

# SGLT2-hämmare minskar risk för hjärt-kärl- och njursjukdom

MINSKAD RISK HOS PATIENTER BÅDE MED OCH UTAN DIABETES TYP 2

Natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2)-hämmare minskar risken för kardiovaskulär och renal sjukdom hos patienter med diabetes typ 2 [1-3]. I Socialstyrelsens diabetesriktlinjer från 2018 fick empagliflozin hög prioritet vid diabetes typ 2 med samtidig manifest hjärt-kärlsjukdom [4]. Placebokontrollerade studier har också visat på minskad risk för kardiovaskulär och renal sjukdom även för individer utan diabetes [5-7].

Den blodsockersänkande effekten är måttlig och ger en minskning av HbA<sub>1c</sub> med 7-10 mmol/mol. Till följd av ökad glukosuri varierar effekten hos SGLT2-hämmare proportionellt med blodsockernivån. Däremot påverkas effekten på blodglukos och HbA<sub>1c</sub> marginellt av att dosen av SGLT2-hämmare höjs [8]. Den glukossänkande effekten är också beroende av den glomerulära filtrationen. Effekten minskar hos individer med estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och uteblir nästan helt vid eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [9].

SGLT2-hämmare har en rad andra gynnsamma effekter. Ökad diures och natriumutsöndring bidrar till sänkt glomerulärt filtrationstryck och njurprotektiva effekter [10]. SGLT2-hämmare har också metabola, vaskulära och hemodynamiska effekter, vilka är positiva för njurar och hjärta [10, 11].

I medeltal behandlas i Sverige idag 13 individer per 1 000 i åldern över 50 år med SGLT2-hämmare och variationen mellan olika regioner är stor (9-23 per 1 000 individer) (statistik från Socialstyrelsen). Användningen av SGLT2-hämmare har ökat sedan 2018, och vi bedömer att den sannolikt kommer att fortsätta att öka. Vi inledde därför år 2020 ett samarbete mellan expertgrupperna för hjärt-kärl-, njur- och endokrina sjukdomar för Region Stockholms läkemedelskommitté för att sam-



**Karolina Nowinski**, med dr, biträdande

överläkare, klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset; ordförande expertgrupp hjärt-kärlsjukdomar för Region Stockholms läkemedelskommitté

• karolina.nowinski@sl.se



**Buster Mannheimer**, docent,

överläkare, sektionen för endokrinologi och diabetologi, VO internmedicin Södersjukhuset; ledamot expertgrupp endokrina sjukdomar för Region Stockholms läkemedelskommitté



**Peter Bárány**, docent, överläkare,

sektionschef Barnnefropati, ME hög-specialiserad barnmedicin 1, Karolinska universitetssjukhuset; ordförande expertgrupp njursjukdomar för Region Stockholms läkemedelskommitté

manfatta kunskapsläget kring SGLT2-hämmarnas effekt och säkerhet.

## Diabetes typ 2

Internationella diabetesriktlinjer och europeiska kardiologföreningen rekommenderar SGLT2-hämmare till patienter med diabetes typ 2 för att minska risken för kardiovaskulära händelser, kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt och progress av njursjukdom [12, 13]. Dapagliflozin, empagliflozin och kanagliflozin minskar risken för kardiovaskulära händelser och kardiovaskulär död hos patienter med diabetes typ 2 och aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (ASCVD) [1, 3, 14]. Ertugliflozin har inte visats ha liknande kardiovaskulär skyddseffekt [15].

En metaanalys av tre kliniska prövningar (DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS) visade att patienter med diabetes typ 2 och ASCVD hade en 14 procent lägre kombinerad risk för hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död och en 24 procent minskad risk för den kombinerade effektvariabeln sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död [16]. Patienter med hög kardiovaskulär risk hade ingen signifi-

kant minskning av dessa utfallsmått [16]. SGLT2-hämmarna var lika effektiva hos kvinnor (cirka 35 procent av studiepopulationen) och män i att minska kardiovaskulär sjuklighet och död, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt samt progress av njursvikt [17].

## Hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt och nedsatt vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion ≤40 procent), med och utan diabetes typ 2, inkluderades i två stora kliniska prövningar av dapagliflozin (42 procent patienter med diabetes typ 2) [6] och empagliflozin (cirka 50 procent patienter med

diabetes typ 2) [7]. Studierna visade 25-26 procent minskad risk för den primära effektvariabeln kombinerad sjukhusinläggning för hjärtsvikt och kardiovaskulär död. Den minskade risken för sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död sågs oavsett förekomst av diabetes [18].

I DAPA-HF-studien (dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo) var riskminskningen i absoluta tal 4,9 procent (16,3 procent vs 21,2 procent), vilket ger NNT (number needed to treat) 21 under en uppföljning på 1,5 år. I EMPEROR-reduced-studien (empagliflozin 10 mg jämfört med placebo) var den absoluta riskminskningen 5,3 procent (19,4 procent vs 24,7 procent), vilket ger ett NNT 19 under en uppföljning på 1,3 år.

Färre patienter med empagliflozin jämfört med placebo försämrades i njurfunktion, och de skyddande effekterna på hjärtsvikt och njursvikt sågs oavsett eGFR-nivå [19]. Kardiovaskulär död minskade signifikant i DAPA-HF-studien, men inte i EMPEROR-reduced-studien; orsaken till skillnaden i kardiovaskulär död mellan dessa studier är i nuläget inte helt klarlagd [20].

Dapagliflozin och empagliflozin har av läkemedelsmyndigheter fått indikationen symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion, oavsett förekomst av diabetes typ 2.

2021 års europeiska riktlinjer för hjärt-

## HUVUDBUDSKAP

- SGLT2-hämmare har i kliniska prövningar visats minska risken för kardiovaskulära händelser och död, hjärtsvikt och njursvikt.
- Nyligen publicerade studier har visat en hjärtskyddande och njurskyddande effekt hos patienter med hjärtsvikt samt kronisk njursjukdom, oavsett förekomst av diabetes.
- Biverkningsprofilen är gynnsam, men en ökad risk för bland annat ketoacidosis har noterats, särskilt hos vissa patientgrupper.
- Studier pågår som potentiellt kan leda till att indikationen för SGLT2-hämmare vidgas ytterligare.

svikt har gett dapagliflozin och empagliflozin en klass 1-indikation vid hjärtsvikt (HFREF) för att minska risken för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt eller död [21].

I en nyligen publicerad studie inkluderades patienter med hjärtsvikt med bevarad systolisk vänsterkammarmfunktion (HFpEF), som erhöll empagliflozin 10 mg eller placebo. Empagliflozin-gruppen hade en minskad förekomst av den primära effektfaktorn kombinerad kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt (13,8 procent jämfört med 17,1 procent), vilket framför allt berodde på färre fall av sjukhusinläggning för hjärtsvikt [22].

## Kronisk njursjukdom

Patienter med diabetes typ 2, både vid ASCVD och multipla riskfaktorer, hade minskad risk för den kombinerade utfallsvariabeln försämring i njurfunktion, progress till kronisk njursvikt (CKD) i stadium 5 (CKD5, eGFR  $\leq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) och njurdöd i en metaanalys [16].

I CREDENCE-studien randomiserades patienter med diabetes typ 2, njursjukdom (eGFR 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) och albuminuri (33,9–565 mg/mmol) till kanagliflozin 100 mg eller placebo [2]. Efter en uppföljning på 2,6 år sågs 30 procent relativ riskminskning för den primära effektfaktorn (dubbling av S-kreatinin, kombinerad CKD5 eller renal eller kardiovaskulär död). Absolut riskminskning var 4,4 procent (11,1 procent vs 15,5 procent).

I DAPA-CKD-studien (dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo) inkluderades patienter med kronisk njursjukdom (eGFR 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) med albuminuri (22,6–565 mg/mmol); två tredjedelar hade diabetes [5]. Den primära effektfaktorn definierades som kombination av minskning av eGFR med minst 50 procent, incidens av CKD5 (vilket innebär dialys och njurtransplantation) eller död i njursjukdom eller kardiovaskulär sjukdom. Studien visade en tydlig effekt på den primära effektfaktorn (9,2 procent jämfört med 14,5 procent, vilket innebär absolut riskminskning 5,3 procent och NNT 19 på mediantid 2,4 år). Effekten var likartad oavsett typ av underliggande njursjukdom, initial eGFR-nivå eller förekomst av diabetes [23].

Läkemedelsmyndigheter har nyligen godkänt indikationen kronisk njursjukdom för dapagliflozin.

## Säkerhet och biverkningar

Biverkningar som framkommit i studier av SGLT2-hämmare inkluderar dehydrering och hypotension, genitala svampinfektioner, urinvägsinfektioner, sår och infektioner i nedre extremiteter och nor-

moglykemisk ketoacidosis [24–27]. Genitala infektioner förekom i högre utsträckning bland kvinnor än män i en metaanalys [28].

I CANVAS-studien sågs en signifikant ökad förekomst av amputationer (6,3 procent vs 3,4 procent) och frakturer (15,4 procent vs 11,9 procent) [1], vilket inte setts i andra studier [2, 3, 6, 7, 14, 22, 29]. Även om signalen är obekräftad bör därför patienter med bensår eller hög risk för amputation endast behandlas med SGLT2-hämmare efter en noggrann risk-nytta-analys [12].

Ketoacidosis är ett ovanligt men potentiellt livshotande tillstånd [30]. Enligt en skandinavisk registerbaserad studie var SGLT2-hämmare associerade med en dubblad risk för ketoacidosis jämfört med GLP1 (glukagonlik peptid-1)-analoger (1,3 vs 0,6 händelser per 1000 personår) [31], överensstämmande med andra observationsstudier [32] samt med stora placebo-kontrollerade kliniska prövningar [1, 3, 14, 25]. Drabbade patienter kan ha normalt blodsocker, vilket innebär en risk för att initiala allmänsymtom, såsom törst och trötthet, misstolkas och diagnosen för-

## »Vid uppkomst av symtom på ketoacidosis bör patienten sätta ut SGLT2-hämmaren och söka akutsjukvård ...«

dröjs. Vanligen är tillståndet förenligt med ett förändrat insulinbehov eller förekomst av utlösande faktorer såsom alkohol, dehydrering, dieter med minskat kolhydratintag eller svält [30]. Vid uppkomst av symtom på ketoacidosis bör patienten sätta ut SGLT2-hämmaren och söka akutsjukvård även vid normala blodsockernivåer. Patienter som behandlas med SGLT2-hämmare bör informeras om den risk dehydrering medför och vikten av att tillfälligt sätta ut medicinen om sådan uppstår [32].

## Diskussion

SGLT2-hämmarna empagliflozin och dapagliflozin introducerades som diabetespreparat, men senare studier visade också på en minskad risk för kardiovaskulära händelser och död hos patienter med diabetes typ 2. Ytterligare studier har visat på minskad risk för hjärtsvikt och njursvikt hos patienter både med och utan diabetes typ 2.

Biverkningsdata från de kliniska prövningarna samt observationella studier pekar på en ökad risk för ketoacidosis, även om

risken i absoluta tal är låg. En positiv risk-nytta-balans bedöms föreligga för flertalet patienter.

Vid diabetesbehandling anger Fass att behandling med SGLT2-hämmare inte bör initieras vid eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och bör avbrytas vid eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Vid låg eGFR är den blodglukossänkande effekten sämre, vilket gör att ytterligare blodglukossänkande behandling kan behövas. I studier av kanagliflozin, dapagliflozin och empagliflozin har behandling initierats vid lägre eGFR (lägst 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> för empagliflozin) [2, 5–7]. Nya internationella riktlinjer för patienter med diabetes och njursjukdom rekommenderar att SGLT2-hämmare sätts in ner till eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [33].

Det finns inga data som tyder på ökad risk för biverkningar av SGLT2-hämmare vid låg njurfunktion. Vid insättning av SGLT2-hämmare kan en minskning av eGFR med i genomsnitt 4–5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och en diuretisk effekt som kan ge sänkning av blodtryck förväntas [9, 34]. Diuretika kan därför behöva justeras.

Det pågår många studier hos patienter både med och utan diabetes vid olika tillstånd, vilket kommer att leda till ökad kunskap om SGLT2-hämmarna.

Flera indikationer och bredare användning kan leda till ett ökat antal individer som behandlas med SGLT2-hämmare. Kunskap om SGLT2-hämmarnas effekt och säkerhetsaspekter är därför viktiga att känna till. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2021;118:21096

## REFERENSER

- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
- Nationella riktlinjer för diabetesvård. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2018. Artikelnr 2018-10-25.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.
- Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61(10):2098-107.
- Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int*. 2018;93(1):231-44.
- Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39.
- Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-44.
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487-93.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
- Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al; VERTIS CV Investigators. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: Results of the VERTIS CV trial. *Circulation*. 2020;142(23):2205-15.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-9.
- Rådholm K, Zhou Z, Clemens K, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes in women versus men. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(2):263-6.
- Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA*. 2020;323(14):1353-68.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-Reduced. *Circulation*. 2021;143(4):310-21.
- Jarcho JA. More evidence for SGLT2 inhibitors in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1481-2.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. Epub 27 aug 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Anker S, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. Epub 27 aug 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
- Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):22-31.
- Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: an updated review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):25-33.
- Liu J, Li L, Li S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1619-27.
- McGill JB, Subramanian S. Safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Am J Cardiol*. 2019;124(Suppl 1):S45-52.
- Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1495-503.
- Engelhardt K, Ferguson M, Rosselli JL. Prevention and management of genital mycotic infections in the setting of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2021;55(4):543-8.
- Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e014908.
- Bonikowska K, Magnusson P, Sjöholm Å. LCHF-kost gav svår ketoacidosis hos patienter med typ 2-diabetes. Intensivvård krävdes för att häva livshotande tillstånd. *Läkartidningen*. 2018;115:E4AD.
- Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4365.
- Musso G, Saba F, Cassader M, et al. Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors. *BMJ*. 2020;371:m4147.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-115.
- Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med*. 2018;130(1):72-82.