreppet MHO = Metabolically Healthy Obese där fett är perifert och inte återfinns visceralt och i lever. Till skillnad från MUHO = Metabolically UnHealthy Obese där fett återfinns visceralt och i lever, även i pankreas vilket är en nyhet.

Han visar att fett i pankreas relaterar till insulinkänslighet hos personer med IGT. Fettcellerna har direkt kontakt med betacellerna och kan påverka dem via cytokiner.

Han har dessutom i en studie försökt förändra levnadsvanor hos 400 personer med prediabetes och studerar vad som sker. Han finner då att 25 % av personer med fettlever inte minskar sin fettmängd i levern vid träning. Han kallar dem "training non-responders" och har ingen förklaring.

50th Minkowski lecture av Matthias Blüher från Leipzig, Size, sites and cytes: importance of adipose tissue in diabetes and beyond. Han tog åter upp MHO och MUHO. För att kunna studera fettväv från människor har han etablerat ett samarbete med kirurger som tar fettbiopsier på operation och etablerat en fettvävnadsbank. Ur en grupp individer med BMI 35-40 kunde han hitta en grupp med helt normal insulinkänslighet och normal glukosomsättning, IS, och en grupp med nedsatt insulinkänslighet och förhöjt blodglukos, IR. IS har mindre storlek på adipocyter än IR. Site: IR har mer fett visceralt och i andra organ inkl. lever.

Cytes: IR har fler makrofager i sitt fett och man har påvisat foam cells, alltså samma celler som man återfinner i aterosklerotiska plack i kärlen. Fysisk aktivitet kan modifiera fettfördelningen utom då hos de 25 % som är exercise-non-responders.

### **The price of diabetes care**

Willis från England var först ut med en beräkning av kostnaden av fördröjd behandling vid diabetes typ 2. Enligt engelska riktlinjer ska behandling ökas om HbA1c går över 58 mmol/mol. Det som enligt riktlinjerna då ska ske omedelbart tar däremot enligt studier 1,5 år från mono- till dubbelbehandling och än mer

hjäpnadsväckande 7,2 år från dubbel- till trippelbehandling. Doctor's delay!

Motsvarande siffra för hur många år patienten haft HbA1c > 58 mmol/mol innan man föreslår insulinbehandling är än värre, 7,9 år. Ja, hur är det i Sverige – ofta och nog alltför ofta samma delay i action. Det är viktigt att vara proaktiv. Här ligger möjligheten till framgång i diabetes-typ 2-vården inför 2016.

Modellen kan översättas och förutspår då 50 % färre mikrovaskulära komplikationer och 5 % färre hjärtinfarkter och stroke - om man följer riktlinjerna. Dessutom blir det med mer aktivitet en uttalad ekonomisk besparing.

Alla data talar för att vi ska ge bra behandling tidigt, förhindra att HbA1c stiger, och om HbA1c stigit ska vi få ner det. Med en behandling där vi ska undvika hypoglykemier. Moderna glukossänkare är kardiovaskulärt säkra.

### **På EASD presenterades uppdatering av kontinuerlig glukosmätning, CGM, Dexcom G5.**

1. Dexcom G5 Mobile är den första CGM produkten med direktkoppling till mobiltelefon – och kommer framemot november på marknaden.
2. G5 har nu en glukosprecision med mätnoggrannhet över tid MARD (Mean Absolute Relative glucose Difference) 9%, all time low, och på dag 4 MARD 8% dvs i klass med de allra bästa egenglukosmätarna med precision bättre än  $\pm 10\%$ . G5 är godkänt för barn från 2 års ålder.
3. Glukosvärdet kan nu användas för att få underlag för att ta insulin - tidigare CE-märkning har enbart gällt godkännande för trend-analys av glukos.

Kontinuerlig glukosmätning har ansetts vara det största genombrottet inom typ 1-diabetesbehandlingen under de senaste 40 åren.

Tiillgång till en beslutsportal på internet för att hantera blodsockervärden och insulindoser från insulinpumpar, CGM och 4-dos-insulin underlättar för vården men framförallt för patienten – som nu kan ta telefonkontakt med diabetessköterska eller läkare för coaching och råd. Diasend presenterade under EASD sin app, Diasend mobil. Diasend kommer att integrera CGM-data från Dexcom G5 till Diasend®.

Bland insulinpumparna utgjorde Medtronic nya 640 G, som funnits i Sverige sedan januari, den enda insulinpump, som redan före ett lågt blodsocker automatiskt kan stänga av insulintillförseln. Då blodsocker stiger igen startar automatiskt insulintillförseln av sig själv, under sömn exempelvis – och individen

vaknar utsövd med bra blodsocker, i den bästa av världar. Vi börjar nu närma oss closed-loop insulinpump – inom 2-4 års tid, tror flera auktoriteter. Experimentella korttidsstudier på upp till veckor-par månader redovisades.

**Sammantaget var det ett mycket bra EASD-möte, där EMPA-REG var den stora nyheten med hårda endpoints**

Vill du läsa mycket mer om EASD så gå in på [www.dagensdiabetes.se](http://www.dagensdiabetes.se). Här finns det en mycket omfattande och detaljrik rapport online dag för dag av docent Anders Frid i Malmö, som fristående och oberoende rapportör. Han har en kunnighet och distans som få och denna gång är det för 20:e gången. En hel del andra nyheter från EASD finns också sammanfattat och utlagt på [www.dagensdiabetes.se](http://www.dagensdiabetes.se).

Stig Attvall, docent, överläkare

Diabetescentrum Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg