

Granskning av två RCT och en meta-analys om effekten av SGLT2-hämmare vid hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion

A critical appraisal of two randomized clinical trials and one meta-analysis on the effect of SGLT2-inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction

- Lars Breimer, Rebecka Klang, Katarina Sztaniszláv, Alexandra Snellman, Rolf Ahlzén, Louise Olsson, HTA-enheten Camtö

Följande personer har bidragit till rapporten

Text: Lars Breimer, MD, PhD, Louise Olsson, MD, PhD

Biasbedömning: Katarina Sztaniszláv, MD, PhD, Alexandra Snellman, PhD

Statistik: Rebecka Klang, MSc

Etikkapitel: Rolf Ahlzén, MD, PhD

Förskrivningsdata: Magnus Olsson, Apotekare, Läkemiddelscentrum, Örebro

Layout: Universitetstryckeriet, Örebro

Extern granskning

Lina-Maria Nordvall, ST-läkare klinisk farmakologi, MSc biomedicin, MSc organisk kemi, Läkemiddelscentrum, Umeå

Bertil Ekstedt, docent, klinisk farmakolog, informationsläkare, distriktsläkare, Läkemiddelscentrum, Umeå

Pär Hallberg, docent, klinisk farmakolog, överläkare, Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Externa granskare bidrar med värdefulla synpunkter till att höja kvaliteten på Camtö:s rapporter. Ansvar för den slutgiltiga utformningen av rapporten tillfaller dock enbart Camtö. Samtliga författare och granskare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

För vidare kontakt och frågor: lars.breimer@regionorebrolan.se

Rapporten publiceras på

<https://www.regionorebrolan.se/camto>



HTA-enheten Camtö

Universitetssjukhuset Örebro

701 85 Örebro

Mailadress: camto@regionorebrolan.se

Publicerad 2023-10-17

Förkortningar

AF	Atrial fibrillation
AE	Adverse events
ARR	Absolute risk reduction
BP	Blood pressure
CI	Confidence interval
CRT	Cardiac resynchronization therapy
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
FF	Förmaksflimmer
HF	Heart failure
HR	Hazard Ratio
HFrEF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
NEJM	New England Journal of Medicine
NNT	Numbers needed to treat
NNH	Numbers needed to harm
NR	Not reported
SAE	Serious adverse events. En subgrupp av ”adverse events” som omfattar av vissa händelser men inte enbart betecknar en svårighetsgrad av biverkningar. Innefattar död, livshotande händelser eller som kräver inläggning, förlänger en sjukhusvistelse, leder till handikapp eller en permanent skada eller behöver behandling för att förhindra detta, medfött fel/abnormalitet, eller något annat som kan anses allvarligt (vanligtvis något som är livshotande om det inte åtgärdas).
T2DM	Diabetes mellitus typ 2

Innehåll

Abstract	5
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	6
Medicinsk faktaruta hjärtsvikt	7
1. Bakgrund.....	9
Syfte	9
2. Metod	10
Granskning av inkluderade primärstudier	10
Granskning av metaanalys	10
Förskrivningsstatistik.....	10
3. Granskning av primärstudier	11
3.1. Sammansättning av patientpopulationen i primärstudierna	11
3.2. Rapporterade resultat	16
Subgruppsanalyser	19
3.3 Bedömning av risk för bias	21
3.4 Statistisk granskning	22
3.5 Intressekonflikter	23
4. Granskning av metaanalys	24
4.1 Inklusionskriterier och sammansättning av primärstudierna	24
4.2 Rapporterade resultat	24
4.3 Statistisk granskning.....	26
4.4 Intressekonflikter	27
4.5 Kvalitetsbedömning	28
5. Diskussion klinisk effekt	29
6. Etik	33
God forskningssed.....	33
Följdeffekter	33
Prioriteringsetik.....	34
7. Förskrivningsstatistik SGLT2-hämmare	35
8. Sammanfattande diskussion och konklusion	37
Referenser	38

Abstract

Introduction

The rapid incorporation of SGLT-2 inhibitors into clinical guidelines for patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), both with and without T2DM, has raised questions on the maturity of the evidence. We reviewed three central publications.

Methods

Two RCTs on dapagliflozin (2019) and empagliflozin (2020), and a subsequent meta-analysis based on these two studies (2020) were appraised. Cochrane's tool RoB II was used for risk of bias assessment.

Results

The RCTs were global studies including in total 8,474 patients. The study on empagliflozin aimed at including patients with a lower EF. The participants were randomised 1:1 to drug/placebo in addition to recommended therapy.

Mean age was 66 years, 23% were women, 42% and 50% in each study had T2DM, respectively, and 34% and 43% had a device (defibrillator/CRT) implanted. Risk of bias of the RCTs was found moderate and high, respectively.

The primary outcome embraced hospitalisation for HF and cardiovascular death in both studies, and HR was similar 0.75 (95% CI 0.65-0.85) in both studies. A significant reduction on all-cause and cardiovascular mortality was reported for dapagliflozin, contrary to the study on empagliflozin. Both studies concluded the drugs had an effect regardless of the presence or absence of diabetes.

The meta-analysis was published online 2 days after the RCT on empagliflozin. Out of 11 authors, 4 (36%) were employees at the producing company, 7 (64%) disclosed conflict of interest and 8 had participated in the empagliflozin study. Participants from Asia and Latin America were drivers of the results in both studies, whereas HR for the primary composite outcome of empagliflozin in Europe was 0.94 (0.74-1.18).

Conclusion

It is uncertain to what extent the findings are generalizable to other groups of HFrEF patients, eg in primary care, and the transferability between regions is problematic. The majority of the participants classified as "non-diabetic" in the RCTs were reported as "prediabetic" in later publications, and merely 1/6 of the study populations were normoglycemic. The conclusion of the RCTs is therefore identified as spin, the publication of the meta-analysis as marketing, and any effect in normoglycemic HFrEF patients needs to be clarified in further studies.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

En ny grupp läkemedel, SGLT2-hämmare har under kort tid införlivats i kliniska riktlinjer för behandling av hjärtsvikt med nedsatt pumpförmåga, både bland de som har och de som inte har diabetes. Syftet var att granska tre centrala vetenskapliga studier som orsakat detta.

Metod

Två randomiserade kontrollerade studier (RCT) publicerade 2019 och 2020, samt en sammanvägning av dessa (metaanalys) granskades.

Resultat

De båda RCT omfattade totalt 8 474 patienter från hela världen. Patienterna fördelades slumpmässigt mellan läkemedel och placebo-tablett, i tillägg till behandling enligt gällande rekommendationer. Medelåldern var 66 år, 23 % var kvinnor, 42 % respektive 50 % av studiedeltagarna hade diabetes, och 34% respektive 43 % hade en defibrillator eller sviktpacemaker inopererad.

Studierna syftade i första hand till att utvärdera den sammanlagda effekten på sjukhusinläggning för hjärtsvikt och död i hjärtkärlsjukdomar. För båda studierna redovisas en statistisk säkerställd minskning av detta. Det ena läkemedlet (dapagliflozin) visade dessutom en minskning av både död generellt och död i hjärtkärlsjukdomar, till skillnad från det andra preparatet (empagliflozin). I båda studierna dras slutsatsen att läkemedlen har effekt både bland patienter med och bland de utan diabetes.

En sammanvägning av studierna (metaanalys) publicerades 2 dagar efter att den sista studien. Elva författare bidrog till metaanalysen, 4 (36%) anställda på det företag som försäljer det ena läkemedlet och övriga 7 (64%) rapporterade intressekonflikter visavi samma företag. Åtta hade varit medförfattare till den sist publicerade studien (angående läkemedlet med sämre effekt). I metaanalysen framkommer att det är studiedeltagare från Asien och Latinamerika som ”driver” den effekt som påvisas och för det ena läkemedlet framkommer ingen effekt bland europeiska patienter.

Slutsats

Det är osäkert om resultaten av studierna är överförbara till andra grupper än de som inkluderats i studierna, t ex primärvården, och om resultaten helt går att överföra till svenska förhållanden.

De studiedeltagare som inte klassificerades som diabetiker i studierna beskrevs som ”icke-diabetiker”. I senare publikationer har dock framkommit att de till största delen utgjordes av patienter med ett möjligt förstadium till diabetes och att endast var sjätte deltagare i studierna hade normala glukosvärden. Eftersom den enda hittills kända verkningsmekanismen för läkemedlen är kopplad till kroppens sockeromsättning är det av intresse.

De slutsatser som dras i de bägge studierna om att läkemedlen har effekt oavsett om patienten har diabetes eller inte måste därmed bedömas som alltför långtgående (s k spin). Publikationen av metaanalysen kan betraktas som ett led i marknadsföringen av läkemedlen. Det behövs fler studier för att klargöra läkemedlens effekt bland patienter med hjärtsvikt men som har normal sockeromsättning.

Medicinsk faktaruta hjärtsvikt

Björn Ericsson specialist i allmänmedicin, ordförande Läkemedelskommittén Region Gävleborg.

Hjärtsvikt innebär ett tillstånd där hjärtats pumpförmåga inte förmår att försörja kroppens behov. Hjärtsvikten kan vara akut eller kronisk. De vanligaste orsakerna är ischemisk hjärtsjukdom och hypertoni. Andra kardiella orsaker är kardiomyopater, klaffsjukdomar och takyarytmier men även extrakardiella tillstånd som rubbningar i thyreoideafunktionen, diabetes, anemi, infektioner och överkonsumtion av alkohol kan vara bidragande orsak till hjärtsvikt. Prevalensen av hjärtsvikt i Sverige har uppskattats till ca 2 %, dvs motsvarande ca 200 000 individer.

Initial utredning vid misstanke om hjärtsvikt består av anamnes, klinisk undersökning, EKG och blodprov (NT-pro-BNP). Riktlinjer säger att patienten frikostigt ska erbjudas ekokardiografisk undersökning vid klinisk misstanke om hjärtsvikt, för att bekräfta eller utesluta diagnosen.

Hjärtsvikt klassificeras i huvudsak med följande begrepp:

HFpEF = Hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion

HFrEF = Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion

Målsättning med behandlingen av hjärtsvikt är minska symtom och risken för förtida död. Behandlingen omfattar ett multiprofessionellt omhändertagande där tillgång till fysioterapeut, sviktsjuksköterska och dietist kan utgöra prognostiskt gynnsamma faktorer.

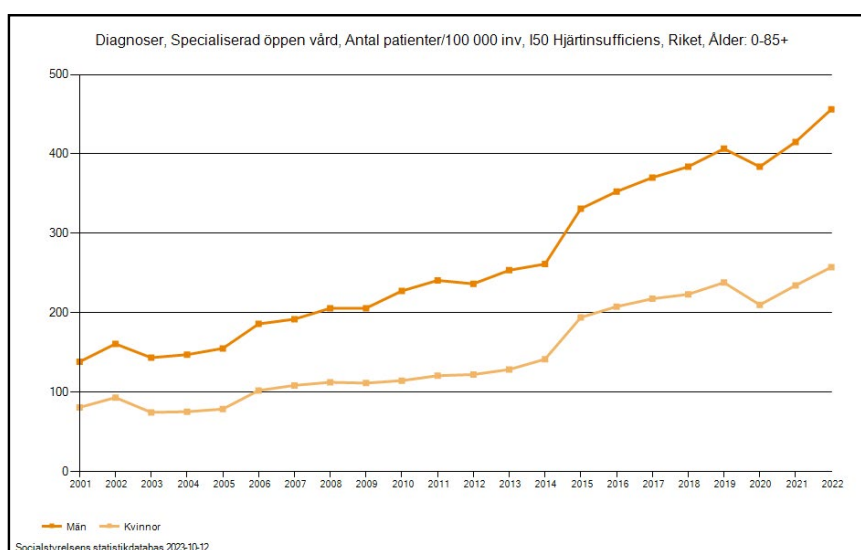
Aktuella riktlinjer för läkemedelsbehandling rekommenderar kombinationer av flera olika läkemedelsklasser för att uppnå synergieffekter. Standardbehandling för de flesta patienter är en kombination av ACE-hämmare/ARB, betablockad och mineralreceptorantagonist. Under de senaste åren har även SGLT-2 hämmare tillkommit som rekommenderad basbehandling. För patienter med mer uttalad pumpsvikt kan behandling med ARNI erbjudas som ersättning för ACE-hämmare/ARB. Till patienter med järnbrist rekommenderas intravenös järnjärnbehandling som symtomlindring. För vissa utvalda patienter kan sviktpacemaker eller ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator) erbjudas. För yngre patienter kan hjärttransplantation utgöra ett sista behandlingsalternativ.

Det finns ett tydligt vetenskapligt stöd för positiv effekt av läkemedelsbehandling för att minska sjuklighet och mortalitet vid HFrEF. Vid HFpEF utgörs den dokumenterade behandlingsnyttan av läkemedel däremot i första hand av symtomlindring. Data gällande minskad dödlighet har inte kunnat redovisas på samma sätt som för HFrEF.

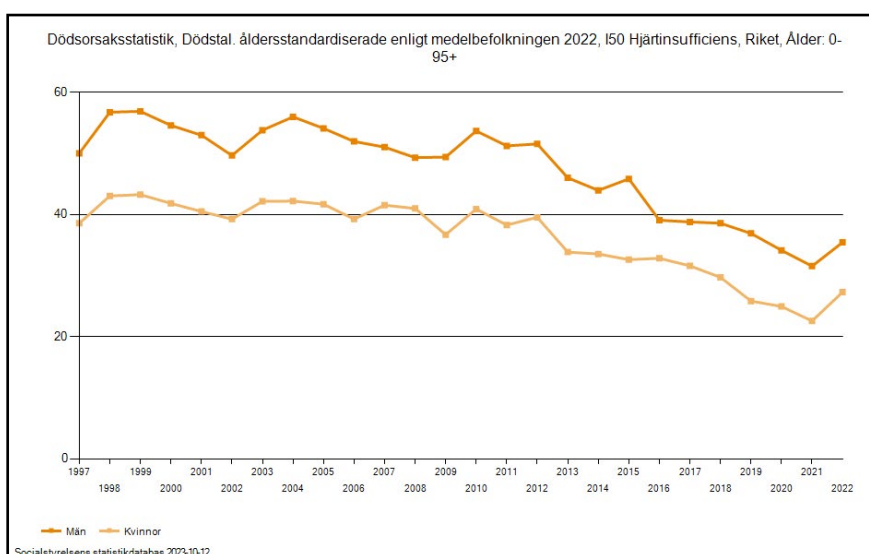
Det är vanligt att patienter med hjärtsvikt har en samsjuklighet med en eller flera andra kroniska sjukdomar. Inte sällan har patienten också en biologiskt hög ålder med tillhörande åldersskörhet med påverkan på kroppsliga, sociala och kognitiva funktioner. Prognosen vid hjärtsvikt beror av grundorsaken och dess svårighetsgrad. Ovanstående faktorer är ofta av avgörande betydelse för vilket medicinskt omhändertagande som kan erbjudas patienten. Dessa patienter har ofta svårt att tolerera höga doser med flera läkemedel pga nedsatt njurfunktion, lågt blodtryck med fallrisk och/eller kognitiva svårigheter. Behand-

lingsriktlinjer och läkemedelsstudier är framförallt framtagna för personer under 80 år vilket riskerar att leda till överbehandling och läkemedelsbiverkningar.

Av Socialstyrelsens diagnosregister för specialiserad öppen vård framgår att diagnos av hjärtsvikt är kraftigt relaterat till ökande ålder och det är vanligare hos män (Figur A). Allt fler diagnosticeras varje år, trots att bakomliggande riskfaktorer för hjärtsvikt (ischemisk hjärtsjukdom, hypertoni) minskat kraftigt / behandlas betydligt mer effektivt nu än för 20 år sedan. Det kan tolkas som att sjukvården blivit betydligt mer aktiv i sin diagnostik av hjärtsvikt. Vad gäller hjärtsvikt som dödsorsak har den minskat hos både män och kvinnor de senaste 20 åren (Figur B).



Figur A. Diagnos av hjärtinsufficiens per 100 000 invånare i specialiserad öppenvård 0-85+ år, Sverige 2001- 2022. (Utvecklingen över tid tolkas med försiktighet – förändringar kan bero på förbättrad inrapportering, inte på att fler faktiskt söker vård. Sedan 2015 ingår alla akutbesök, oavsett om de lett till inskrivning eller ej. Innan 2015 ingick bara de akutbesök som inte lett till inskrivning i slutenvården.)



Figur B. Hjärtinsufficiens som rapporterad dödsorsak per 1000 invånare 0-95+ år, Sverige 1997-2022.

1. Bakgrund

Glifloziner, eller SGLT-2 hämmare (sodium-glucose co-transporter - 2 inhibitors) är en grupp läkemedel där ett knappt tiotal olika substanser fått godkännande under de senaste 10 åren, varav följande finns tillgängliga i Sverige: dapagliflozin, empagliflozin och canagliflozin. Läkemedlen verkar genom att förhindra reabsorption av glukos i njuren och används därför vid diabetes typ 2 (T2DM). Vissa av dem har också visat sig ha effekt på hjärtsjukdomar och två av dem, dapagliflozin och empagliflozin, har godkänts för patienter med kronisk hjärtsvikt även om patienten inte har T2DM.

Utvidgningen av indikationen baserades på två stora randomiserade kontrollerade studier (RCTs) publicerade i New England Journal of Medicine (NEJM) av dels McMurray et al, 2019 om dapagliflozin (1), och om empagliflozin av Packer et al, 2020 (2). Två dagar efter den elektroniska publikationen av empagliflozinstudien följde en elektronisk publikation i Lancet av en metaanalys av de två studierna av Zannad et al (3). Eftersom dessa tre publikationer på kort tid fått ett betydande inflytande på behandlingen av hjärtsvikt vid nedsatt ejektionsfraktion bedömdes det angeläget att granska dem närmare.

Syfte

Syftet var att granska metaanalys och de två inkluderade RCT avseende behandling med SGLT2-hämmare vid hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.

2. Metod

Granskning av inkluderade primärstudier

Två oberoende granskare har granskat de två primära RCT ur generell medicinsk synvinkel. En av dem har extraherat data för tabellering (LB), vilket kontrollerats av annan (LO). Eventuella oenigheter har lösts i konsensus. Två oberoende granskare har bedömt risken för bias (AS, KSz) i de två studierna med hjälp av granskningsinstrumentet RoB II (4). Eventuella oenigheter har lösts i konsensus. Bedömningen redovisas i en särskild figur.

Data avseende intressekonflikter har extraherats av en granskare (LO), och kontrollerats av annan (RK). Endast de av författarna själva deklarerade intressekonflikter i relation till det företag som producerar produkten som utvärderas redovisas som förekomst av intressekonflikter. Deklarerar författarna jäv i relation till annat företag har det registrerat som avsaknad av intressekonflikter. Resultatet redovisas som procentuell andel av samtliga författare till publikationen. Om endast enstaka, eller en liten andel av författarna uppger intressekonflikter bedöms risken för påverkan som låg (grön). Om en påtaglig andel uppger intressekonflikter blir risken måttlig (gul). Om den övervägande andelen uppger intressekonflikter och/eller ett flertal av författarna är anställda på det företag som tillhandahåller läkemedlet (produkten) bedöms risken som hög (rött). Klassificeringen är subjektiv, redovisas öppet och är en del av ett utvecklingsprojekt på Camtö i syfte att åstadkomma en mer nyanserad och icke-dikotom bedömning av risk för finansiella och andra intressekonflikter. I tillägg redovisas författarnas information om finansiell sponsor av studien.

De statistiska aspekterna av de bägge RCTs har granskats av statistiker (RK) och redovisas i löpande text. Numbers needed to treat inklusive 95 % konfidensintervall för subkomponenter av de sammansatta primära utfallsmåtten har räknats fram baserat på data som extraherats ifrån studierna (5). Av praktiska skäl har en specifik kalkylator använts (6).

Granskning av metaanalys

Metaanalysen har granskats ur medicinsk synvinkel av två forskare som extraherat data på samma sätt som för primärstudierna (LB, LO). Eventuella oenigheter har lösts i konsensus. Två oberoende granskare har bedömt metaanalysens kvalitet (LO, RK) med hjälp av ett granskningsformulär (7). Data avseende rapporterade intressekonflikter har extraherats av en granskare (LO), och kontrollerats av en annan (RK). Resultat och bedömning redovisas i en särskild figur på samma sätt som för primärstudierna. De statistiska aspekterna av meta-analysen har granskats av statistiker (RK).

Förskrivningsstatistik

Data på förskrivna DDD och förmånsbelopp erhöles från databasen Concise via Läkemedelscentrum, Region Örebro län och presenteras i stapeldiagram.

3. Granskning av primärstudier

3.1. Sammansättning av patientpopulationen i primärstudierna

De två granskade primärstudierna är stora internationella, placebokontrollerade RCT och registreringsstudier som publicerades med ett års mellanrum 2019 och 2020 (Table 1). Båda studierna inkluderade patienter ifrån 20 länder och bedrevs vid hundratals centra. Inklusionsperioderna sträckte sig över 19 respektive 31 månader, dvs studierna startade ungefär samtidigt under första halvåret 2017 och EMPEROR-Reduced fortsatte att inkludera deltagare under ytterligare ett drygt år efter att DAPA-HF avslutats. Omkring hälften av alla patienter som screenades för deltagande randomiserades i studierna. Inklusionstakten per site och månad var mindre än en patient; i EMPEROR-Reduced inkluderades en patient var femte månad per site. I studien om dapagliflozin sträckte sig screeningperioden över 14 dagar medan den i studien om empagliflozin sträckte sig över 5-28 dagar.

Table 1 Basic characteristics of two RCTs on SGLT2-inhibitors in patients with reduced ejection fraction (HFrEF)

Author, year, country, drug, study	Randomised/ screened	Stratification	Sites	Inclusion period	Included/ month and site*	Study follow-up median, range (months)
McMurray, 2019, UK Dapagliflozin DAPA-HF	4,744/8,134 = 0.58	T2DM	410	Febr 2017- August 2018 = 19 months	0,6	18, range 0-28
Packer, 2020, USA Empagliflozin EMPEROR- Reduced	3,730/7,220 =0.51	Region, T2DM, estimated GFR	520	April 2017 – Nov 2019 = 31 months	0,2	16, range not reported

*calculated based on data provided in the studies

Syftet med studien på dapagliflozin (DAPA-HF) var att prospektivt bedöma dapagliflozins effekt och säkerhet hos patienter med hjärtsvikt och nedsatt ejectionsfraktion oberoende av samsjuklighet i diabetes (1). Powerberäkning visade att det behövdes 844 händelser avseende primärt utfallsmått och baserat på förväntad incidens skulle ca 4 500 patienter behövas. Man kom att randomisera 4 744 patienter mellan dapagliflozin och placebo. Ett tydligt flödes-diagram i publikationen visar hur studien utfördes. Patienterna indelades enligt ett fast randomiseringsschema, som använde balanserade block för att få en approximativ 1:1 kvot av dapagliflozin och placebo. Randomiseringen stratifierades baserat på diagnos av T2DM vid screeningen.

Syftet med studien kallad EMPEROR-Reduced var att utvärdera empagliflozin i en population med högre andel patienter med ejektionsfraktion LVEF ≤ 30 % oberoende av samsjuklighet i diabetes eller inte (2). I vissa avseenden har studien samma design som för dapagliflozin men studierna är inte helt desamma såsom vad gäller primärt utfallsmått, randomisering och NT-proBNP vid baslinjen (se nedan). Det saknas ett tydligt flödesdiagram över hur studien utfördes inne i själva artikeln men det återfinns i en bilaga.

Powerberäkning baserade sig på att man behövde 841 händelser (dvs samma som beräknades för dapagliflozin se ovan) och det bedömdes att detta kunde uppnås med 2 850 patienter. Det planerades dock in för en möjlighet att öka till 4 000 patienter och under studiens gång bedömdes att 3 600 patienter skulle behövas. Denna justering skedde enligt gällande regler före den planerade interimanalysen. Man kom att randomisera 3 730 patienter, dvs ca 1 000 färre än DAPA-HF, vilket kan spegla att Packers studie på empagliflozin inkluderade en sjukare grupp patienter. Randomiseringen utfördes också med andra kriterier. Det användes en permuterad blockdesign som stratifierade på geografisk region (Nordamerika, Latinamerika, Europa, Asien eller annan region), diabetes och estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) (< 60 eller ≥ 60 ml per minut per $1,73$ m² kroppsytta), enligt CKD-EPI:s ekvation och i nämnd ordning.

Studierna hade något olika krav på koncentration av NT-proBNP vid inklusion (Table 2). I DAPA-HF måste patienterna ha en plasmanivå av NT-proBNP på minst 600 ng/L (eller ≥ 400 ng/L om de hade varit inlagda för hjärtsvikt inom föregående 12 månader). Patienter med förmaksflimmer eller förmaksfladder på baslinje-EKG måste ha NT-proBNP på minst 900 ng/L, oavsett tidigare sjukhusvistelse för hjärtsvikt eller inte. I EMPEROR-Reduced användes NT-proBNP för att anrika studiepopulationen med patienter med LVEF < 30 %. Avsikten var att inkludera patienter med hjärtsvikt som löpte en ökad risk för en allvarlig hjärtsvikts-händelse. I EMPEROR-Reduced begränsades därför antalet patienter som hade EF > 30 % genom att kräva en sjukhusvistelse för hjärtsvikt inom de föregående 12 månaderna **eller** en särskilt hög nivå av NT-proBNP (se Table 2). Dessa krav på NT-proBNP fördubblades hos patienter med förmaksflimmer (förmaksfladder nämns inte).

Table 2 Requirements of NT-proBNP (ng/L) at baseline for inclusion in the RCTs

Author, year, study	Not hospitalised < 12 months	Hospitalised < 12 months
McMurray, 2019 DAPA-HF	>600 AF or flutter: > 900	>400 AF or flutter: > 900
Packer, 2020 EMPEROR-Reduced	EF <30%: >600 EF 31-35%: >1000 EF 36-40%: >2500 AF: doubled	Regardless of NT-proBNP level AF: doubled

Medelåldern i båda RCTs var omkring 66 år och medelvärdet för BMI var också 28 i båda studierna. Endast en knapp fjärdedel av deltagarna utgjordes av kvinnor (Table 4). Medelvärdet för EF var 31 % i DAPA-HF jämfört med 28% i EMPEROR-Reduced. I den senare studien hade mer än 70 % EF ≤ 30% men den genomsnittliga skillnaden i EF var således inte så stor.

Den geografiska sammansättningen av studiedeltagarna skiljde sig en del åt mellan studierna (Table 3). I DAPA-HF kom omkring 45 % från Europa medan motsvarande i EMPEROR-Reduced var 36%. I Europa inkluderades patienter från Tjeckien, Nederländerna, Polen, Ungern, Tyskland och UK i båda studierna. Därtill hade DAPA-HF deltagare från Bulgarien, Ryssland, Slovakien och Sverige medan EMPEROR-Reduced hade deltagare från Belgien, Frankrike, Italien och Spanien. I DAPA-HF var knappt var sjätte deltagare från ”Sydamerika” medan i EMPEROR-Reduced kom var tredje från ”Latin America”. Det är oklart vad skillnaden mellan dessa båda beteckningar består av. I bägge studierna innefattade Nordamerika Kanada och USA medan det i EMPEROR-Reduced också omfattade Mexiko. I DAPA-HF benämns regionen Asia-Pacific vilket omfattade Indien, Kina, Japan, Taiwan och Vietnam. Det rekryterades inga patienter ifrån Australien till denna studie. I EMPEROR-Reduced omfattade ”Asien” Kina, Japan och Sydkorea, medan Australien och Indien inkluderades i gruppen ”other”. Sammanfattningsvis baseras DAPA-HF på 60 % deltagare från ”västvärlden” (Europa och Nordamerika) medan motsvarande för EMPEROR-Reduced är ca 45 %.

Andelen patienter med diabetes i studierna rapporteras till 42 % respektive 50 % (Table 4). Utöver detta framkom inte hur välreglerat glukosläget var för studiedeltagarna. En hög andel deltagare med återkommande höga glukosvärden kan tänkas ha fått en större effekt på diuresen i jämförelse med en grupp som så gott som uteslutande är normoglykemiska. I DAPA-HF rapporteras att 993 i interventionsgruppen och 990 i placebogruppen hade känd diabetes inför studiedeltagande. Under screeningperioden noterades dock HbA1c ≥48 mmol/mol hos 82/2373 (3,5 %) och 74/2371 (3,1 %) i interventions- respektive kontrollgrupp, dvs totalt 3,3 % odiagnosticerad T2DM bland de individer med en känd hjärtsjukdom som rekryterats till studien.

Majoriteten av de inkluderade patienterna i bägge studierna (68 % respektive 75 %) var funktionellt i stadium NYHA II (symtom i form av andfåddhet och trötthet endast vid mer uttalad fysisk aktivitet). I DAPA-HF var 32 % av de inkluderade patienterna funktionellt i stadium NYHA III (tydlig nedsättning med andfåddhet och trötthet vid lätt till måttlig fysisk aktivitet) medan motsvarande i EMPEROR-Reduced var 24 %. eGFR var något högre i DAPA-HF i jämförelse med EMPEROR-Reduced (66 respektive 62 ml/min/1,73 m²).

Majoriteten av alla patienter i bägge studierna behandlades med betablockerare (96% respektive 95%), ACE-hämmare/eller ARB (85% respektive 70%) och aldosteronantagonister (ca. 71%). I EMPEROR-Reduced behandlades högre antal patienter med ARNI (ca. 19%) än i DAPA-HF studien (ca. 10 %). Vidare noteras att 32 % respektive 44 % hade en implanterad defibrillator eller CRT ("svikt-pacemaker"). Det rör sig troligen om en grupp patienter med ökade symtom jämfört med de som inte behandlas med en medicinteknisk produkt på detta sätt.

Fördelningen av basala variabler mellan de som randomiserats till intervention respektive kontrollgrupp redovisas i Table 3. Det rör sig således om studier med ett stort antal deltagare och fördelningen mellan de två grupperna bör av slumpen ha blivit mycket lika. I EMPEROR-Reduced noteras dock åtminstone 2 variabler med obalans mellan grupperna då 2,8 % fler har LVEF \leq 30 % och 2,2 % fler har förmaksflimmer till nackdel för kontrollgruppen. I studierna redovisas också studiepopulationernas distribution utifrån begreppet "ras" utan att någon medicinsk relevans redovisas. Komorbiditet, rökning och även enkla socioekonomiska variabler såsom t ex utbildningsnivå saknas.

Table 3 Baseline characteristics of participants in the DAPA-HF (dapagliflozin) and EMPEROR-Reduced (empagliflozin) studies

	McMurray 2019 Dapagliflozin N=4 744			Packer 2020 Empagliflozin N=3 730		
	Intervention %	Control %	Δ	Intervention %	Control %	Δ
Sex						
Female	23.8	23.0	0.8	23.5	24.4	0.9
Region						
North America	14.1	14.4	0.3	11.4	11.4	0
South America	16.9	17.5	0.6			
Latin America				34.4	34.5	0.1
Europe	46.1	44.7	1.4	36.3	36.3	0
Asia -Pacific	22.9	23.3	0.4			
Asia				13.3	13.1	0.2
Other				4.6	4.7	0.1
Cause of heart failure						
Ischemic	55.5	57.3	1.8	52.8	50.7	2.1
Non-ischemic	36.1	35.0	1.1	47.2	49.3	2.1
Unknown	8.4	7.7	0.7	-	-	
Atrial fibrillation						
Yes	38.6	38.0	0.6	35.6	37.8	2.2
Diabetes						
Yes	41.8	41.8	0	49.8	49.8	0
NYHA						
II	67.7	67.4	0.3	75.1	75.0	0.1
III	31.5	31.7	0.2	24.4	24.4	0
IV	0.8	1.0	0.2	0.5	0.6	0.1
LVEF						
Mean value (%)	31.2	30.9	0.3	27.7	27.2	0,5
≤30 %	NR	NR		71.8	74.6	2.8
NT-proBNP						
Median value	1428	1446		1887	1926	
IQR	857-2655	857-2641		1077-3429	1153 - 3525	
≥1000	NR	NR		78.6	79.7	1.1
eGFR						
Mean value	66.0	65.5		61.8	62.2	
<60 ml/min/1.73m ²	40.6	40.7	0.1	48.0	48.6	0.6
Device therapy						
Defibrillator	26.2	26.1	0.1	31.0	31.8	0.8
Cardiac resynchronization therapy	8.0	6.9	1.1	11.8	11.9	0.1

3.2 Rapporterade resultat

De två studierna hade något olika primära utfallsmått (Table 4). I DAPA-HF var det sammansatt av förvärrad hjärtsvikt eller död från hjärt-kärlsjukdom. En episod av förvärrad hjärtsvikt kunde bestå av antingen en oplanerad inläggning eller (endast) ett akutbesök som ledde till intravenös behandling av hjärtsvikt. I EMPEROR-Reduced användes ett sammansatt primärt utfallsmått bestående av inläggning för hjärtsvikt eller död från hjärt-kärlsjukdom. Akutbesök som ledde till intravenös behandling utan inläggning räknades inte med.

Table 4 Primary and secondary outcomes of the included RCTs

Author, year, country, drug	Primary outcome	Secondary outcome
McMurray, 2019, UK Dapagliflozin	Composite of worsening HF ie unplanned hospitalisation or an urgent visit resulting in intravenous therapy for HF or cardiovascular death	A key secondary outcome was a composite of hospitalisation for heart failure or cardiovascular death
Packer, 2020, USA Empagliflozin	Composite of hospitalisation for HF or cardiovascular death	The first secondary outcome was the occurrence of all adjudicated hospitalisations for heart failure, including first and recurrent events

Båda studierna rapporterar resultat analyserade enligt intention-to treat (ITT)-principen och båda visar en signifikant minskning av risken för primärt (komposit) utfallsmått (Table 5). Effekten på det primära sammansatta utfallsmåttet drivs i båda studierna av en minskning av antalet sjukhusinläggningar.

Table 5 Reported HRs of dapagliflozin and empagliflozin on primary and secondary outcomes

	McMurray 2019 Dapagliflozin		Packer 2020 Empagliflozin	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Primary composite outcome	0.74 (0.65-0.85)	< 0.001	0.75 (0.65-0.86)	< 0.001
Secondary outcome*	0.75 (0.65-0.85) *	< 0.001	0.70 (0.58-0.85) *	< 0.001

*Details are in Table 4

I studierna redovisas snarlika NNT för de primära kompositutfallsmåtten (Table 6).

Table 6 Numbers needed to treat (mean 95% CI) to prevent one primary event as reported in the included RCTs

Study	Drug	Median follow-up	NNT (95% CI)
McMurray, 2019	Dapagliflozin	18 months	21 (15 – 38)
Packer, 2020	Empagliflozin	16 months	19 (13 – 37)

Resultat rapporterade för delkomponenterna i de sammansatta primära utfallsmåtten extraherades från studierna och NNT för var och en av dessa specifikt beräknades (Table 7). Ett relativt lika NNT för inläggning för sjukhusvård av hjärtsvikt framkom i de båda studierna. För att förhindra ett dödsfall av kardiovaskulär orsak eller ett dödsfall av oavsett orsak skiljde sig dock resultaten åt. För empagliflozin var skillnaden mellan interventions- och kontrollgruppen så små att osäkerheten i det 95 % konfidensintervallet kom att innefatta ett negativt tal. Eftersom osäkerheten omfattade möjligheten av att kontrollgruppen inte hade ett sämre resultat uttrycks det som NNH (8).

Table 7 Numbers needed to treat to prevent one event after treatment with dapagliflozin and empagliflozin during median 18 and 16 months, respectively (calculations based on data extracted from the studies).

	Event %		ARR (95% CI)	NNT (95% CI)
	I	C		
McMurray, 2019				
Dapagliflozin				
Hospitalisation for HF	9.7	13.4	0.037 (0.019 – 0.055)	27 (18 – 54)
Urgent visit HF	0.4	1.0	0.006 (0.001 – 0.010)	182 (98 – 1319)
Cardiovascular death	9.6	11.5	0.019 (0.002 – 0.037)	51 (27 – 497)
Death from any cause	11.6	13.9	0.022 (0.003 – 0.041)	45 (24 – 288)
Packer, 2020				
Empagliflozin				
Hospitalisation for HF	13.2	18.3	0.051 (0.028 – 0.074)	20 (13 – 36)
Cardiovascular death	10.0	10.8	0.008 ((-0.012) – 0.027)	128 (NNH 85 – ∞ and NNT 36 – ∞)
Death from any cause	13.4	14.2	0.009 ((-0.013) – 0.031)	113 (NNH 75 – ∞ and NNT 32 – ∞)

Skillnad i antal händelser mellan läkemedel och placebo per 100 patientår extraherades (Table 8). I studierna redovisas endast punkttestimat. Effekten på akutbesök för dapagliflozin ter sig marginell och likaså är effekten på mortalitet för empagliflozin mycket begränsad.

Table 8 Events per 100 patient-year for dapagliflozin and empagliflozin vs placebo as reported in the studies

	Events/100 patient-year		
	Intervention	Control	Δ
McMurray 2019			
Dapagliflozin			
Hospitalisation for HF	6.9	9.8	2.9
Urgent visit HF	0.3	0.7	0.4
Cardiovascular death	6.5	7.9	1.4
Death from any cause	7.9	9.5	1.6
Packer, 2020			
Empagliflozin			
Hospitalisation for HF	10.7	15.5	4.8
Cardiovascular death	7.6	8.1	0.5
Death from any cause	10.1	10.7	0.6

Subgruppsanalyser

I båda RCT redovisas ett större antal subgruppsanalyser. Reduktionen i risk för det primära utfallsmåttet var generellt konsekvent i de olika förspecificerade subgrupperna.

Diabetes

För studien om dapagliflozin beskrivs de subgrupper som kommer att bli aktuella för analys avseende både primära och sekundära utfallsmått i en publikation som fanns online från mars 2019 (datainsamling i augusti 2018) (9). De subgrupper som planerades för analys räknas upp (s 670) - baseline variables reflecting demography, geographical region, heart failure characteristics, diabetes status, kidney function, and additional co-morbidities, concomitant medications, and others. Hur gruppen patienter "utan diabetes" är sammansatt avseende normoglykemi eller prediabetes nämns inte.

För empagliflozin finns på motsvarande sätt en publikation med beskrivning av studien online från juli 2019 (10). Här skrivs (s 1274) att antalet patienter både med och utan diabetes beräknas bli tillräckligt stort för att effekten ska kunna bedömas oberoende i vardera gruppen. Vidare beskrivs att nyttan av SGLT2-hämmare vid hjärtsvikt inte är beroende av glukosminskning då en effekt av SGLT2-hämmare vid HFrEF har observerats vid icke-diabetes i en modell på råttor. Tillsammans med publiceringen av studien i NEJM gjordes ytterligare studieprotokoll tillgängliga i appendix. I den första analysplanen daterad 23 februari 2017 listas planerade subgruppsanalyser i Table 6.4:1 (s 252 av 361). En bit ned på listan återfinns DM (diabetes mellitus), no-DM samt DM, pre-DM och non-DM. I motsvarande tabell daterat till den 19 juni 2020 (s 312 av 361) är denna planerade subgruppsanalys borttagen.

Båda RCT redovisar en likartad signifikant riskreduktion hos deltagare med och T2DM, möjligen något mindre uttalad för deltagare utan T2DM i EMPEROR-Reduced (HR 0.78; 95% 0.64-0.97).

Geografiska regioner

Resultat per geografisk region för dapagliflozin redovisas inne i artikeln medan de för empagliflozin endast återfinns som en figur S 4 i ett supplement. I DAPA-HF drivs effekten av Asien och Sydamerika med HR ~0.65 för bägge regionerna medan konfidensintervallet kring punktestimaten för både Europa (HR 0.84; 95% CI 0.69-1.01) och Nordamerika (HR 0.73; 95% CI 0.51-1.03) korsar 1,0-linjen, dvs resultaten är inte statistiskt signifikanta/det finns en kvarvarande osäkerhet.

Samma mönster ses för EMPEROR-Reduced, i synnerhet för Europa (HR 0.94; 95% CI 0.74-1.18), men även Nordamerika (HR 0.69; 95% CI 0.48-1.01). Latinamerika, med nästan lika många patienter som Europa (1286 jmf 1353), uppvisar bättre effekt (HR 0.73; 95% CI 0.58-0.94). Asien med ungefär lika många patienter som Nordamerika driver effekten (HR 0.55; 95% CI 0.38-0.78).

Ejektionsfraktion

I EMPEROR-Reduced rapporteras signifikanta resultat för gruppen med LVEF \leq 30% (HR ~ 0.7) oavsett NT-proBNP. Omkring 30% av deltagarna hade dock EF > 30 % och i denna grupp påträffades ingen effekt (HR 0.99; 95% CI 0.76-1.31), dvs utfallet är symmetriskt runt 1.

Förmaksflimmer

I DAPA-HF hade ca 38% av deltagarna i både interventions- och kontrollgrupp förmaksflimmer. I analysen noteras en signifikant effekt för patienter utan FF medan det primära utfallsmåttet för de med FF är HR 0.82 (0.63-1.06). I EMPEROR-Reduced noteras en 2,2 % högre andel med FF i placebo-gruppen än i interventionsgruppen. I EMPEROR-Reduced redovisas inga resultat som jämför de med respektive utan FF.

NYHA stadium

I DAPA-HF är 2/3 deltagare klassificerade som NYHA II och i EMPEROR-Reduced är det 3/4. Båda studierna redovisar resultat för NYHA III och IV i en gemensam grupp och för vare sig dapagliflozin (HR 0.90; 95% CI 0.74-1.09) eller empagliflozin (HR 0.83; 95% CI 0.66-1.04) ses ett statistiskt signifikant resultat. Andelen med NYHA IV är dock mycket liten (43/3730 i DAPA-HF och 20/4744 i EMPEROR-Reduced). I studierna hade läkemedlen bättre effekt hos mindre symtomatiska patienter.

Biverkningar

I DAPA-HF sågs inga skillnader i frekvensen biverkningar mellan de som fått dapagliflozin och placebo. Allvarlig påverkan på njurfunktionen var mindre frekvent i dapagliflozingruppen 1,6 % än i placebo-gruppen 2,7 % ($p=0,009$). Andel patienter med urinvägsinfektion var lika med 11 (0,5%) för dapagliflozin och 17 (0,7%) för placebo.

Likaså var frekvensen biverkningar (AE) och allvarliga biverkningar (SAE) lika i de bägge armarna i EMPEROR-Reduced. Andelen med okomplicerade genitala infektioner var dock högre bland de som fått empagliflozin med 31 (1,7 %) i jämförelse med placebo 12 (0,6 %).

3.3 Bedömning av risk för bias

För bägge studierna fanns ett förregistrerat protokoll i clinicaltrials.gov (NCT03036124 för DAPA-HF, NCT03057977 för EMPEROR-Reduced) med information om huvuddragen i studierna. För båda studierna publicerades en specifik publikation som närmare beskrev studiedesign, population och utfallsmått (9, 10). För DAPA-HF gjordes den tillgänglig online 21 mars 2019 (9), dvs ett drygt halvår efter att inklusionen avslutats i augusti 2018 och för EMPEROR-Reduced blev publikationen tillgänglig 16 juli 2019 (10), dvs när inklusions-perioden pågått i 27 månader och med 4 månader kvar tills den avslutades (Table 1).

I själva huvudpublikationerna för bägge studierna saknas utförliga metodbeskrivningar men ytterligare information, om än sparsamt och svåröverskådligt, förekom i de protokoll som gjordes tillgängliga som supplement till artiklarna i NEJM. Eftersom dessa protokoll inte gjorts öppet tillgängliga tidigare är dateringen av de uppgifter som förekommer svår att värdera. Närmare uppgifter har efterfrågats hos NEJM 2023-08-21, dock utan att något svar erhållits.

Den knappa tillgången på information försvårade biasbedömningen, särskilt mellan låg och måttlig risk för bias. Vidare påträffades ingen specifik information om inhämtning av data för de primära utfallsmåtten i de publicerade RCT, men ”medical reports” nämns i de studieprotokoll som gjordes tillgängliga som supplement. Den oklara beskrivningen av hur datainhämtningen gick till gör att båda studierna bedöms ha måttlig risk för bias i domänen för ”measurement”.

Den sammanvägda bedömningen är således måttlig risk för bias i DAPA-HF. För EMPEROR-Reduced finns risk för strategiskt valda analyser (se sid 22, förspecificerade subgruppsanalyser) motsvarande domänen ”Reporting” vilket gör att den sammanvägda risken för bias således blir hög för EMPEROR-Reduced.

	Randomization	Deviation	Missing data	Measurement	Reporting	Summary
McMurray, 2019	●	●	●	●	●	●
Packer, 2020	●	●	●	●	●	●

● low ● moderate ● high

Figure 1 Risk of bias assessment

3.4 Statistisk granskning

Utifrån den bakgrundsbeskrivning som ges i båda RCT är huvudsyftet med studierna, såsom vi uppfattat det, att studera effekten av dapagliflozin och empagliflozin vid hjärtsvikt med reducerad respektive mer uttalat reducerad ejektionsfraktion, bland patienter dels med och dels utan diabetes. Denna forskningsfråga undersöks emellertid med en subgruppsanalys i båda studierna. Först randomiseras deltagarna mellan aktivt läkemedel och placebo, och i ett senare skede analyseras effekten för de med respektive utan diabetes separat (Table 9). I publikationerna ges ingen förklaring till varför studierna är upplagda på detta sätt. Generellt är subgruppsanalyser mer att betrakta som preliminära/hypotesgenererande. I slutsatsen för bägge studierna, presenterat i abstract, slås emellertid fast att läkemedlet har effekt, ”regardless of the presence or absence of diabetes”.

Table 9 Distribution of participants with diabetes and non-diabetes in the DAPA-HF and EMPEROR-Reduced trial as reported in the NEJM papers 2019 and 2020.

	Intervention	Placebo	Total (%)
MacMurray, Dapagliflozin			
(Data extracted from Figure 3)			
Diabetes group	1075	1064	2139 (45)
Non-diabetes group	1298	1307	2605 (55)
Total	2373	2371	4744 (100)
Packer, Empagliflozin			
(Data extracted from Figure 2)			
Diabetes group	927	929	1856 (50)
Non-diabetes group	936	938	1874 (50)
Total	1863	1867	3730 (100)

Vidare testades de kontinuerliga baslinjevariablerna med t-test utifrån rapporterade medelvärden och standardavvikelser (Table 10). Då baslinjevariabler mäts innan intervention förväntas det inte vara någon skillnad mellan grupperna, annat än av slump. Det leder till att den teoretiska fördelningen av p-värden över kvantitativa skillnaderna i baslinjevariablerna är en uniform fördelning mellan 0 och 1, dvs p-värdena förväntas vara utspridda jämnt över hela intervallet från 0 till 1. Det är alltså lika sannolikt att få ett p-värde nära 0 som nära 1. Detta gäller oavsett gruppstorlek.

Table 10 P-values for quantitative differences in baseline variables, calculated with t-test

	McMurray 2019 Dapagliflozin N=4 744			Packer 2020 Empagliflozin N=3 730		
	Intervention Mean (SD)	Control Mean (SD)	p-value	Intervention Mean (SD)	Control Mean (SD)	p-value
Age	66.2 (11.0)	66.5 (10.8)	0.34	67.2 (10.8)	66.5 (11.2)	0.05
BMI	28.2 (6.0)	28.1 (5.9)	0.56	28.0 (5.5)	27.8 (5.3)	0.26
Heart rate	71.5 (11.6)	71.5 (11.8)	1.00	71.0 (11.7)	71.5 (11.8)	0.19
Systolic BP	122.0 (16.3)	121.6 (16.3)	0.40	122.6 (15.9)	121.4 (15.4)	0.19
LVEF	31.2 (6.7)	30.9 (6.9)	0.13	27.7 (6.0)	27.2 (6.1)	0.01
eGFR	66.0 (19.6)	65.5 (19.3)	0.38	Stratification variable		

De beräknade p-värdena för skillnaden mellan baslinjevariablerna i interventions- och kontrollgruppen varierade mellan 0,13 - 1 (6 variabler) för DAPA-HF och mellan 0,01 - 0,26 (5 variabler) för EMPEROR-Reduced. För DAPA-HF varierar p-värdena således som förväntat, medan det i EMPEROR-Reduced noteras en oväntat stor skillnad (dvs låga p-värden) mellan interventions- och kontrollgruppen. Detta kan bero på slumpen men det finns även en teoretisk möjlighet att randomiseringen inte helt fungerat. Stratifieringen är dock inte orsaken till dessa låga p-värden då den snarare skulle gjort grupperna mer lika, än olika. Om denna ökade variation har någon praktisk betydelse för resultaten är omöjligt att säga då variabeln med lägst p-värde (0,01 för LVEF) har ett medelvärde (SD) på 27,7 (6,0) i interventionsgruppen och 27,2 (6,1) i placebogruppen.

3.5 Intressekonflikter

I studien av dapagliflozin deklarerade 24/38 (63 %) författare finansiella intressekonflikter och i tillägg var 3 (8%) anställda på det aktuella företaget (Figure 2). I studien om empagliflozin rapporterade 29/39 (74%) författare finansiella intressekonflikter och i tillägg var 7 (18%) anställda på aktuellt företag. Den sammanvägda risken för påverkan till följd av finansiella intressekonflikter bedöms därför som hög i bägge studierna.

Study	Authors n	Employees	Financial COI			Summary COI	Funding
			Yes	No	Missing data		
McMurray, 2019	38	3 (8%)	24 (63%)	5 (13%)	6 (16%)	●	Astra Zeneca
Packer, 2020	39	7 (18%)	29 (74%)	3 (8%)	-	●	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly

Figure 2 Proportion of authors disclosing employment or financial conflict of interest, and reported funding of the study

Totalt fem forskare finns med som författare i bägge RCT - tre ifrån Europa (Böhm, Merkely, Ponikowski) samt en vardera från Canada (Verma) och Indien (Chopra).

4. Granskning av metaanalys

4.1 Inklusionskriterier och sammansättning av primärstudierna

Två dagar efter att resultaten från EMPEROR-Reduced publicerats online i NEJM publicerades en meta-analys av Zannad et al i Lancet (3), baserat på denna och den tidigare publicerade DAPA-HF. Metaanalysen har 11 medförfattare varav åtta finns med på författarlistan för EMPEROR-Reduced. De två författarna M Packer och F Zannad turas om att vara förste och sista författare på metaanalysen respektive primärstudien.

Protokoll för metaanalysen och en statistisk analysplan publicerades inte i förväg utan det anges i publikationen i Lancet att det finns tillgänglig efter särskild kontakt med korresponderande författare. Bakgrunden till metaanalysen beskrevs med att de två studierna DAPA-HF och EMPEROR-Reduced tillsammans representerar ett bredare spektrum av patienter svårighetsgrad av HFrEF än vad varje enskild studie gör och att ingen av studierna hade tillräcklig statistisk styrka för att utvärdera sekundära utfallsmått som totalmortalitet, kardiovaskulär mortalitet, allvarliga njurbiverkningar eller för att fastställa effekt i olika kliniskt viktiga subgrupper.

Metaanalysen väger därmed samman 2 RCT som baseras på 1) olika läkemedel 2) olika svårighetsgrad av hjärtsvikt. En sådan sammanvägning ter sig svårtolkad ut klinisk synvinkel. Senare har respektive författargrupper publicerat en metaanalys vardera baserat på RCT som inkluderat patienter med bevarad respektive reducerad ejektionsfraktion för såväl dapagliflozin (11) som empagliflozin (12).

Metaanalysen beskrivs som ”prespecified” för de enda tillgängliga studierna som utvärderat effekt och säkerhet av SGLT2-hämmare vid HFrEF. Det gjordes därför ingen formell litteratursökning. Det påpekas dock särskilt i publikationen att det inte inkluderades studier med < 300 patienter eller studier som pågått ≤ 12 veckor eftersom de inte skulle bidra med meningsfull information angående de större utfallsmått man var intresserad av. Det är oklart vad som avses med denna skrivning, om det fanns studier man kände till men inte inkluderade.

För DAPA-HF fanns publicerade ”study-level” data och för EMPEROR-Reduced kunde författarna till meta-analysen använda sig av patient-level data tillgängligt. Primärt utfallsmått var tid till död oavsett orsak. Sekundära utfallsmått var tid till kardiovaskulär död, tid till första inläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död, första inläggning för hjärtsvikt, återkommande inläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död och slutligen ett kompositmått om minst 50% minskning i eGFR, ESRD (end-stage renal disease) eller död pga upphörd njurfunktion. Detta skiljer sig således från primära och övriga utfallsmått i primärstudierna (Table 5). Vidare saknas en bedömning av risk för bias av de inkluderade primärstudierna.

4.2 Rapporterade resultat

Ett stort antal skogsdiagram (17 stycken) baserade på sammanvägning av de två studierna redovisas i publikationen. Det framkommer tydligt att empagliflozin inte uppnår statistisk signifikans för vare sig totalmortalitet eller hjärtkärlrelaterad död. Det är dapagliflozin som driver den statistiska signifikansen i metaanalysen med en sammanvägd effekt på totalmortalitet (Table 11).

Table 11 All-cause mortality and cardiovascular death as reported in the meta-analysis of Zannad, et al.

Study	Drug	HR (95% CI)
All-cause mortality		
Packer, 2020	empagliflozin	0.92 (0.77 – 1.10)
McMurray, 2019	dapagliflozin	0.83 (0.71 – 0.97)
Meta-analysis, 2020		0.87 (0.77 – 0.98)
Cardiovascular death		
Packer, 2020	empagliflozin	0.92 (0.75 – 1.12)
McMurray, 2019	dapagliflozin	0.82 (0.69 – 0.98)
Meta-analysis, 2020		0.86 (0.76 – 0.98)

Den övre gränsen av det 95%-iga konfidensintervallet anges till 0,98 i metaanalysen för ”all cause mortality” vilket i primärstudierna var 1,10 (empagliflozin) och 0,97 (dapagliflozin) samtidigt som den nedre delen av det sammanvägda konfidensintervallet anges till 0,77 och i primärstudierna var 0,77 och 0,71. På motsvarande sätt var övre gränsen av konfidensintervallet för kardiovaskulär död på 1,12 (empagliflozin) respektive 0,98 (dapagliflozin) i primärstudierna vilket vägs samman till 0,98 i metaanalysen, samtidigt som den nedre gränsen av konfidensintervallet anges till 0,76 utifrån primärstudierna var 0,75 respektive 0,69.

Samma mönster att dapagliflozin driver resultaten i metaanalysen ses även vad gäller effekt på kompositutfallsmåtten första inläggning för hjärtsvikt och kardiovaskulär död och specifik subgruppsanalys för patienter ≥ 75 år. För empagliflozin noteras HR 0,86 (95 % CI 0,67 – 1,10) i jämförelse med dapagliflozin 0,68 (0,53 – 0,88) vilket i metaanalysen vägs det samman till HR 0,77 (0,64 – 0,92). Utan tillgång till primärdata är det dock omöjligt att beräkna om vad som ter sig vara en större effekt på övre i jämförelse nedre gränsen på konfidensintervallet vid sammanvägning av resultaten från primärstudierna stämmer.

Avseende region uppvisade ingen av de två preparaten statistisk signifikant (säkerställd) effekt för kompositutfallet (första inläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död) i Nordamerika (empagliflozin HR 0,69 (0,48-1,01), och dapagliflozin 0,73 (0,51-1,03)) medan metaanalysen utföll som statistiskt signifikant HR 0,71 (0,55-0,92) (Table 12). Detta ter sig återigen som en större påverkan på konfidensintervallets övre gräns i jämförelse med den nedre gränsen. Motsvarande siffror för Europa var för empagliflozin HR 0,94 (0,74-1,18), dapagliflozin 0,84 (0,69-1,01) och metaanalysen HR 0,88 (0,76-1,02), dvs för inget av de enskilda läkemedlen eller i den sammanvägda analysen är utfallet statistiskt signifikant bland deltagarna från Europa.

Region beskrivs ha lagts till post-hoc i metaanalysen för att klargöra om behandlings-effekterna reflekterar det som visats för ras. Det är svårt att förstå vad som avses här eftersom resultaten för ”vit” respektive ”svart” var motstridiga i de två primärstudierna. I de sammanvägda analyserna framkommer tydligt att

resultaten för hela metaanalysen drivs av deltagare från Asien (HR 0.61; 95% CI 0.49-0.76) och Latinamerika (HR 0.70; 95% CI 0.57-0.84).

Table 12 Pooled treatment effects on the composite outcome first hospitalisation or cardiovascular death, as reported in the metaanalysis of Zannad, et al.

Study	Drug	HR (95% CI)
North America		
Packer, 2020	empagliflozin	0.69 (0.48 – 1.01)
McMurray, 2019	dapagliflozin	0.73 (0.51 – 1.03)
Meta-analysis, 2020		0.71 (0.55 – 0.92)
Europe		
Packer, 2020	empagliflozin	0.94 (0.74 – 1.18)
McMurray, 2019	dapagliflozin	0.84 (0.69 – 1.01)
Meta-analysis, 2020		0.88 (0.76 – 1.02)

Vidare noteras att den sammanvägda effekten på kompositmättet (första inläggning för hjärtsvikt och kardiovaskulär död) för de med diabetes var HR 0,74 (95% 0,65-0,84) och för gruppen utan diabetes var HR 0,75 (0,65-0,87). Eftersom den kända verkningsmekanismen för SGLT2-hämmare är förknippad med blodglukosnivå och därpå följande glukosuri ter sig detta resultat anmärkningsvärt.

4.3 Statistisk granskning

Heterogenitetstest används ofta för att välja vilken metod som ska användas för att väga samman resultaten. I den aktuella metaanalysen har Cochrans Q-test använts för att bedöma heterogeniteten mellan studierna. Cochrans Q-test har svag statistisk styrka då det används för enbart två studier. Det gör att även om det föreligger heterogenitet mellan de två studier som inkluderats i metaanalysen, så är det inte säkert att det upptäckts. Ett bättre val hade varit t.ex. I^2 . Generellt är det svårare att bedöma heterogenitet (hur mycket studiernas resultat skiljer sig åt) vid ett litet antal studier. Det är en orsak till att det inte rekommenderas att genomföra en meta-analys baserat på enbart två primärstudier, även om det är tekniskt möjligt.

De vanligaste metoderna för att väga samman resultat i metaanalyser är fixed-effect och random-effects model. Fixed-effect är lämplig när alla studier är hämtade ur samma population, medan random-effects model är lämplig när det finns systematiska skillnader mellan de populationer som urvalet är hämtat ifrån. Om metoden för att avgöra vilken analysmetod man ska använda ger ett osäkert resultat, så blir också valet av analysmetod osäkert. Generellt brukar man välja random-effects om man är osäker.

I den aktuella metaanalysen (3) utgår forskarna från att båda studierna har samma målpopulation, men inklusions- och exklusionskriterierna är inte helt desamma. Den senare studien, EMPEROR-Reduced, motiverades just av att den skulle kartlägga effekten i en population med en större andel deltagare med mer uttalat reducerad ejektionsfraktion. Vidare skiljer sig den övergripande geografiska tillhörigheten åt mellan studierna. Även om det inte gick att påvisa någon heterogenitet mellan studierna (med Cochrans Q) är det därför inte givet att fixed-effect model skulle användas. I publikationen motiveras inte närmare varför man använt denna metod.

Det gjordes inte heller någon korrektion för multiplicitet, vilket gör att risken för typ I-fel ökar, d.v.s. risken att få en statistisk signifikant skillnad, när en sådan skillnad faktiskt inte finns (ett falskt positivt resultat). Författarna har själva påpekat flera begränsningar av studien i sin diskussionsdel.

4.4 Intressekonflikter

Tillverkaren av empagliflozin (Boehringer Ingelheim) är tydligt angiven som sponsor av metaanalysen. Metaanalysen hade 11 författare varav 7 (64 %) deklarerade finansiella intressekonflikter i relation till tillverkaren (Figure 3). I tillägg var fyra författare, motsvarande en dryg tredjedel, anställda på samma företag. Både förste och siste författare hade finansiella kopplingar till företaget och det fanns ingen forskare med som författare utan intressekonflikter. Den sammanvägda risken för påverkan till följd av intressekonflikter bedöms därför som hög för metaanalysen.

I publikationen anges att två medförfattare, anställda på Boehringer Ingelheim gjorde dataextraktionen tillsammans med en statistiker på företaget som inte finns med i författarlistan. De statistiska analyserna gjordes av två medförfattarna, varav den ena varit med och extraherat data är anställd på företaget. Av de 11 författarna till metaanalysen hade 8 (73 %) medverkat i primärstudien om empagliflozin.

Study	Authors n	Employees	Financial COI			Summary COI	Funding
			Yes	No	Missing data		
Zannad, 2020	11	4 (36%)	7 (64%)	-	-	●	Boehringer Ingelheim

Figure 3 Proportion of authors disclosing employment or financial conflict of interest, and reported funding of the study.

4.5 Kvalitetsbedömning

Bedömningen har utgått ifrån en publicerad mall för kvalitetsbedömning av metaanalyser (7).

Följande kvalitetsbrister har noterats:

- Ett protokoll eller analysplan tillkännagjord före publicering av metaanalysen saknas.
- Metaanalysen väger samman effekten av två olika läkemedel utvärderade i två studier som syftat till att inkludera patienter med olika svårighetsgrad av hjärtsvikt.
- En tydligt definierad primär frågeställning saknas.
- En metaanalys bör föregås av en systematisk litteraturoversikt med inklusionskriterier och ett selektionsförfarande som redovisas.
- De sammanvägda studierna har inte granskats avseende risk för bias.
- För den ena studien fanns tillgång till patientdata på studienivå (EMPEROR-Reduced) medan publicerade data har använts för den andra studien (DAPA-HF).
- Endast två studier har inkluderats i metaanalysen och ändå har ett svagt test för heterogenitet använts.
- En stor andel av författarna till metaanalysen deltagit i den ena RCT.

5. Diskussion klinisk effekt

De två placebokontrollerade randomiserade studierna på dapagliflozin och empagliflozin i tillägg till sedvanlig behandling (DAPA-HF och EMPEROR-Reduced) medförde att indikationen för preparaten vidgades till att omfatta alla patienter med hjärtsvikt och nedsatt ejektionsfraktion (HFrEF), oavsett förekomst av diabetes eller inte. Övergripande redovisas ett liknande resultat med HR rapporterat kring 0,7 för de primära kompositutfallsmåtten i båda studierna. Det ser ut att bekräftas i metaanalysen som väger samman resultat från de två primärstudierna som baseras på hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarfunktion men av olika svårighetsgrad.

Initialt finns anledning att reflektera över studiepopulationerna i de två RCT. Medelåldern är relativt låg (66 – 67 år), andelen kvinnor är strax under en fjärdedel, åtminstone 40 % har diabetes varav var fjärde behandlas med insulin och 34 % respektive 44 % av patienterna har implanterad defibrillator eller CRT vilket kan tala för att de har en mer symtomgivande form av hjärtsvikt. Studiedeltagarna förefaller ha varit insatta på avancerad läkemedelsbehandling av sin hjärtsvikt vid studiestart. I vilken utsträckning de speglar ett representativt urval av patienter från de 20 länder som ingår i studierna är svårt att bedöma. Sammantaget förefaller det dock tämligen osäkert om resultaten för de inkluderade populationerna kan generaliseras till patienter utanför den högt specialiserade kardiologin.

Syftet med de två primärstudierna var att jämföra effekten av SGLT2-hämmare hos HFrEF –patienter, både med och utan diabetes. Vare sig i dessa två publikationer eller i metaanalysen har vi kunnat påträffa någon information om patienter i gruppen ”icke-diabetes”. I studien om dapagliflozin randomiserades 4 744 patienter och av dessa klassificerades 2607 som att de inte hade diabetes (13). Av dessa hade dock 1750 (67 %) HbA1c över 39 mmol/mol ($\geq 5,7$ %) vid första eller andra studiebesöket och 857 (18%) hade normalt HbA1c. Information om detta publicerades online i juli 2019 dvs informationen fanns tillgänglig ett par månader före huvudpublikationen, även om den inte omnämns i denna (13).

I studien om empagliflozin redovisas 3 730 randomiserade patienter varav 1874 klassificeras som icke-diabetes. Även för denna studie finns en tidigare publikation som beskriver bakgrund och design och som fanns online sedan juli 2019 (10). I denna beskrivs dock inga basala karaktäristiska hos studiepopulationen, ordet prediabetes finns inte med i texten utan de inkluderade grupperna presenteras som patienter med och utan diabetes. Vi har inte kunnat identifiera någon närmare beskrivning av studiepopulationen före en online publikation i november 2020 (14), dvs över 2 månader efter publikation av både RCT och metaanalys. I denna publikation framgår att i gruppen icke-diabetes hade 1268/1874 (68%) prediabetes (HbA1c 39-46 mmol/mol) och 606/1874 (32%) var normoglykema.

Sammantaget var således 857 (18%) i DAPA-HF och 606 (17 %) i EMPEROR-Reduced normoglykema (HbA1c $< 5,7\%$ / < 39 mmol/mol) och resultatet för denna grupp rapporteras inte separat. Det går därför inte att läsa ut effekten av dapagliflozin/empagliflozin hos normoglykema individer i dessa två studier. Bägge studierna konkluderar att läkemedlen har effekt ”regardless of the presence or absence of diabetes” men det kan betraktas mer som en semantisk övning. Ingenting hindrar dock att studierna

redovisat resultaten för normoglykema patienter separat. Antalet som sådant kan inte vara ett hinder då utfall per region eller ras redovisas för mindre grupper.

Effekten av läkemedlen per subgrupp redovisas emellertid i andra publikationer. För dapagliflozin återfinns informationen i Figure 3 i ytterligare en annan publikation (15) och HR för det primära kompositmåttet för diabetespatienter var 0,75 (95% 0,63-0,90), för de med prediabetes 0,74 (0,59-0,94) och 0,67 (0,47-0,96) för normoglykema. För empagliflozin ges resultaten i ovan nämnda artikel (14) (Figure 5), där HR för det primära utfallsmåttet för diabetespatienter anges som 0,72 (0,60- 0,87), för de med prediabetes 0,76 (0,59-0,98) och 0,84 (0,58-1,21) för normoglykema. En motsvarande trend sågs för sekundära utfallsmått och HR 0,90 (0,55-1,48) för normoglykema.

Från dessa senare publikationer kan således den kompletta sammansättningen avseende diabetes, prediabetes och normoglykemi i DAPA-HF och EMPEROR-Reduced sammanfattas enligt följande:

Table 13 Distribution of participants with diabetes, prediabetes and normoglycemia of the DAPA-HF and EMPEROR-Reduced trial as reported in JAMA, 2020 (15) and Circulation, 2021(14), respectively.

	Active drug	Placebo	Total (%)
Dapagliflozin			
Randomised	2372	2371	4744 (100)
Diabetes	1075	1064	2139 (45)
No diabetes:	1290	1307	2605 (55)
Prediabetes	860	888	1748 (37)
Normoglycemic	438	419	857 (18)
Empagliflozin			
Randomised	1863	1867	3730 (100)
Diabetes	927	929	1856 (50)
No diabetes:	936	938	1874 (50)
Prediabetes	632	636	1268 (34)
Normoglycemic	304	302	606 (16)

Det finns därför anledning att reflektera över den farmakologiska verkningsmekanismen av SGLT2-hämmare. Genom att hämma den fysiologiskt viktigaste glukostransportören i njuren åstadkoms glukosuri. Vid diabetes ses en mer markerad glukosuri då filtrationen av glukos i primärurinen är proportionerlig till glukosnivåerna i blodet. Effekterna blir en minskning av HbA1c, blodtryck, viktnedgång och minskad insulinresistens. Flera studier pågår för att utvärdera om SGLT2-hämmarna även har exempelvis direkta verkan på hjärtat. De skulle kunna bidra till att förklara en möjlig effekt bland individer som har en normal glukosmetabolism.

Vad gäller den geografiska sammansättningen av studiepopulationerna redovisas tydligt i DAPA-HF att effekten bland patienter inkluderade i Europa och Nordamerika inte är statistiskt säkerställd samt att resultaten drivs av deltagare i Asien och det som betecknas som "Latin America". En obesvarad fråga blir då om behandlingseffekter som observerats bland hjärtsviktpatienter i Asien och Sydamerika kan överföras till Europa? Detta gäller framför allt empagliflozin men även i viss mån även dapagliflozin. I den publicerade metaanalysen går det inte att bedöma vilka faktorer som är confounders eftersom endast subgruppsresultat presenteras utan någon metaregression som justerar för variablernas inbördes tyngd.

Det ter sig därför något förvånande att båda preparaten blivit godkända för hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion i Europa och Nordamerika trots att ingen av de 2 läkemedel i de stora placebokontrollerade RCT formellt uppvisat statistisk signifikans för Nordamerika och Europa, även om metaanalysen lyckades i Nordamerika. Man får förmoda att de regulatoriska verken gått igenom primärdata från studierna och tillsammans med firmorna kommit till slutsatsen att de regionala skillnaderna skulle kunna bero på olika patientkaraktäristiska, behandlingar och diagnostiska processer eller andra orsaker.

Det är ett resonemang som förs i en annan metaanalys av Zelniker et al (16) som jämförde canagliflozin, dapagliflozin och empagliflozin med varandra för primär och sekundär prevention av hjärtkärl- och njurutfall vid T2DM. Dessa författare antydde att olika behandlingsresultat troligen berodde på studiepopulationens sammansättning, även om det teoretiskt sett var möjligt att medicinspecifika skillnader inom denna klass av mediciner också kunde spela en roll.

De granskade studierna baserar sig på kompositutfall. Trots att två olika preparat (om än ifrån samma farmakologiska grupp) och två studiepopulationer med olika svårighetsgrad av HFrEF, uppnås ett mycket liknande resultat vad gäller det primära kompositutfallet. Men detta drivs av en reduktion av inläggning på sjukhus för hjärtsvikt medan effekten på kardiovaskulär död inte är signifikant i studien på empagliflozin, dvs bland de med mer nedsatt ejektionsfraktion. Det har inte gått att säkert utläsa mer exakt hur inläggning på sjukhus för hjärtsvikt operationaliserades i studierna; var det inläggning på grund av eller med hjärtsvikt? Hur avgjordes detta? Effekten på behov av akut behandling av hjärtsvikt utan inläggning i studien på dapagliflozin är dock helt marginell, med 0,3 respektive 0,7 händelser per 100 patientår i interventions- respektive kontrollgrupp.

Det kan tänkas att metaanalysen som publicerades i Lancet två dagar efter att primärstudien av Packer et al hade publicerats elektroniskt i NEJM kom väl till pass. Av de 11 författarna till metaanalysen återfanns åtta i författarlistan till primärstudien om empagliflozin vilket eventuellt kan ha varit förenat med intressekonflikter .

Det kan också noteras att de två artiklarna i NEJM är olika strukturerade trots deras snarlika frågeställning om läkemedel av samma klass och för samma sjukdomsområde publicerade inom ett år och de därför kan förmodas ha handlagts av samma redaktion. Det är anmärkningsvärt att två RCT omedelbart följs av en metaanalys baserat på endast dessa två primärstudier. Än mer anmärkningsvärt är att detta mönster upprepades med 2 primära RCT publicerade i NEJM och en därpå omedelbart följande

metaanalys publicerad i Lancet upprepades något år senare men för SGLT2-hämmare vid hjärtsvikt med bevarad vänsterkammarfunktion (17-19). Överproduktion av metastudier av låg kvalitet eller som ett verktyg för marknadsföring bedöms som ett tilltagande problem inom forskningen (20). Ur det perspektivet får det ses som anmärkningsvärt att Lancet publicerade metaanalysen av Zannad et al, särskilt mot bakgrund av att Lancet själva redan 1999 publicerade riktlinjer för att öka kvaliteten i metaanalyser (21).

Sammanfattningsvis karakteriseras de två granskade RCT av att

- den externa validiteten är begränsad
- en central forskningsfråga ”besvaras” med en subgruppsanalys, om än baserat på stora grupper och att randomiseringen stratifierats på förekomst av T2DM
- < 20 % av studiedeltagarna var normoglykema vid inklusion (enligt senare publikationer) och det redovisas inga resultat specifikt för denna grupp i de två RCT

Den granskade metaanalysen bedöms vara en kommersiell produkt som inte tillför något i vetenskaplig mening.

6. Etik

Föreliggande rapport med granskning av tre publikationer avseende effekten av behandling med SGLT2-hämmare vid hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion aktualiserar ett antal principiellt viktiga etiska frågor. Dessa kan indelas i följande tre aspekter:

1. Kan studierna anses leva upp till de krav som god forskningssed ställer?
2. Vilka etiskt relevanta följder får oklarheter och osäkerheter i studiernas metodologi?
3. Hur återverkar de båda ovanstående övervägandena på prioriteringsetiska överväganden vid användning av SGLT2-hämmare vid hjärtsvikt med sänkt ejektionsfraktion?

God forskningssed

God forskningssed innebär att forskare bör respektera ett antal skrivna och oskrivna regler vid bedrivandet av sin forskning. Detta innefattar inte minst frågor om jäv och forskares oberoende av partsintressen. I den amerikanske sociologen Robert Mertons inflytelserika så kallade CUDOS-kriterier (22, 23) som tillkom efter andra världskriget som en form av forskarsamhällets etiska kompass, betonas i en av punkterna forskningens ”disinterestedness”, vilket genomgående tolkats som att forskning bör stå över partsintressen eller egen vinning. Forskningens oberoende från partsintressen är helt avgörande för tilltron från allmänhet och beslutsfattare. Konsekvenserna av en sänkt tilltro vore synnerligen allvarliga.

Det kan därför ses som problematiskt att så stor andel av de forskare som deltagit i de två RCT (63% respektive 74%) uppger finansiellt jäv. Det kan också ifrågasättas om det är god forskningssed att en andel, 8% respektive 18 %, av författarna själva är anställda i något av läkemedelsbolagen. Metaanalysen genomfördes också anmärkningsvärt snabbt efter primärstudierna, och 8 av 11 av medförfattarna i den ena RCT återfinns bland författarna till metaanalysen.

Följdefekter

Nära sammanhängande med god forskningssed är strikta metodologiska krav. I CUDOS-kriterierna kallas detta för ”organiserad skepticism” och är garanten för att resultat ska kunna delas fritt och jämbördigt bedömas av alla insatta och att oredlighet ska kunna upptäckas och förhindras.

Föreliggande rapport påvisar vissa metodologiska svagheter i studierna, vilka leder till osäkerhet avseende resultatens tillförlitlighet. Det gäller oklarheter kring gruppen som klassificerades som icke-diabetiker, användning av ett kompositmått, generaliserbarhet av resultaten samt stora geografiska skillnader i effekt.

Om vissa metodologiska problem således föreligger, vilket denna rapport indikerar, finns det en risk att detta tolkas som att forskarna inte lever upp till den ”organiserade skepticism” som CUDOS-kriterierna föreslår. Mycket står på spel här. Vi får utgå från att det är resultatet av dessa studier som ligger till grund för att SGLT2-hämmare nu rekommenderas som behandling av hjärtsvikt med nedsatt EF. Det måste ses som ett begränsat underlag för beslut med så omfattande mänskliga och ekonomiska följder.

De etiska tveksamheterna avseende studiernas respekt för god forskningssed förstärks således i ljuset av ovan diskuterade metodologiska problem.

Prioriteringsetik

SGLT2-hämmare är ett förhållandevis dyrt läkemedel och preparatet används redan i hög utsträckning vid diabetes. Det handlar således om potentiellt mycket stora patientgrupper och därmed också potentiellt mycket stora kostnader för läkemedelssubventionen.

Vid prioritering av hälso- och sjukvårdens resurser ska tre parametrar vägas samman: patientnyttan av behandling av ett visst tillstånd, evidensen för läkemedlets effekt samt kostnaden för denna behandling. Varje resurs har en alternativ användning och det är därför oetiskt att lägga resurser på åtgärder där det inte föreligger god evidens för en gynnsam balans mellan de tre prioriteringsetiska hänsynen.

Det framgår av denna rapport att det i nuvarande forskningsläge finns skäl att sätta några frågetecken kring både patientnytta och evidens när det gäller SGLT2-hämmare vid hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion och utan diabetes. Det är förvånande att beslut om en så omfattande resursanvändning och därmed långtgående etiskt relevanta konsekvenser inte vilar på ett solidare underlag. Om stora ekonomiska intressen står på spel blir finansiellt jäv än mer problematiskt. Vi frågar oss om de granskade studierna utgör ett tillräcklig grund för en så omfattande resursallokering?

7. Förskrivningsstatistik SGLT2-hämmare

Nedanstående data speglar förskrivningsstatistik generellt och inte enbart för hjärtsvikt med nedsatt ejectionsfraktion. Förskrivning av dapagliflozin och i synnerhet empagliflozin har ökat i landet under de senaste fem åren (Figure 4).

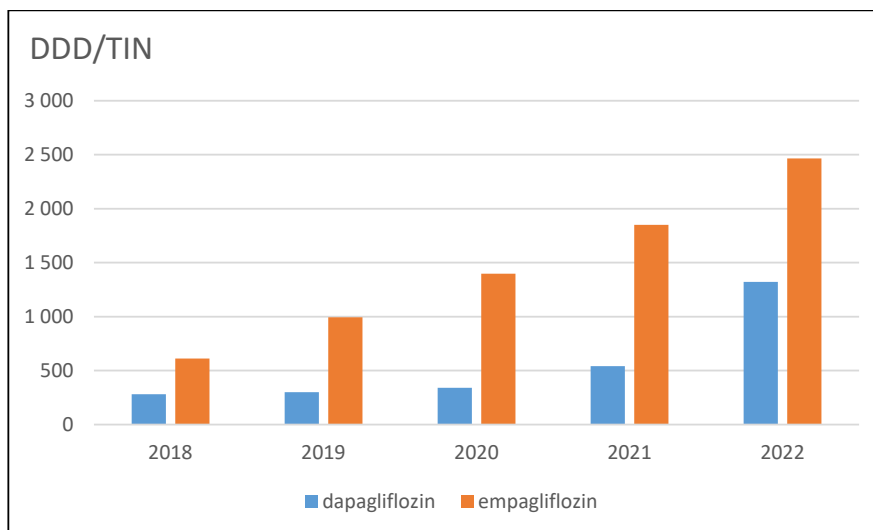


Figure 4 Prescription of dapagliflozin and empagliflozin DDD/1000 inhabitants, Sweden 2018-2022.

Förskrivningen är högre i region Örebro län (Figure 5). År 2022 återfanns region Örebro på tredje plats uppifrån för empagliflozin och på fjärde plats för dapagliflozin. Samtliga regioner i sjukvårdsregion Mellansverige utom Uppsala föreskrev mer än riksnittet under år 2022.

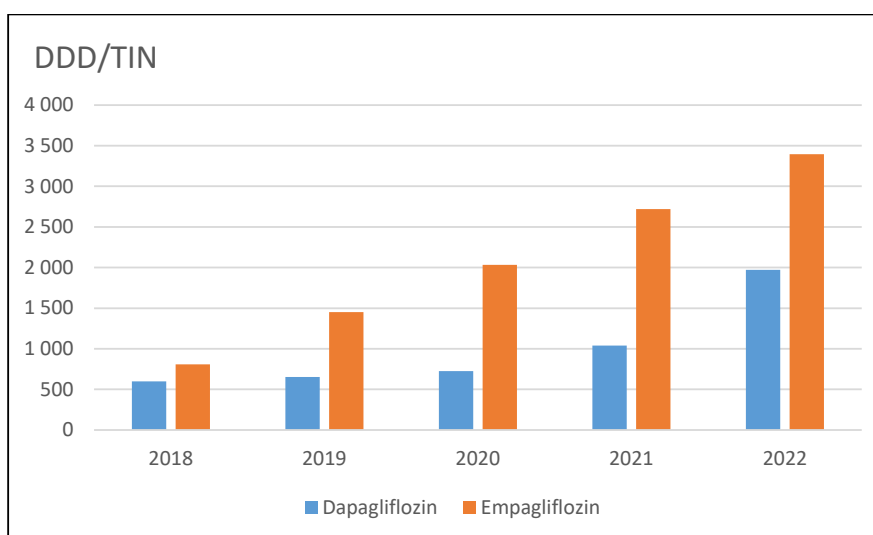


Figure 5 Prescription of dapagliflozin and empagliflozin DDD/1000 inhabitants, Örebro county 2018-2020

Förmånsbeloppet för de två läkemedel har ökat på motsvarande sätt och uppgick under år 2022 till mer än 20 miljoner i Region Örebro län (Figure 6). Mer än dubbelt så mycket resurser anslås till empagliflozin i jämförelse med dapagliflozin.

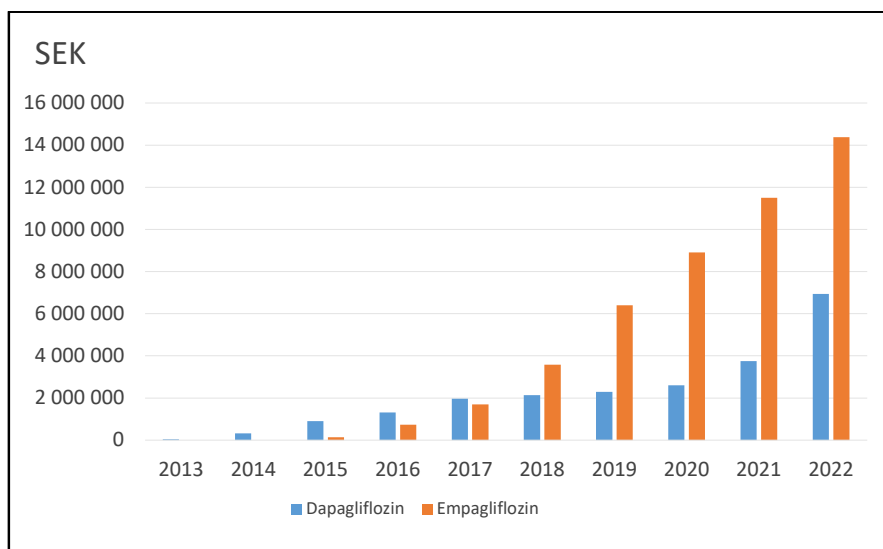


Figure 6 Reimbursement costs for two SGLT2-inhibitors, Örebro county, 2018-2022

8. Sammanfattande diskussion och konklusion

SGLT2-hämmarna har snabbt etablerat sig i behandlingen av hjärtsvikt hos patienter med HFrEF, både för de med och de utan diabetes. Läkemedlen inkorporerades i guidelines en kort tid efter publikation av de större studierna. Exempelvis införde Europeiska kardiolog-föreningen (ESC) rekommendationer om att använda SGLT2-hämmare (dapagliflozin, empagliflozin) hos patienter med hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion, oavsett T2DM eller inte, för att reducera sjukhusinläggningar och kardiovaskulär död i sina riktlinjer från 2021 (24). Vidare gjordes andelen patienter med HFrEF som förskrivs SGLT2-hämmare, och som saknar kontraindikationer, till en kvalitetsindikator. Med tanke på att de primärstudier som utgjorde underlaget för dessa rekommendationer huvudsakligen publicerades under 2019 och 2020 får tidsperspektivet sägas ha varit mycket kort.

Vid en detaljerad granskning av de ursprungliga randomiserade, placebokontrollerade studierna om dapagliflozin och empagliflozin noteras ett flertal svagheter framför allt vad gäller extern validitet generellt samt effekt i vissa subgrupper. Det ter sig inte orimligt för nya läkemedel. Bägge studierna drar dock mycket långtgående slutsatser om att läkemedlet har effekt oavsett diabetes eller inte trots att ingen av dem redovisar resultat för en normoglykemisk grupp. Metaanalysens tillkomst, genomförande och publicering måste också starkt ifrågasättas.

Referenser

1. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
2. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.
3. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-29.
4. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
5. Altman DG. 10.3 Proportions in two independent groups. *Practical Statistics for Medical Research* London: Chapman & Hall; 1991. p. 232-3.
6. GraphPad Software, : Dotmatics; 2023 [cited 2023 Sept, 14]. Available from: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/NNT1.cfm>.
7. Higgins JP, Lane PW, Anagnostelis B, Anzures-Cabrera J, Baker NF, Cappelleri JC, et al. A tool to assess the quality of a meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2013;4(4):351-66.
8. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ*. 1998;317(7168):1309-12.
9. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):665-75.
10. Packer M, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1270-8.
11. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*. 2022;28(9):1956-64.
12. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(5):416-26.

13. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1402-11.
14. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021;143(4):337-49.
15. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlavek J, 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.
16. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, 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.
17. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61.
18. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089-98.
19. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10354):757-67.
20. Ioannidis JP. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q.* 2016;94(3):485-514.
21. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
22. Merton RK. *The Sociology of Science: Theoretical and Empirical Investigations*: University of Chicago Press; 1973.
23. What are Merton norms?: Berkely University of California; Available from: <https://www.bitss.org/education/mooc-parent-page/week-1/introduction-to-research-transparency-and-the-scientific-et-hos/mertons-norms-and-the-scientific-ethos/>
24. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.

