

# SGLT2-hämmare – bra för hjärta och njurar men tänk på riskerna

**Karolina Nowinski**, med dr, överläkare, ME klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset; ordförande, expertgrupp hjärt- och kärlsjukdomar för Region Stockholms läkemedelskommitté  
 ● karolina.nowinski@regionstockholm.se

**Anna Ugargh-Morawski**, med dr, specialist i allmänmedicin, Akademiskt primärvårdscentrum; ordförande, expertgrupp endokrina sjukdomar för Region Stockholms läkemedelskommitté

**Peter Bárány**, docent, överläkare, sektionschef Barnnjurmedicin, ME högspecialiserad barnmedicin 1, Karolinska universitetssjukhuset; ordförande, expertgrupp njursjukdomar för Region Stockholms läkemedelskommitté

**Pontus Curman**, överläkare, diabetes- och endokrinmottagningen, Ersta sjukhus; ledamot, expertgrupp endokrina sjukdomar för Region Stockholms läkemedelskommitté

**Förskrivningen** av SGLT2-hämmare, såsom empagliflozin (Jardiance) och dapagliflozin (Forxiga), har de senaste åren ökat kraftigt. Behandling med SGLT2-hämmare har ökat i flera åldersgrupper, också hos de äldsta, 80 år eller äldre. I Region Stockholm hämtade ungefär 46 000 individer ut SGLT-2 hämmare under 2023. Behandling med SGLT2-hämmare förekom hos 40 procent av patienter med diagnosen hjärtsvikt, 28 procent med diagnosen diabetes mellitus typ 2 och 18 procent med diagnosen njursjukdom (diagnoskoder i hela vården senaste 5 åren, data från vårdanalys (VAL)-databasen, Region Stockholm). I Sverige behandlades år 2022 nästan 163 000 individer med SGLT2-hämmare (Socialstyrelsens statistikdatabas).

Dessa läkemedel, ursprungligen lanserade som blodsockersänkande läkemedel vid diabetes typ 2, visade positiva resultat i kardiovaskulära utfallsstudier [1-3]. De senaste åren har SGLT2-hämmarna dapagliflozin och empagliflozin fått utökade indikationer för behandling av kronisk hjärtsvikt och kronisk njursjukdom, oavsett om patienten har diabetes eller ej [4-9]. Dapagliflozin och empagliflozin har numera en klass IA-rekommendation i europeiska hjärtsviktsriktlinjer vid kronisk hjärtsvikt, både vid nedsatt och bevarad vänsterkammarmfunktion [10, 11].

I de två stora kliniska prövningarna vid hjärtsvikt och systolisk vänsterkammarmfunktion (EF)  $\leq 40$  procent var NNT (number needed to treat) 20 (18 månaders behandling) för dapagliflozin samt 19 (16 månaders behandling) för empagliflozin. Sammansatt primär effektvariabel var sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt eller kardiovaskulär död, men den huvudsakliga effekten orsakades framför allt av minskad förekomst av hjärtsvikt [4, 5]. Ungefär hälften av patienterna hade diabetes typ 2 (42 respektive 50 procent). Patienterna var välbehandlade med RAAS-blockad, betablockad och aldosteronantagonister. Efterföljande studier vid hjärtsvikt med lätt nedsatt eller bevarad vänsterkammarmfunktion (EF  $> 40$  procent) visade NNT 32 (28 månader) och 31 (26 månader) vid behandling med dapagliflozin respektive empagliflozin [6, 7].

I de två stora studierna av patienter med kronisk njursjukdom (med och utan diabetes typ 2) var effekten på den sammansatta primära utfallsvariabeln kardiovaskulär död och progression av njursjukdomen signifikant redan efter 2,5 år (NNT 19 respektive 24) [8, 9]. Samsjukligheten mellan diabetes, hjärtsvikt och njursjukdom är betydande, och en metaanalys av SGLT2-studier med totalt 89 000 deltagare visar hjärt- och njurskyddande effekter generellt i dessa patientgrupper, särskilt vid nedsatt njurfunktion (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [12].

Risken för ketoacidosis vid behandling med SGLT2-hämmare har varit känd sedan läkemedlen godkändes. Normoglykemisk ketoacidosis, även kallad euglykemisk ketoacidosis eller »euglycemic diabetic

keto-acidosis« (eDKA) i engelsk litteratur, är ett ovanligt men allvarligt och potentiellt livshotande tillstånd med atypiskt förlopp utan påtaglig P-glukosstegring, vilket gör det svårt att upptäcka och diagnostisera.

**Läkartidningen** har tidigare publicerat fallrapporter som beskriver ketoacidosis vid olika tillstånd [13, 14]. I detta nummer beskrivs i en översiktsartikel riskfaktorer, symtom och förebyggande åtgärder för ketoacidosis vid behandling med SGLT2-hämmare. Författarna menar att det sannolikt föreligger en underrapportering av ketoacidosis om man ser till antalet biverkningsrapporter till Läkemedelsverket. Vi håller med om den bedömningen.

Från medicinsk slutenvård i Stockholm har rapporterats om en inte obetydlig förekomst av eDKA. För att belysa problematiken efterfrågade vi data från Läkemedelsverkets biverkningscentral för åren 2021 och 2022 avseende ketoacidosis, euglykemisk ketoacidosis, diabetesketoacidosis och acidosis. Under dessa 2 år fanns 48 inrapporterade fall med ketoacidosis och samtidig behandling med dapagliflozin och empagliflozin för hela riket, vilket talar för en underrapportering.

Underrapportering av normoglykemisk ketoacidosis vid behandling med SGLT2-hämmare och diabetes verkar vara en bekymrande och potentiellt underskattad företeelse. En möjlig orsak är att hälso- och sjukvårdspersonal inte är fullt medvetna om risken för att de symtom som patienter upplever vid tillståndet förväxlas med andra tillstånd och därmed inte rapporteras eller dokumenteras korrekt.

I de kliniska prövningarna var incidensen av ketoacidosis 0,1-0,3 procent bland dem som erhöll SGLT2-hämmare, men ketoacidosis sågs också i flera fall hos dem som fick placebo. De flesta som drabbades av ketoacidosis hade diabetes [1, 2, 4-9] (Tabell 1). Biverkningar som är sällsynta i kliniska prövningar kan förekomma i högre frekvens vid behandling av patienter i samhället. I kliniska studier finns noggranna in-

## HUVUDBUDSKAP

- SGLT2-hämmare kan minska risken för hjärt-kärlhändelser, hjärtsvikt och njursvikt.
- Patienter med diabetes mellitus typ 1, LADA eller insulinbehandlad diabetes sekundär till pankreassjukdom ska inte behandlas med SGLT2-hämmare.
- Det är viktigt att ta ställning till behandlingsuppehåll eller utsättning av SGLT2-hämmare vid risksituationer.
- För att förbättra behandlingens effektivitet och säkerhet behövs ökad medvetenhet inom vården, utbildning och inrapportering av eventuella biverkningar till Läkemedelsverket.

**TABELL 1.** Antal patienter med ketoacidosis i kliniska prövningar med SGLT2-hämmare

RCT, publikationsår	Diagnos (andel diabetes mellitus typ 2)	Behandlingsgrupp	Placebogrupp
EMPA-Reg Outcome, 2015	Diabetes mellitus typ 2 (100 procent)	4/4 687 (0,1 procent)	1/2 333 (<0,1 procent)
Declare-TIMI, 2019	Diabetes mellitus typ 2 (100 procent)	27/8 574 (0,3 procent)	12/8 569 (0,1 procent)
DAPA-CKD, 2020	Kronisk njursjukdom (68 procent)	0/2 149	2/2 149 (<0,1 procent) (T2DM n = 2)
EMPA Kidney, 2023	Kronisk njursjukdom (46 procent)	6/3 304 (0,2 procent) (T2DM n = 5)	1/3 305 (<0,1 procent) (T2DM n = 1)
DAPA-HF, 2019	Hjärtsvikt EF ≤40 procent (42 procent)	3/2 368 (0,1 procent) (T2DM n = 3)	0/2 371
EMPEROR-Reduced, 2020	Hjärtsvikt EF ≤40 procent (50 procent)	0/1 863	0/1 863
EMPEROR Preserved, 2021	Hjärtsvikt EF >40 procent (49 procent)	4/2 996 (0,1 procent) (T2DM n = 4)	5/2 989 (0,2 procent) (T2DM n = 5)
Deliver, 2022	Hjärtsvikt EF >40 procent (45 procent)	2/3 126 (0,1 procent) (T2DM n = 2)	0/3 132

RCT = randomiserade kontrollerade studier, T2DM = diabetes mellitus typ 2, EF = systolisk vänsterkammarsfunktion

klusionskriterier, och de äldsta patienterna ingår sällan i studierna. Övervakning och uppföljning sker på ett sätt som skiljer sig från vanlig sjukvård. Även om incidensen av ketoacidosis i verkligheten överensstämmer med incidensen i kliniska prövningar, så kan en ökad användning av SGLT2-hämmare innebära fler fall av ketoacidosis i absoluta tal. I Stockholm skulle en incidens av ketoacidosis på 0,1 procent av SGLT2-behandlade individer innebära 46 fall av ketoacidosis.

Kunskapen om de allvarliga biverkningarna av SGLT2-hämmare är fortfarande otillräcklig, och mätning av blodketoner är inte alltid tillgänglig, vare sig på vårdcentraler, i ambulanser eller på andra vårdavdelningar än internmedicinska. Föreslagna åtgärder för prevention vid kirurgi, inklusive regelbunden uppföljning av blodketoner, torde i dag vara långt ifrån praxis. Rekommenderade tidsintervall för utsättning av SGLT2-hämmare inför kirurgi och återinsättning efter kirurgiska ingrepp behöver förankras, inte minst hos anestesiologer som ansvarar för den preoperativa bedömningen och kirurger som ansvarar för postoperativ vård och ordinationer vid hemskrivning.

Det är av stor vikt att öka kunskapen både hos vårdgivare och patienter om vid vilka tillstånd man bör undvika eller avbryta behandling med SGLT2-hämmare. Viktigt att understryka är att patienter med diabetes typ 1, latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA) eller insulinbehandlad diabetes sekundär till pankreassjukdom inte bara utgör riskgrupper utan bör undantas från behandling med SGLT2-hämmare. Riskfaktorer för ketoacidosis inkluderar minskat

kolhydratintag (till exempel intermitterande fasta, illamående/kräkningar eller diet med lågt kolhydratinnehåll), intorkning/vätskebrist (till exempel på grund av kräkningar, diarréer eller hög feber), akut sjukdom som kräver sjukhusvård, kirurgi, svår leversjukdom och hög alkoholkonsumtion.

**Vi föreslår** att förskrivare skriver ut patientinformation om SGLT2-hämmare och går igenom den tillsammans med patienten. En sådan patientinformation finns tillgänglig exempelvis på Janusinfo och tillkom för tre år sedan genom samarbete mellan expertgrupperna för endokrina sjukdomar, njursjukdomar och hjärt-kärlsjukdomar inom Region Stockholms läkemedelskommitté [15].

Dessutom är det nödvändigt att höja medvetenheten i både primärvården och specialistvården om normoglykemisk ketoacidosis för att möjliggöra adekvat screening och tidig diagnos, vilket kan minska risken för sjukhusvistelse och i värsta fall dödsfall. En starkt kommunikation och samarbete mellan patient, primärvård och övriga vårdinstanser är avgörande för att uppnå bästa möjliga resultat i vården.

För att förbättra behandlingens effektivitet och säkerhet är det nödvändigt att öka medvetenheten inom vården, utbilda vårdpersonal om potentiella risker och uppmuntra till noggrann rapportering av biverkningar till Läkemedelsverket. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2024;121:23214*

## REFERENSER

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089-98.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61.
- Heerspink HJL, Stefansson 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.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388:117-27.
- 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.* 2021 Sep 21;42(36):3599-726.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-39.
- Mavrakanas TA, Tsoukas MA, Brophy JM, et al. SGLT-2 inhibitors improve cardiovascular and renal outcomes in patients with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):15922.
- 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.
- Höskuldsdóttir G, Thorleifsson SJ, Ravn-Fischer A, et al. Risk for ketoacidosis hos personer med diabetes och insulinbrist. *Läkartidningen.* 2023;120:22113.
- Region Stockholm, Janusinfo. Till dig som medicinerar med SGLT2-hämmare (exempelvis Jardiance, Forxiga eller Invokana). 16 feb 2021. <https://janusinfo.se/download/18.797b37df1779adf8a-693eb6c/1624017741408/Patientinformation-SGLT2-ha%CC%88m-mare-210216.pdf>