



SBU KOMMENTERAR

PUBLIKATION NR: 2022_07

PUBLICERAD: 18 MAJ 2022

NEDLADDAD: 9 APRIL 2026

Tilläggsbehandling med SGLT2-hämmare och GLP-1- receptoragonister hos patienter med typ 2-diabetes och risk för hjärt- och kärlsjukdom eller njursjukdom

Innehåll

Översiktens fråga	3
SBU:s svar	3
Bakgrund	3
Kommenterad systematisk översikt och nätverksmetaanalys	6
SBU:s sammanfattning och kommentarer	6
SBU vill kommentera följande:	7
Beskrivning av den systematiska översikten	9
Vilka studier ingår i översikten?	9
Vilka resultat redovisas i översikten?	10
Referenser	14
Projektgrupp	14
Sakkunnig	14
SBU	14
Granskare	14
Bindningar och jäv	15
SBU:s granskning av originalrapporten	15

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/2022_07

Översiktens fråga

Vilka effekter har tillägg av SGLT2-hämmare och GLP-1-receptoragonister till befintlig diabetesbehandling hos patienter med olika risknivåer för hjärt- och kärlsjukdom eller njursjukdom?

SBU:s svar

Översiktsförfattarna sammanfattar att behandling med antingen SGLT2-hämmare eller GLP-1-receptoragonister, som tillägg till befintlig diabetesbehandling, minskar dödlighet, icke fatal hjärtinfarkt samt njursvikt (hög tillförlitlighet). Den absoluta positiva effekten av läkemedlen varierade väsentligt beroende på risknivå vid behandlingsstart. SBU konstaterar att denna tolkning av det vetenskapliga underlaget är relevant.

Vem skriver vi för

I första hand riktar sig denna kommentar till beslutsfattare och receptförskrivande läkare.

Bakgrund

GLP-1-receptoragonister och SGLT2-hämmare är två olika typer av glukossänkande läkemedelsklasser som används vid typ 2-diabetes (Faktaruta 1). GLP-1-receptoragonister reducerar blodglukos genom att stimulera insulin och hämma glukagonfrisättningen. SGLT2-hämmarna ökar glukosutsöndringen i urinen, oberoende av insulin. Utöver den glukossänkande förmågan har båda läkemedlen fördelaktiga effekter på hjärt-kärlsjukdom och njursjukdom. Många vetenskapliga studier har bekräftat läkemedlens positiva effekter vid hög kardiovaskulär risk. Men till patienter med typ 2-diabetes som har olika grader av risk för hjärt-kärlsjukdom och njursjukdom är nyttan av preparaten inte helt kartlagd.

Faktaruta 1 SGLT2-hämmare och GLP-1-receptoragonister.

GLP-1-receptoragonister

Inkretiner är tarmhormoner som är involverade i glukosregleringen. GLP-1 som produceras i L-celler i tunntarmen är den viktigaste peptiden i sammanhanget. Humant GLP-1 har en kort halveringstid i plasma och bryts ner via enzymet dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).

Frisättningen av GLP-1 triggas av måltid (glukos) vilket i sin tur stimulerar syntes och frisättning av insulin och hämmar frisättningen av glukagon.

GLP-1 binder till en specifik GLP-1-receptor som uttrycks i flera olika typer av vävnad så som betaceller i pancreas men även i till exempel njurar, lunga, hjärta och hypothalamus. Förutom den huvudsakliga glukossänkande effekten, minskar GLP-1 aptiten (CNS-påverkan) och hämmar samtidigt motoriken i magsäcken, vilket sammantaget kan ge en viktreduktion. Läkemedelsgruppen har även positiva effekter på blodtryck och blodlipidprofil.

SGLT2-hämmare

SGLT2 är en co-transportör av natrium och glukos som står för den dominerande delen av återtransporten av glukos från urinen i proximala tubuli till blodet. En hämning av SGLT-2 i njurarna leder därför till en ökad utsöndring av glukos i urinen vilket i sin tur sänker blodglukos vid diabetes. Den ökade koncentrationen av glukos och natrium i urinen orsakar osmotisk diures och större urinvolymer, vilket kan leda till en reducerad plasmavolym. Läkemedelsgruppen har dessutom positiva effekter på blodtryck och kan minska kroppsvikten. SGLT2-hämmare har olika metabola, vaskulära och hemodynamiska effekter och anses dessutom sänka det glomerulära filtrationstrycket.

I denna systematiska översikt presenteras en nätverksmetaanalys (Faktaruta 2) av ett flertal olika glukosreducerande läkemedel (Faktaruta 3). Översiktens fokus är dock på SGLT-2 hämmare och GLP-1-receptoragonister som tillägg till andra diabetesläkemedel samt på en jämförelse av effekten mellan preparaten.

Faktaruta 2 Nätverksmetaanalys.

Vid nätverksmetaanalys används en statistisk modell för att jämföra effekten av olika behandlingar/insatser i ett antal studier, även om några av behandlingarna/insatserna aldrig direkt jämförts i en eller flera av studierna. Nätverksmetaanalys stärker inferensen (slutsatsen) på den relativa effekten av två behandlingar genom att inkludera direkta och indirekta jämförelser och samtidigt bibehålla randomiseringen och tillåta inferens avseende samtliga behandlingar.

Faktaruta 3 Kontrollinterventioner och utfall som inkluderas i översikten.

Kontrollinterventioner

- Placebo
- DPP4-hämmare
- Thiazolidinedioner
- Sulfonylurea
- Metformin
- Standardbehandling
- Basal insulin
- Alfa glucosidas hämmare
- Glitinide
- Basal bolus insulin
- Bolus insulin

Utfall

- Dödlighet (oavsett orsak)
- Hjärtkärdödlighet
- Icke dödlig hjärtinfarkt
- Icke dödlig stroke
- Njursvikt
- Hjärtsviktsorsakade sjukhusinläggningar
- Blindhet och ögonsjukdomar som kräver behandling
- Hälsorelaterad livskvalitet
- Kroppsvikt
- HbA1c
- Biverkningar (allvarlig hypoglykemi, ketoacidosis och genitella infektioner)

Innehållsdeklaration

Denna publikation innehåller:

- En sammanfattning av en annan aktörs systematiska översikt
- SBU:s bedömning av resultatens värde för en svensk kontext

SBU använder en noggrann process för att säkerställa att vår sammanställning är väl underbyggd. För den här rapporten har vi gjort följande:

Tagit fram ett vetenskapligt underlag tillsammans med en extern sakkunnig:

- Granskat om det finns metodbrister som skulle kunna påverka resultaten och risk för snedvridning
- Bedömt i vilken utsträckning resultaten av översikten är relevanta för svensk hälso- och sjukvård och socialtjänsten

Följande personer har granskat och bedömt rapporten och dess resultat:

- Externa sakkunniga
- SBU:s kvalitetssäkringsgrupp

Kommenterad systematisk översikt och nätverksmetaanalys

Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;372:m4573. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>.

Publicerad: 2021-01-13

Senaste sökning: 2020-08-11

SBU:s sammanfattning och kommentarer

Nätverksmetaanalysen visade att behandling med SGLT2-hämmare eller GLP-1-receptoragonister, som tillägg till annan diabetesbehandling, minskar dödlighet, icke dödlig hjärtinfarkt samt njursvikt (hög tillförlitlighet). Båda läkemedlen kan bidra till viktminskning (låg tillförlitlighet).

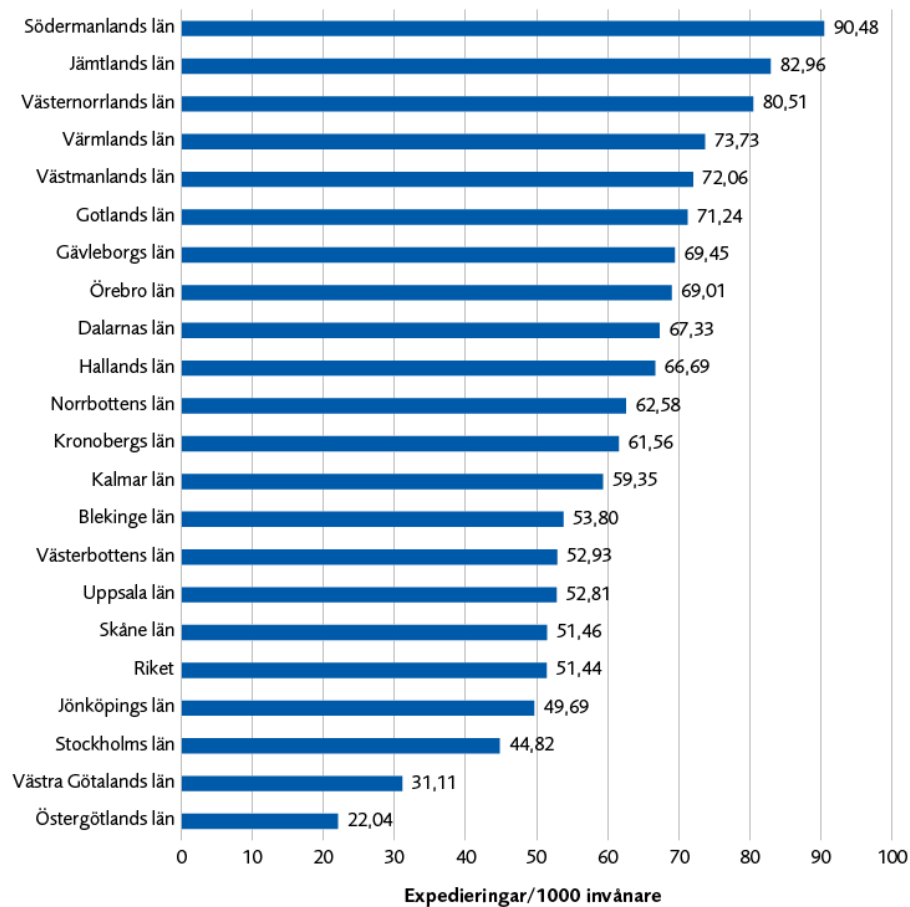
Studien påvisar dessutom skillnader mellan dessa två olika läkemedelsgrupper vad gäller andra utfallsmått. SGLT2-hämmare minskade sjukhusinläggningar för hjärtsvikt i större utsträckning än GLP-1-receptoragonister (hög tillförlitlighet). Däremot reducerade GLP-1-receptoragonister i motsats till SGLT-2 hämmare risken för icke dödlig stroke (hög tillförlitlighet). Risken för allvarlig hypoglykemi skilde sig troligen inte mellan preparaten (måttlig tillförlitlighet). En ökad frekvens av genitaled infektioner noterades för SGLT2-hämmare (hög tillförlitlighet) och GLP-1-receptoragonister associerades möjligen till gastrointestinala biverkningar (låg tillförlitlighet).

SBU vill kommentera följande:

- Den systematiska översikten bekräftar att nyttan med tillägg av SGLT2-hämmare eller GLP-1-receptoragonister till övrig diabetesbehandling är störst vid hög kardiovaskulär risk. Nyttan är definierad som lägre mortalitet och färre kardiovaskulära händelser. Resultaten visar dessutom att det föreligger en nytta vid en måttlig kardiovaskulär risk även om den absoluta riskreduktionen då är lägre.
- I behandlingsriktlinjer från ESC (europeiska kardiologsällskapet), ADA och EASD (amerikanska och europeiska diabetesorganisationerna) rekommenderas användning av SGLT2-hämmare och GLP-1-receptoragonister för patienter med typ 2-diabetes och kardiovaskulär risk [1] [2]. Den svenska föreningen för diabetologi och den svenska kardiologföreningen publicerade år 2020 ett gemensamt konsensusdokument med rekommendation att använda läkemedlen i högre utsträckning hos patienter med typ 2-diabetes och hög kardiovaskulär risk [3]. Trots rekommendationerna är de regionala skillnaderna stora (Faktaruta 4). Den tydliga och kliniskt användbara informationen från den systematiska översikten är därför relevant, i synnerhet för primärvården där flertalet patienter med typ 2-diabetes kontrolleras.
- Den kliniska tillämpningen av resultaten begränsas av att studien inte inkluderade hälsoekonomiska aspekter. En kombinerad behandling med de två olika preparatgrupperna undersöktes inte heller.
- Översiktens litteratursökning genomfördes i augusti 2020. Sedan dess har det tillkommit nya studier gällande njurrelaterade utfall och kombinationsbehandling.

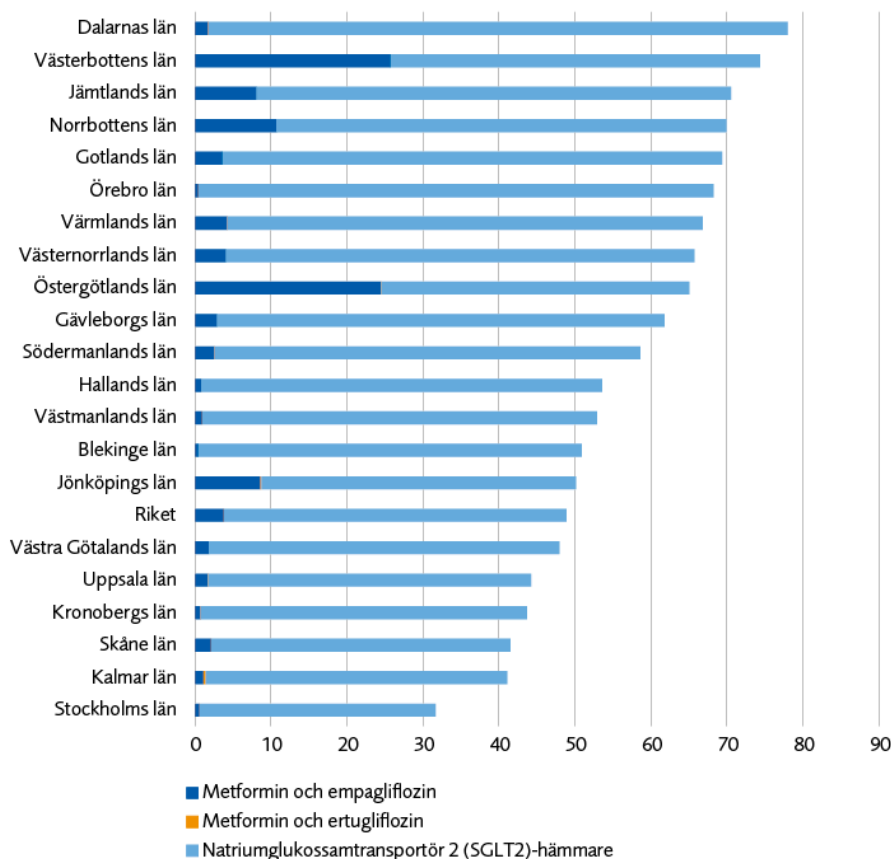
Faktaruta 4 Regionala skillnader i användning av GLP-1-receptagoner (Figur 1) och SGLT2-hämmare (Figur 2).

Figur 1 Antalet expedieringar av GLP-1-receptagoner per 1 000 invånare i de olika regionerna under 2021.



Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas 2022-04-22

Figur 2 Antalet expedieringar av SGLT2-hämmare (inklusive kombinationspreparat med metformin) per 1 000 invånare i de olika regionerna under 2021.



Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas 2022-04-22

Beskrivning av den systematiska översikten

Vilka studier ingår i översikten?

I översikten ingick 764 randomiserade kontrollerade studier (RCT) med sammanlagt 421 346 patienter. Antalet patienter som fick SGLT2-hämmare var 52 827 och 66 196 patienter fick GLP-1-receptoragonister. Medianen för genomsnittlig ålder i de ingående studierna var 57,1 år varav 55,6 procent var män. Vid start var medianen för genomsnittligt HbA1c i studierna 65 mmol/mol (8,1 procent) och medianen för BMI var 30,1 kg/m². De tillstånd som ingick i översikten omfattade: kranskärslsjukdom/makrovaskulär sjukdom (35 RCT), förmaksflimmer (1 RCT), hjärtsvikt (9 RCT), kronisk njursjukdom/albuminuri (37 RCT) samt hög risk för hjärt- och kärlsjukdom eller njursjukdom (10 RCT). I studierna som inkluderades var behandling

med SGLT-2 inhibitorer eller GLP-1-receptoragonister ett tillägg till övrig glukossänkande behandling. För lista över studerade utfallsmått se Faktaruta 3.

Vilka resultat redovisas i översikten?

De beräknade effekterna bygger dels på parvisa jämförelser och dels på indirekta jämförelser. Utöver oddskvoter för varje utfall, estimerade författarna de förväntade absoluta effekterna per 1 000 patienter som behandlas under fem år. För det ändamålet skapades fem olika kategorier som baserades på patienternas risk vid start (Faktaruta 5). De olika kategorierna skulle återspegla typiska kliniska scenarier i praktiken och effekterna uppskattades för varje riskkategori för sig. I tabellen nedan återges resultat för dödlighet. För övriga effektmått hänvisas till original översikten.

Tabell 1 Förväntad effekt som absolut riskreduktion av total mortalitet under fem år.

SGLT2 jämfört med placebo	0,85 (0,79 till 0,92)	Mycket låg	20 per 1 000	17 per 1 000	3 färre per 1 000 (2 till 4 färre)	Måttlig	SGLT2-hämmare minskar troligen dödlighet hos patienter med diabetes som har inga eller <3 kardiovaskulära riskfaktorer
		Låg	70 per 1 000	60 per 1 000	10 färre per 1 000 (6 till 15 färre)	Hög	SGLT2-hämmare minskar dödlighet hos patienter med diabetes med >3 kardiovaskulära riskfaktorer
		Måttlig	120 per 1 000	102 per 1 000	18 färre per 1 000 (10 till 15 färre)	Hög	SGLT2-hämmare minskar dödlighet hos patienter med diabetes med kardiovaskulär sjukdom
		Hög	170 per 1 000	144 per 1 000	26 färre per 1 000 (14 till 36 färre)	Hög	SGLT2-hämmare minskar dödlighet hos patienter med diabetes med kronisk njursjukdom
		Mycket hög	265 per 1 000	225 per 1 000	40 färre per 1 000 (21 till 56 färre)	Hög	SGLT2-hämmare minskar dödlighet hos patienter med diabetes med kardiovaskulär- och njursjukdom
GLP-1 jämfört med Placebo	0,88 (0,83 till 0,94)	Mycket låg	20 per 1 000	18 per 1 000	2 färre per 1 000 (1 till 3 färre)	Måttlig	GLP-1-receptoragonist minskar troligen dödlighet hos patienter med diabetes som har inga eller <3 kardiovaskulära riskfaktorer
		Låg	70 per 1 000	62 per 1 000	8 färre per 1 000 (4 till 11 färre)	Hög	GLP-1-receptoragonist minskar dödlighet hos patienter med

					diabetes med >3 kardiovaskulära riskfaktorer	
		Måttlig	120 per 1 000	107 per 1 000	13 färre per 1 000 (6 till 18 färre)	Hög GLP-1-receptoragonist minskar dödlighet hos patienter med diabetes med kardiovaskulär sjukdom
		Hög	170 per 1 000	153 per 1 000	17 färre per 1 000 (9 till 25 färre)	Hög GLP-1-receptoragonist minskar dödlighet hos patienter med diabetes med kronisk njursjukdom
		Mycket hög	265 per 1 000	241 per 1 000	24 färre per 1 000 (12 till 35 färre)	Hög GLP-1-receptoragonist minskar dödlighet hos patienter med diabetes med kardiovaskulär- och njursjukdom
SGLT2 jämfört med GLP-1	0,95 (0,86 till 1,06)		GLP-1	SGLT2		
		Mycket låg	18 per 1 000	17 per 1 000	1 färre per 1 000 (1 fler till 3 färre)	Måttlig SGLT2-hämmare och GLP-1-receptoragonist har troligen en liknande effekt på dödlighet hos patienter med diabetes som har inga eller <3 kardiovaskulära riskfaktorer
		Låg	62 per 1 000	58 per 1 000	4 färre per 1 000 (4 fler till 12 färre)	Hög SGLT2-hämmare och GLP-1-receptoragonist har en liknande effekt på dödlighet hos patienter med diabetes med >3 kardiovaskulära riskfaktorer
		Måttlig	107 per 1 000	95 per 1 000	6 färre per 1 000 (7 fler till 17 färre)	Hög SGLT2-hämmare och GLP-1-receptoragonist har en liknande effekt på dödlighet hos patienter med diabetes med kardiovaskulär sjukdom

Hög	153 per 1 000	137 per 1 000	9 färre per 1 000 (10 fler till 24 färre)	Hög	SGLT2-hämmare och GLP-1- receptoragonist har en liknande effekt på dödlighet hos patienter med diabetes med kronisk njursjukdom
Mycket hög	241 per 1 000	218 per 1 000	13 färre per 1 000 (16 fler till 37 färre)	Hög	SGLT2-hämmare och GLP-1- receptoragonist har en liknande effekt på dödlighet hos patienter med diabetes med kardiovaskulär- och njursjukdom

OR = Oddsquot; KI = Konfidensintervall.

* Se Faktaruta 2.

** Bedömningen av resultatets tillförlitlighet gjordes av författarna till den systematiska översikten, enligt GRADE.

Mer information om GRADE finns på [GRADE Working Groups webbplats](#).

Faktaruta 5 Riskkategorier.

- Mycket låg risk: inga eller <3 kardiovaskulära riskfaktorer
- Låg risk: >3 kardiovaskulära riskfaktorer
- Måttlig risk: befintlig kardiovaskulär sjukdom
- Hög risk: kronisk njursjukdom (glomerulär filtrationshastighet (eGFR) 45–75 ml/min per 1,73 m² med albuminuri >3,0 mg/mmol eller GFR 15–45 ml/min per m² 1,73).
- Mycket hög risk: kardiovaskulär- och njursjukdom

De kardiovaskulära riskfaktorerna är:

- Ålder >60 år
- Kön: man
- Asian, African, och Hispanic
- Ärftlighet för kardiovaskulär sjukdom eller njursjukdom
- Förhöjt HbA1c > 47 mmol/mol
- Rökning
- Okontrollerat blodtryck (>140/90 mm Hg)
- Dyslipidemi:
 - Förhöjt total kolesterol (≥5,2 mmol/l)
 - Lågt HDL (<1 mmol/l)

Referenser

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
2. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Diabetes Care. 2020;44(Supplement 1):S111-S24. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>.
3. Svenska Kardiologföreningen och Svensk förening för Diabetologi. Konsensusdokument kring nya diabetes-hjärtriktlinjer från Svenska Kardiologföreningen och Svensk förening för Diabetologi avseende användning av SGLT-2 hämmare och GLP-1RA hos patienter med förhöjd risk för kardiovaskulär händelse. Stockholm; 2020. [accessed Apr 22 2022]. Available from: https://www.sls.se/globalassets/svkvf/internationella-riktlinjer/konsensus-final_20200423.pdf.

Projektgrupp

Sakkunnig

- Jarl Hellman, Överläkare, Endokrin, Specialmedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala.
- Carl Johan Östgren, Professor, Linköpings universitet.

SBU

- Naama Kenan Modén, projektledare
- Irimi Åberg, projektadministratör

Granskare

Charlotte Höybye, Docent, Överläkare, ME Endokrinologi, Karolinska Universitetssjukhuset.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

SBU:s granskning av originalrapporten

SBU bedömer att översikten är välgjord, det vill säga att risken för att översiktens resultat har blivit snedvridna under genomförandet av översikten är liten. Däremot har SBU inte bedömt risk för bias för varje enskild studie som ingår i översikten. [Klicka här för mer information om den granskningsmall som använts vid granskning av översikten.](#)