Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro

HTA-rapport 2024: 70

En systematisk översikt om effekt av empagliflozin vid hjärtsvikt hos normoglykema patienter

A systematic review on the effect of empaglifozin in normoglycemic patients with heart failure

Lars Breimer, Louise Olsson
HTA-Enheten Camtö

Region Örebro län

Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Liz Holmgren, Medicinska biblioteket, Örebro universitet

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

Layout: Universitetstryckeriet, Örebro

Extern granskning:

Katja Fall, professor klinisk epidemiologi, Örebro universitet

Malin Johansson Östbring, farm dr, apotekare, Region Kalmar

Externa granskare bidrar med värdefulla synpunkter till att höja kvaliteten på Camtö:s rapporter. Ansvaret 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 2024-07-30

Förkortningar

CVD	Cardiovascular death
EF	Ejection fraction
HbA1c	Glykerat hemoglobin, ett mått på diabetesläget som speglar hur glukosvärden har varit under föregående ca 8 veckor. Det förkortas också A1c i USA där det mäts i % medan SI-enheten är mmol/mol; t ex 5,0 % = 31 mmol/mol och 10,0 % = 86 mmol/mol; omräkningssystem finns på webbsidor
HF	Heart failure – hjärtsvikt
HHF	Hospitalization for heart failure
HR	Hazard ratio – riskkvot
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction – hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction; hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion
RCT	randomised clinical trial – randomiserad klinisk studie

Innehåll

Abstract 5
Populärvetenskaplig sammanfattning 6
Medicinsk faktaruta 7
Bakgrund 8
Metod 9
Resultat 11
Hälsoekonomisk kommentar 17
Diskussion 18
Kunskapsluckor 21
Statistik 22
Referenser 24
Bilagor 25

Abstract

Introduction

Our aim was to assess the evidence on the effect of empagliflozin in normoglycemic patients with heart failure (HF).

Methods

On January, 24 2024, the Medical library of Örebro University conducted a literature search for relevant RCTs in three databases. The selection process adhered to the PRISMA guidelines, included studies were assessed for risk of bias, and the findings were compiled.

Results

Out of 1,332 unique publications, two follow-up publications of the large placebo-controlled RCTs EMPEROR-Preserved (HFpEF) and EMPEROR-Reduced (HFrEF) were included. The participants had been stratified on diabetes/non-diabetes status, and the latter group was further subdivided into prediabetes and normoglycemia (2:1). The studies were not designed to detect any differences in mortality.

For normoglycemic patients, the hazard ratio (HR) of empagliflozin for first hospitalization for heart failure (HHF) was 0.56 (0.35-0.89) for HFpEF and 0.82 (0.52-1.27) for HFrEF. For patients with diabetes, the corresponding HR was 0.69 (0.56-0.85) for HFpEF and 0.67 (0.54-0.83) in HFrEF, and for prediabetes, HR was 0.85 (0.62-1.15) in HFpEF and 0.68 (0.50-0.93) in HFrEF.

The absolute risk reduction (ARR) of HHF per 100 person-years for HFpEF was 2 for patients with normoglycemia, 2 for diabetes and 0.7 for prediabetes. For HFrEF, the corresponding figures were 2 for normoglycemia, 4 for prediabetes and 6 for diabetes.

Conclusion

Among patients with heart failure and normoglycemia, the findings suggest that the Number Needed to Treat with empagliflozin over a year to prevent one hospitalization for heart failure is 50. The benefit of empagliflozin in normoglycemic patients with heart failure needs further investigation but accountable authorities (Swedish Medical Products Agency/European Medicines Agency, The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency) must also assess the current state of knowledge.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Empagliflozin är ett nytt läkemedel som utvecklats för behandling av diabetes men nu även används vid hjärtsvikt. Den kända verkningsmekanismen är att utsöndringen av glukos (socker) i urinen ökar. Vårt syfte var att kartlägga studier som undersökt effekten av empagliflozin bland patienter med hjärtsvikt och normala glukosvärden i blodet.

Metod

Bibliotekarie vid Medicinska biblioteket Örebro universitet eftersökte relevanta studier i tre databaser 2024-01-16. Studierna valdes ut enligt gällande riktlinjer för systematiska översikter och de inkluderade studierna granskades.

Resultat

Av 1332 publikationer identifierades två relevanta artiklar vilka baserades på två stora randomiserade kontrollerade studier av empagliflozin vid hjärtsvikt med bevarad respektive nedsatt pumpförmåga.

För patienter med normala blodsockervärden rapporterades en påtagligt lägre och statistiskt säkerställd risk för sjukhusinläggning vid hjärtsvikt med bevarad pumpförmåga medan det noterades en något lägre och statistisk osäker risk vid hjärtsvikt med minskad pumpförmåga. Det motsvarar en absolut risk-minskning på 2 färre sjukhusinläggningar för hjärtsvikt om 100 patienter med hjärtsvikt behandlas med empagliflozin under ett år, för både bevarad eller nedsatt pumpförmåga av hjärtat.

För patienter med diabetes rapporterades en lägre och statistiskt säkerställd risk för sjukhus-inläggning för hjärtsvikt vid både bevarad och nedsatt pumpförmåga av hjärtat. Om 100 patienter behandlas med empagliflozin under ett år motsvarar det en absolut riskminskning på 2 färre sjukhusinläggningar vid hjärtsvikt med bevarad pumpförmåga och 6 färre inläggningar vid hjärtsvikt med nedsatt pumpförmåga.

Slutsats

För patienter som har hjärtsvikt och normala glukosvärden visar studierna att 50 patienter måste be-handlas med empagliflozin under ett år för att undvika en sjukhusinläggning för hjärtsvikt. Effekten av empagliflozin bland patienter med hjärtsvikt och normala glukosvärden behöver studeras närmare men ansvariga myndigheter (Läkemedelsverket/Europeiska läkemedelsverket och Tandvårds- och läke-medelsförmånsverket) behöver också värdera det aktuella kunskapsläget

Medicinsk faktaruta

Michael Andresen, överläkare på Läkemedelscentrum, Universitetssjukhuset Örebro

SGLT (sodium-glucose transport proteins) är två transportproteiner (SGLT1 och SGLT2) som finns på den utåtvisande cellmembran på epitelet i de så kallade proximala tubuli (ledare för primärurinen direkt efter filtrering i glomeruli). Dessa proteiner återupptar glukos till-sammans med natrium från primär-urinen. SGLT2 bidrar med ca 90% av återupptag av glukos, SGLT1 med ca 10%.

En hämning av SGLT2 ger därför en markant minskning av återupptag av glukos och natrium, vilket leder till att båda ämnen (och en ökad mängd vätska) utsöndras via urinen. Med detta sjunker blodsock-ernivåerna, natriummängden i kroppen och blodvolymen. SGLT2-hämmare har alltså en glukosuretisk, natriuretisk och diuretisk effekt. Till SGLT2-hämmare som marknadsförs i dag (och som tillhandahålls i Sverige) hör substanserna empagliflozin, dapagliflozin och kanagliflozin.

Kliniska studier tyder (utöver en effekt vid typ 2-diabetes) på en gynnsam effekt både för njurarna och vid hjärtsvikt; mekanismen bakom dessa effekter är dock ännu inte helt klarlagd; natriures och ökad diures kan dock vara en del av den. Trots bristande kännedom om mekanismerna har SGLT2-hämmare blivit godkända för behandling av hjärtsvikt oberoende av glukosstatus.

Bakgrund

I en rapport från Camtö 2023 [1] om effekt av behandling med SGLT2-hämmare vid hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion inkluderades den stora registreringsstudien för empagliflozin av Packer et al publicerad 2020 [2]. Där drogs slutsatsen att behandling med empagliflozin medför en lägre risk för kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning (primärt kompositutfallsmått) för hjärtsvikt jämfört med placebo, oavsett förekomsten av samtidig diabetes eller inte. I en annan artikel baserad på samma studie men publicerad knappt tre månader senare [3] redovisades dock att hälften av studiedeltagarna, dvs de som inte hade diabetes, till största delen utgjordes av individer med prediabetes (34 %) och att endast 16 % av studiedeltagarna var normoglykema vid inklusion i studien. Vidare rapporterades att det inte förelåg någon statistiskt signifikant effekt av läkemedlet avseende primärt utfallsmått (HR 0,84 95% CI 0,58-1,21) för deltagare med normoglykemi. Punktestimaten för empagliflozin visade störst effekt bland studiedeltagare med diabetes medan prediabetes föreföll ha en intermediär effekt. Ett interaktionstest visade inte någon signifikant skillnad mellan grupperna (p=0,48). För det viktigaste sekundära utfallsmåttet (första och återkommande sjukhusinläggning för hjärtsvikt) var HR 0,90 (95% CI 0,55-1,48).

Dessa resultat bedöms vara av intresse då empagliflozin nu förskrivs till ett stort antal patienter med normoglykemi. Men vid genomgång av en intern granskningsrapport från EMA påträffades ingen diskussion kring just betydelsen av glukosstatus för effekten av empagliflozin [4]. För dapagliflozin, å andra sidan, rapporterades en effekt bland normoglykema patienter med hjärtsvikt och nedsatt EF avseende det primära kompositut-fallsmåttet i en uppföljande publikation (HR 0,67; 95 % CI 0,47-0,96) [5]. Effekten av dapagliflozin hos normoglykema patienter togs vidare upp i en granskningsrapport inom EMA och ett diagram över HR för det primära utfallsmåttet i relation till HbA1c vid baslinjen redovisades [6].

Syftet med detta projekt var därför att eftersöka och granska studier som utvärderat effekten av behandling med empagliflozin vid hjärtsvikt hos normoglykema patienter.

Metod

Frågeställning:

Vilken effekt har empagliflozin vid hjärtsvikt med bevarad och nedsatt ejektionsfraktion hos normoglykema patienter?

Följande PICO formulerades:

- **Patient** Patienter ≥18 år med HFrEF eller HFpEF och normoglykemi
- **Intervention** Empagliflozin
- **Control** Placebo
- **Outcome** Mortalitet, sjukhusinläggning, symtom, QoL
- **Study design** RCT

Litteratursökning

Litteratursökning gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet 2024-01-16 i databaserna MEDLINE, Cochrane Library och Embase utan någon bakre tidsbegränsning. Sökströngar redovisas i Bilaga 1.

Inklusionskriterier

- Endast studier publicerade på engelska

Exklusionskriterier

- Översikter, systematiska översikter, brev, kommentarer, fallrapporter, abstracts.

Selektion

Relevansbedömning av samtliga träffar gjordes av två granskare oberoende av varandra och i två steg. I en första omgång selekterades de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjorde de två granskarna först en oberoende bedömning av studiens relevans utifrån frågeställning, PICO och inklusion- och exklusionskriterier. Eventuella oenigheter avseende slutgiltig relevansbedömning löstes i konsensus. Samtliga studier som på detta sätt inkluderats gick vidare till bedömning av risk för bias.

Författarna till samtliga inkluderade studier på fulltextnivå eftersöktes i Retraction Watch Database [7].

Bedömning av risk för bias

Två medarbetare bedömde oberoende av varandra risken för bias i de inkluderade studierna med hjälp av granskningsmall [8]. Bedömningen redovisas i en särskild figur med risk för bias i varje enskild domän och en summerande bedömning.

Intressekonflikter

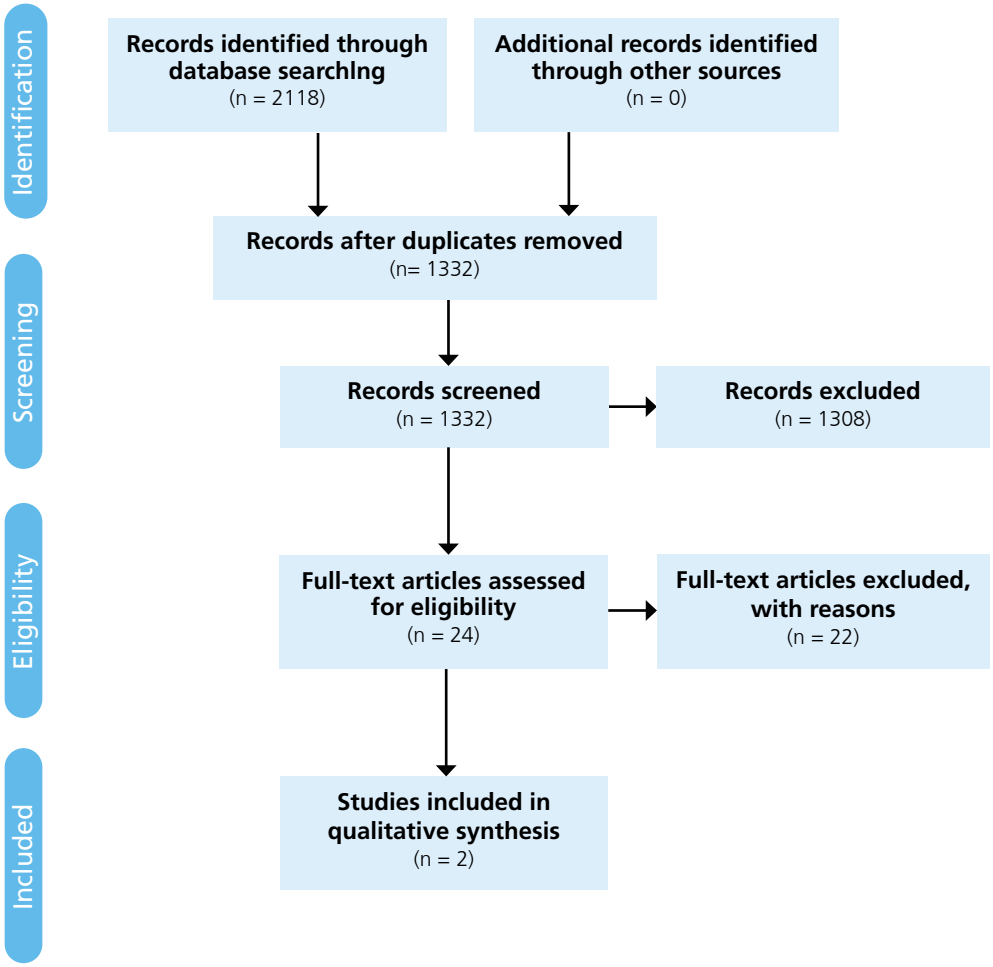
Antal författare som deklarerat finansiella intressekonflikter och de som uppgivit anställning hos sponsor redovisas i en särskild tabell, inklusive finansiering av studien.

Statistik

Övergripande statistik från Socialstyrelsens databaser över förskrivning av läkemedel (empagliflozin ATC-kod A10BK03) samt antal vårdtillfällen/100 000 invånare enligt åldersstandardisering för 2023 redovisas i ett avslutande avsnitt. Redovisningen är mycket övergripande och av orienterande natur.

Resultat

Sökningen genererade 1 332 unika publikationer (Figure 1) varav 24 lästes i fulltext och 22 exkluderades (Bilaga 2). Två studier som rapporterat utfallet av empagliflozin för behandling av hjärtsvikt vid normoglykemi inkluderades (varav den ena var känd sedan tidigare, se Bakgrund). Studierna hade totalt 13 respektive 20 författare (varav 10 gemensamma) och ingen av dem påträffades i Retraction Watch Database [7].



Figur 1 Study flow chart

Sammanlagt deltog 9 718 patienter i de aktuella studierna (Table 1). Publikationen av Filippatos et al från 2022 rapporterar resultat från studien EMPEROR-Preserved [9] men huvudresultaten publicerades år 2021 [10]. Publikationen av Anker et al från 2021 rapporterar resultat för studien EMPEROR-Reduced [3] men huvudresultaten publicerades år 2020 [2]. I bägge studierna hade omkring hälften av deltagarna diabetes, en tredjedel prediabetes och lite drygt var sjätte deltagare hade normoglykemi vid inklusion.

Table 1 Basic characteristics of included randomised controlled studies on empagliflozin (n=2)

Author, year, country, study	Diagnosis	n	Study period	Follow-up months	Diabetes	Pre-diabetes	Normo-glycemia	Primary outcome
Filippatos, 2022, Greece [9] **EMPEROR-Preserved**	HFpEF	5988	March, 2017-April, 2020	Median duration 26 (IQR 18-33)	2 938 (49%)	1980 (33%)	1070 (18%)	A composite of adjudicated cardiovascular death or hospitalization for HF
Anker, 2021, Germany [3] **EMPEROR-Reduced**	HFrEF; EF ≤40%	3730	April, 2017- Nov, 2019	Median duration 16, range not reported	1 856 (50%)	1268 (34%)	606 (16%)	Combined risk of cardiovascular death or hospitalization for HF

Randomisering

För EMPEROR-Preserved [9, 10] var randomiseringen stratifierad på 1) geografisk region (North America, Latin America, Europe, Asia, other) 2) diabetesstatus vid screening inför studien 3) eGFR (CKD-EPI) of < 60 or ≥60 ml/min/1.73 m^2 samt 4) pre-randomisering baserat på LVEF of <50% or ≥50%. För studien EMPEROR-Reduced [11] var randomiseringen stratifierad på 1) geografisk region (North America, Latin America, Europe, Asia, other 2) diabetesstatus vid screening inför studien 3) eGFR (CKD-EPI) < 60 or ≥60 ml/min/ 1,73 m^2 vid screening inför studien.

Basala karaktäristika från de inkluderade studierna redovisas i Table 2. Andelen kvinnor är högre i studien på HFpEF och deltagarna var något äldre. Det var också en något lägre andel deltagare från Latinamerika och en något högre andel från Europa än i studien på HFrEF. En övervägande andel av deltagarna i bägge studierna, 75 % respektive över 80 % var NYHA II. Bägge studierna använde samma gränsvärden för kategoriseringen av diabetes HbA1c ≥ 6,5 %, prediabetes 5,7-6,4 % och normoglycemia < 5,7 %, vilka omräknade till mmol/mol motsvarar ≥48, 39 – 47 respektive < 39 mmol/mol.

Table 2 Baseline characteristics of participants in the intervention and placebo group.

	EMPEROR-Reduced Anker, Circulation, 2021		**EMPEROR-Preserved** Filippatos, Circulation, 2022*	
	Intervention n=1863 (%)	Placebo n=1867 (%)	Intervention n=2997 (%)	Placebo n=2991 (%)
Age	66.2	66.5	71.8	71.9
Sex				
Females	437 (23.5)	456 (24.4)	1338 (44.6)	1338 (44.7)
Diabetes status				
Diabetes	927 (49.8)	929 (49.8)	1466 (48.9)	1472 (49.2)
Prediabetes	632 (33.9)	636 (34.1)	1001 (33.4)	979 (32.7)
Normoglycemia	304 (16.3)	302 (16.2)	530 (17.7)	540 (18.1)
Region				
North America	212 (11.4)	213 (11.4)	360 (12.0)	359 (12.0)
Latin America	641 (34.4)	645 (34.5)	758 (25.3)	757 (25.3)
Europe	676 (36.3)	677 (36.3)	1346 (44.9)	1343 (44.9)
Asia	248 (13.3)	245 (13.1)	343 (11.4)	343 (11.5)
Other	86 (4.6)	87 (4.7)	190 (6.3)	189 (6.3)
NYHA				
II	1399 (75.1)	1401 (75.0)	2432 (81.1)	2451 (81.9)
III	455 (24.4)	455 (24.4)	552 (18.4)	531 (17.8)
IV	9 (0.5)	11 (0.6)	10 (0.3)	8 (0.3)
Cause of HF				
Ischemic	983 (52.8)	946 (50.7)	1079 (36.0)	1038 (34.7)
Non-ischemic	880 (47.2)	921 (49.3)	1917 (64.0)	1953 (65.3)
Atrial fibrillation				
Yes	664 (35.6)	705 (37.8)	1543 (51.5)	1514 (50.6)
HHF <12 mths				
Yes	577 (31.0)	574 (30.7)	699 (23.3)	670 (22.4)
Device therapy				
Def a	578 (31.0)	593 (31.8)	---	---
CRT b	220 (11.8)	222 (11.9)	---	---

[a]) Implantable cardioverter-defibrillator with or without cardiac resynchronization therapy
[b]) Cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator

Resultaten från de två studierna avseende sjukhusinläggning, kardiovaskulär dödlighet och kompositutfallsmått för grupper av patienter med diabetes, prediabetes och normolykemi redovisas i Table 3. För patienter med bevarad EF noterades statistiskt signifikanta resultat för sjukhusinläggning bland både diabetes och normolykema patienter, och i samma grupper även för det primära kompositutfallsmåttet. För patienter med reducerad EF noterades inga signfikanta resultat för patienter med normoglykemi men däremot för sjukhusinläggning för både diabetes och prediabetesgruppen (och därmed också för kompositutfallsmåttet). Bland patienter med diabetes var den relativa effekten mycket lika i bägge studierna.

Table 3 Hazard ratio (95% CI) for the primary composite outcome (cardiovascular death or first hospitalization for HF), for first HHF (hospitalization for heart failure) and for CVD among participants with diabetes, prediabetes and normoglycemia.

Author, year	Outcome	Diabetes	Prediabetes	Normoglycemia
Filippatos, 2022	HHF (time to first)	0.69 (0.56-0.85)	0.85 (0.62-1.15)	0.56 (0.35-0.89)
	CVD* (time to)	0.99 (0.77-1.27)	0.91 (0.65-1.27)	0.69 (0.45-1.07)
EMPEROR-Preserved	Primary composite	0.79 (0.67-0.94)	0.89 (0.70-1.13)	0.60 (0.42-0.85)
Anker, 2021	HHF (time to first)	0.67 (0.54-0.83)	0.68 (0.50-0.93)	0.82 (0.52-1.27)
	CVD* (time to)	0.92 (0.71-1.20)	0.92 (0.63-1.33)	0.92 (0.55-1.53)
EMPEROR-Reduced	Primary composite	0.72 (0.60-0.87)	0.76 (0.59-0.98)	0.84 (0.58-1.21)

*Studierna var ej beräknade för att kunna påvisa skillnad i mortalitet.

Kardiovaskulär mortalitet påverkas inte signifikant i någon grupp. Det bör dock påpekas att studierna inte var beräknade för att utvärdera skillnad i kardiovaskulär mortalitet.

Absoluta skillnader vad gäller sjukhusinläggning för hjärtsvikt per 100 personår, kardiovaskulär död och primärt kompositutfallsmått mellan interventions- och kontrollgrupp redovisas i Table 4. För patienter med bevarad EF är effekten måttlig oavsett diabetesstatus, och det ses ingen trend mellan de tre grupperna. I studien på patienter med nedsatt ejektionsfraktion är däremot effekten mest uttalad bland patienter med diabetes, mindre vid prediabetes och minst hos patienter med normoglykemi. Oavsett bevarad eller reducerad ejektionsfraktion är den absoluta behandlingseffekten 2 inläggningar för hjärtsvikt per 100 personår vid normoglykemi.

Table 4 Absolute differences between the intervention vs placebo group for the primary outcome* (time to cardiovascular death or HHF) and HHF/100 person-years only for EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced in diabetes, prediabetes and normoglycemia.

Author, year, study	Outcome	Diabetes			Prediabetes			Normoglycemia		
		C	I	Δ	C	I	Δ	C	I	Δ
Filippatos, 2022 **EMPEROR-Preserved**	HHF	7.57	5.38	**2.19**	4.41	3.70	**0.71**	4.63	2.52	**2.11**
	CVD	3.89	3.87	**0.02**	3.44	3.03	**0.41**	4.29	2.96	**1.33**
	Primary* composite	10.25	8.30	**1.95**	7	6.14	**0.86**	7.59	4.49	**3.1**
Anker, 2021 **EMPEROR-Reduced**	HHF	18.62	12.36	**6.26**	13.04	9.04	**4**	11.66	9.43	**2.23**
	CVD	9.06	8.42	**0.64**	7.08	6.49	**0.59**	7.46	7.10	**0.36**
	Primary* composite	24.55	17.66	**6.89**	18.1	13.95	**4.15**	16.55	13.88	**2.67**

Effekt av empagliflozin och HbA1c som kontinuerlig variabel

Både studien om HFpEF [9] och HFrEF [3] redovisar effekten av empagliflozin på det primära utfallsmåttet utifrån HbA1c vid baslinjen som en kontinuerlig variabel. De diagram som redovisar detta (Figure 4 respektive Figure 2) är dock vanskliga att tolka i bägge studierna. Diabetes definierades antingen som anamnes på tidigare anamnes diabetes eller HbA1c ≥ 6,5% och normoglykemi definierades som HbA1c <5,7% utan krav på fasteblodglukosvärden. Välkontrollerade diabetespatienter med lågt HA1c torde ha kommit i samma grupp som de med prediabetes.

I studien på HFpEF förefaller de resultat som redovisas i diagrammen inte att stämma överens med tabellerna. I diagrammet visas en svagt uppåtlutande kurva som närmar sig en hasardkvot på 1 ju högre baslinjens HbA1c är, medan tabellerna visade störst effekt vid diabetes och normoglykemi. Denna diskrepans kommenteras inte i artikeln och författarna har inte heller svarat på en mailfrågan för att förklara detta.

Bedömning av risk för bias

För bedömning av studiernas risk för bias har även ursprungsstudierna EMPEROR Preserved av Anker et al från 2021 [10] och EMPEROR-Reduced, av Packer et al 2021 [2] använts. EMPEROR-Reduced bedömdes i Camtö:s tidigare rapport [1] ha hög risk för bias då endast resultat för deltagare med diabetes och icke-diabetes rapporterades, och inte uppdelat för prediabetes och normoglykemi trots att data fanns tillgängliga [2]. I och med att dessa resultat nu rapporterats i den senare publikationen bedöms detta inte längre vara aktuellt.

Author, year	Study	Randomization	Deviation	Missing data	Measurement	Reporting	Summary
Filippatos, 2022	EMPEROR-Preserved	●	●	●	●	●	●
Anker, 2021	EMPEROR-Reduced	●	●	●	●	●	●

Figure 2 Risk of bias of the included studies

Intressekonflikter

Båda studierna var exponerade för omfattande finansiella intressekonflikter (Tabell 5).

Table 5 Authors´ disclosure of conflicts of interest, employment and study sponsor

Author Year Country	Authors N	Financial conflict of interest related to sponsor N (%)	No financial conflict of interest related to sponsor N (%)	Employed by sponsor N (%)	Funding
Filippatos, 2022, Greece	20	14 (70%)	2 (10%)	4 (20%)	EMPEROR-Preserved funded by Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company Diabetes Alliance.* Graphical assistance was supported financially by Boerhinger Ingelheim.
Anker, 2021, Germany	13	10 (77%)	0	3 (23%)	EMPEROR-Reduced funded by Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company Diabetes Alliance.* Graphical assistance was supported financially by Boerhinger Ingelheim.

*Company Diabetes Alliance är ett samarbete mellan Boehringer Ingelheim och Eli Lilly om empagliflozin.

Hälsoekonomisk kommentar

Som framkommit av tidigare avsnitt rapporterades den absoluta behandlingsvinsten av empagliflozin vid normoglykemi till 2 färre sjukhusinläggningar per 100 personår, dvs NNT är 50. Enligt aktuella uppgifter i fass.se är kostnaden för 90 tabletter empagliflozin (Jardiance®) i dosen 10 mg 1 270 kronor. Vid daglig behandling med denna dos blir kostnaden cirka 5 000 kronor för ett års förbrukning. Den sammanlagda kostnaden för att förhindra en sjukhusinläggning blir således 250 000 kronor. Då har inte extra provtagning, besök och handläggning av biverkningar räknats med.

Den genomsnittliga vårdtiden vid hjärtsvikt (I 50) är 6 dygn (Socialstyrelsens statistiskdatabas för slutenvård). Kostnaden per dygn kan möjligen uppskattas till 10 000 SEK, med stora variationer.

Denna hälsoekonomiska kommentar ger en förenklad bild. Möjliga förbättringar i livskvalitet har inte inkluderats. Vad gäller förbättrad av överlevnad har inga statistiskt säkerställda effekter rapporterats bland normoglykema patienter.

Diskussion

Vid denna genomgång påträffades två randomiserade studier på hjärtsvikt med bevarad respektive reducerad EF som redovisat effekt av empagliflozin i relation till diabetes, prediabetes och normoglykemi. Den relativa effekten mellan interventions- och placebogruppen var konsistent i bägge studierna vid diabetes med en statistiskt signifikant effekt på det av regulatoriska verk efterfrågade primära kompositutfallsmåttet, vilket drivs av en signifikant effekt på antalet sjukhusinläggningar för hjärtsvikt. För patienter med bevarad EF och normoglykemi noteras också en signifikant effekt för bägge utfallsmåtten medan så inte var fallet för de med prediabetes. För patienter med reducerad EF ses det omvända med en signifikant effekt på det primära utfallsmåttet liksom inläggning för hjärtsvikt vid prediabetes men inte vid normoglykemi.

Vad gäller absoluta skillnader var effekten störst vid hjärtsvikt med reducerad EF och en gradient från diabetes till normoglykemi motsvarande från 6 till 2 färre sjukhusinläggningar per 100 patienter noterades. För patienter med bevarad EF var behandlingsvinsten 2 färre inläggningar för hjärtsvikt per 100 patientår vid diabetes och normoglykemi medan för prediabetes noterades en absolut effekt på < 1 sjukhusinläggning per 100 patientår.

Randomiseringen i bägge studierna stratifierades för balans mellan patienter med T2D och icke-diabetiker, vilket uppnåddes. Gruppen med icke-diabetes kom att bestå av nästan dubbelt så många med prediabetes som normoglykemi (randomiserad 2 : 1). Därmed kan den normoglykema gruppen nog bäst ses som en möjligen i efterhand tillkommen kontrollgrupp för att utvärdera effekten i denna grupp. Det är oklart i vilken utsträckning obalans på grund av detta förfarande kan ha påverkat resultaten.

Fördelning mellan grupperna prediabetes och normoglykemi i studierna är det motsatta till vad som ses i den allmänna befolkningen, där det är avsevärt fler med normoglykemi än prediabetes [12]. En möjlig förklaring kan vara att det är vanligare med prediabetes (liksom diabetes) vid hjärtsvikt. Oavsett den exakta förekomsten torde det finnas en stor grupp patienter med hjärtsvikt som är normoglykema. Det är därför av största vikt att vi får pålitliga data för denna grupp då de är klart underrepresenterade i de två identifierade studierna.

Den absoluta effekten av empagliflozin var måttlig hos patienter normoglykemi vid både bevarad och reducerad EF, liksom för samtliga deltagare med hjärtsvikt med bevarad EF. Behandlingsvinster måste alltid vägas mot risker, i detta fall biverkningar och i synnerhet sådana som kräver sjukhusvård. I nuläget är kunskapen om biverkningar bristfällig, särskilt vid långtidsbehandling vilket torde vara aktuellt för de flesta [13]. Det bör också noteras att det sammanlagt i de två påträffade studierna endast var 834 (304 + 530) normoglykema patienter som randomiserats till att få empagliflozin, vilket måste anses vara ett blygsamt antal för att bedöma eventuella biverkningar. En behandlingsvinst på en mindre sjukhusinläggning bland 50 patienter som behandlas med empagliflozin under ett år torde vara känsligt för t ex behandlingskrävande biverkningar. Jämförelser vad gäller kostnadseffektivitet med andra läkemedel eller andra åtgärder är därför särskilt angelägna i dessa två grupper (hjärtsvikt med normoglykemi och hjärtsvikt med bevarad EF).

"Tid till" till första sjukhusinläggning ingick i det primära kompositutfallsmåttet. Eftersom studierna inte var dimensionerade för att påvisa skillnader i kardiovaskulär dödlighet är denna variabel avgörande. Det går inte att utesluta att tid till sjukhusinläggning varit känsligt för om deltagarna i studierna, trots formell blindning, själva kunnat ana om de fått den aktiva substansen eller inte. Vanliga biverkningar (>1/100) är enkla symtom som törst, ökad urinmängd, urinvägsinfektion/genitala infektioner och hudutslag/klåda. Deltagare som anar att de får en aktiv substans är möjligen mindre benägna att söka vård i samma omfattning eller lika snabbt som de som inte upplever att de behandlas med ett nytt läkemedel.

I denna kartläggning har vi enbart fokuserat på empagliflozin och inte gjort någon systematisk kartläggning av studier som redovisar effekten av dapagliflozin vid normoglykemi. En förklaring tas upp i inledningen till denna rapport. För dapagliflozin har rapporterats en effekt hos normoglykema vid hjärtsvikt med reducerad EF i sin registreringsstudie och det tas upp i ansökan till EMA. Vidare är det skillnad i den nuvarande förskrivningen i Sverige där empagliflozin till drygt 30 och dapagliflozin till drygt 20 per tusen invånare från 50 år och uppåg [14]. Det hindrar dock inte att det finns anledning att göra en separat kartläggning för effekten av dapagliflozin vid normoglykemi, och då särskilt för hjärtsvikt med bevarad EF.

Båda de inkluderade studierna publicerades i samma tidskrift ”Circulation”. Båda artiklarna har material i ett supplement men informationen skiljer sig mellan vad som presenteras i huvudartikeln (dvs det som är lättåtkomligt att läsa) och i supplementet (kräver en ansträngning). Artikeln baserad på EMPEROR-Reduced [3] redovisar en tydlig sammanställning av resultat för alla patienter uppdelade på de med normoglykemi, prediabetes och diabetes (Figur 5). Artikeln baserad på EMPEROR-Preserved [9]) rapporterar endast en signifikant effekt hos patienter med diabetes och icke-diabetes (Figur 1). För att få detaljerad information angående i prediabetes och normoglykemi måste man gå till Supplement, men det framgår inte av figurtexten inne i artikeln att ytterligare information finns att hämta där.

För artikeln baserad på EMPEROR-Reduced [3] anges tydligt i ”Article Information” att artikeln har en ”Guest Editor” (Jeffrey M Testani, MD, MTR) medan för artikeln baserad på EMPEROR-Preserved [9] finns ingen sådan information. Det kan ha bidragit till skillnaden. Det är ändå anmärkningsvärt att redaktionen inte krävt samma struktur för så likartade artiklar publicerade med 18 månaders mellanrum. Av intresse är att exakt samma mönster sågs för de två registreringsstudier publicerade i New England Journal of Medicine som inkluderades i Camtö:s tidigare rapport om SGLT2-hämmare, där mycket information i studien på empagliflozin förlades till bilagorna [2].

Sponsor av studierna på empagliflozin – Boehringer Ingelheim – kungjorde redan i studien från 2021 att studiens databas kommer att bli tillgänglig efter att studiegruppen utfört prespecificerade analyser, vilka utlovades komma att presenteras vid framtida kongresser. I studien publicerad 2022 var detta än tydligare då forskare utlovades tillgång till studiedata genom en angiven webbsida. Det anges dock också att detta endast kommer att bli möjligt efter publicering av huvudartikeln i en tidskrift med peer review, regulatoriska aktiviteter slutförts och andra kriterier har uppfyllts. Dessa brasklappar till trots vore det givetvis mycket värdefullt om dessa stora studiedatabaser kunde användas för fler angelägna studier.

Sammanfattningsvis får det ändock sägas vara anmärkningsvärt att ett läkemedel som utvecklats för diabetes och vars hittills enda kända verkningsmekanism är att hämma återupptag av glukos i njuren kan ha en positiv effekt på hjärtsvikt bland normoglykema patienter. Denna kartläggning tycks således bekräfta att en sådan allmänt hållen reflektion om möjliga effekter av empagliflozin, baserat på de data som hittills kunnat identifieras för specifikt normoglykema patienter också visat sig vara mycket måttliga. Det bedöms därför angeläget att effekten av empagliflozin vid hjärtsvikt hos normoglykema patienter utvärderas på annat sätt än genom subgruppsanalyser.

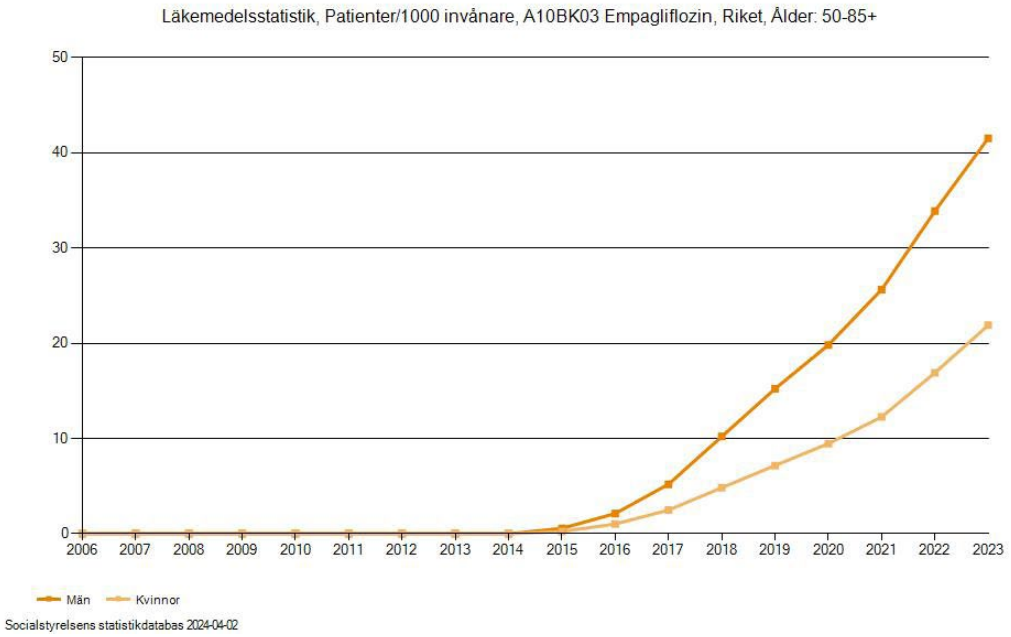
Kunskapsluckor

Följande kunskapsluckor har identifierats

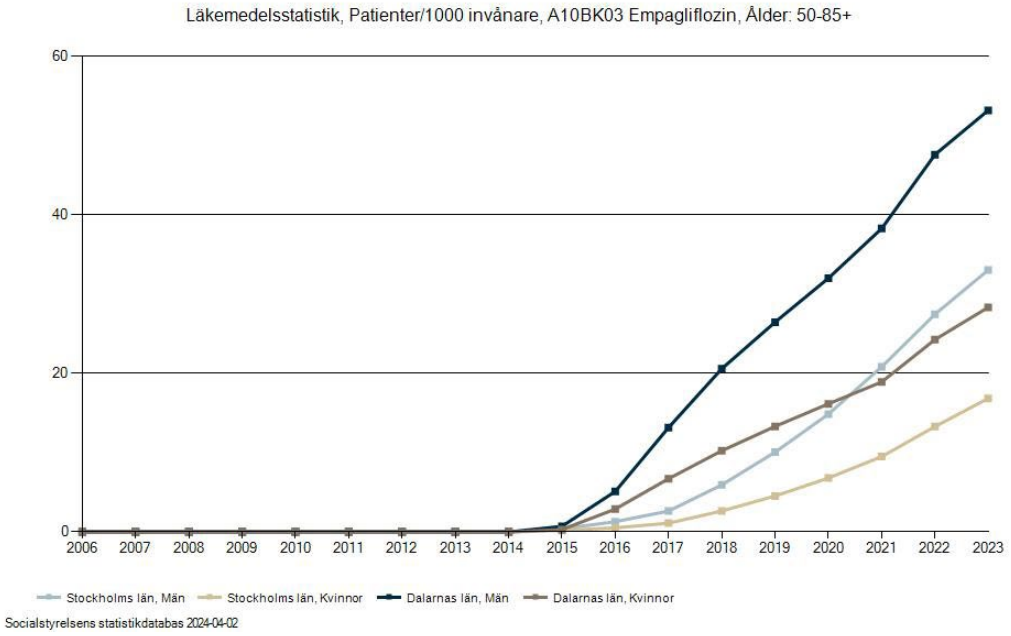
- Det saknas randomiserade studier som kartlägger effekten av empagliflozin bland patienter med hjärtsvikt och normoglykemi.
- Det saknas studier som kartlägger biverkningar av empagliflozin.
- Det saknas studier som kartlägger hälsoekonomiska aspekter för empagliflozin hos patienter med hjärtsvikt och normoglykemi.
- Det saknas kunskap om ytterligare farmakologiska verkningsmekanismer för empagliflozin utöver att hämma återupptaget av glukos i njuren.

Statistik

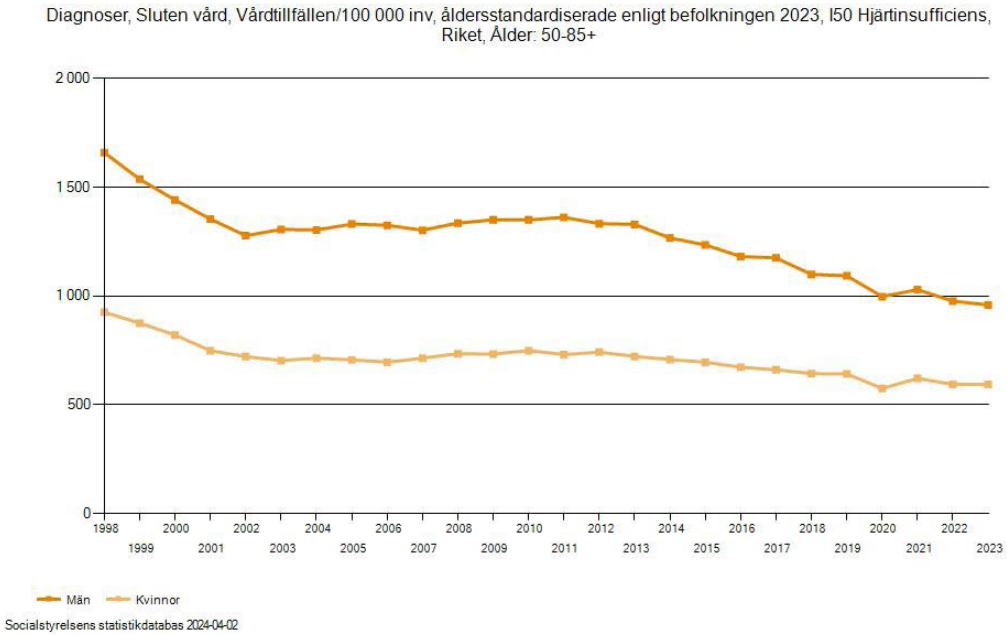
Förskrivning av empagliflozin per 1000 invånare i riket för män och kvinnor från 50 års ålder från 2015-2023:



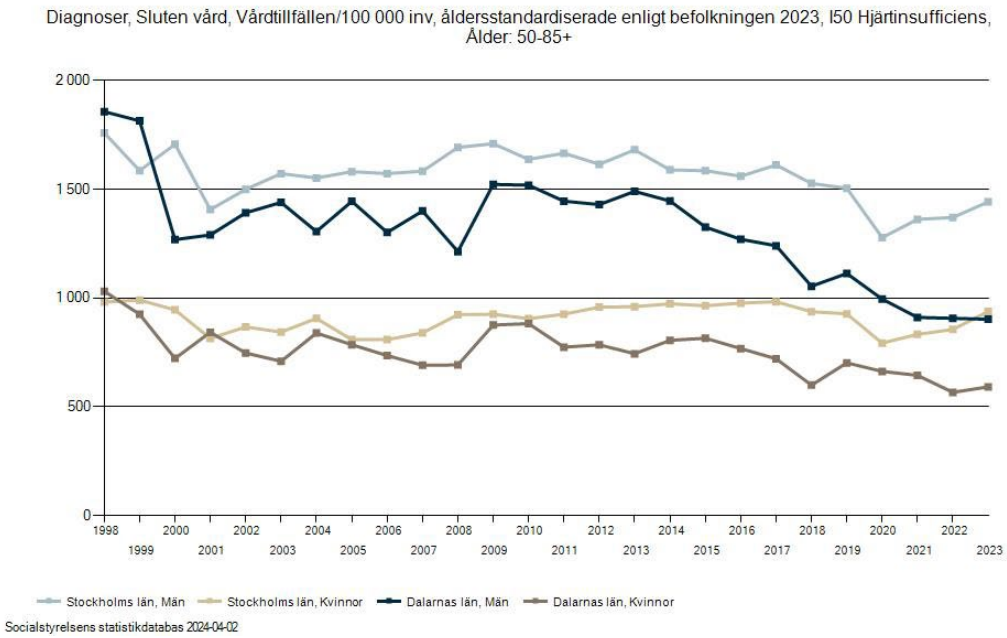
Det föreligger en variation i förskrivningen av empagliflozin på uppskattningsvis en faktor 2 mellan regionerna. För åldersgruppen från 50 år och uppåt förefaller förskrivningen under en längre vid varit mest uttalad i region Dalarna och minst i region Stockholm. Förskrivning för män och kvinnor i dessa två regioner visas nedan:



Antal vårdtillfällen för hjärtsvikt (I50) per 100 000 invånare från 50 års ålder i riket redovisas nedan:



Det förefaller pågå en nedåtgående trend, mer uttalad för män som började för ca 10 år sedan. Antal vårdtillfällen för hjärtsvikt bland individer från 50 år och uppåt i Dalarna respektive Stockholm rapporteras på följande sätt:



Den mest uttalade minskningen i vårdtillfällen ses bland män i Dalarna, där den varit tämligen uttalad under det senaste decenniet. För Stockholm ses en tydlig pandemieffekt.

Referenser

1. Lars Breimer, Rebecka Klang, Katarina Sztaniszláv, Alexandra Snellman, Rolf Ahlzén, Louise Olsson. Granskning av två RCT och en meta-analys om effekten av SGLT2-hämmare vid hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion Örebro: Region Örebro län; 2023 [cited 2024 Febr, 19]. Available from: https://www.regionorebrolan.se/siteassets/media/forskning/hta-camto/rapporter/rapporter-2023/2023.62-granskning-av-tva-rct-och-en-metaanalys-om-effekten-av-sglt2-hammare-vid-hjartsvikt-med-nedsatt-ejektionsfraktion.pdf.
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: 1413-24. doi:https://10.1056/NEJMoa2022190
3. 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: 337-49. doi:https://10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824
4. Jardiance Extension of indication variation assessment report Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0055. In: Agency EM, editor. 2021.
5. 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: 1353-68. doi:https://10.1001/jama.2020.1906
6. European Medicines Agency. Extension of indication variation assessment report Forxiga, Procedure No.EMEA/H/C/WS1737, 2020
7. Retraction Watch Database [cited 2024 March, 27]. Available from: http://retractiondatabase.org/RetractionSearch.aspx?
8. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020 [cited 2022 May, 5]. Available from: https://www.sbu.se/metodbok.
9. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Ofstad AP, Ferreira JP, et al. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. Circulation 2022; 146: 676-86. doi:https://10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785
10. 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: 1451-61. doi:https://10.1056/NEJMoa2107038
11. 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: 1270-8. doi:https://10.1002/ejhf.1536
12. Harcke K, Lindunger A, Kollinius E, Gebreslassie M, Ugarph Morawski A, Nylen C, et al. Observational study of selective screening for prediabetes and diabetes in a real-world setting: an interprofessional collaboration method between public dental services and primary health care in Sweden. Scand J Prim Health Care 2024; 42: 170-7. doi:https://10.1080/02813432.2023.2299114
13. Stollberger C, Finsterer J, Schneider B. Adverse events and drug-drug interactions of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients treated for heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther 2023; 21: 803-16. doi:https://10.1080/14779072.2023.2273900
14. Socialstyrelsen. Läkemedelsregister 2024 [cited 2024 April, 15]. Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_lak/val.aspx.

Bilagor

Bilaga 1 Sökmallar

Medline via Ovid 240116

Search terms		Results
Heart failure		
1	exp Heart Failure/	151,018
2	("heart failure" or "cardiac failure" or "myocardial failure" or "cardio-renal syndrome" or "cardiorenal syndrome" or "paroxysmal dyspnea" or "cardiac edema" or "cardiac oedema" or "cardiac backward failure" or "cardiac decompensation" or "cardiac incompetence" or "cardiac insufficiency" or "cardial decompensation" or "cardial insufficiency" or "decompensatio cordis" or "heart backward failure" or "heart decompensation" or "heart incompetence" or "heart insufficiency" or "insufficientia cardis" or "myocardial insufficiency" or "cardiogenic shock" or "cardiopulmonary insufficiency" or "diastolic dysfunction" or "heart outflow tract obstruction" or "heart ventricle failure" or "heart ventricle overload").ab,kf,ti.	261,741
3	1 or 2	293,839
Empagliflozin		
4	("empagliflozin" or "jardiance" or "bi 10773" or "bi10773").af.	3,054
5	3 and 4	1,038
Limits: Studytype*, Languages		
6	(randomi#ed or placebo or randomly).ab.	1,193,256
7	trial.ti.	300,662
8	clinical trials as topic.sh.	201,604
9	(controlled clinical trial or randomized controlled trial).pt.	697,344
10	6 or 7 or 8 or 9	1,620,476
11	exp animals/ not humans.sh.	5,186,087
12	10 not 11	1,494,364
13	5 and 12	434
14	limit 13 to english language	420

*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3 (updated February 2022)
4.S1 Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies, page 62.
https://training.cochrane.org/technical-supplement-chapter-4-searching-and-selecting-studies-v63
"Rad 10-16 consists of Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)(1) which, however, has been modified with a wildcard on line 6 to cover alternate spellings.

Embase.com 240116

Search terms		Results
Heart failure		
1	'heart failure'/exp	677580
2	'heart failure*':ti,ab,kw OR 'cardiac failure':ti,ab,kw OR 'myocardial failure':ti,ab,kw OR 'cardio-renal syndrome':ti,ab,kw OR 'cardiorenal syndrome':ti,ab,kw OR 'paroxysmal dyspnea':ti,ab,kw OR 'cardiac edema':ti,ab,kw OR 'cardiac oedema':ti,ab,kw OR 'cardiac backward failure':ti,ab,kw OR 'cardiac decompensation':ti,ab,kw OR 'cardiac incompetence':ti,ab,kw OR 'cardiac insufficiency':ti,ab,kw OR 'cardial decompensation':ti,ab,kw OR 'cardial insufficiency':ti,ab,kw OR 'decompensatio cordis':ti,ab,kw OR 'heart backward failure':ti,ab,kw OR 'heart decompensation':ti,ab,kw OR 'heart incompetence':ti,ab,kw OR 'heart insufficiency':ti,ab,kw OR 'insufficientia cardis':ti,ab,kw OR 'myocardial insufficiency':ti,ab,kw OR 'cardiogenic shock':ti,ab,kw OR 'cardiopulmonary insufficiency':ti,ab,kw OR 'diastolic dysfunction':ti,ab,kw OR 'heart outflow tract obstruction':ti,ab,kw OR 'heart ventricle failure':ti,ab,kw OR 'heart ventricle overload':ti,ab,kw	437413
3	1 or 2	754029
Empagliflozin		
4	'empagliflozin'/de	8961
5	'empagliflozin' OR 'jardiance' OR 'bi 10773' OR 'bi10773'	9362
6	#4 or #5	9362
7	#3 and #6	3637
8	#7 and english language	3449
Limits:Studytype*		
9	'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de	983428
10	random*:ti,ab,tt	2015617
11	'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de	402109
12	placebo:ti,ab,tt	371522
13	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	637166
14	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2842009
15	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	111919
16	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	279582
17	'double blind procedure'/de	214888
18	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	32802
19	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	126474
20	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	466609
21	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	499820
22	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	469132
23	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	287165
24	'human experiment'/de	655154

25	trial:ti,tt	417840
26	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	6496932
27	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3214
28	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	395847
29	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	21833
30	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	270299
31	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	19174
32	'random field*':ti,ab,tt	2969
33	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1623
34	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1146593
35	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	50846
36	'update review':ab	138
37	(databases NEAR/5 searched):ab	69524
38	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1240394
39	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2605877
40	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	4445291
41	#26 NOT #40	5730854
42	#8 AND #41	1057

ISSG: Embase RCT filter for Embase.com, 30 April 2023 revision by Glanville, J. et al. https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/home/rcts/embase-rct-filter#h.33an36c3ldl

Cochrane Library via Wiley 240116

Search terms		Results
Heart failure		
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	14,733
#2	("heart failure" OR "cardiac failure" OR "myocardial failure" OR "cardio-renal syndrome" OR "cardiorenal syndrome" OR "paroxysmal dyspnea" OR "cardiac edema" OR "cardiac oedema" OR "cardiac backward failure" OR "cardiac decompensation" OR "cardiac incompetence" OR "cardiac insufficiency" OR "cardial decompensation" OR "cardial insufficiency" OR "decompensatio cordis" OR "heart backward failure" OR "heart decompensation" OR "heart incompetence" OR "heart insufficiency" OR "insufficientia cardis" OR "myocardial insufficiency" OR "cardiogenic shock" OR "cardiopulmonary insufficiency" OR "diastolic dysfunction" OR "heart outflow tract obstruction" OR "heart ventricle failure" OR "heart ventricle overload"):ti,ab,kw	39,095
#3	#1 or #2	39,104
Empagliflozin		
#4	("empagliflozin" OR "jardiance" OR "bi 10773" OR "bi10773") all text	1,937
#5	#3 and #4	665
Limits: Languages		
#6	#5 english language	641

Bilaga 2 Exkluderade på fulltextnivå

	Year	Publication	Reason for exclusion
1	2023	Anker SD, Khan MS, Butler J, Ofstad AP, Peil B, Pfarr E, et al. Weight change and clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from EMPEROR-Reduced. European journal of heart failure 2023; 25: 117-27. doi:https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2728	No info on normoglycemic patients
2		Aziz F, Oulhaj A, Tripolt N, Pferschy P, Von-Lewinski F, Von-Lewinski D, et al. Beneficial effects of SGLT2i after acute myocardial infarction are independent of diabetes status: a sub-group analysis of the EMMY trial. Diabetologia 2023; 66: S471. doi:10.1007/s00125-023-05969-6	Abstract, no info on normoglycemic patients
3		Bakbak E, Puar P, Krishnaraj A, Terenzi D, Mason T, Quan A, et al. EMPAGLIFLOZIN REDUCED CIRCULATING PRO-INFLAMMATORY PRECURSOR CELL CONTENT IN PEOPLE WITHOUT DIABETES: A SUBSTUDY OF THE EMPA-HEART 2 CARDIOLINK 6 TRIAL. Journal of the American College of Cardiology 2023; 81: 2040. doi:10.1016/S0735-1097(23)02484-1	Abstract; no info on normoglycemic patients
4		Bakbak E, Verma S, Krishnaraj A, Quan A, Wang C-H, Pan Y, et al. Empagliflozin improves circulating vascular regenerative cell content in people without diabetes with risk factors for adverse cardiac remodeling. American journal of physiology Heart and circulatory physiology 2023; 325: H1210-H22. doi:https://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00141.2023	Normoglycemic patients with cardiovascular risk factors (not with heart failure)
5		Biegus J, Voors AA, Collins SP, Kosiborod MN, Teerlink JR, Angermann CE, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. European heart journal 2023; 44: 41-50. doi:https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac530	No info on normoglycemic patients
6		Connelly KA, Mazer CD, Puar P, Teoh H, Wang CH, Mason T, et al. Empagliflozin and Left Ventricular Remodeling in People Without Diabetes: primary Results of the EMPA-HEART 2 CardioLink-7 Randomized Clinical Trial. 2023; 147: 284-95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062769	No info on normoglycemic patients
7		Hundertmark MJ, Adler A, Antoniades C, Coleman R, Griffin JL, Holman RR, et al. Assessment of Cardiac Energy Metabolism, Function, and Physiology in Patients With Heart Failure Taking Empagliflozin: The Randomized, Controlled EMPA-VISION Trial. Circulation 2023; 147: 1654-69. doi:https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062021	No info on normoglycemic patients
8	2022	Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP, Teerlink JR, Ponikowski P,Biegus J, et al. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial. Circulation 2022; 146: 279-88. doi:https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059725	No info on normoglycemic patients
9		Omar M, Jensen J, Burkhoff D, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbaek L, et al. Effect of Empagliflozin on Blood Volume Redistribution in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Analysis From the Empire HF Randomized Clinical Trial. Circulation Heart failure 2022; 15: e009156. doi:https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009156	No info on normoglycemic patients
10		Requena-Ibanez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, Vargas Delgado AP, Badimon JJ. Empagliflozin improves quality of life in Nondiabetic HFrEF patients. Sub-analysis of the EMPATROPISM trial. Diabetes & metabolic syndrome 2022; 16: 102417. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102417	Short communication, no info on normoglycemic patients
11		Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. Nature medicine 2022; 28: 568-74. doi:https://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1	No info on normoglycemic patients

12	2021	Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heartfailure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. European heart journal 2021; 42: 700-10. doi:https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa943	No info on normoglycemic patients
13		Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. The New England journal of medicine 2021; 385: 1451-61. doi:https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038	No info on normoglycemic patients
14		Januzzi JL, Jr., Zannad F, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, et al. Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. Journal of the American College of Cardiology 2021; 78: 1321-32. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.046	No info on normoglycemic patients
15		Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. Journal of the American College of Cardiology 2021; 77: 1381-92. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.033	No info on normoglycemic patients
16		Requena-Ibanez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, Vargas Delgado AP, Mancini D, Sartori S, et al. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HFrEF: From the EMPA TROPISM Study. JACC Heart failure 2021; 9: 578-89. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2021.04.014	No info on normoglycemic patients
17		Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology 2021; 77: 243-55. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.008	No info on normoglycemic patients, surrogate outcome
18	2020	Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. The New England journal of medicine 2020; 383: 1413-24. doi:https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190	No info on normoglycemic patients
19		Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, Vargas AP, Garcia-Ropero A, Rodriguez-Cordero A, Mancini DM, et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates Interstitial Myocardial Fibrosis and Aortic Stiffness in Non-Diabetic Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the EMPATROPISM Trial. Circulation 2020; 142. doi:10.1161/circ.142.suppl_3.17157	No info on normoglycemic patients; abstract
20		Santosgallego CG, Requena-Ibanez JA, Vargas A, Garcia-Ropero A, Rodriguez Cordero A, Pinney S, et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates Left Atrial Dilatation in Non Diabetic Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the EMPATROPISMTrial.Circulation 2020; 142. doi:10.1161/circ.142.suppl_3.17275	No info on normoglycemic patients; abstract
21	2019	Ovchinnikov A, Anton Borisov A, Zherebchikova C, Ryabtseva O, Svirida O, Ageev F. Effects of empagliflozin on exercise capacity and LV diastolic function in HFpEF and type-2 diabetes mellitus: Rationale and design of prospective intervention study. European Journal of Heart Failure 2019; 21: 409. doi:10.1002/ejhf.1488	Abstract, study protocol
22	2018	Fitchett D, Lee J, George JT, Woerle HJ, Inzucchi SE. Empagliflozin reduces heart failure irrespective of control of blood pressure, low density lipoprotein cholesterol and HbA1c. Diabetologie und Stoffwechsel 2018; 13. doi:10.1055/s-0038-1641913	Abstract, no info on normoglycemic patients


Region Örebro län


REGION
DALARNA


Region Uppsala


Region
Västmanland


Region
Värmland


Region
Gävleborg


REGION
SÖRMLAND