

SGLT-2-antagonister – nytta och risker



ANDREAS JONSSON, NJURMEDICINARE, UMEÅ

BJÖRN ERICSSON, DISTRIKTSLÄKARE OCH ORDFÖRANDE I
LÄKEMEDELSKOMMITTÉN, GÄVLEBORG

ERIK HÅKANSSON, KARDIOLOG, UMEÅ

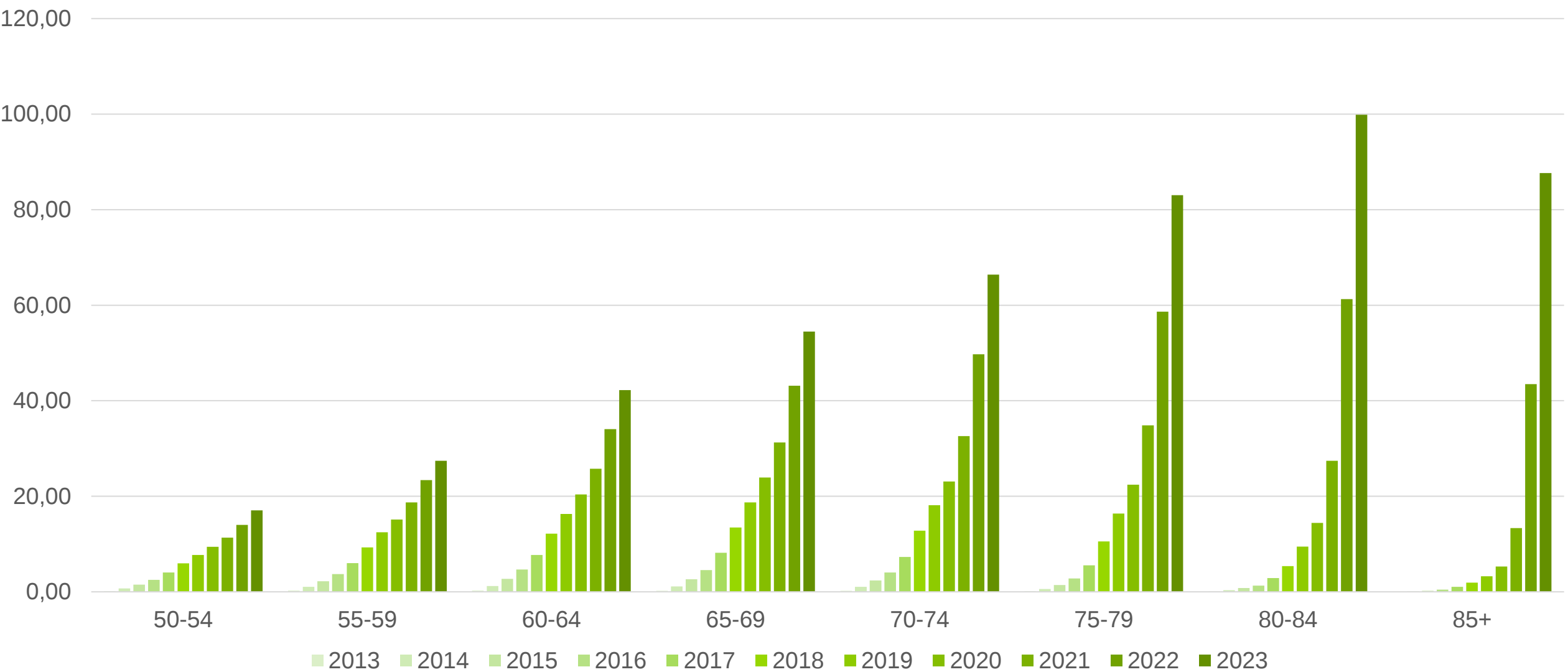
LINA- MARIA NORDVALL, ST-LÄKARE KLINISK FARMAKOLOGI, UMEÅ

Menti.com kod: 355 1330

SGLT2-hämmare - Andel behandlade personer / 1000 inv

Olika åldersgrupper - riket

Socialstyrelsens statistikdatabas



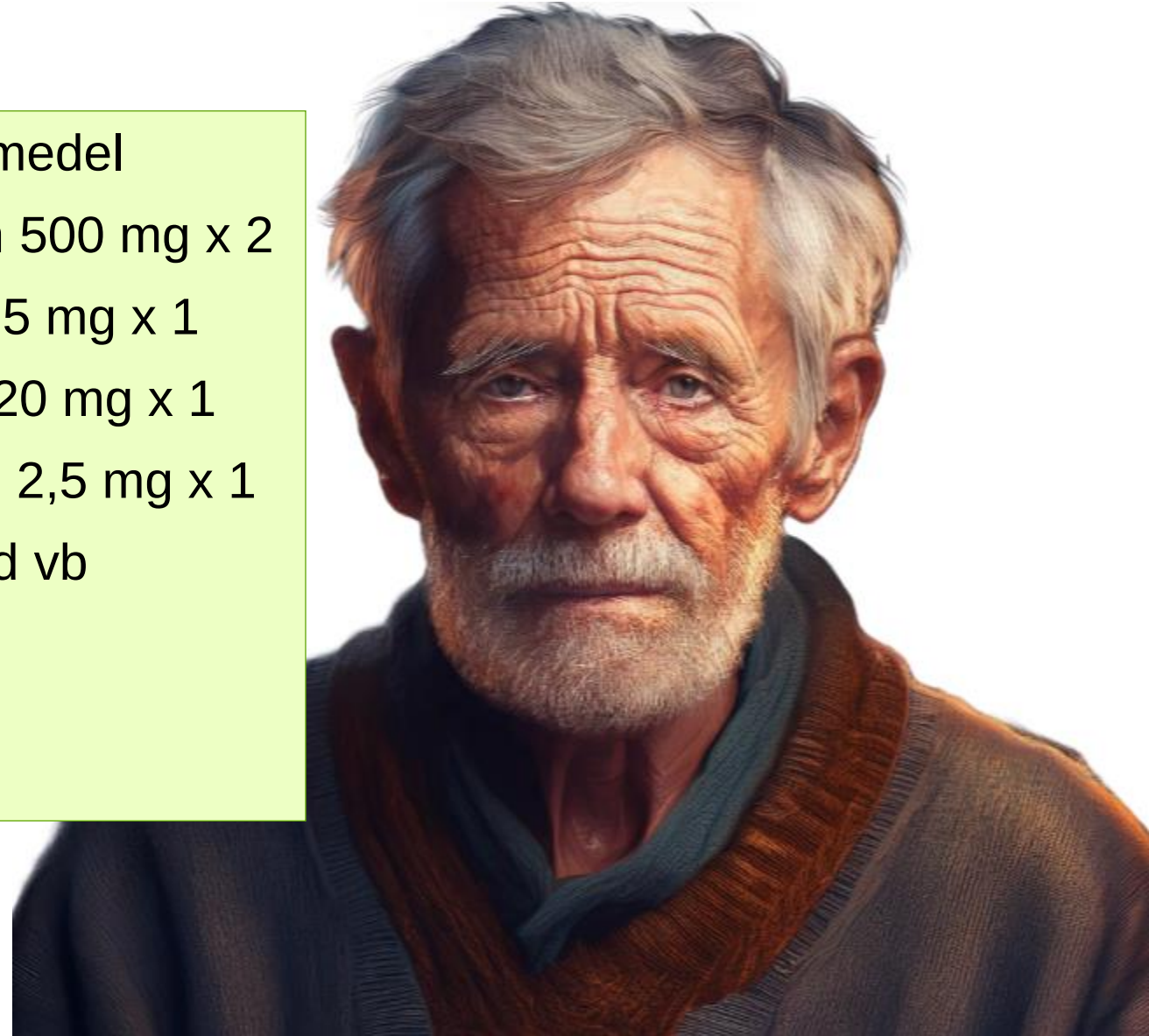
Arne 80 år

- Diabetes typ 2, tidigare hjärtinfarkt, i övrigt frisk
- Mår bra, dagliga långa promenader med hunden.
- BMI: 25
- Blodtryck: 125/70
- UKG: EF: 30 %
- HbA1c: 60
- eGFR: 40 ml/min
- U-Alb/krea: 4mg/mol

Aktuella Läkemedel

- T. Metformin 500 mg x 2
- T. Trombyl 75 mg x 1
- T. Enalapril 20 mg x 1
- T. Bisoprolol 2,5 mg x 1
- T. Furosemid vb

Ska SGLT2-hämmare sättas in?



Arne 80 år - Kardiologens perspektiv

- Äldre patient? Nja...

TABLE 1: Comparison of eligible patients for DAPA-HF and EMPEROR-reduced, compared to patients receiving trial drug in respective trial.

Characteristic	Umeå cohort eligible for DAPA-HF (n = 352)	DAPA-HF population (n = 2373)		Umeå cohort eligible for EMPEROR-reduced (n = 268)	EMPEROR-reduced population (n = 1863)	
			p value			p value
Age-yr	79.0 (±10.0)	66.2 (±11)	<.001	80.3 (±9.8)	67.2 (±10.8)	<.001
Female sex-no. (%)	119 (33.8)	564 (23.8)	<.001	93 (34.7)	437 (23.5)	
Body-mass index-kg/m ²	26.4 (±4.9)*	28.2 (±6.0)	<.001	26.3 (±4.8)**	28.0 (±5.5)	<.001
Systolic blood pressure-mmHg	124 (±18.2)	122 (±11.8)	.026	126 (±18.0)	123 (±15.9)	.002
Left ventricle ejection fraction-%	32.4 (±6.8)	31.2 (±6.7)	.002	30.1 (±6.7)	27.7 (±6.0)	<.001
eGFR-ml/min/1.73 m ²	54.4 (±15.0)	66 (±19.6)	<.001	49.5 (±17.8)	61.8 (±21.7)	<.001
Rate of eGFR <60 ml/min/1.73 m ² -no./total no. (%)	239/352 (67.9%)	962/2372 (40.6)	<.001	198/268 (73.9)	893/1862 (48.0)	<.001
Diabetes mellitus-no. (%)	74 (21.0)	993 (41.8)	<.001	70 (26.1)	927 (49.8)	<.001

Hur såg studierna ut?

Inklusionskriterier:

- Symptombgivande hjärtsvikt (NYHA-klass II-IV)
- Förhöjt NT-proBNP
- Både diabetiker och icke-diabetiker

Exklusionskriterier:

- eGFR $\leq 20-30$ ml/min/1,73 m²
- Systoliskt blodtryck $\leq 95-100$ mmHg
- Diabetes mellitus typ 1
- Tidigare allvarlig hypoglykemi
- Specifika kardiomyopater

Vilka hjärtsviktspatienter blev studerade?

- Väl representerade:

- NYHA-klass II
- Män
- 65-70 år
- Diabetiker och prediabetiker
- EF 25-65%

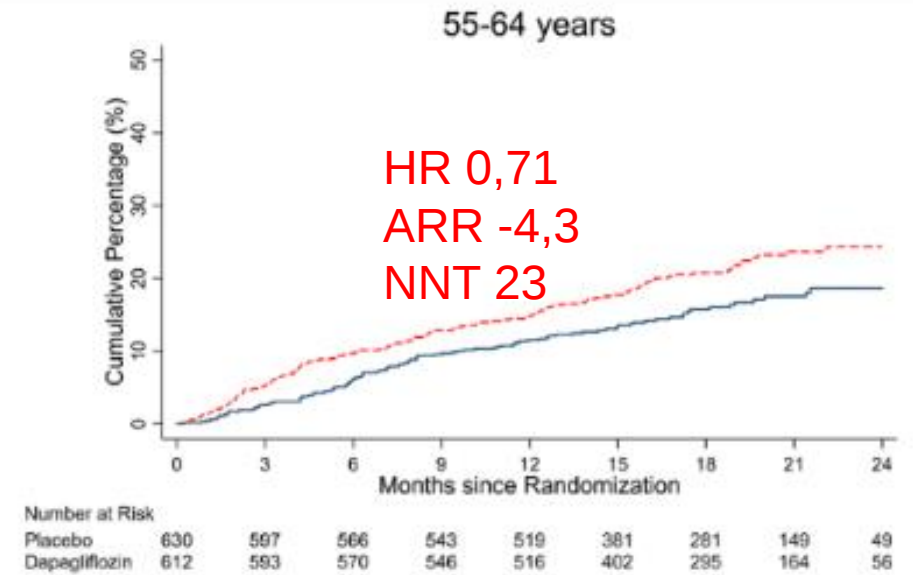
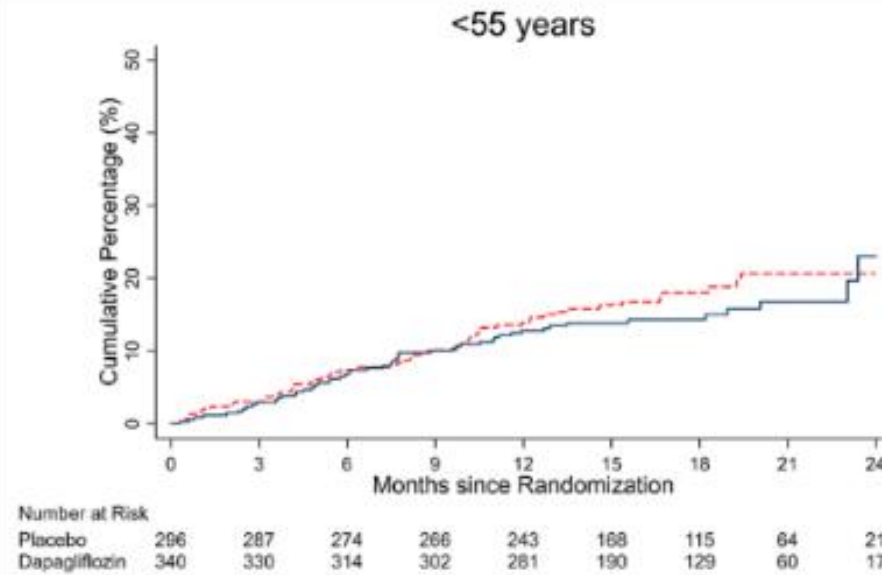
- Underrepresenterade:

- Underviktiga
- Kvinnor
- Ålder <55 eller >80 år
- NYHA-klass III-IV
- De som inte uppfyller studiekriterier (inkl NYHA-klass I)

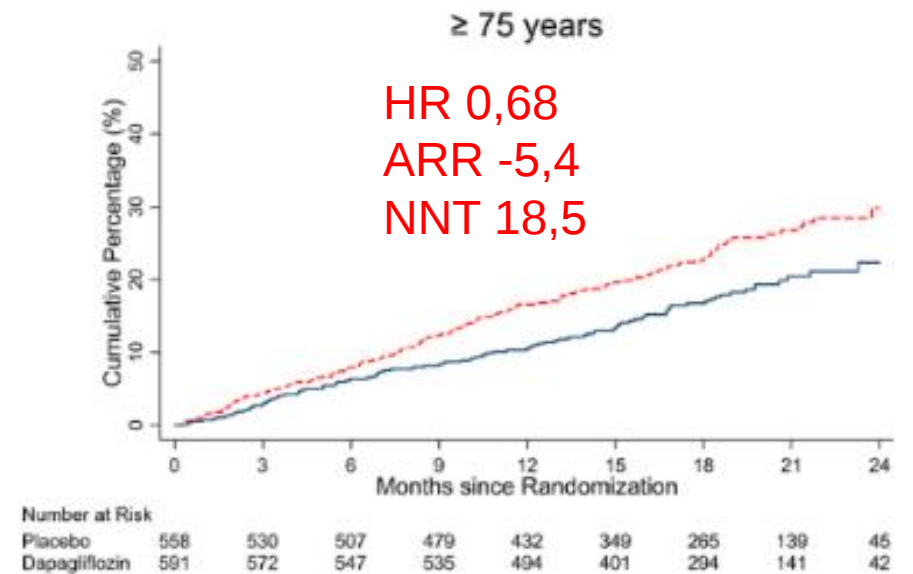
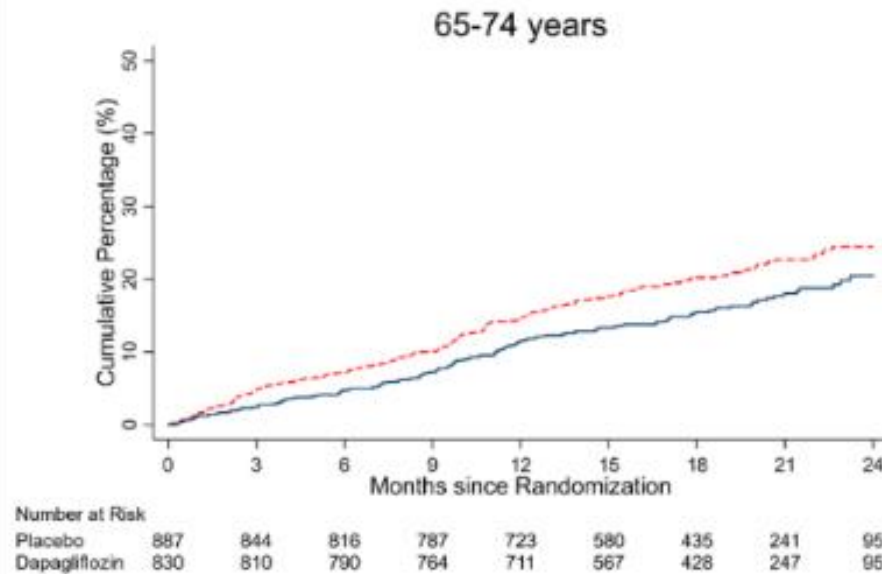
=> Väsentligen samma luckor som för alla andra behandlingar!

Vad kan man säga om ålder då?

Martinez et al. "Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age", Circulation 2020



HR 0,71
ARR -4,3
NNT 23



HR 0,68
ARR -5,4
NNT 18,5

=> Samma relativa riskreduktion oavsett ålder. Högre risk och därmed större absolut riskreduktion vid högre ålder?

Ska patienterna då ha SGLT2-hämmare?

- Europeiska kardiologföreningen/kardiologer i allmänhet:
- Fass: Symtomatisk kronisk hjärtsvikt
- TLV: Symtomatisk kronisk hjärtsvikt

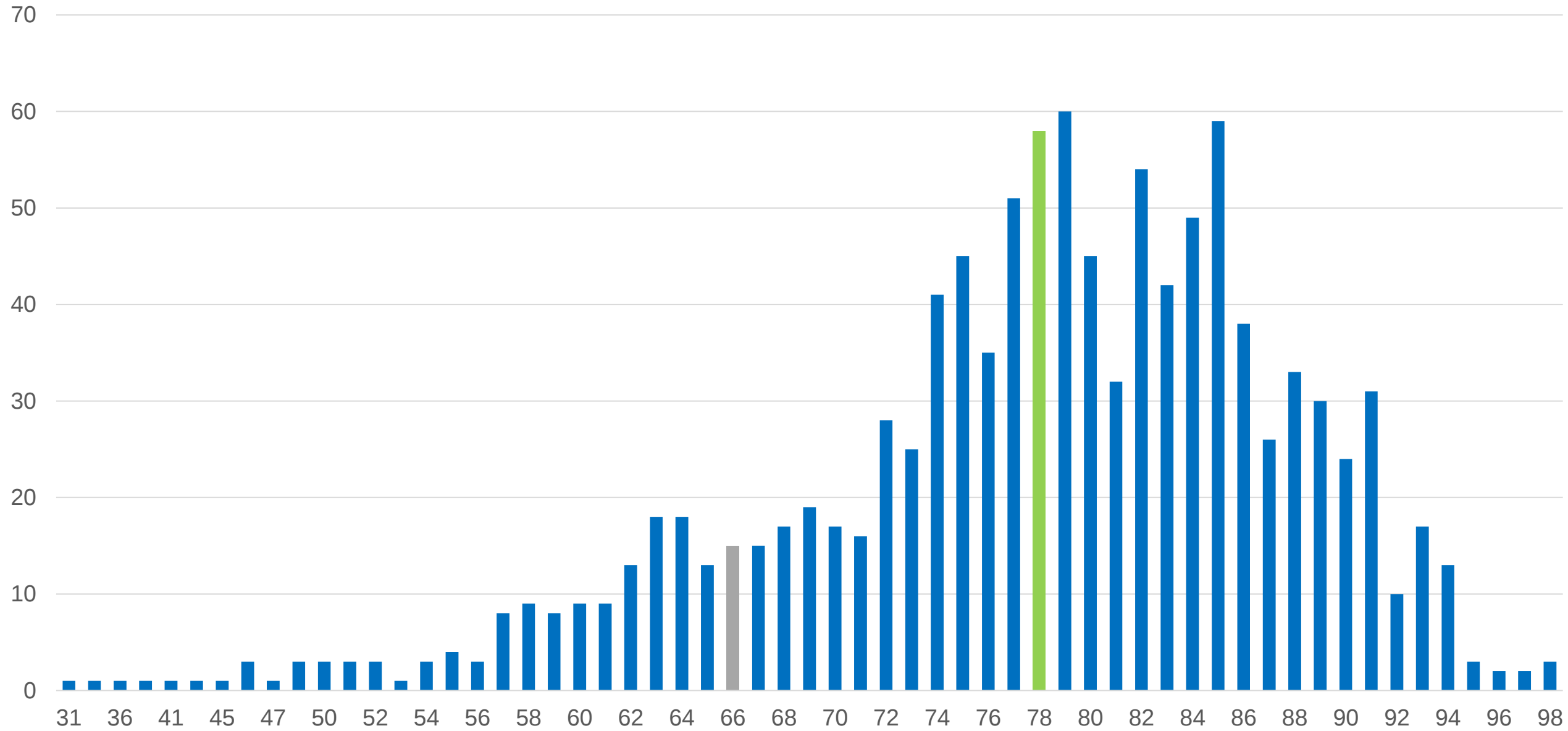
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{108,109}

I

A

- ⇒ Symtom på hjärtsvikt => JA till SGLT2-hämmare!
- ⇒ Asymtomatisk hjärtsvikt => Kanske...

Fördelning av population (n=1094) med SGLT2-hämmare 2023 och diagnos hjärtinsufficiens i PMO
(någonsin)
Medelålder Gävleborg (grön) (77,7 +/- 10,1 år), medelålder DAPA-HF (grå) (66,2 +/- 11,1 år)
Statistikuttag från Region Gävleborgs datalager.



Behandla NYHA-klass I-patienter?

- Få HFrEF-patienter är asymtomatiska vid noggrann anamnes
- Relativa riskreduktionen verkar var densamma oavsett närvaro/frånvaro av riskfaktorer (diabetes, njursvikt, albuminuri)
- NYHA-klass I och inga riskfaktorer: Låg event rate, låg absolut riskreduktion, högt NNT
- NYHA-klass I och riskfaktorer: Högre event rate, högre absolut riskreduktion, lägre NNT
 - Mikroalbuminuri => 30-70% ökad risk
 - HbA1c 60 mmol/mol => ca 70% ökad risk
 - CKD 3b => ca 100% ökad risk

Hur sätter vi in och följer på på kardiologen, NUS?

- Startar Jardiance 25 mg ½ x1 eller Forxiga 10 mg 1x1
 - Får information om utsättning vid exempelvis magsjuka
- Sköterskeuppföljning efter 2-4 veckor för att efterhöra tolerans och kolla krea
- Om svamp/urinvägsproblem: Pröva lokal svampbehandling, ev tillfällig utsättning – försök undvik permanent utsättning
- Därefter rutinuppföljning årligen

Ett slag för GDMT-behandling vid HFrEF...

- Guidelines-directed medical therapy (ACEi/ARB/ARNI + BB + MRA + SGLT2i) vid HFrEF minskar all cause mortality med 60%
- En 70-åring med HFrEF lever i snitt 5 år längre med behandling än utan
- Utsättning av behandling på lösa grunder vanlig orsak till hjärtsviktsförsämring
- Ju tidigare insatt behandling vid diagnos desto bättre!

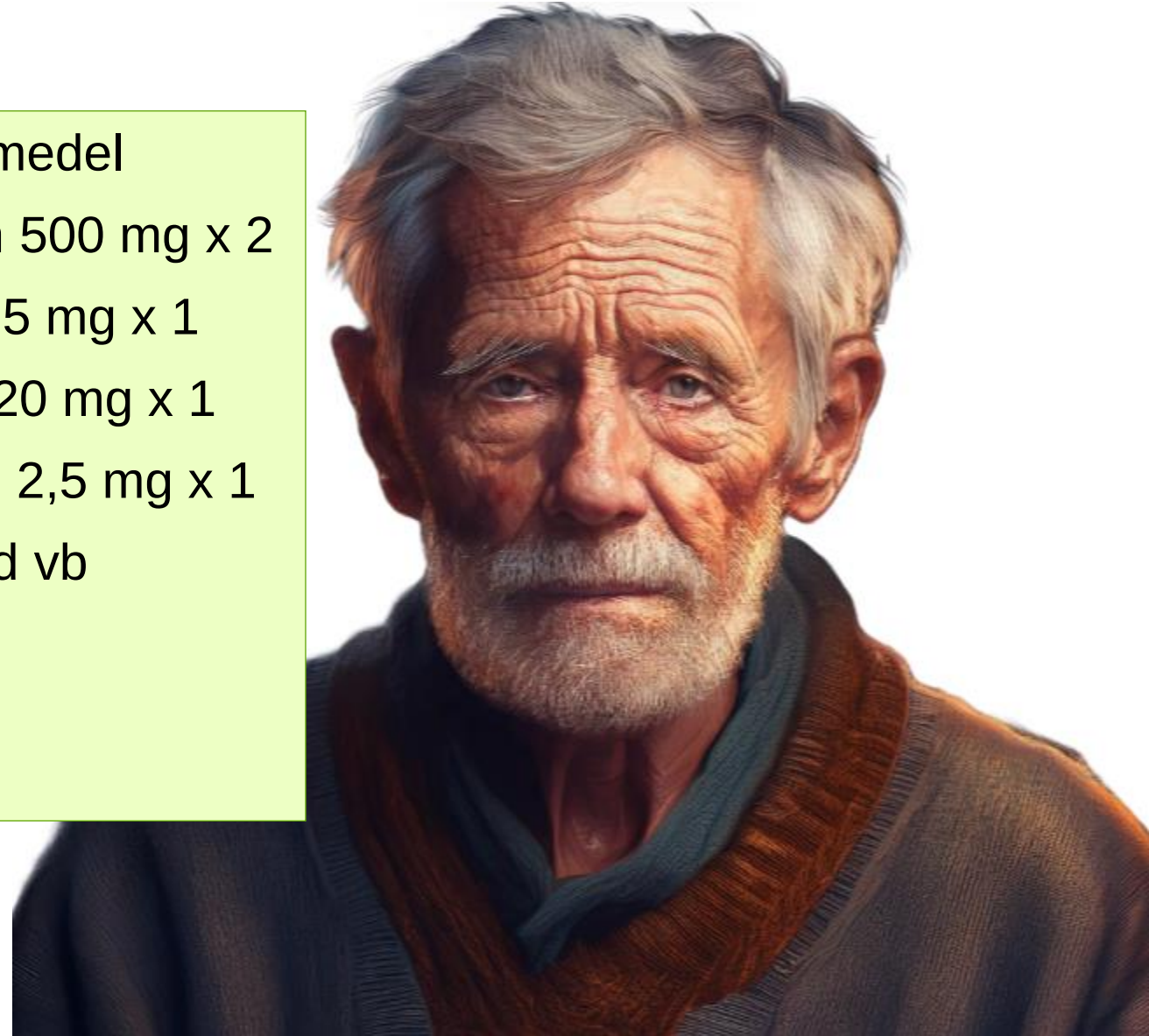
Arne 80 år

- Diabetes typ 2, tidigare hjärtinfarkt, i övrigt frisk
- Mår bra, dagliga långa promenader med hunden.
- BMI: 25
- Blodtryck: 125/70
- UKG: EF: 30 %
- HbA1c: 60
- eGFR: 40 ml/min
- U-Alb/krea: 4mg/mol

Aktuella Läkemedel

- T. Metformin 500 mg x 2
- T. Trombyl 75 mg x 1
- T. Enalapril 20 mg x 1
- T. Bisoprolol 2,5 mg x 1
- T. Furosemid vb

Ska SGLT2-hämmare sättas in?



Nationellt vårdprogram kronisk njursjukdom om SGLT2-hämmare

SGLT2-hämmare rekommenderas vid kronisk njursjukdom med GFR >20 mL/min/ $1,73\text{m}^2$ till patienter behandlade med högsta tolererade dos ACE-hämmare eller ARB om:

- Patienten har diabetes mellitus typ 2 samt U-albumin/kreatinin >3 g/mol och/eller GFR <60 mL/min/ $1,73\text{m}^2$
- Patienten inte har diabetes mellitus men U-albumin/kreatinin >30 g/mol

SGLT2-hämmare kan övervägas som tillägg till ACE-hämmare/ARB även vid kronisk njursjukdom med GFR $20 - 45$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$ oavsett grad av albuminuri.

Nationellt vårdprogram om SGLT2-hämmare

Vid beslut om att starta behandling på indikation att skydda mot framtida njurfunktionsförsämring är det viktigt att beakta patientens aktuella njurfunktion och försämringstakt i relation till förväntad överlevnad. För äldre patienter med lätt nedsatt njurfunktion och mycket liten eller ingen försämringstakt är risken för framtida grav njursvikt låg och indikationen för njurskyddande behandling därmed svagare. Detta gäller i ännu högre grad till sköra patienter med hög komorbiditet. Generella rekommendationer behöver då anpassas. Observera att indikation för behandling med SGLT2-hämmare ändå kan finnas av andra skäl, till exempel vid samtidig hjärtsvikt.

 **4** mg/mmol
URINE ALBUMIN

 **M**
SEX

 **80**
AGE

 **40** mL/min/1.73 m²
GFR

ASSESSMENT

STAGE 3

MODERATE DECREASE IN FUNCTION

CKD STAGES

GLOMERULAR FILTRATION RATE

Patient risk of progression to kidney failure requiring dialysis or transplant:

AT 2 YEARS

AT 5 YEARS

0.48 %

1.86 %

Risk thresholds used in health systems include:

- 3-5 % over 5 years for referral to a kidney doctor
- 10 % over 2 years for team based care (Kidney Doctor, Nurse, Dietician, Pharmacist)
- 20-40 % over 2 years for planning a transplant or fistula

HOW CAN I REDUCE MY RISK OF KIDNEY FAILURE?

There are things you can do to reduce your risk of kidney failure over the next five years. Click below to see how the following will decrease your risk.



- ☒ Your current 5 year risk based on the answers you provided is **1.86%**
- ☐ Achieving good blood pressure control can reduce your 5 year risk from **1.86%** to **1.47%**.
- ☐ An ACE inhibitor (pril) or ARB (sartan) can reduce your 5 year risk from **1.86%** to **1.30%**.
- ☐ An SGLT2 inhibitor (gliflozin) can reduce your 5 year risk from **1.86%** to **1.02%**.
- ☐ If you have Type 2 Diabetes, a non-steroidal MRA (Finerenone), can reduce your 5 year risk from **1.86%** to **1.43%**.

The benefits of these changes can add up over time.

Grad av albuminuri. EMPA-KIDNEY

Figure S5. Kidney Disease Progression by Key Prespecified Subgroups (Prespecified Exploratory Outcome)

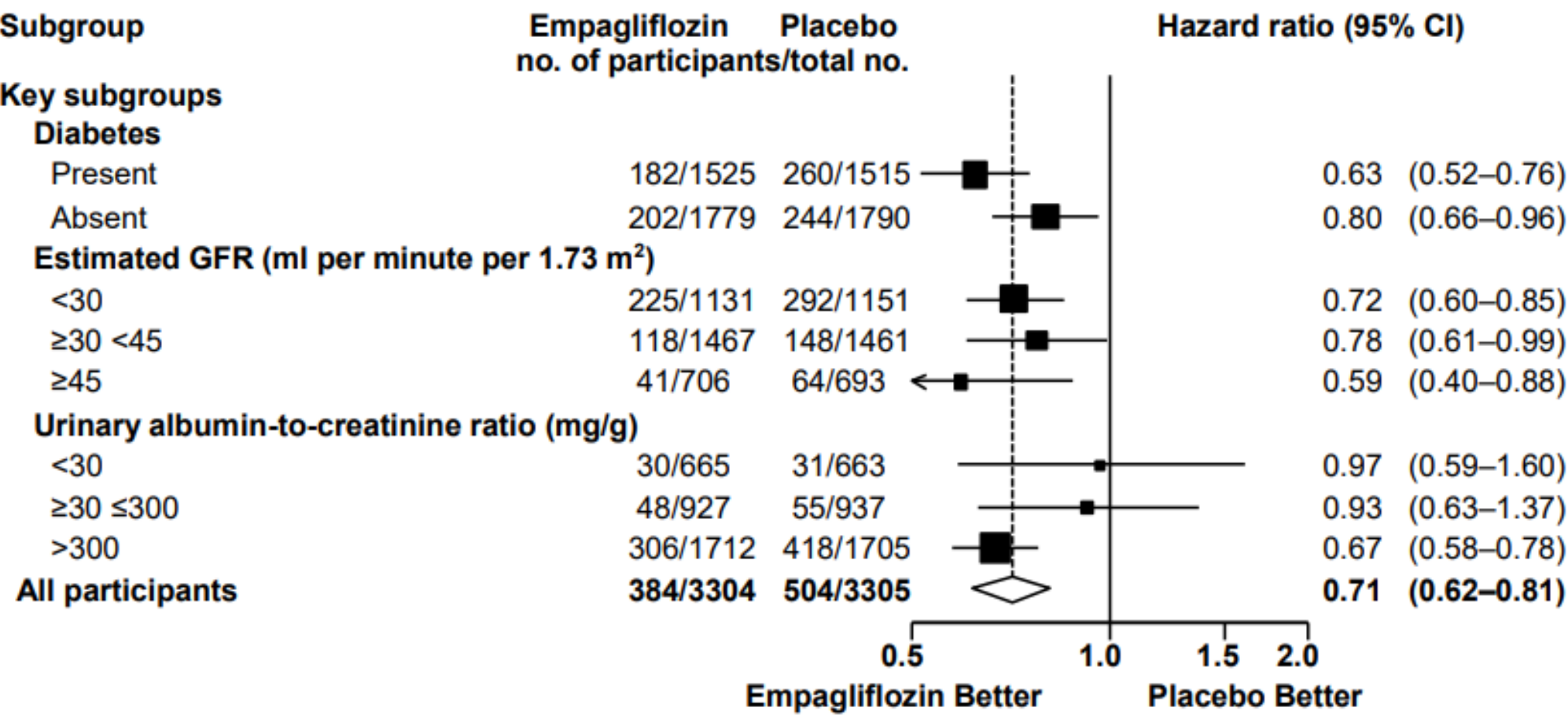
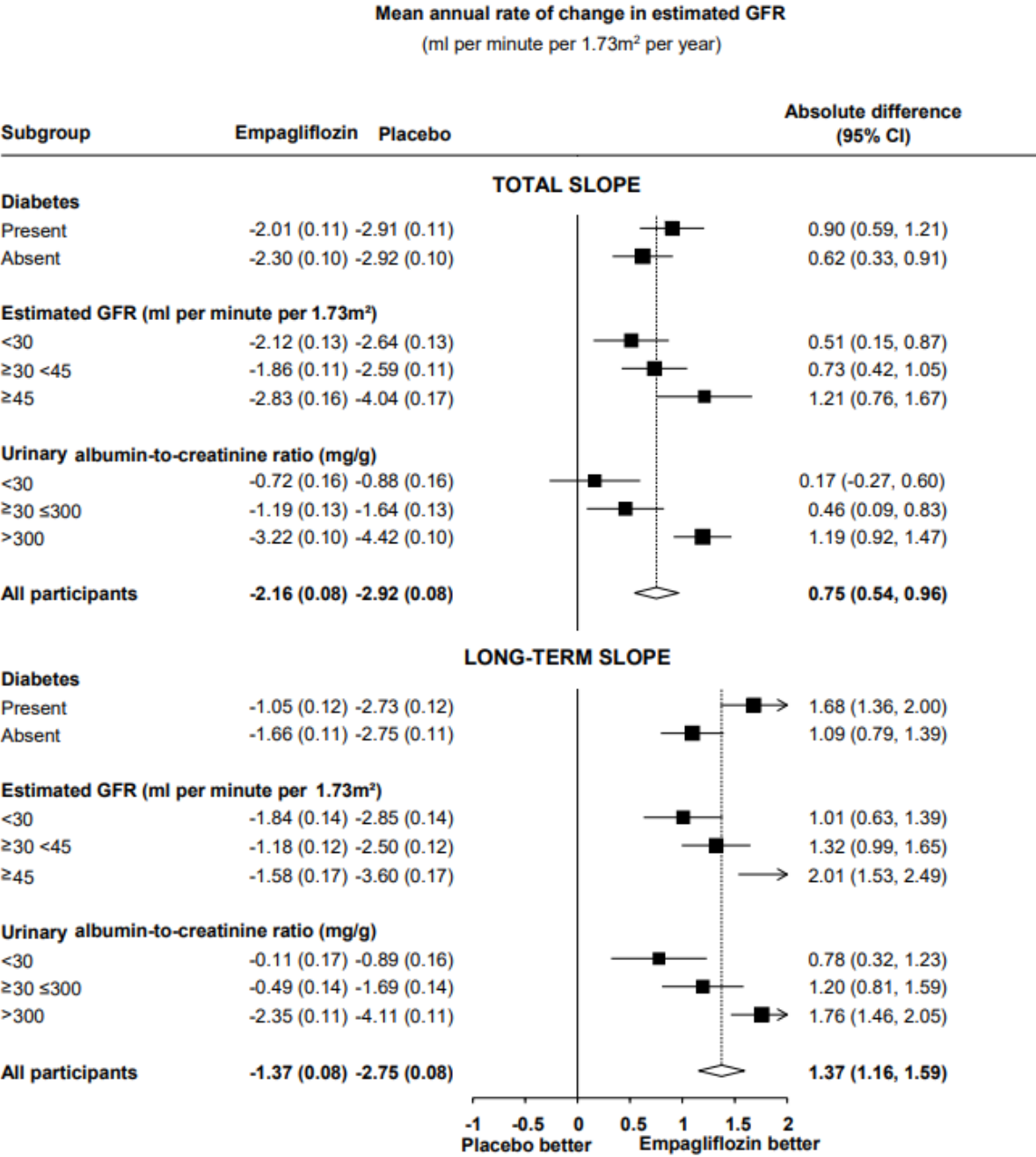
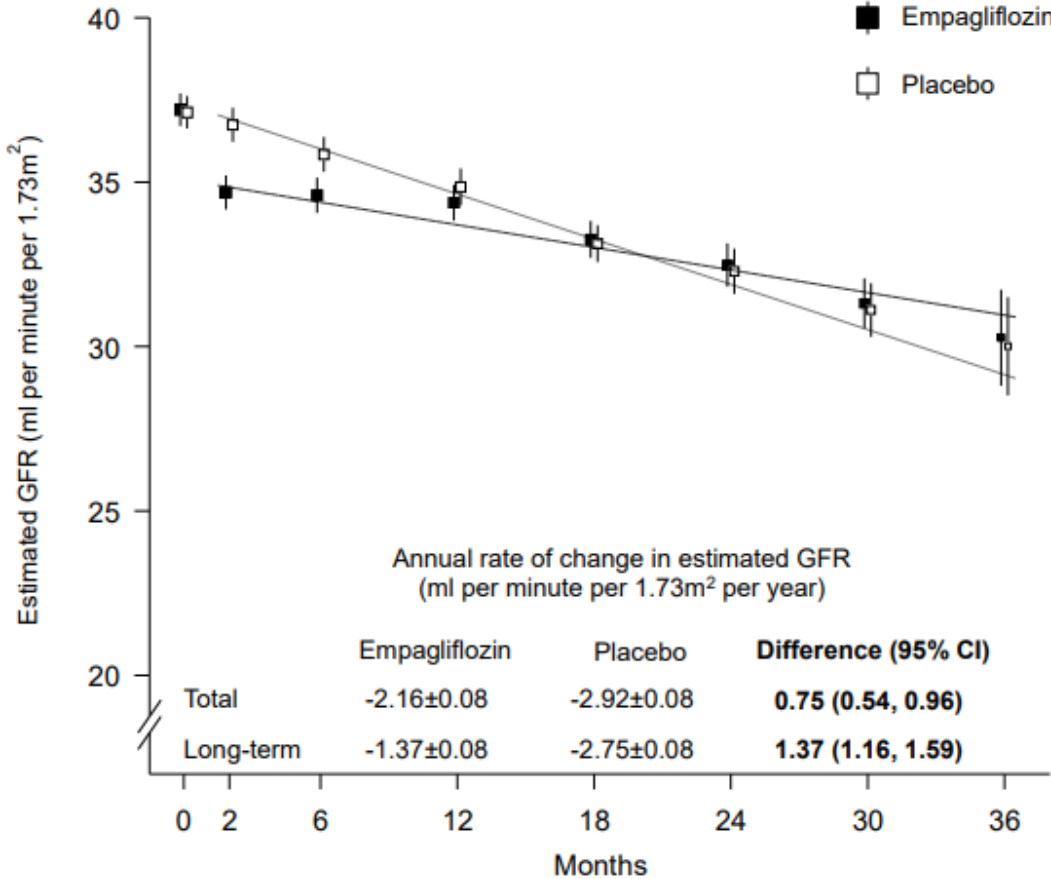
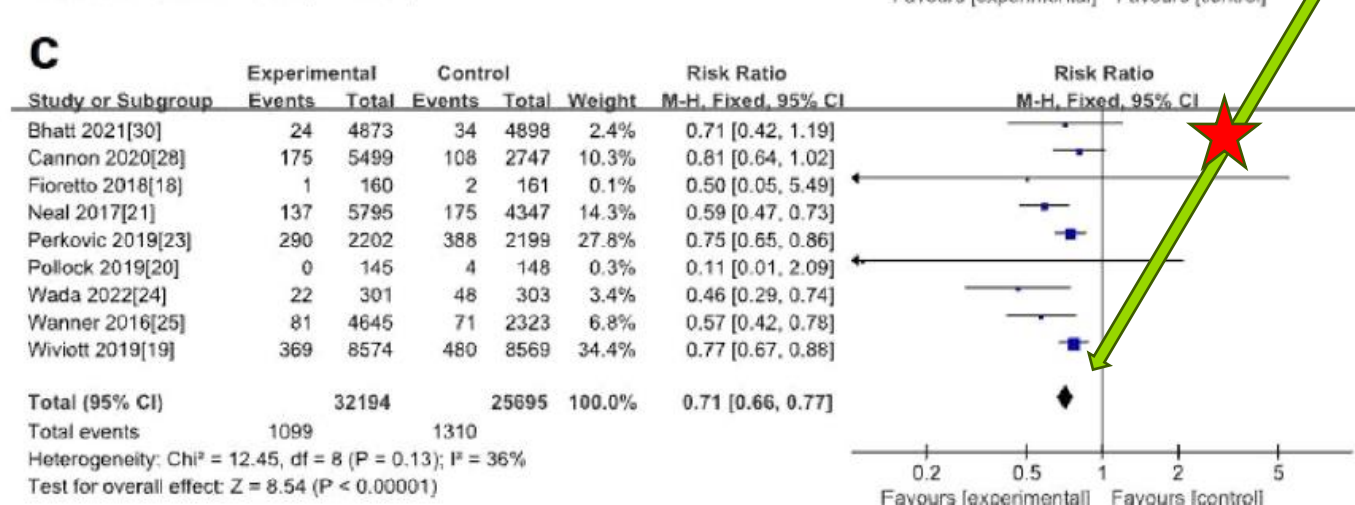
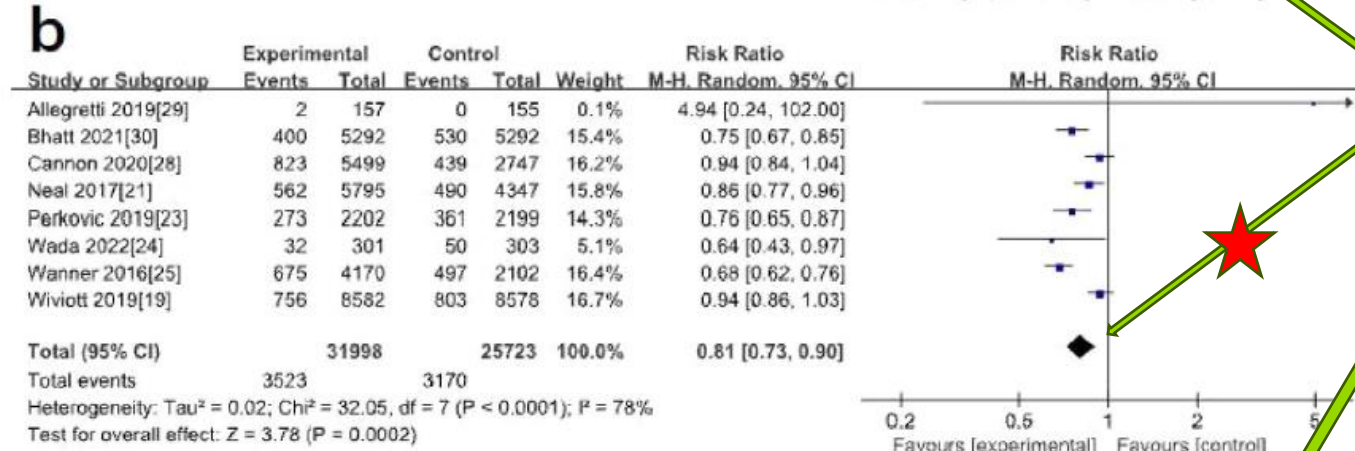
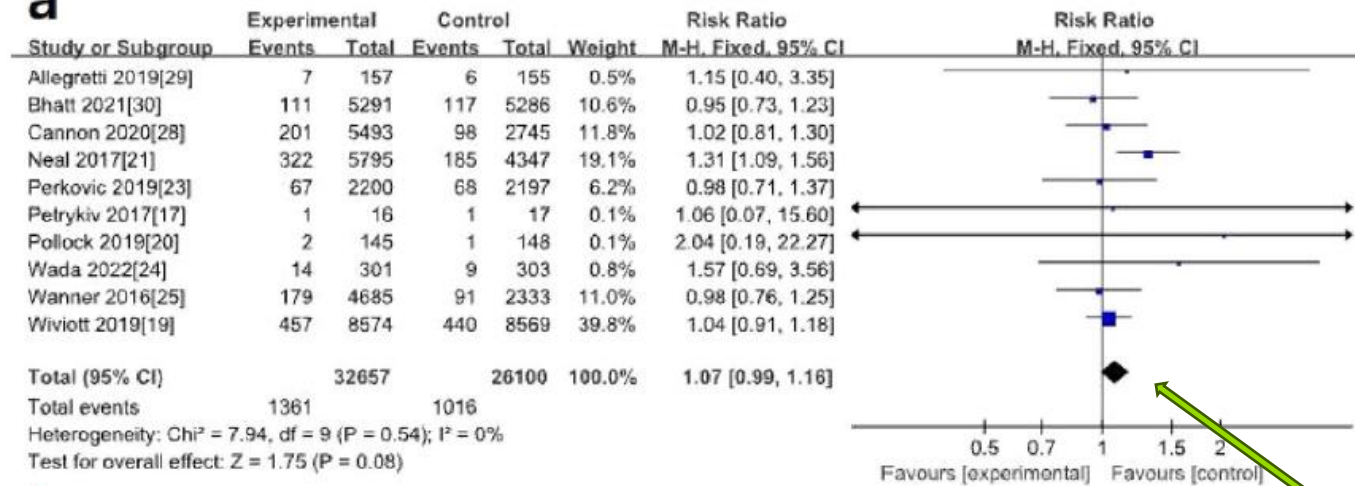


Figure S6. Comparison of Estimated Slopes with Mean Observed Estimated Glomerular Filtration Rate





Systematisk översikt från Renal Failure 2023

Äldre patienter med DM2 + Diabetesnjursjukdom(DKD)

a) Frakturer

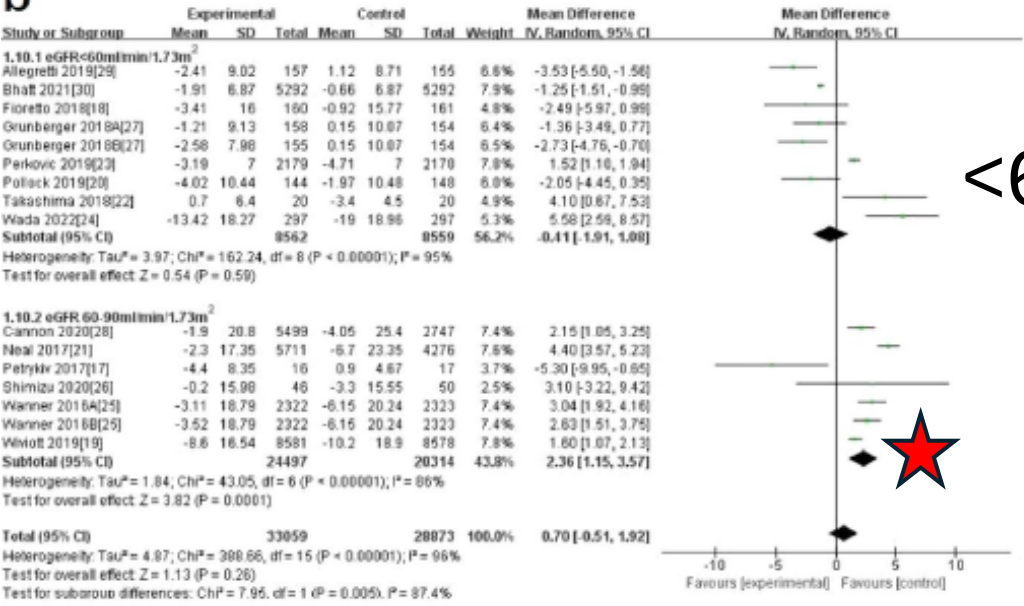
b) MACE (Hjärtinfarkt, Stroke, Kardiovaskulär död)

c) Njurskydd

★ = statistiskt signifikant

Figur från Liu Y et al, Ren Fail. 2023 Dec;45(1):2217287.

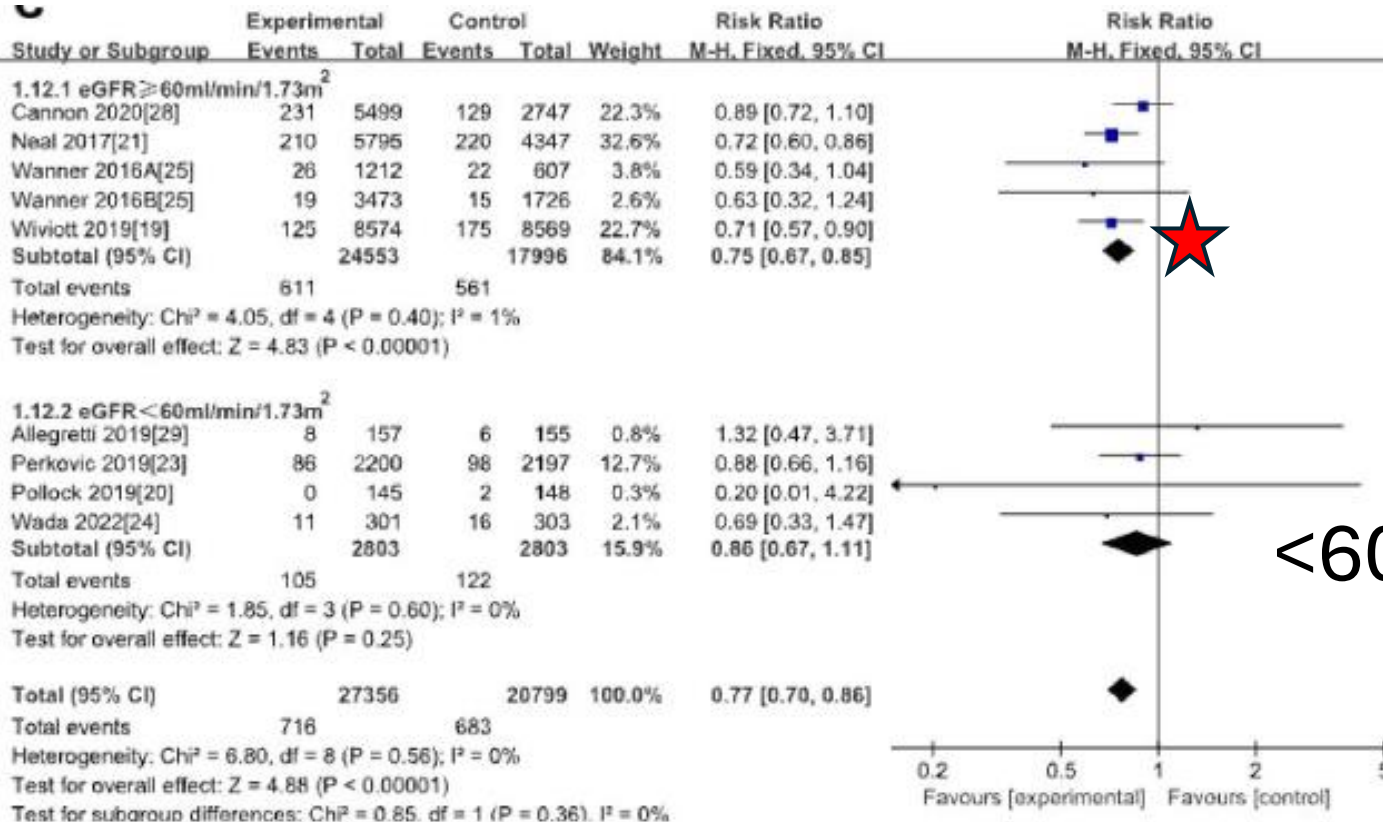
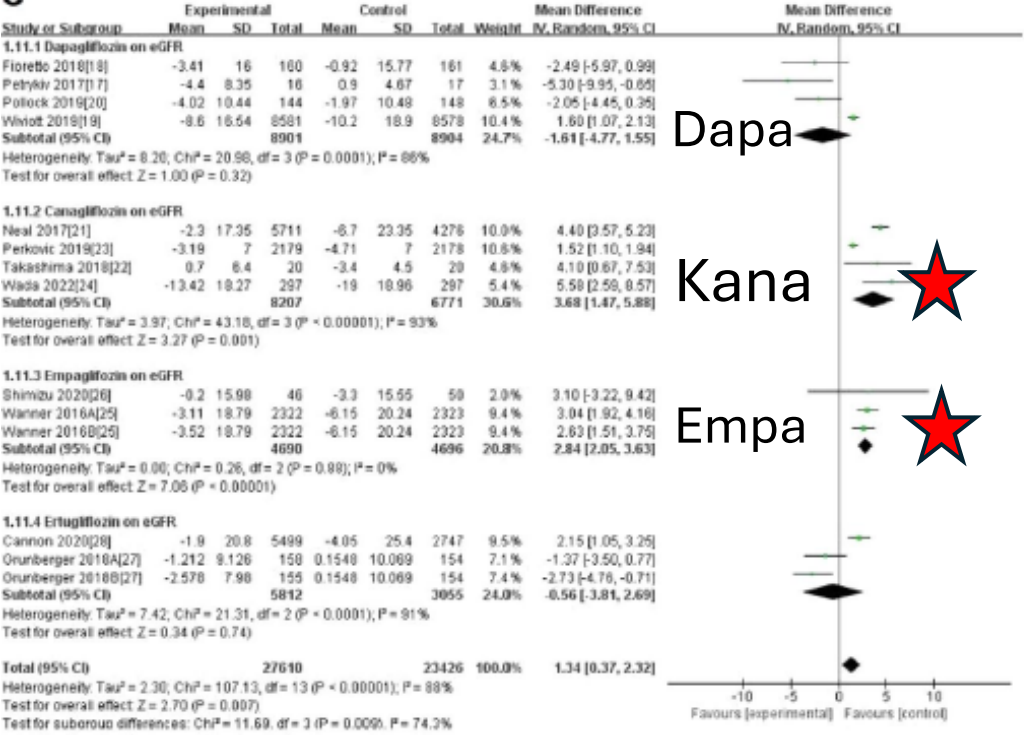
b



Figurer av Liu Y et al, Ren Fail. 2023 Dec;45(1):2217287.

Inget signifikant skydd mot försämring av eGFR vid eGFR<60

c



<60

Systematisk översikt från 2024. Patienter med HF o/e >65 år med fokus på akut njurskada i samband med SGLT2i.

“Mer noggrann monitorering av njurfunktion i samband med SGLT2i rekommenderas vid ålder >65 år, eGFR <30, eller vid hjärtsvikt. Samtidig initiering eller titrering av RAS-blockad eller diuretika kan öka risken för akut njurskada.”

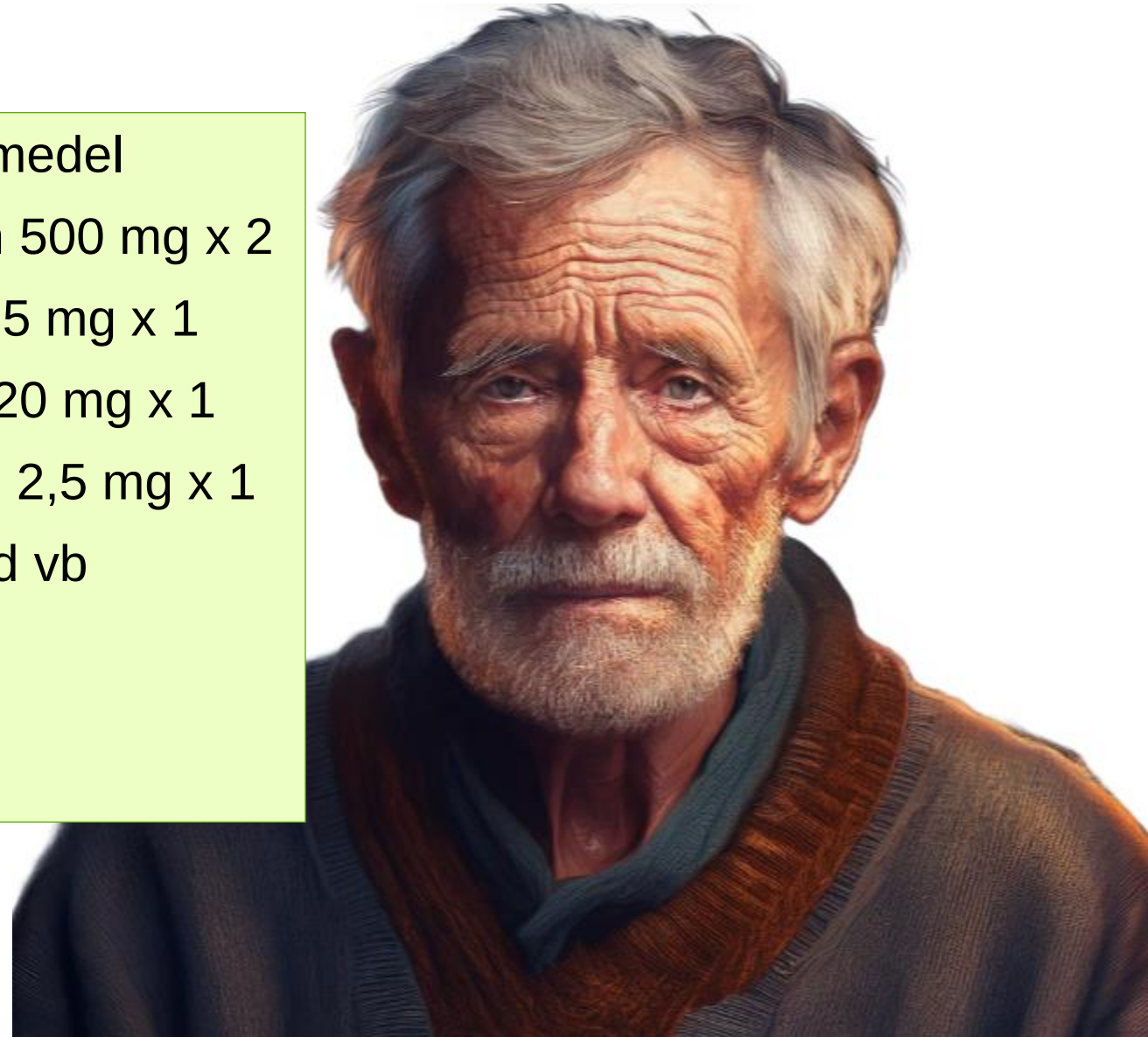
Ziser et al, Br J Clin Pharmacol. 2024 Jul;90(7):1541-1558.

Arne 80 år

- Diabetes typ 2, tidigare hjärtinfarkt, i övrigt frisk
- Mår bra, dagliga långa promenader med hunden.
- BMI: 25
- Blodtryck: 125/70
- UKG: EF: 45 %
- HbA1c: 60
- eGFR: 40 ml/min
- U-Alb/krea: 4 g/mol

Aktuella Läkemedel

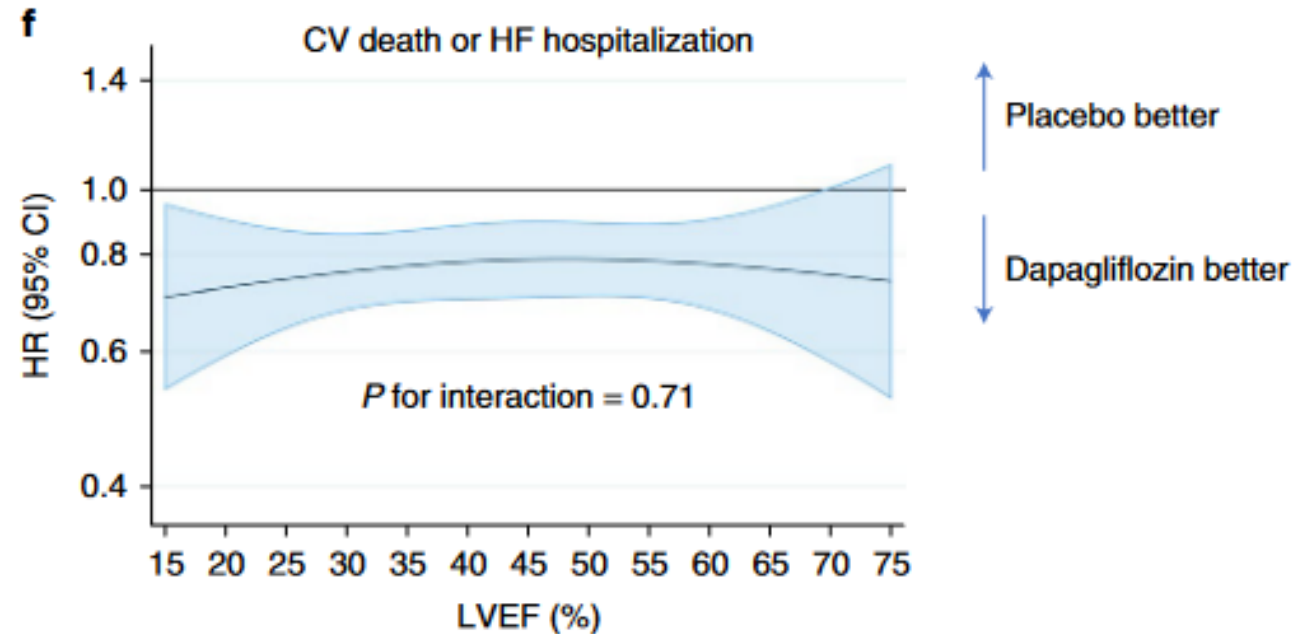
- T. Metformin 500 mg x 2
- T. Trombyl 75 mg x 1
- T. Enalapril 20 mg x 1
- T. Bisoprolol 2,5 mg x 1
- T. Furosemid vb



Ska SGLT2-hämmare sättas in?

SGLT2-hämmare och HFmrEF/HFpEF

- Likartad effekt oavsett EF
- Förstahandsrekommendation vid HFmrEF och HFpEF



Cardiovascular death or heart failure hospitalisation				Hazard ratio (95% CI)
	Number with event/ number of patients (%)			
	SGLT2 inhibitors	Placebo		
HFmrEF/HFpEF				
DELIVER	475/3131 (15.2%)	577/3132 (18.4%)		0.80 (0.71-0.91)
EMPEROR-Preserved	415/2997 (13.8%)	511/2991 (17.1%)		0.79 (0.69-0.90)
Subtotal				0.80 (0.73-0.87)
Test for overall treatment effect $p<0.0001$				
Test for heterogeneity of effect $p=0.89$				
HFrEF				
DAPA-HF	382/2373 (16.1%)	495/2371 (20.9%)		0.75 (0.65-0.85)
EMPEROR-Reduced	361/1863 (19.4%)	462/1867 (24.7%)		0.75 (0.65-0.86)
Subtotal				0.75 (0.68-0.83)
Test for overall treatment effect $p<0.0001$				
Test for heterogeneity of effect $p=1.00$				
All LVEF (hospitalised patients)				
SOLOIST-WHF				0.71 (0.56-0.89)
Overall				0.77 (0.72-0.82)
Test for overall treatment effect $p<0.0001$				
Test for heterogeneity of effect $p=0.87$				

Jhund et al. "Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure". Nature Medicine 2022

Vaduganathan et al. "SGLT2-inhibitors in patients with heart failure", The Lancet 2022

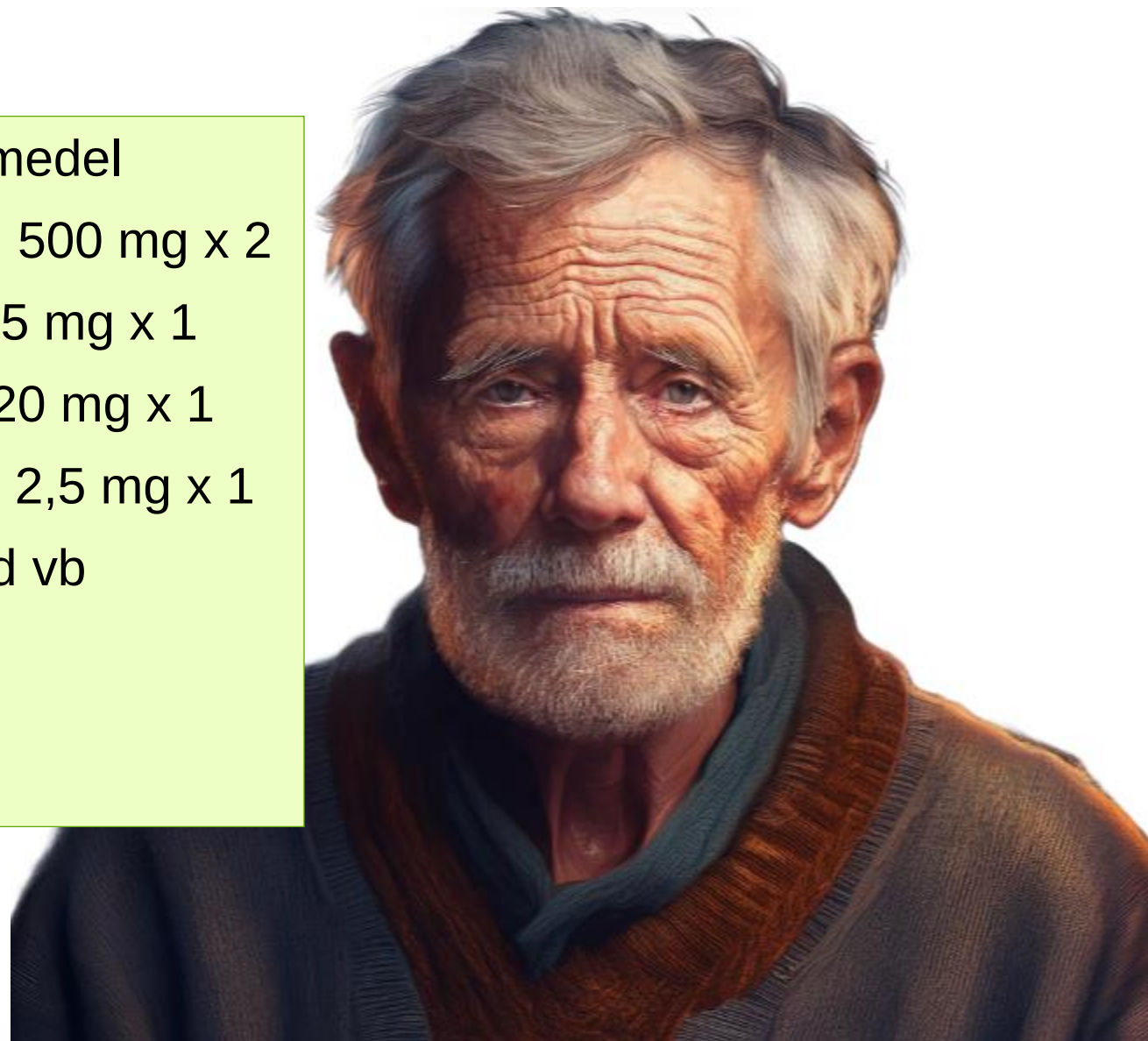
Kalle 80 år

- Diabetes typ 2, tidigare hjärtinfarkt, demens, SÄBO
- Mår relativt bra, god aptit, dagliga promenader.
- BMI: 25
- Blodtryck: 105/70
- HbA1c 60
- UKG: EF: 30 %
- eGFR: 40 ml/min
- U-Alb/krea: 4g/mol

Aktuella Läkemedel

- T. Metformin 500 mg x 2
- T. Trombyl 75 mg x 1
- T. Enalapril 20 mg x 1
- T. Bisoprolol 2,5 mg x 1
- T. Furosemid vb

Ska SGLT2-hämmare sättas in?



Sköra eller äldre patienter med DM2 och hjärtsvikt (HF), systematisk översikt av Aldafas *et al.*, 2024

- Både observationella studier och RCT
 - 20 studier inkl 6 dubbelblinda RCT. n=77 000.
- SGLT2i sänkte risken för totalmortalitet, kardiovaskulär död och inläggning pga hjärtsvikt i obs-studierna och totalt.
- Ingen skyddande effekt på njurskydd, akut njurskada, förmaksflimmer, hjärtinfarkt, stroke eller förvärring av hjärtsvikt.

Risk att de personer som sätts in på SGLT2i är friskare än de som inte får SGLT2i pga svårighet att korrigera för allt.

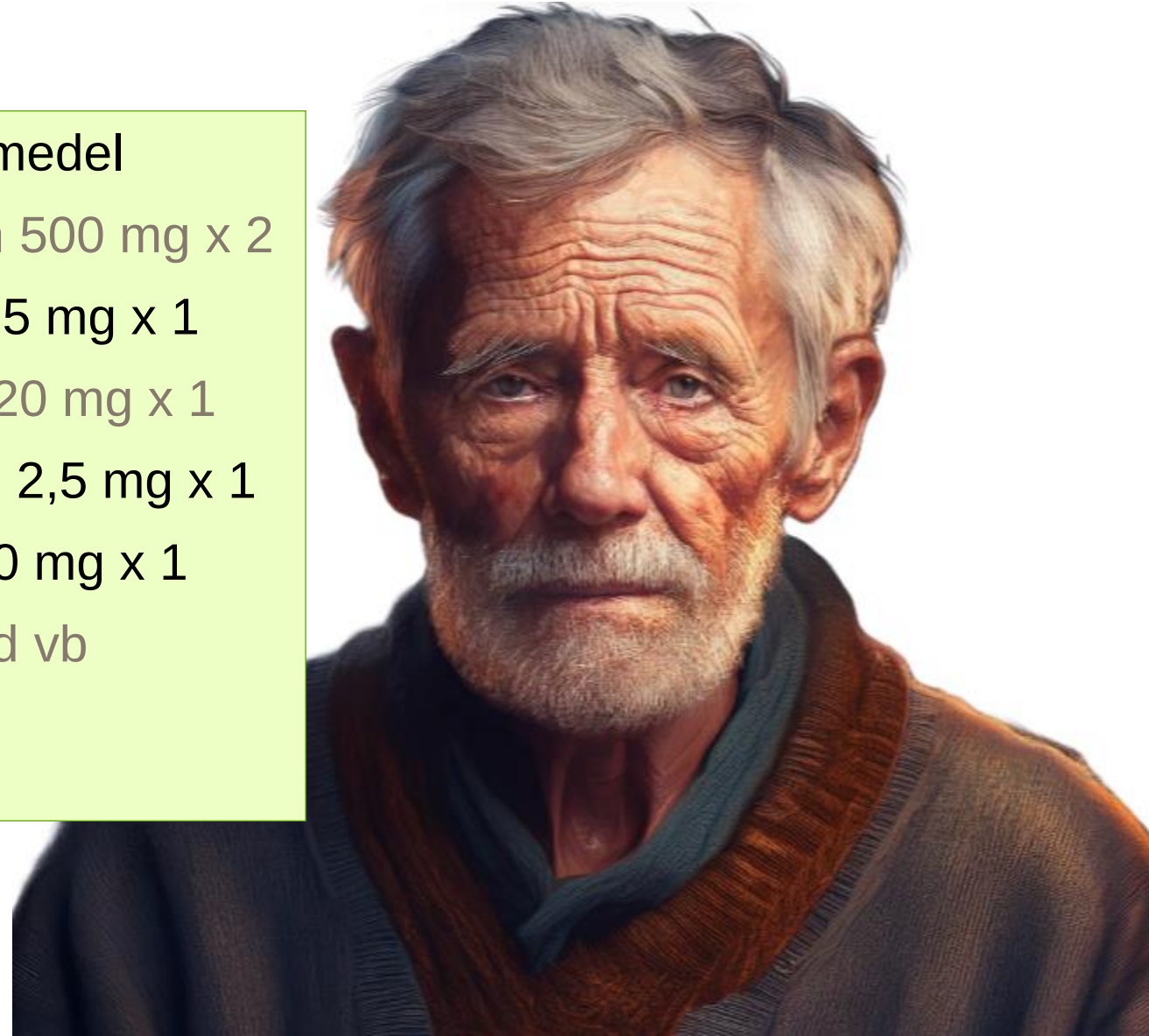
Kalle 80 år

- Diabetes typ 2, tidigare hjärtinfarkt, demens, SÄBO
- Orkeslös, buksmärtor, vinterkräksjuka förra veckan.
- BMI: 25
- Blodtryck: 95/60
- HbA1c 60
- UKG: EF: 30 %
- eGFR: 40 ml/min
- U-Alb/krea: 4g/mol

Aktuella Läkemedel

- T. Metformin 500 mg x 2
- T. Trombyl 75 mg x 1
- T. Enalapril 20 mg x 1
- T. Bisoprolol 2,5 mg x 1
- T. Forxiga 10 mg x 1
- T. Furosemid vb

Vilka läkemedel bör pausas?



Ketoacidosis

- Illamående / kräkningar
- Buksmärtor
- Snabbandad
- Förvirring
- Somnolens / trötthet
- Takykardi
- hypotension

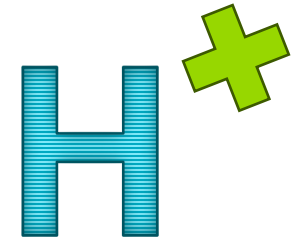
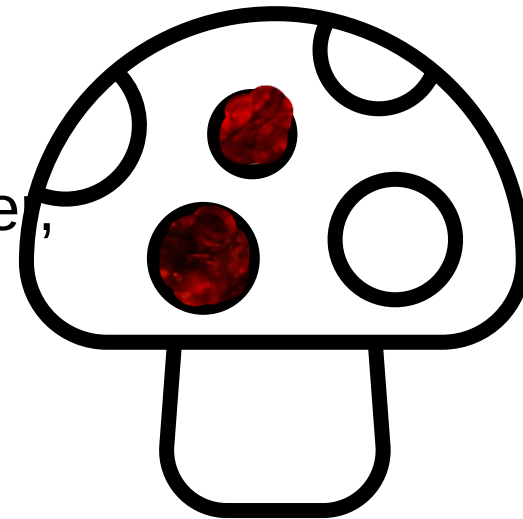
Riskfaktorer: infektion, dehydrering, lågt kolhydratintag, alkohol, insulinbrist, operation.

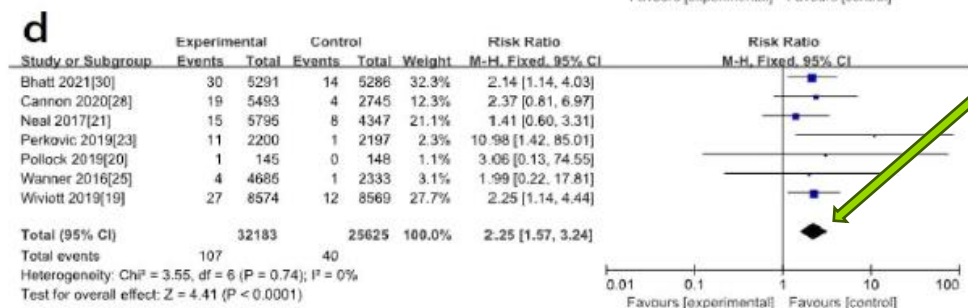
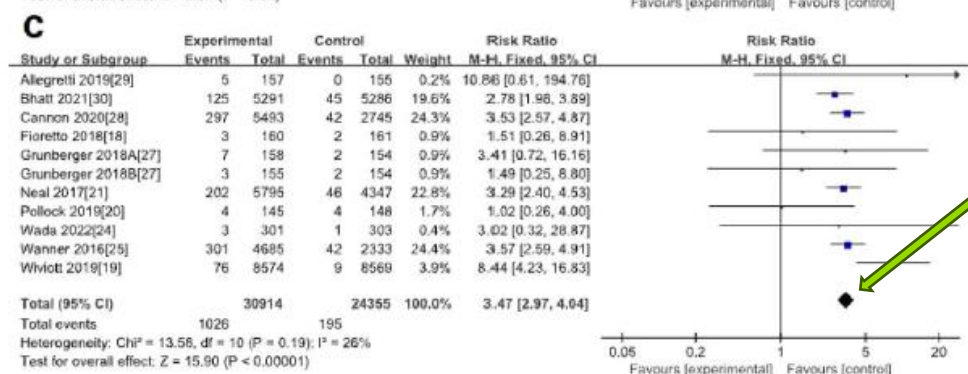
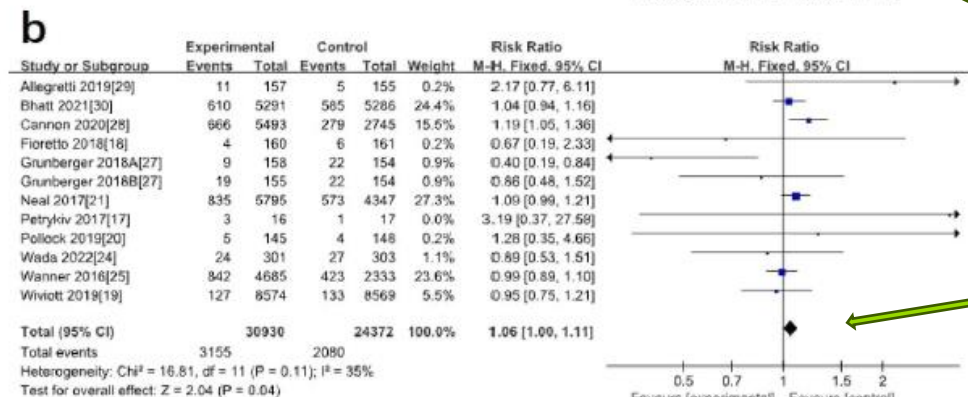
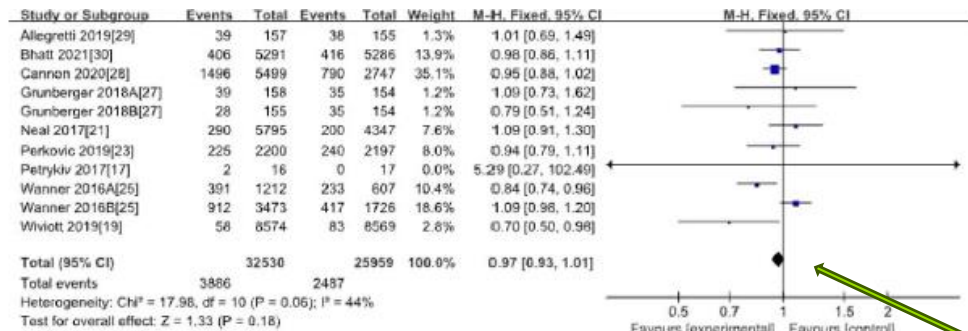
Sätt ut 3 dagar in för op samt vid otillräckligt intag av vätska/kolhydrater, vid akut sjukdom/infektion.

Biverkningar av SGLT2i

- De vanligaste är relaterade till glukosurin
- **Genitala svampinfektioner**, solklart ca 5 %
- **Ketoacidosis** 0.6-2.2/1000 patient-år, RR 2.3
- Hypoglykemi (främst i kombination med annat)
- Händelser relaterade till hypovolemi
 - Frakturer, oklar kausalitet
 - AKI oklart på helgrupp
 - Yrsel/ortostatism
- Oklar kausalitet: Fourniers gangrän, Amputationer, Sarkopeni

Även ovanliga och okända biverkningar är viktiga när många behandlas, liksom biverkningar som inte är relaterade till glukosurin. Överdriv inte dosen. Biverkningar ökar med ökad dosering vare sig du ser dem eller ej.

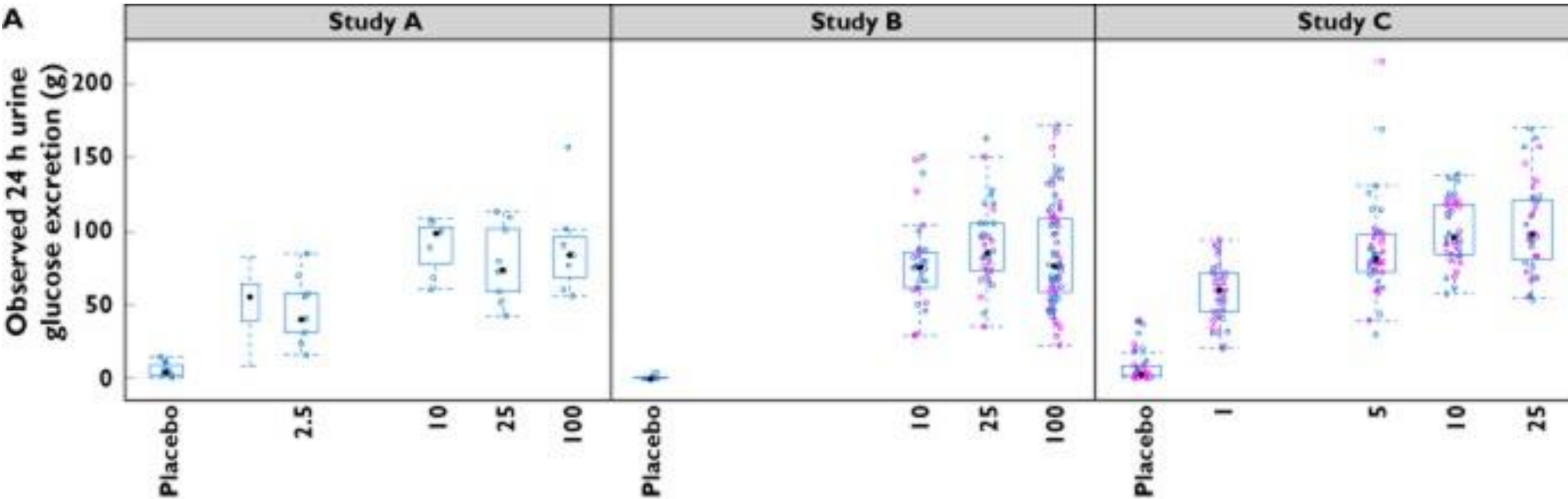




- a) Hypoglykemi
- b) UVI
- c) Genitala svampinfektioner
- d) Diabetes ketoacidosis

Figur från Liu Y et al, Ren Fail. 2023 Dec;45(1):2217287.

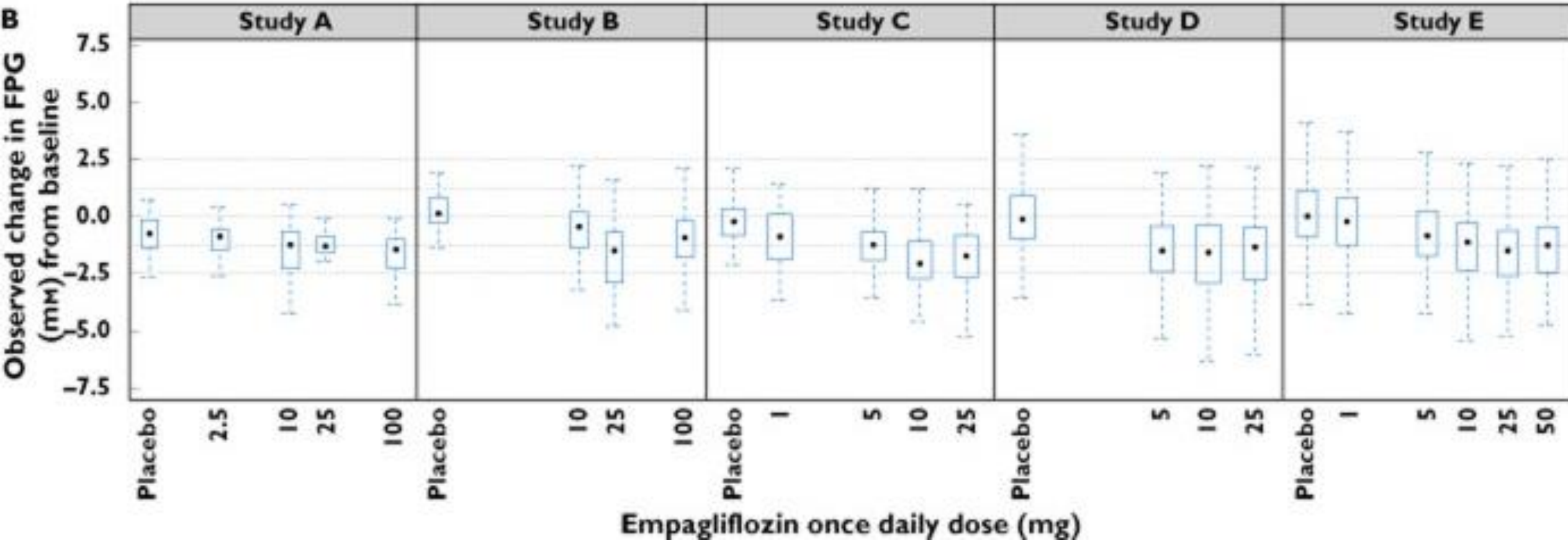
Glukosuri



N= 974

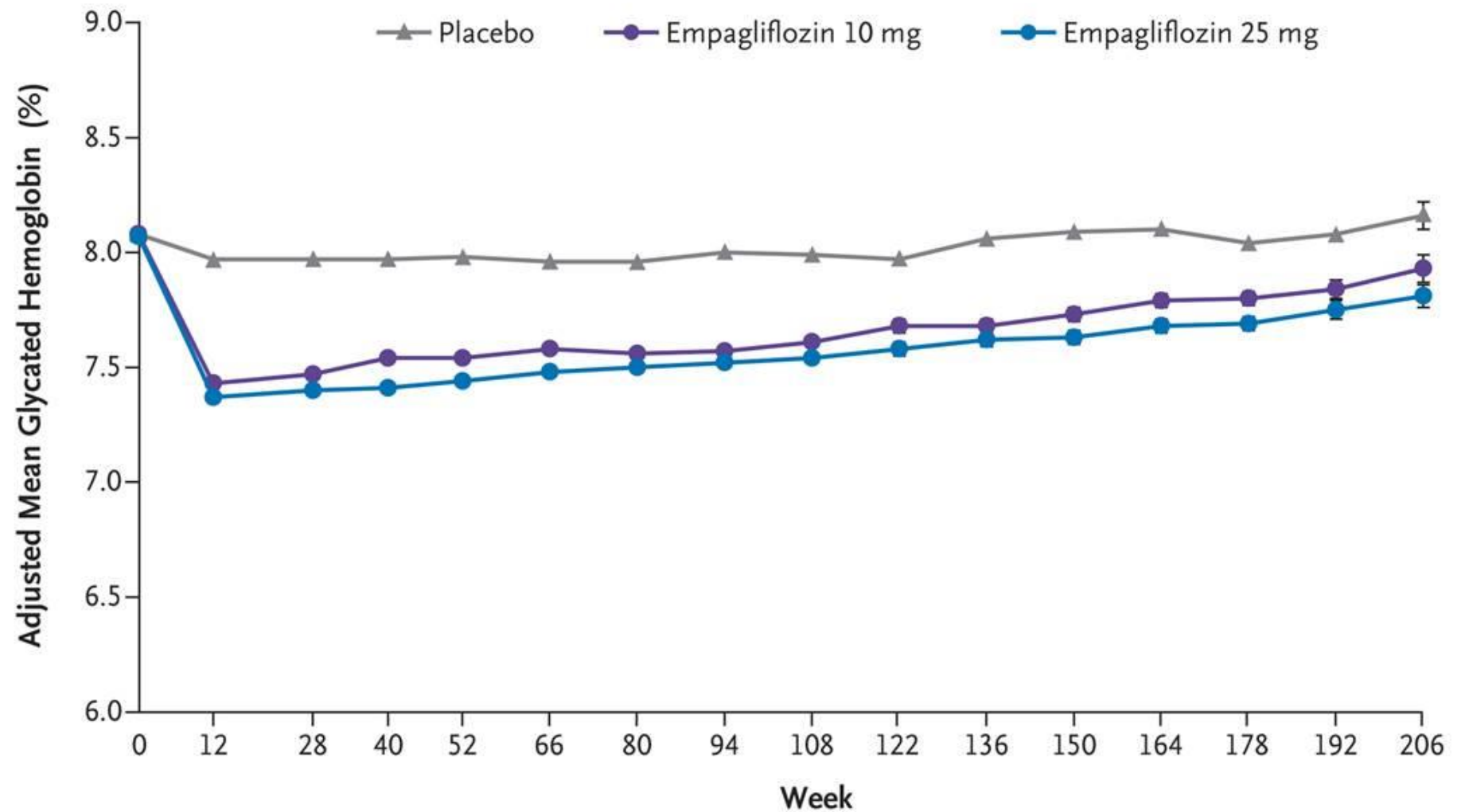
Dos empagliflozin

Blodglukos



N= 974

Dos empagliflozin



No. at Risk

Placebo	2294	2272	2188	2133	2113	2063	2008	1967	1741	1456	1241	1109	962	705	420	151
Empagliflozin 10 mg	2296	2272	2218	2150	2155	2108	2072	2058	1805	1520	1297	1164	1006	749	488	170
Empagliflozin 25 mg	2296	2280	2212	2152	2150	2115	2080	2044	1842	1540	1327	1190	1043	795	498	195

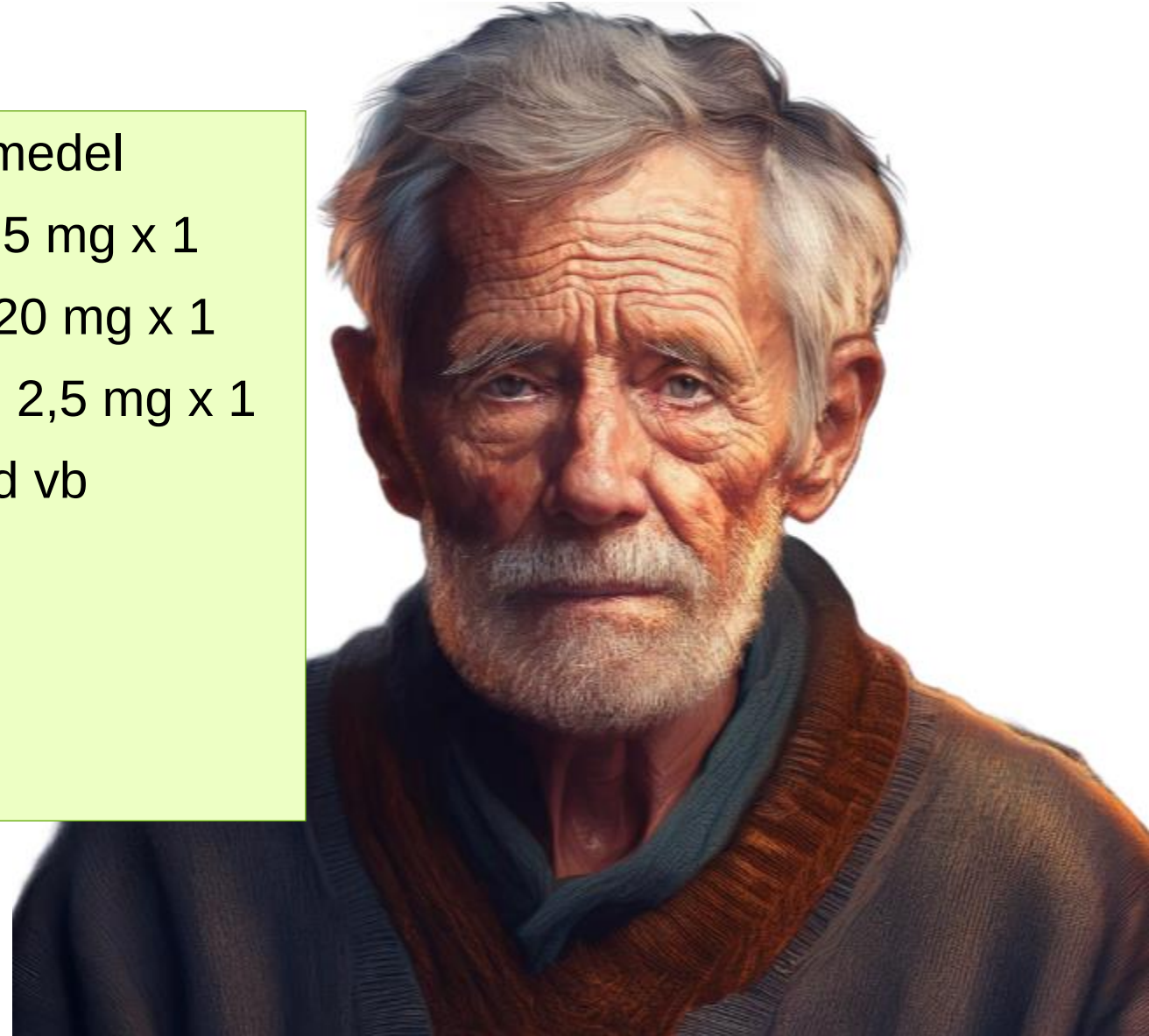
Arne 80 år

- Tidigare hjärtinfarkt, i övrigt frisk
- Mår bra, dagliga långa promenader med hunden.
- BMI: 25
- Blodtryck: 125/70
- UKG: EF: 30 %
- eGFR: 40 ml/min
- U-Alb/krea: 4g/mol

Aktuella Läkemedel

- T. Trombyl 75 mg x 1
- T. Enalapril 20 mg x 1
- T. Bisoprolol 2,5 mg x 1
- T. Furosemid vb

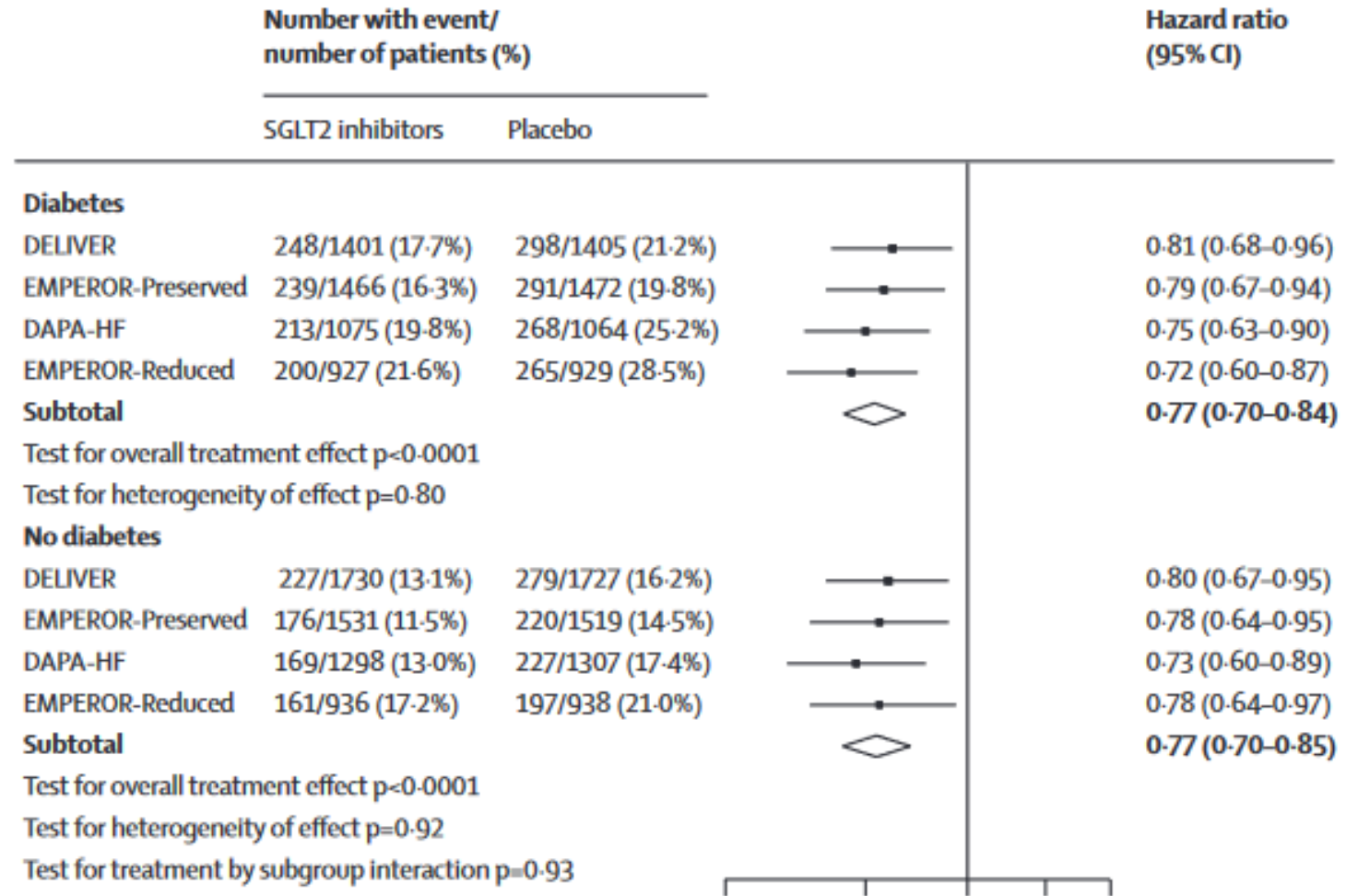
Ska SGLT2-hämmare sättas in?



Arne 80 år utan diabetes

- Samma rekommendationsgrad oavsett diabetesstatus
- Samma relativa riskreduktion, dock lägre absolut risk

I Diabetes status



Systematisk översikt från Camptö 2024

Vid HFrEF och empagliflozin är **absolut riskreduktion** för att förhindra HHF **2**, 4 och 6 per 100 person-år för **normoglykema**, prediabetiker och diabetiker.

NNT är 50 för att undvika en HHH hos en normoglykem. Vi vet inte vad som gäller andra typer av sjukhusinläggningar.

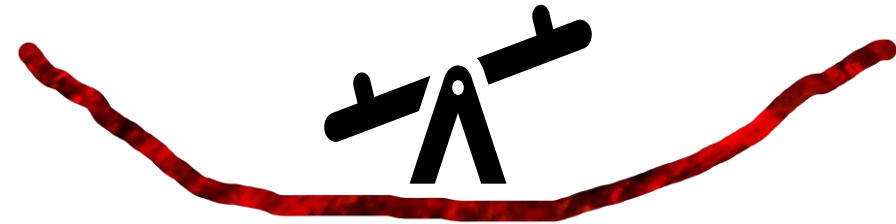
>250 000 sek för att förhindra en sjukhusinläggning pga HFrEF.

Role of Glycosuria in SGLT2 Inhibitor–Induced Cardiorenal Protection: A Mechanistic Analysis of the CREDENCE Trial

Diabetikerna som fick den **högsta nivån av glukosuri** fick det **största skyddet av kanagliflozin** på **kardioresnala** utfall.

Take home message - SGLT2i hos äldre

- SGLT2i har särskilt bra effekt hos dem över 65 år vad gäller kardiovaskulära utfall
- Oklart om effekten kvarstår >75 år. Mycket osäkert vid >80 år. RCT vs OBS. Framförallt oklart om effekten i förhållande till risken kvarstår.
- Äldre har generellt mer biverkningar (sämre homeostas, lever- och njurfunktion). Det finns idag inte belägg för att äldre drabbas av mer biverkningar i samband med SGLT2i än yngre, förutom en eventuell ökning av hypovolemirelaterade biverkningar.



Take home message - SGLT2i hos äldre

- Betydligt mer **oklar är den njurskyddande effekten** hos äldre
- Att "slope" övergår i en långsammare försämring jmf med placebo är fortfarande osäkert.
 - Finns en teoretisk risk med tillfällig sänkning av eGFR hos en äldre person med redan låg njurfunktion
- Överdriv inte dosen. Vid sänkt njurfunktion (eGFR<45) finns ingen anledning att öka dosen för förbättrad glykemisk kontroll.
- Gör en individuell bedömning, inte pang in med alla fyra läkemedel hos äldre eller vid sänkt njurfunktion, håll vätskebalans och monitorera eGFR.
- Instruera patienten om när hen bör pausa SGLT2i.