

En systematisk översikt om effekt av dapagliflozin vid hjärtsvikt och normoglykemi

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

- Lars Breimer, Mei Li, Rebecka Klang, Louise Olsson

Följande personer har bidragit till denna rapport

Litteratursökning: Liz Holmgren, Medicinska biblioteket, Örebro universitet

Text: Lars Breimer, Louise Olsson

Selektion: Mei Li, Lars Breimer

Statistisk granskning: Rebecka Klang

Layout: Universitetstryckeriet, Örebro

Intern granskning

Lars Henning, överläkare, Camtö

Extern granskning

Mikko Hellgren, med dr, universitetslektor, specialist i allmänmedicin, Örebro universitet /Kumla VC

Malin Johansson Östbring, farm dr, apotekare, Region Kalmar

Externa granskare och författare av faktarutan bidrar med värdefulla synpunkter till att höja kvaliteten på Camtö:s rapporter. Det slutgiltiga innehållet och utformningen av rapporten ansvarar dock enbart Camtö för.

Samtliga författare och granskare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

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

Rapporten publiceras på

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



HTA-enheten Camtö

Universitetssjukhuset Örebro

701 85 Örebro

Mailadress: camto@regionorebolan.se

Publicerad 2024-12-16

Förkortningar

ARR	Absolute risk reduction
CI	Confidence interval
CVD	Cardiovascular death
EF	Ejection fraction
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HbA1c	Glykerat hemoglobin
HF	Heart failure – hjärtsvikt
HFmrEF	Heart failure with mildly reduced ejection fraction
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrfEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HHF	Hospitalization for heart failure
HR	Hazard ratio
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MI	Myocardial infarction
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
NR	Not reported
RCT	Randomised clinical trial
SAP	Statistical Analysis Plan
T2DM	Diabetes mellitus typ 2

Innehåll

Abstract	5
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	6
Medicinsk faktaruta	7
Bakgrund.....	8
Metod	9
Resultat	11
Granskning av inkluderade studier	11
Resultat rapporterade i inkluderade studier	16
Sammanställning effekt av glifloziner vid kronisk hjärtsvikt och normoglykemi	18
Diskussion.....	20
Hälsoekonomisk kommentar.....	21
Kunskapsluckor.....	22
Statistik.....	23
Referenser	25
Bilagor	28
Bilaga 1 Sökmallar	28
Bilaga 2 Exkluderade studier på fulltextnivå och exklusionsorsak	32
Bilaga 3 Effekt av dapagliflozin vid kronisk hjärtsvikt och diabetes respektive prediabetes.	36
Bilaga 4 Effekt av glifloziner vid kronisk hjärtsvikt och diabetes respektive prediabetes.	37
Bilaga 5 Number needed to treat med tillhörande 95 % konfidensintervall	38

Abstract

Introduction

The aim of this systematic review was to summarize the effect of dapagliflozin in patients with heart failure (HF) and normoglycemia.

Methods

The Medical Library, Örebro conducted a literature search in July 2024. Randomized controlled trials (RCTs) on dapagliflozin reporting outcome for normoglycemic patients were eligible. The PRISMA guidelines were adopted and included studies assessed for risk of bias.

Results

Out of 986 unique publications, secondary analyses of two RCTs comparing dapagliflozin vs placebo, in HF with preserved ejection fraction (HFpEF) and reduced EF (HFrEF), were identified, in all 2,032 normoglycemic patients. Another RCT on HF after acute myocardial infarction in normoglycemic patients was also included (n=4,017).

The primary outcome was a composite of cardiovascular death (CVD) and hospitalisation for HF (HHF). Hazard ratio (HR) of the primary outcome for dapagliflozin in patients with HFpEF was 0.77 (95% CI 0.57 – 1.04), 0.82 (0.54 – 1.23) for CVD, and 0.69 (0.47 – 1.00) for HHF. Corresponding absolute risk reduction (ARR) was 1.8, 0.7 and 1.7 percent, respectively. This means 59 patients must be treated with dapagliflozin for one year to prevent one HHF. For patients with HFrEF, HR for the primary outcome was 0.67 (0.47 – 0.96). No further data for normoglycemic patients was reported in this study.

In the third study, no effect of dapagliflozin was reported for any of the outcomes.

Conclusion

Published data on the effect of dapagliflozin in normoglycemic patients with chronic HF is scarce. Even though an effect of dapagliflozin was observed, ARR was small for HFpEF. This observation warrants further investigations into the cost-effectiveness of dapagliflozin in patients with HF and normoglycemia.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Dapagliflozin är ett läkemedel som utvecklades mot diabetes men även har godkänts för hjärtsvikt, oavsett om man har diabetes eller inte. Vårt syfte var att kartlägga studier som undersökt effekten av dapagliflozin vid hjärtsvikt hos patienter utan förhöjda glukosvärden i blodet.

Metod

Bibliotekarier vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet eftersökte randomiserade kontrollerade studier i tre databaser i juli 2024. Studierna valdes ut enligt gällande riktlinjer för systematiska översikter och inkluderade studier granskades.

Resultat

Uppföljande analyser av två randomiserade kontrollerade studier som kartlagt effekten av dapagliflozin i jämförelse med placebo vid kronisk hjärtsvikt med bevarad, respektive nedsatt hjärtpumpförmåga hos hjärtat identifierades. Totalt hade 2 032 deltagare i dessa två studier normala glukosvärden. I tillägg påträffades en studie på patienter med normala glukosvärden och hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt. Studierna rapporterade i första hand ett sammanvägningsmått baserat på död i hjärt-kärlsjukdom och inläggning på sjukhus på grund hjärtsvikt.

Vid hjärtsvikt med bevarad pumpförmåga och normalt glukosläge minskade risken för det sammanvägda måttet med 23 % (men det var statistiskt osäkert). För att undvika en sjukhusinläggning för hjärtsvikt beräknades 59 patienter i denna grupp behöva behandlas med dapagliflozin under ett år. Vid hjärtsvikt med nedsatt pumpförmåga och normalt sockerläge minskade risken för det sammanvägda måttet med 33 % (statistiskt säkert).

I den tredje studien med patienter efter hjärtinfarkt hade dapagliflozin ingen effekt.

Slutsats

Vid kronisk hjärtsvikt och normala glukosvärden förefaller dapagliflozin minska risken för sjukhusbehandling av hjärtsvikt men ett relativt stort antal patienter behöver behandlas med dapagliflozin under ett år för att förhindra en inläggning på sjukhus för hjärtsvikt. Därmed bedöms det oklart om nyttan med läkemedlet överväger kostnaderna. Dapagliflozinbehandling av patienter med hjärtsvikt och normala glukosvärden bör studeras närmare.

Medicinsk faktaruta

Michael Andresen, överläkare på Läkemedelscentrum, Universitetssjukhuset Örebro

SGLT (sodium-glucose transport proteins) är två transportproteiner (SGLT1 och SGLT2) som finns på det utåtvisande cellmembranet på epitelet i proximala tubuli (ledare för primär-urinen direkt efter filtrering i glomeruli). Dessa proteiner återupptar glukos tillsammans med natrium från primärurinen. SGLT2 bidrar med ca 90 % av återupptaget 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 blodsockernivåerna, 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 (ATC-kod A10BK).

Kliniska studier tyder på (utöver en effekt vid typ 2-diabetes) 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. SGLT2-hämmare är godkända för behandling av hjärtsvikt oberoende av diabetesstatus.

Bakgrund

Hjärtsvikt är ett betydande kliniskt problem med hög prevalens, hög dödlighet och försämrad livskvalitet. Omfattande sjukvårdsresurser krävs för att hantera diagnosen. Gliflozinerna empagliflozin och dapagliflozin är läkemedel som utvecklats för diabetes men är godkända för behandling av hjärtsvikt oberoende av diabetesstatus.

I de stora registreringsstudierna på dapagliflozin och empagliflozin [1, 2] stratifierades randomiseringen utifrån förekomst av diabetes och icke-diabetes. Vid närmare granskning visade det sig att gruppen ”icke-diabetes” inte enbart omfattade patienter med normoglykemi utan också de med prediabetes. I studierna definierades grupperna utifrån HbA1c-värde, där prediabetes återfinns i intervallet HbA1c 5,7 – 6,4 % (39 – 46 mmol/mol). Prediabetes anses innebära en ökad risk att utveckla diabetes typ 2 (T2DM) om individerna inte ändrar på kostvanor, fysisk aktivitet och minskar sitt BMI.

I en tidigare kartläggning av Camtö om effekten av empagliflozin vid normoglykemi [3] påträffades två relevanta publikationer. I studien Emperor-Reduced (HFReEF) [4] var 16 % av deltagarna normoglykema och 34 % hade prediabetes vid baslinjen. Motsvarande för studien Emperor-Preserved (HFpEF) [5] var 18 % normoglykema och 33 % med prediabetes. Totalt inkluderades 1 676 normoglykema patienter i de två studierna. Primärt utfallsmått i studierna var ett kompositmått baserat på sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt och kardiovaskular död (CVD).

Syftet med denna systematiska översikt var att upprepa motsvarande kartläggning men avseende effekt av dapagliflozin vid hjärtsvikt hos patienter med normoglykemi.

Metod

Frågeställning:

Vilken effekt har dapagliflozin vid hjärtsvikt hos normoglykema patienter?

Följande PICO formulerades:

PICO

- **Patient** Patienter \geq 18 år med hjärtsvikt och normoglykemi
- **Intervention** Dapagliflozin
- **Control** Placebo
- **Outcome** Mortalitet, sjukhusinläggning, symtom, QoL
- **Study design** RCT

Litteratursökning

Litteratursökning gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet 2024-07-25 i databaserna MEDLINE, Embase och Cochrane Library utan någon bakre tidsbegränsning. Söksträngar redovisas i Bilaga 1.

Inklusionskriterier

- Endast studier publicerade på engelska

Exklusionskriterier

- Studier som inte rapporterade utfallsdata separat för normoglykema patienter
- Översikter, systematiska översikter, brev, kommentarer, fallrapporter, abstracts.

Selektion

Relevansbedömning av samtliga träffar gjordes av två granskare (LB, ML) 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 inklusions- 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. Förste och korresponderande författare till inkluderade studier eftersöktes i Retraction Watch Database [6].

Bedömning av risk för bias

Två granskare (LB, LO) bedömde oberoende av varandra risken för bias i de inkluderade studierna med hjälp av SBU:s granskningsmall för randomiserade studier [7]. Eventuella skiljaktigheter löstes i konsensus. Bedömningen redovisas i en särskild figur med risk för bias i varje enskild domän och en summerande bedömning.

Statistisk granskning

Några grundläggande aspekter av den statistiska hanteringen i de inkluderade studierna granskades (RK). Det innefattar redovisning av beräkningen av urvalsstorlek och justering för multipla tester. Baslinjevariabler i de aktuella studierna extraherades, antingen från den publikation som inkluderats i denna systematiska översikt eller från en tidigare publikation för samma studie. Utifrån dessa data beräknades kombinerade p-värden enligt Carlises metod [8], där extrema värden kan vara förenligt med problem vid randomiseringen. Gränsen för detta sattes vid ett kombinerat p-värde $\leq 0,05$ eller $\geq 0,95$. Låga kombinerade p-värde för en studie ($<0,05$) kan tyda på att grupperna (intervention vs kontrollgrupp) är alltför lika vid baslinjen, medan höga kombinerade p-värden kan tyda på att de är alltför olika. Studier med kombinerade p-värden 0,05 - 0,95 bedöms ha en statistiskt acceptabel variation. Övrig bristfällig eller anmärkningsvärd hantering av statistiken i studierna noterades likaså.

Number-needed-to-treat (NNT) beräknades på sedvanligt sätt genom $1/\text{absolute risk reduction (ARR)}$. Oftast redovisas detta endast genom en punktskattning för den tidsperiod som behandlingen omfattar. Det kan göras även om riskkvoten med konfidensintervall i strikt mening inte visat att det föreligger någon säkerställd effekt av behandlingen. Att ange en statistisk osäkerhet runt en punktskattning är dock rimligt och 95-procentiga konfidensintervall för NNT har därför beräknats genom en metod beskriven av Altman [9].

Intressekonflikter

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

Extraktion av data

En granskare extraherade data (LO) och detta kontrollerades av annan (LB). Inne i rapporten redovisas data som rör normoglykema studiedeltagare. För jämförelse redovisas extraherade resultat för deltagare med T2DM och prediabetes i ett appendix.

Sammanställning av resultat för både dapagliflozin och empagliflozin

I en avslutande del av resultatsektionen redovisas data från den tidigare Camtö-rapporten om effekt av empagliflozin vid normoglykemi [3] tillsammans med data för dapagliflozin från denna systematiska översikt. Syftet med sammanställningen var att ge en överblick över effekten av den farmakologiska gruppen glifloziner hos normoglykema patienter med hjärtsvikt. I samband med detta efterfrågade vi kompletterande data från ansvariga forskare för DAPA-HF-studien [10] och fick snabba och tydliga svar via e-post (prof McMurray, dr Docherty).

Resultat

Granskning av inkluderade studier

Sammanlagt påträffades 986 unika träffar av vilka 49 artiklar valdes ut att läsas i fulltext (Figur 1).

Slutligen inkluderades tre studier. Ingen av förste/siste/korresponderande författare för dessa påträffades i Retraction Watch Database [6]. Studier exkluderade på fulltextnivå redovisas i Bilaga 2.

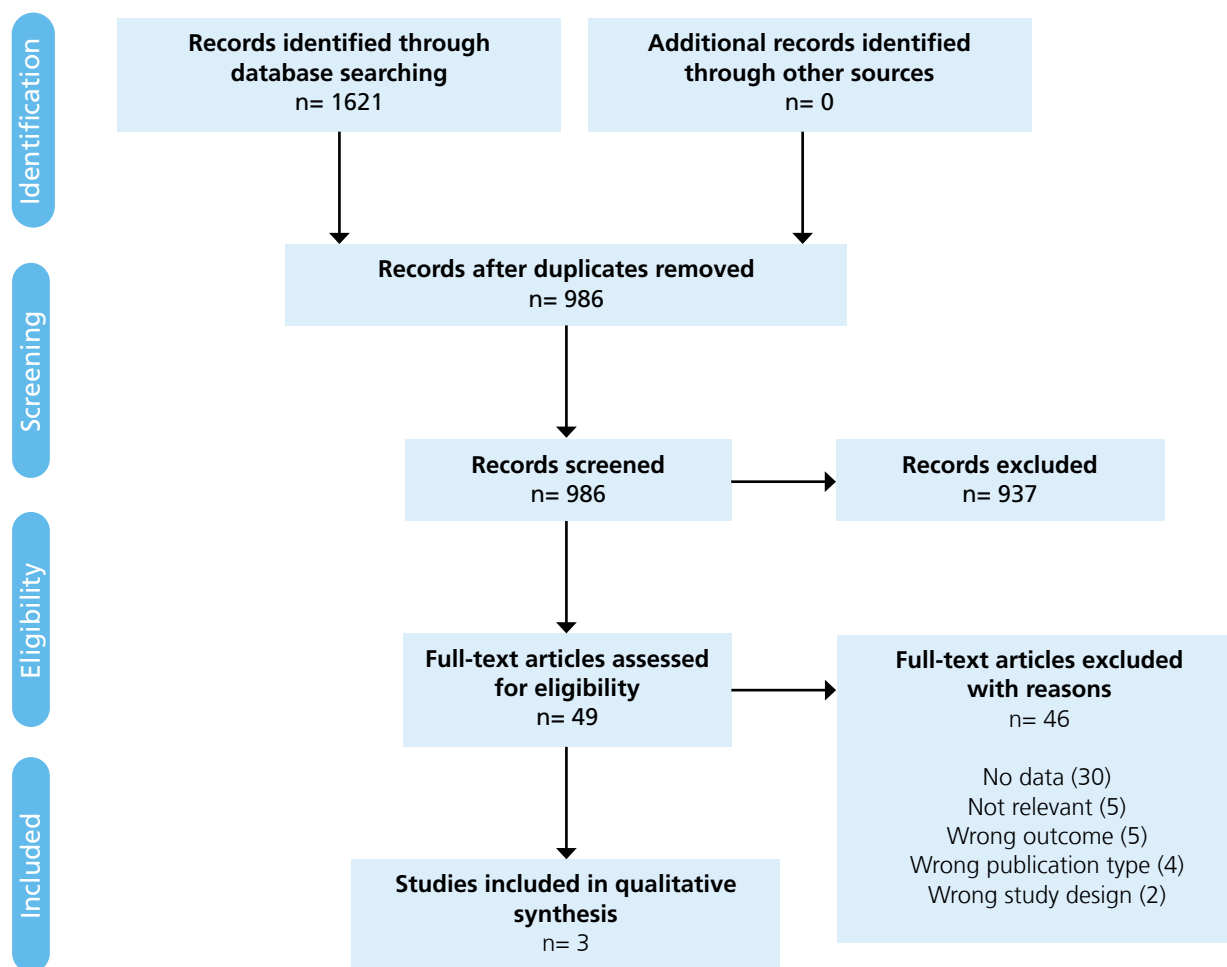


Figure 1. Study flow chart

De tre studierna inkluderade patienter med olika subtyp av hjärtsviktsdiagnos (Table 1). Den senast publicerade studien av James et al från 2024 var en registerbaserad, 1:1 randomiserad studie genomförd i Sverige och Storbritannien på 103 centra och omfattade patienter utan känd T1DM eller T2DM med nedsatt vänsterkammarmfunktion efter akut hjärtinfarkt [11].

Publikationen av Inzucchi et al [12] var en uppföljande subgruppsanalys baserat på glykemiskt status vid baslinjen utifrån DELIVER-studien [13] på patienter med bevarad (HFpEF) eller lätt nedsatt ejectionfraktion (HFmrEF). Studien inkluderade patienter på 350 enheter i 20 länder.

Publikationen av Petrie et al [10] var en uppföljande explorativ analys baserat på HbA1c < 5,7 % i jämförelse med $\geq 5.7\%$ vid baslinjen utifrån DAPA-HF-studien [1] på patienter med nedsatt ejectionfraktion (HFmrEF). Studien inkluderade patienter på 410 enheter i 20 länder. Randomiseringen i dessa två RCT på kronisk hjärtsvikt var stratifierad på förekomst av T2DM eller inte vid baslinjen. Antal normoglykema deltagare i de två studierna på kronisk hjärtsvikt var 2 032 (1 175 + 857).

Table 1 Basic characteristics of included randomised controlled studies on dapagliflozin vs placebo.

Author Year Country (Study)	Diagnosis	n	Age (yrs) Sex M/F	Study period	Follow- up (median)	Normo- glycemia HbA1c < 5.7%	Pre- diabetes HbA1c 5.7-6.4%	T2DM HbA1c $\geq 6.5\%$	Primary outcome
James, 2024, Sweden	Acute MI + impaired LV systolic function	4,017	63 M 80% F 20%	Dec 2020 – March 2023	11.6 months	4,017 with no known DM IG: 2,019 CG: 1,998	0	0	Composite of hospitalisation for HF or CVD*
Inzucchi, 2022, USA (DELIVER)	HFpEF HFmrEF	6,259	71-73 M 56% F 44%	Sept 2018 – Jan 2021	2.3 years (IQR 1.7- 2.8)	1,175 (19%) IG: 591 CG: 584	1,934 (31%)	3,150 (50%)	Composite of hospitalisation or urgent HF visit with iv therapy or CVD
Petrie, 2020 UK (DAPA-HF)	HFmrEF	4,744	66 M 77% F 23%	Feb 2017– Aug 2018	~18 months	857 (18%) IG: 438 CG: 419	1,748 (37%)	2,139 (45%)	Composite of hospitalisation or urgent HF visit or CVD

* This outcome was modified because of an unexpected low event rate.

IG: Intervention group CG: Control group

Risk för bias

Studien av James et al bedömdes ha låg risk för bias i samtliga domäner.

Studien av Inzucchi bedömdes ha låg risk för bias i de fyra första domänerna. Vad gäller den femte domänen och huruvida det var planerat att redovisa resultat för normoglykemiska deltagare separat är läget oklart. Studien registrerades på clinicaltrials.gov 2018-08-07 [14] men i de protokoll och analysplaner som redovisas där finns inte någon information om prediabetes eller normoglykemi. Det framkommer inte heller tydligt av den publikation som presenterade studien online i juni 2021 [15]. Där beskrivs att randomiseringen ska ske stratifierat beroende på förekomsten av diabetes, definierat som $HbA1c \geq 6,5\%$, vid inklusion i studien. Först i protokollet som bifogas till huvudpublikationen [12], och som blev tillgängligt i elektronisk form i augusti 2022, anges i kapitlet "DELIVER Academic Statistical Analysis Plan" (s 6) att subgruppsanalys ska göras i de tre kategorierna av glykemiskt status "no diabetes, prediabetes och T2DM" samt att analys av behandlingseffekter även ska göras med $HbA1c$ som en kontinuerlig variabel. Publikationen som redovisar dessa resultat [13] blev tillgänglig online i november 2022. Sammantaget bedöms det därför osäkert om rapporteringen av resultat för normoglykema deltagare är genomförd enligt en plan som publicerats innan utfallsdata var tillgängliga.

Studien av Petrie bedömdes ha låg risk för bias i de fyra första domänerna. Vad gäller den femte domänen och huruvida det var planerat att redovisa resultat för deltagare med normoglykemi separat är läget oklart. Studien registrerades på clinicaltrials.gov 2017-01-30 [16] men där nämns inget om prediabetes eller normoglykemi. Det framkommer inte heller tydligt av den publikation som presenterade studien [17]. Denna publikation blev tillgänglig online i mars 2019, medan materialinsamlingen avslutades i augusti 2018. I publikationen påtalas att randomiseringen ska stratifieras på förekomsten av typ 2 diabetes, antingen som en etablerad diagnos eller vid $HbA1c \geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) samt att åtminstone 30 % av deltagarna ska ha T2DM vid inklusion. I slutsatsen nämns att en stor andel av deltagarna i både DAPA-HF och DELIVER inte kommer att ha diabetes men ordet prediabetes eller "normoglycemia" nämns inte i texten. I protokollet till studien som publicerades tillsammans med huvudpublikation 2019 [1] anges att följande fanns noterat i SAP från 2017: "*In addition to analysing patients who are non-diabetic at baseline, the subgroup of pre-diabetic patients with baseline $HbA1c$ 5.7- < 6.5% within the non-diabetic cohort will be analysed*". I SAP från 2019 skrivs att "*Subjects without medical history of T2D and no $HbA1c$ measurement or a single measurement < 5.7% will be included in the normo-glycaemic group (thus non-diabetic)*". Sammantaget bedöms det dock oklart om rapporteringen av resultat för normoglykemiska studiedeltagare är genomförd enligt en plan som publicerats innan utfallsdata var tillgängliga.

Trots oklarheter avseende när studieansvariga för de bägge RCT om dapagliflozin vid HFpEF och HFrEF bestämde sig för att rapportera resultat för normoglykema deltagare finns den nu redovisad i de inkluderade publikationerna. För studien av Petri et al redovisas dock endast resultat för det primära

kompositutfallsmåttet bland normoglykema deltagare. Information om de två sekundära utfallsmåtten CVD och sjukhusinläggning för hjärtsvikt saknas, trots att dessa resultat rimligen finns tillgängliga. Publikationen av Petrie et al bedöms därmed ha måttlig risk för bias då orsaken till denna selektiva rapportering i publikationen är oklar. Vi vill dock framhålla att på förfrågan till ansvariga bakom studien DAPA-HF lämnade de omedelbart ut data för de två sekundära utfallsmåtten för normoglykema deltagare, liksom deras beräkning av ARR och NNT hos normoglykema (Table 6).

Author Year	Randomi- sation	Deviation from plan	Missing data	Outcome measu- re-ment	Outcome report	Overall risk of bias
James, 2024	●	●	●	●	●	●
Inzucchi, 2022	●	●	●	●	●	●
Petrie, 2020	●	●	●	●	●	●

● High ● Moderate ● Low

Figure 2 Risk of bias assessment

Statistisk granskning

En sammanställning av den statistiska granskningen finns i Table 2. Alla tre inkluderade studier rapporterade en urvalsberäkning, antingen inne i artikeln eller i ett appendix. I studien av James upptäckte man vid en planerad interimistisk tidpunkt att frekvensen på utfall (event-rate) var lägre än förmodat. Då blindningen ännu inte hade brutits ändrades den statistiska planen till en hierarkisk analys baserad på 7 domäner. Studierna av James och Inzucchi rapporterar att de inte justerat för multipla tester, medan Petrie inte redovisar något alls om detta. Baslinjevariablerna mellan interventions- och placebo-grupper skiljer sig åt på ett statistiskt förväntat sätt i de tre studierna, dvs ingen studie hade ett extremt kombinerat p-värde vilket talar emot problem med randomiseringen. I övrigt noterades ingen anmärkningsvärd hantering av statistiken.

Table 2 Review of statistical aspects of the included studies.

Author Year	Sample size calculation	Calculated sample size / number of participants randomized	Correction for multiplicity	Combined p-values ³	Interpretation of combined p-values ³	Other irregularities
James 2024	Recalculated during the trial ¹	4,000 / 4,017	No	0.10	No remarks	Not found
Inzucchi 2022	No remarks	6,100 / 6,263	No	0.73	No remarks	Not found
Petrie 2020	No remarks ²	4,500 / 4,744	Not reported	0.53	No remarks	Not found

¹ The original assumptions turned out to be wrong, and the SAP was changed from an event-driven time-to-event approach to a hierarchical composite outcome approach.

² Reported in the supplement.

³ Calculation based on Carlisle's method to investigate the distribution of baseline variables [8]. Interpretation: Low values (<0.05) indicate the intervention and control groups are too similar at baseline, high values (>0.95) indicate they are too dissimilar. Baseline variables were collected from the included publication, or from a previous publication of the same study.

Intressekonflikter

Studierna var sponsrade och företagets anställda utgjorde 10 – 19 % av författarna (Table 3). Av övriga författare deklarerade 57 - 77 % finansiella intressekonflikter visavi sponsor.

Table 3 Financial conflict of interest disclosed in the included studies.

Author Year Country	Authors n	Financial conflict of interest* in relation to sponsor as declared n (%)	Employed by sponsor n (%)	Funding	Role of funder
James, 2024, Sweden	21	Yes 12 (57) No 5 (24)	4 (19)	Astra Zeneca	NR
Inzucchi, 2022, USA	19	Yes 14 (74) No 1 (5) Missing 1 (5)	3 (16)	Astra Zeneca	NR
Petri, 2020, UK	39	Yes 30 (77) No 5 (13)	4 (10)	Astra Zeneca	Representatives of the sponsor were involved with the executive committee in the design and conduct of the study

*Involving individual financial conflict of interest and institutional conflict of interest

Resultat rapporterade i inkluderade studier

I studien av James et al [11] på normoglykema patienter med nedsatt vänsterkammarsfunktion efter hjärtinfarkt påträffades ingen säker effekt av dapagliflozin vs placebo för vare sig kompositutfallsmått, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller CVD (Table 4).

I studien på HFpEF av Inzucchi [13] var HR 0,77 (95 % CI 0,57 – 1,04) för komposit-utfallsmåttet, 0,69 (0,47 – 1,00) för sjukhusinläggning för hjärtsvikt HR 0,82 (0,54 – 1,23) för CVD. I studien av Petrie på HFrEF [10] noterades signifikant bättre effekt på kompositutfallsmåttet vid behandling med dapagliflozin HR 0,67 (0,47 – 0,96) medan effekt på sjukhusinläggning och CVD för normoglykema deltagare inte redovisas i publikationen.

Effekt av dapagliflozinbehandling vid kronisk hjärtsvikt och samtidig T2DM och prediabetes finns i Bilaga 3.

Table 4 Hazard ratios (95% CI) of dapagliflozin vs placebo for the composite outcome, hospitalisation for heart failure and cardiovascular mortality reported for normoglycemic study participants.

Author Year Country	Normoglycemic participants n	Outcome	Hazard ratio (95% CI)
James, 2024, Sweden Acute HF	4,017	Composite	0.95 (0.64 - 1.40)
		HHF	0.83 (0.50 - 1.39)
		CVD*	1.15 (0.66 - 2.01)
Inzucchi, 2022, USA HFpEF, HFmrEF	1,175	Composite	0.77 (0.57 - 1.04)
		HHF	0.69 (0.47 - 1.00)
		CVD*	0.82 (0.54 - 1.23)
Petri, 2020 UK HFrEF	857	Composite	0.67 (0.47 - 0.96)
		HHF	NR
		CVD*	NR

HHF: hospitalisation for heart failure

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

I studien av James et al var skillnaderna försumbara vad gäller den absoluta riskskillnaden (ARR) mellan interventions- och placebogrupp efter behandling i median 12 månader (Table 5). Studien av Inzucchi är den enda som rapporterar samtliga utfall uttryckt per 100-patientår. För dapagliflozinbehandling vid HFpEF var ARR 1,8 per 100-patientår för komposit-utfallsmåttet, 1,7 för sjukhusinläggning för hjärtsvikt och 0,7 för död i hjärt-kärlsjukdom. I publikationen av Petrie et al redovisas endast data för kompositutfallsmåttet och då som procentuell skillnad mellan placebo- och dapagliflozingruppen efter i median 18 månaders behandling vid HFrEF, vilket var 4,8 %.

Table 5 Absolute risk reduction (ARR) between dapagliflozin and placebo reported as the rate difference per 100 patient-years by Inzucchi et al, and as the difference between percentages after a time period in the other two studies.

Author Year Country	Outcomes	Placebo	Dapagliflozin	ARR
James, 2024, Sweden Acute HF	Composite	2.61	2.51	0.11
	HHF	1.61	1.31	0.31
	CVD	1.21	1.31	-0.11
Inzucchi, 2022, USA HFpEF	Composite	7.8	6.0	1.8
	HHF	5.3	3.7	1.7
	CVD	3.9	3.2	0.7
Petrie, 2020 UK HFrEF	Composite	16.92	12.12	4.82
	HHF	-	-	
	CVD	-	-	

HHF: hospitalisation for heart failure

¹ James et al reported percentages of all participants per group after median 11.6 months of treatment.

² Petrie et al reported the percentages of all participants per group after median 18 months of treatment.

Effekt av dapagliflozin på symptom/påverkan på livskvalitet vid HFrEF redovisas endast i studien av Petrie et al [10] men resultaten rapporterades inte separat för normoglykema deltagare.

Sammanställning effekt av glifloziner vid kronisk hjärtsvikt och normoglykemi

Denna systematiska översikt om dapagliflozin bland normoglykema patienter med kronisk hjärtsvikt kompletterar Camtö:s tidigare rapport om empagliflozin i samma grupp [3]. Totalt inkluderades fyra RCT i de två rapporterna. Antal patienter med normoglykemi som studerats avseende effekt av glifloziner vid kronisk hjärtsvikt i de påträffade studierna blir därmed 1 463 (857 + 606) för HFrEF och 2 245 (1 175 + 1 070) för HFpEF, dvs totalt 3 708 deltagare. Det motsvarar 2 032 för dapagliflozin och 1 676 för empagliflozin.

Effekt av glifloziner vid kronisk hjärtsvikt och normoglykemi finns sammanställd nedan (Table 6). NNT redovisas som en punktskattning i tabellen oavsett utfall av HR med tillhörande konfidensintervall. Det finns olika syn på om det är korrekt.

Såsom redogjorts för ovan var inte publicerade data kompletta för normoglykema deltagare som fått dapagliflozin vid HFrEF. Vi kontaktade därför ansvariga för DAPA-HF studien [10] och fick ta del av deras beräkning av ARR per 100-personår för kompositutfallsmått, sjukhusinläggning för hjärtsvikt och CVD. Dessa data är markerade med en asterisk* i Table 6. De skillnader som rapporteras på detta sätt är betydligt större för både sjukhusinläggning för hjärtsvikt och kompositutfallsmåttet än vad som rapporteras för dapagliflozin i publikationen av Inzucchi et al för HFpEF och vad som rapporterades för empagliflozin vid HFrEF, särskilt för kompositutfallsmåttet.

Table 6 Effect of dapagliflozin and empagliflozin vs placebo in normoglycemic patients with chronic heart failure with reduced and preserved ejection fraction, including hazard ratio, absolute risk reduction per 100 person-years, and point estimates of number-needed-to-treat* per person-year.

Outcome	Dapagliflozin			Empagliflozin			
	HR (95% CI)	ARR	NNT	HR (95% CI)	ARR	NNT	
	<i>Petrie 2020 n=857</i>			<i>Anker 2021 n=606</i>			
HFrEF	Composite ¹	0.67 (0.47-0.96)	3.6*	28*	0.84 (0.58-1.21)	2.7	37
	HHF	0.66 (0.43-1.03) *	2.4*	42*	0.82 (0.52-1.27)	2.2	45
	CVD	0.86 (0.54-1.37) *	0.7*	138*	0.92 (0.55-1.53)	0.4	250
	<i>Inzucchi 2022 n=1,175</i>			<i>Filippatos 2022 n=1,070</i>			
HFpEF	Composite ¹	0.77 (0.57-1.04)	1.8	56	0.60 (0.42-0.85)	3.1	32
	HHF	0.69 (0.47-1.00)	1.7	59	0.56 (0.35-0.89)	2.1	48
	CVD	0.82 (0.54-1.23)	0.7	143	0.69 (0.45-1.07)	1.3	77

¹Composite outcome of hospitalisation/urgent visit for HF or CVD.

* Investigators of the DAPA-HF study kindly provided these data, based on the difference of rate per 100 person-years.

Vad gäller effekt på HR hos normoglykema patienter förefaller den mest uttalad med empagliflozin vid HFpEF (Filippatos) med lägsta punkttestimat för det primära kompositutfallsmåttet (HR 0,6) och tid till sjukhusinläggning för hjärtsvikt (HR 0,56), där båda är statistiskt signifikanta. Näst därefter kommer dapagliflozin vid HFrEF (Petrie) med statistiskt signifikant utfall på kompositmåttet (HR 0,67), och för sjukhusinläggning (HR 0,66) med ett mycket skevt konfidensintervall. Efter detta bedöms dapagliflozin vid HFpEF (Inzucchi) komma med punkttestimat mellan 0,69 och 0,82 och gränssignifikanta konfidensintervall. Minst effekt noterades för empagliflozin vid HFrEF (Anker) med högst punkttestimat (HR från 0,82 och högre) och inget statistiskt signifikant utfall.

Sammanfattningsvis ses således större skillnad i effekt mellan HFrEF och HFpEF för empagliflozin än för dapagliflozin. För HFrEF ses förefaller skillnaden mellan preparaten vara större vid HFrEF än vid HFpEF, men möjligen kan antalet deltagare i respektive grupp spela roll. Sammanfattningsvis bedöms det svårt att se något mönster. Mot-svarande sammanställning från samma studier men för patienter med diabetes och prediabetes finns i Bilaga 4.

Punktskattningarna för NNT vid behandling med dapagliflozin eller empagliflozin varierade mellan 42 till 59 patienter behandlade under ett år för att undvika en sjukhusinläggning. Den absoluta skillnaden mellan interventions- och kontrollgrupp var emellanåt dock så begränsad att osäkerheten i beräknat 95 % konfidensintervall kom att innefatta ett negativt tal (Bilaga 5).

Även konfidensintervall för de punktskattningar av NNT som anges ovan beräknades enligt Altmans metod [9] och redovisas i Bilaga 5. Eftersom osäkerheten då omfattade möjligheten av att kontrollgruppen inte hade ett sämre resultat än interventionsgruppen uttrycks detta som NNH. Eftersom de NNT med konfidensintervall som beräknats utgår från olika lång follow-up i studierna går det inte att direkt jämföra värdena. Det går dock att få en upp-fattning om osäkerheten i punktskattningarna av NNT.

Diskussion

I denna kartläggning om effekt av dapagliflozin vid hjärtsvikt hos patienter med normoglykemi påträffades tre RCT. En av dessa fokuserade på patienter med nedsatt vänsterkammerfunktion efter akut hjärtinfarkt. Övriga två var uppföljande analyser av studier på patienter med kronisk hjärtsvikt och bevarad respektive nedsatt ejektionsfraktion. För HFpEF/HFmrEF noterades en gränssignifikant effekt på sjukhusinläggning för hjärtsvikt med HR 0,69 (95 % CI 0,47 – 1,00). Motsvarande NNT för att undvika en sjukhusinläggning var 59 patienter behandlade med dapagliflozin under ett år. För HFrEF noterades HR 0,66 (0,43 – 1,03) för sjukhusinläggning för hjärtsvikt och motsvarande NNT för att undvika en sjukhusinläggning var 42 patienter behandlade under ett år enligt icke-publicerade men skriftligt kommunicerad information från studieansvariga.

I EMA:s interna granskningsrapport för dapagliflozin diskuterades effekten hos normoglykema patienter och ett diagram över HR för det primära utfallsmåttet i relation till HbA1c vid baslinjen redovisades [18]. Företaget som tillhandahåller dapagliflozin (Astra Zeneca) förefaller dock enbart ha ansökt om godkännande för T2DM och icke-diabetes och EMA förefaller inte ha begärt en separat redovisning av resultaten för de med normoglykemi respektive prediabetes. Både FDA och EMA har godkänt glifloziner för behandling av hjärtsvikt oberoende av glukosstatus (HbA1c).

I rapporten har vi sammanställt resultat för både dapagliflozin och empagliflozin bland normoglykema studiedeltagare men eftersom det inte är baserat på studier som direkt jämfört de bägge preparaten går det inte att dra några slutsatser om eventuell skillnad dem emellan för denna grupp.

Det förefaller svårt att få klarhet i hur vanligt betydande hjärtsvikt är bland normoglykema individer, eller snarare hur vanligt det är att individer med hjärtsvikt är normoglykema. Studien av James et al [11] är intressant så till vida att frekvensen av symtomatisk hjärtsvikt efter en akut hjärtinfarkt bland normoglykema patienter var avsevärt lägre än man förväntat sig. Den var så låg att det inte ansågs möjligt att se en signifikant skillnad med behandlingen i det ursprungliga studieupplägget, vilket ledde till att analysplanen ändrades.

I årssammanställningen för 2023 från svenska hjärtsviktregistret anges att 20 % av kvinnor och 24 % av männen har T2DM. Medianålder för patienter med hjärtsviktsdiagnos är kvinnor 77 (IQR 69-82) och för män 74 (IQR 64-80) [19]. Registret har möjligen inte en tillräcklig täckningsgrad för att vara fullt representativt men det förefaller ändå som att de patienter som inkluderats i de stora studierna på glifloziner inte överensstämmer med den svenska populationen av hjärtsviktspatienter. Andelen med normoglykemi bland patienter med hjärtsvikt är möjligen inte helt obetydlig och frågan om effekt och inte minst kostnads-effektivitet av gliflozinerna i denna grupp bedöms kvarvarande vara angelägen att kartlägga.

Under arbetet med denna rapport noterades två ytterligare publikationer om glifloziner vid hjärtsvikt men de presenterade inga resultat för normoglykema patienter [20, 21].

Hälsoekonomisk kommentar

Som framkommit ovan i Table 6 rapporterades den absoluta riskreduktionen av dapagliflozin vid HFpEF/HFmrEF och normoglykemi till 1,7 per 100 person-år, dvs punktskattningen för NNT var 59. Motsvarande för HFrEF och normoglykemi var 42.

Enligt aktuella uppgifter i fass.se är kostnaden för 98 tabletter dapagliflozin (Forxiga®) i dosen 10 mg 1 384 kronor. Vid daglig behandling med denna dos blir kostnaden cirka 5 500 kronor för ett års förbrukning.

Läkemedelskostnad för att förhindra en sjukhusinläggning vid normoglykemi blir då uppskattningsvis följande:

- HFpEF (59 x 5 500), ca 341 000 kronor
- HFrEF (42 x 5 500), ca 231 000 kronor

Kostnader för provtagning, besök och biverkningar har inte inkluderats. Möjliga förbättringar i livskvalitet har inte inkluderats. Beräkningarna ger en mycket förenklad bild.

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.

Vad gäller förbättrad av överlevnad har inga statistiskt säkerställda effekter rapporterats bland normoglykema patienter.

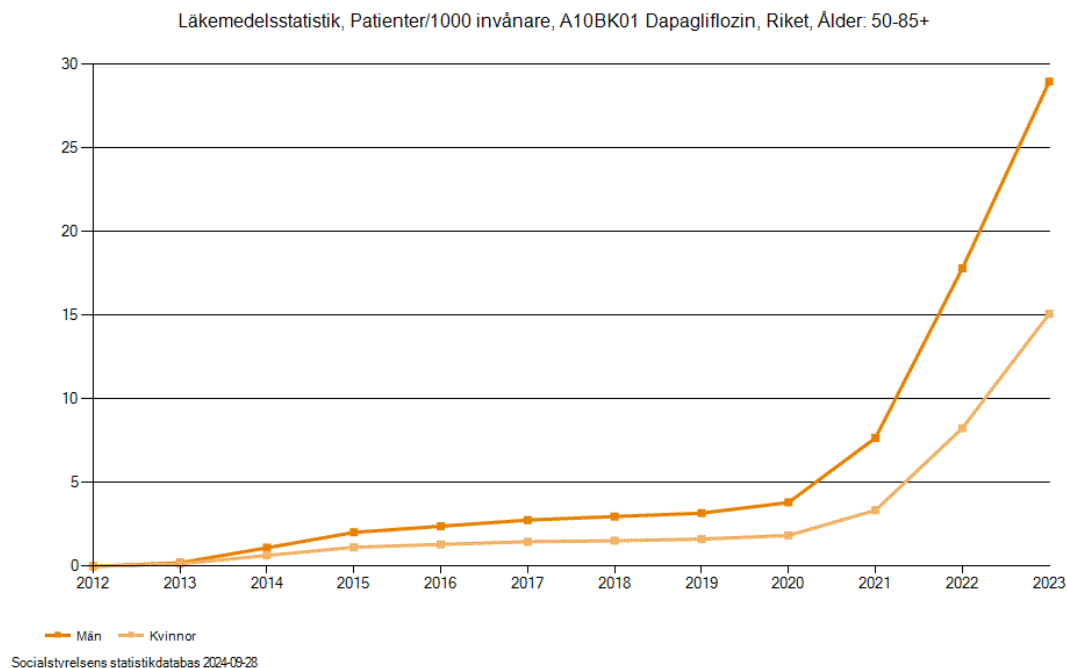
Kunskapsluckor

Följande kunskapsluckor har identifierats under arbetet med denna rapport

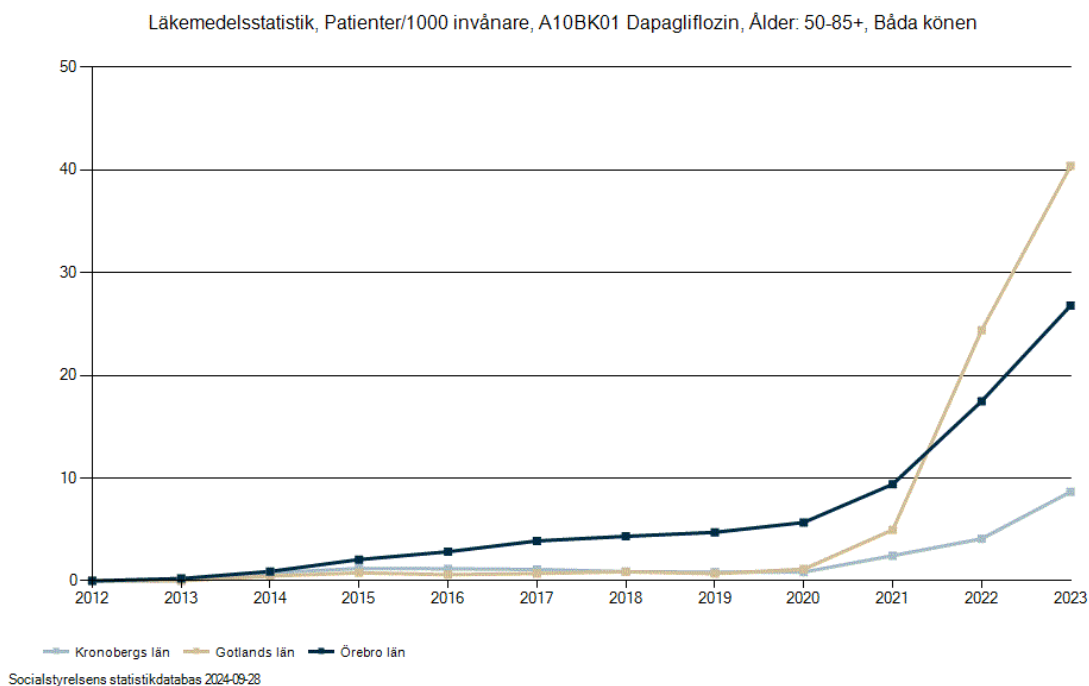
- Det saknas publicerade data på effekten av dapagliflozin på dödlighet och sjukhusinläggning för hjärtsvikt hos patienter med HFrEF och normoglykemi.
- Det saknas studier som kartlägger hälsoekonomiska aspekter av dapagliflozinbehandling hos patienter med hjärtsvikt och normoglykemi.

Statistik

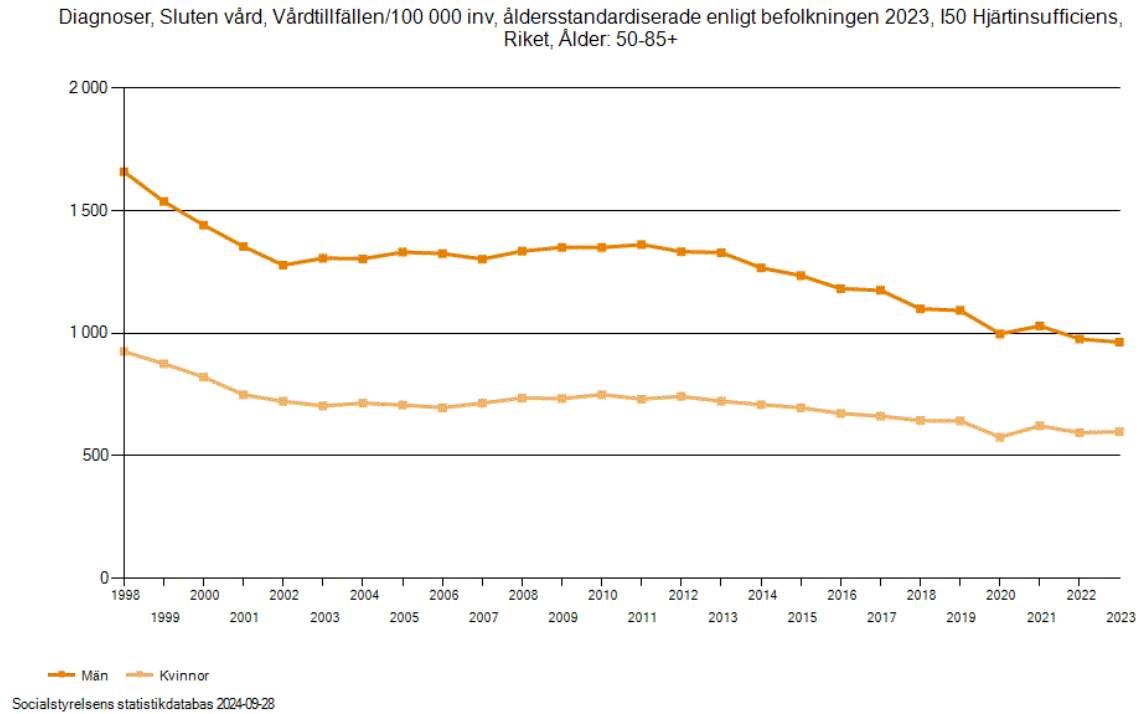
Statistisk över förskrivning av Dapagliflozin inhämtades från Socialstyrelsens databas om läkemedel [22]. Nedan redovisas förskrivning av dapagliflozin per 1000 invånare i riket för män och kvinnor från 50 års ålder fram till 2023:



Förskrivningen av dapagliflozin år 2023 var fyra gånger högre på Gotland än i Kronoberg, och med övriga regioner (här representerat av Region Örebro) däremellan:



Statistik inhämtades från Socialstyrelsens slutenvårdsregister angående hjärtsvikt (I 50) [23]. En långsamt nedåtgående trend vad gäller antal vårdtillfällen för hjärtsvikt per 100 000 invånare från 50 års ålder och uppåt noterades framför allt för män under de senaste tio åren:



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: 1995-2008. doi:<https://10.1056/NEJMoa1911303>
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. Breimer. En systematisk översikt om effekt av empagliflozin vid hjärtsvikt hos normoglykema patienter 2024: 70: Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro; 2024 [cited 2024 Oct, 7]. Available from: <https://www.regionorebrolan.se/siteassets/media/forskning/hta-camto/rapporter/rapporter-2024/2024.70-en-systematisk-oversikt-om-effekt-av-empagliflozin-vid-hjartsvikt-hos-normoglykema-patienter.pdf>.
4. 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>
5. 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>
6. Retraction Watch Database [cited 2024 March, 27]. Available from: <http://retractiondatabase.org/RetractionSearch.aspx?>
7. 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>.
8. Carlisle JB, Dexter F, Pandit JJ, Shafer SL, Yentis SM. Calculating the probability of random sampling for continuous variables in submitted or published randomised controlled trials. *Anaesthesia* 2015; 70: 848-58. doi:<https://10.1111/anae.13126>
9. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998; 317: 1309-12. doi:<https://10.1136/bmj.317.7168.1309>
10. 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>

11. James S, Erlinge D, Storey RF, McGuire DK, de Belder M, Eriksson N, et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid* 2024; 3: EVI-Doa2300286. doi:<https://10.1056/EVIDo2300286>
12. 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: 1089-98. doi:<https://10.1056/NEJMoa2206286>
13. Inzucchi SE, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund PS, de Boer RA, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 869-81. doi:[https://10.1016/S2213-8587\(22\)00308-4](https://10.1016/S2213-8587(22)00308-4)
14. Clinicaltrials.gov. Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure (DELIVER) NCT03619213 2018 [cited 2024 Oct, 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03619213?term=NCT03619213&limit=10&rank=1>.
15. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1217-25. doi:<https://10.1002/ejhf.2249>
16. Clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF) NCT03036124 2017 [cited 2024 Oct, 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036124?term=NCT03036124&limit=10&rank=1>.
17. 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: 665-75. doi:<https://10.1002/ejhf.1432>
18. EMA. Extension of indication variation assessment report Forxiga, Procedure No.EMA/H/C/WS1737, 2020 [cited 2024 Oct, 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
19. SwedeHF Heart failure registry. Swedeheart Annual Report 2023 2023 [cited 2024 Oct, 7]. Available from: <https://www.ucr.uu.se/rikssvikt-en/>.
20. Gao M, Bhatia K, Kapoor A, Badimon J, Pinney SP, Mancini DM, et al. SGLT2 Inhibitors, Functional Capacity, and Quality of Life in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 2024; 7: e245135. doi:<https://10.1001/jamanetworkopen.2024.5135>

21. Modzelewski KL, Pipilas A, Bosch NA. Comparative Outcomes of Empagliflozin to Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. JAMA Netw Open 2024; 7: e249305. doi:<https://10.1001/jamanetworkopen.2024.9305>
22. Socialstyrelsen. Läkemedelsregister 2024 [cited 2024 April, 15]. Available from: <https://sdb.socialstyrelsen.se/ifa/val.aspx>.
23. Socialstyrelsen. Slutenvårdsregister 2024 [cited 2024 April, 15]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikdatabasen/>.

Bilagor

Bilaga 1 Sökmallar

Medline via Ovid 240725

Search terms		Results
Heart failure		
1	exp Heart Failure/ ("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 "insufficiencia cordis" 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.	
2		
3	1 or 2	303,486
Dapagliflozin		
4	(dapagliflozin).af.	3,236
5	3 and 4	1,001
Limits: Studytype*, Languages		
6	(randomi#ed or placebo or randomly).ab.	
7	trial.ti.	
8	clinical trials as topic.sh.	
9	(controlled clinical trial or randomized controlled trial).pt.	
10	6 or 7 or 8 or 9	
11	exp animals/ not humans.sh.	
12	10 not 11	
13	5 and 12	451
14	limit 13 to english language	443

*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3 (updated February 2022)

4.51 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 240725

Search terms		Results
Heart failure		
1	'heart failure'/exp	
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 'insufficiencia cordis':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	
3	1 or 2	782,398
Dapagliflozin		
4	'dapagliflozin'/de	
5	'dapagliflozin'	
6	#4 OR #5	10,168
7	#3 AND #6	3,569
8	#7 AND [english]/lim	3,453
Limits:Studytype*		
9	'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de	
10	random*:ti,ab,tt	
11	'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de	
12	placebo:ti,ab,tt	
13	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt (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)	
14	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	
15	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	
16	'double blind procedure'/de	
17	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	
18	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	
19	((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	
20	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	
21	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	
22	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	
23	'human experiment'/de	

25	trial:ti,tt	
	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR	
26	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	
	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire*	
	OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('com-	
	parative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised control-	
27	led':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assign-	
	ned':ti,ab,tt)	
	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'con-	
	trolled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised control-	
28	led':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt	
	OR 'control groups':ti,ab,tt)	
	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised control-	
29	led':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	
30	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	
31	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	
32	'random field*':ti,ab,tt	
33	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	
34	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	
35	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	
36	'update review':ab	
37	(databases NEAR/5 searched):ab	
	(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 experi-	
38	ment'/de	
39	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	
	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	
40	OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	
41	#26 NOT #40	
42	#8 AND #41	989
43	#42 NOT 'conference abstract'/it	741

*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 240725

Search terms	Results
Heart failure	
#1 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees ("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 "insufficiencia cordis" 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	
#2	
#3 #1 or #2	40,694
Dapagliflozin	
#4 ("dapagliflozin") all text	2,238
#5 #3 AND #4	623
Limits: CENTRAL Trials, Language: English, references from CT and CTCRP are excluded	
#6 #5	437

Bilaga 2 Exkluderade studier på fulltextnivå och exklusionsorsak

	Publication	Reason
2024	1 Ali SM. Safety of Dapagliflozin in Reducing Cardiac Events and Deaths among NYHA Class II and III Cardiac Failure Patients. <i>Pakistan Journal of Medical and Health Sciences</i> 2024; 18: 35-7.	No data
	2 Asif M, Laique T. Effectiveness of Dapagliflozin in Reducing Incidence of Worsening Heart Failure Events among patients with Reduced Ejection Fraction. <i>Pakistan Journal of Medical and Health Sciences</i> 2024; 18: 38-40.	No data
	3 Cox ZL, Collins SP, Hernandez GA, McRae AT, 3rd, Davidson BT, Adams K, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Acute Heart Failure. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2024; 83: 1295-306.	No data
	4 Erratum: Decline in estimated glomerular filtration rate after dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a prespecified secondary analysis of the DELIVER randomized clinical trial (<i>JAMA Cardiol</i> (2024) 9:2 (144-152)). <i>JAMA Cardiology</i> 2024.	Not relevant
	5 Fatima Gilani SF, Ali S, Farhat K, Noor M, Siddiqui MB, Waqar F. Early initiation of Dapagliflozin and its effect on health related quality of life in acute heart failure: a randomised controlled trial. <i>JPMMA The Journal of the Pakistan Medical Association</i> 2024; 74: 621-5.	No data
	6 Liang Z, Yang Y, Wang F, Liu J, Liu L, Mo Y, et al. Assessing the early prognosis of heart failure after acute myocardial infarction using left ventricular pressure strain loop: a prospective randomized controlled clinical study. <i>Quantitative imaging in medicine and surgery</i> 2024; 14: 1957-70.	No data
	7 Lin M-J, Zou S-B, Zhu B-X. Effect of dapagliflozin on uric acid in patients with chronic heart failure and hyperuricemia. <i>World journal of clinical cases</i> 2024; 12: 3468-75.	No data
	8 Marton A, Saffari SE, Rauh M, Sun R-N, Nagel AM, Linz P, et al. Water Conservation Overrides Osmotic Diuresis During SGLT2 Inhibition in Patients With Heart Failure. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2024; 83: 1386-98.	No data
	9 McMurray JJV, Docherty KF, de Boer RA, Hammarstedt A, Kitzman DW, Kosiborod MN, et al. Effect of Dapagliflozin Versus Placebo on Symptoms and 6-Minute Walk Distance in Patients With Heart Failure: The DETERMINE Randomized Clinical Trials. <i>Circulation</i> 2024; 149: 825-38.	Wrong study design (MA)
	10 Pastore MC, Stefanini A, Mandoli GE, Piu P, Diviggiano EE, Iuliano MA, et al. Dapagliflozin Effects on Cardiac Deformation in Heart Failure and Secondary Clinical Outcome. <i>JACC Cardiovascular imaging</i> 2024. Issue 101467978	Wrong outcome
	11 Vardeny O, Desai AS, Jhund PS, Fang JC, Claggett B, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and Mode of Death in Heart Failure With Improved Ejection Fraction: A Post Hoc Analysis of the DELIVER Trial. <i>JAMA cardiology</i> 2024; 9: 283-9.	No data
	12 Xie L, Li S, Yu X, Wei Q, Yu F, Tong J. DAHOS Study: Efficacy of dapagliflozin in treating heart failure with reduced ejection fraction and obstructive sleep apnea syndrome - A 3-month, multicenter, randomized controlled clinical trial. <i>European journal of clinical pharmacology</i> 2024; 80: 771-80.	Wrong outcome
2023	13 Asrial AA, Reviono R, Soetrisno S, Setianto BY, Widyarningsih V, Nurwati I, et al. Effect of Dapagliflozin on Patients with Rheumatic Heart Disease Mitral Stenosis. <i>Journal of clinical medicine</i> 2023; 12. doi: https://dx.doi.org/10.3390/jcm12185898	Wrong outcome
	14 Borlaug BA, Reddy YNV, Braun A, Sorimachi H, Omar M, Popovic D, et al. Cardiac and Metabolic Effects of Dapagliflozin in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The CAMEO-DAPA Trial. <i>Circulation</i> 2023; 148: 834-44.	No data

15	Chatur S, Vaduganathan M, Claggett B, Vardeny O, Desai AS, Jhund PS, et al. Dapagliflozin and diuretic utilization in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. <i>European heart journal</i> 2023; 44: 2930-43.	No data
16	Dayem KA, Younis O, Zarif B, Attia S, AbdelSalam A. Impact of dapagliflozin on cardiac function following anterior myocardial infarction in non-diabetic patients - DACAMI (a randomized controlled clinical trial). <i>International journal of cardiology</i> 2023; 379: 9-14.	Wrong outcome (BNP)
17	Gilani SFF, Ali S, Siddique MB, Farhat K, Noor M, Waqar F. The effect of Dapagliflozin On renal functions in hospitalized patients with Acute Heart Failure. <i>Pakistan Journal of Medical Sciences</i> 2023; 39: 1695-700.	Wrong study design (not RCT)
18	Jhund PS, Claggett BL, Talebi A, Butt JH, Gasparyan SB, Wei L-J, et al. Effect of Dapagliflozin on Total Heart Failure Events in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. <i>JAMA cardiology</i> 2023; 8: 554-63.	No data
19	Lewis GD, Gosch K, Cohen LP, Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. Effect of Dapagliflozin on 6-Minute Walk Distance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: PRESERVED-HF. <i>Circulation Heart failure</i> 2023; 16: e010633.	No data
20	Lorenzo M, Jacobs-Cacha C, Palau P, Amiguet M, Seller J, Nunez E, et al. Short Term Changes in Peak VO ₂ After Initiation of Dapagliflozin in Heart Failure Across Iron Status. <i>JACC Heart failure</i> 2023; 11: 1611-22.	Not relevant
21	Lorenzo M, Minana G, Palau P, Amiguet M, Seller J, Garcia Pinilla JM, et al. Short-term Changes in Hemoglobin and Changes in Functional Status, Quality of Life and Natriuretic Peptides After Initiation of Dapagliflozin in Heart Failure' With Reduced Ejection Fraction. <i>Journal of cardiac failure</i> 2023; 29: 849-54.	Not relevant
22	Marton A, Saffari SE, Sun RN, Nagel AM, Linz P, Lim TT, et al. One-Month Treatment with Dapagliflozin Triggers Renal Water Conservation and Thus Prevents Osmotic Diuresis in Patients with Chronic Heart Failure. <i>Journal of the American Society of Nephrology : JASN</i> 2023; 34: 55.	Wrong publication type (abstract)
23	Mustapic I, Bakovic D, Susilovic Grabovac Z, Borovac JA. Impact of SGLT2 Inhibitor Therapy on Right Ventricular Function in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>Journal of Clinical Medicine</i> 2023; 12.	No data
24	Mustapic I, Bakovic D, Susilovic-Grabovac Z, Borovac JA. Left Ventricular Systolic Function After 3 Months of SGLT2 Inhibitor Therapy in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. <i>Journal of Cardiovascular Translational Research</i> 2023; 16: 987-98.	No data
25	Vardeny O, Fang JC, Desai AS, Jhund PS, Claggett B, Vaduganathan M, et al. Author Correction: Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial (<i>Nature Medicine</i> , (2022), 28, 12, (2504-2511), 10.1038/s41591-022-02102-9). <i>Nature Medicine</i> 2023; 29: 3269.	Not relevant
26	Yang Y, Wang X, Wang Y, Xu H, Li J. SGLT2 inhibitors can reduce the incidence of abnormal blood glucose caused by statins in non-diabetes patients with HFrEF after PCI. <i>BMC Cardiovascular Disorders</i> 2023; 23. doi:10.1186/s12872-023-03353-1	Not relevant
2022	27 Butt JH, Jhund PS, Belohlavek J, de Boer RA, Chiang C-E, Desai AS, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. <i>Circulation</i> 2022; 146: 1210-24.	No data
28	Charaya K, Shchekochikhin D, Andreev D, Dyachuk I, Tarasenko S, Poltavskaya M, et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study. <i>Open heart</i> 2022; 9.	No data
29	Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, Jhund PS, et al. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2022; 80:	No data

30	Ostrominski JW, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, Desai AS, Dobreanu D, et al. Dapagliflozin and New York Heart Association functional class in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. <i>European journal of heart failure</i> 2022; 24: 1892-901.	No data
31	Palau P, Amiguet M, Dominguez E, Sastre C, Mollar A, Seller J, et al. Short-term effects of dapagliflozin on maximal functional capacity in heart failure with reduced ejection fraction (DAPA-VO2): a randomized clinical trial. <i>European journal of heart failure</i> 2022; 24: 1816-26.	No data
32	Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. <i>Circulation Heart failure</i> 2022; 15: e010080.	No data
33	Reis J, Teixeira AR, Goncalves AV, Moreira RI, Silva TP, Timoteo AT, et al. Dapagliflozin Impact on the Exercise Capacity of Non-Diabetic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients. <i>Journal of clinical medicine</i> 2022; 11.	Wrong outcome
34	Ribeiro Teixeira A, Ferreira Reis J, Valentim Goncalves A, Ilhao Moreira R, Pereira Da Silva T, Timoteo A, et al. Does dapagliflozin improve cardiopulmonary performance of non-diabetic heart failure patients? <i>European journal of heart failure</i> 2022; 24: 142.	Wrong publication type (abstract)
35	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. <i>The New England journal of medicine</i> 2022; 387: 1089-98.	No data
36	Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, et al. Timeto Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. <i>JAMA cardiology</i> 2022; 7: 1259-63.	No data
37	Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, et al. Estimated Long-Term Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2022; 80: 1775-84.	No data
38	Vardeny O, Fang JC, Desai AS, Jhund PS, Claggett B, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. <i>Nature medicine</i> 2022; 28: 2504-11.	No data
2021	39 Butt JH, Docherty KF, Petrie MC, Schou M, Kosiborod MN, O'Meara E, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Men and Women With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure Trial. <i>JAMA cardiology</i> 2021; 6: 678-89.	No data
40	Heerspink JL, Wheeler DC, Vart P, Jongs N, Hou FF, Langkilde AM, et al. The effects of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease with and without heart failure. <i>European heart journal</i> 2021; 42: 2913.	Wrong publication type (abstract)
41	Koenigsberger D, Marquez A, Hughes PR. Prescribe an SGLT2 inhibitor for heart failure in the absence of diabetes? <i>The Journal of family practice</i> 2021; 70: E7-E9.	Wrong publication type
42	Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. <i>Nature medicine</i> 2021; 27: 1954-60.	No data
2020	43 Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, Murphy SA, Verma S, Inzucchi SE, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. <i>JAMA cardiology</i> 2021; 6: 499-507.	No data
44	Docherty KF, Jhund PS, Anand I, Bengtsson O, Bohm M, de Boer RA, et al. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF. <i>Circulation</i> 2020; 142: 1623-32.	No data

	45	McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>New England journal of medicine</i> 2019; 381: 1995-2008.	No data
2019	46	Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. <i>Circulation</i> 2019; 140: 1463-76.	No data

Bilaga 3 Effekt av dapagliflozin vid kronisk hjärtsvikt och diabetes respektive prediabetes.

Tabell 1 Relativ riskreduktion av dapagliflozin vs placebo bland studiedeltagare med diabetes och prediabetes vid kronisk hjärtsvikt. Utfall vid normoglykemi redovisas för jämförelse.

Author Year Country		T2DM HR (95 % CI)	Prediabetes HR (95 % CI)	Normoglycemia HR (95 % CI)
	Composite	0.81 (0.69-0.95)	0.87 (0.69-1.08)	0.77 (0.57-1.04)
Inzucchi, 2022, USA HFpEF	HHF	0.81 (0.67-0.98)	0.74 (0.56-0.98)	0.69 (0.47-1.00)
	CVD	0.85 (0.67-1.08)	1.02 (0.72-1.43)	0.82 (0.54-1.23)
	Composite	0.75 (0.63-0.90)	0.74 (0.59-0.94)	0.67 (0.47-0.96)
Petri, 2020 UK HFReF	HHF	0.76 (0.61-0.95)	-	-
	CVD	0.79 (0.63-1.01)	-	-

HHF: hospitalisation heart failure

Tabell 2 Absolut riskreduktion (%) av dapagliflozin vs placebo för studiedeltagare med diabetes och prediabetes vid kronisk hjärtsvikt per 100-patientår. Utfall vid normoglykemi redovisas för jämförelse.

Author Year Country		T2DM HR (95 % CI)	Prediabetes HR (95 % CI)	Normoglycemia HR (95 % CI)
	Composite	2.2	1.1	1.8
Inzucchi, 2022, USA HFpEF	CVD	0.6	1.1	0.7
	HHF	1.5	0	1.7
	Composite	5.5 (95% CI 1.9-9.0)	4.3 (95% CI 0.9-7.7)	4.8
Petri, 2020 UK HFReF	CVD	2.7 (95% CI -0.2 – 5.5)	-	-
	HHF	3.3 (95% CI 0.3-6.3)	-	-

Bilaga 4 Effekt av glifloziner vid kronisk hjärtsvikt och diabetes respektive prediabetes.

Tabell 1 Relativ och absolut riskreduktion (%) samt number needed to treat (NNT) avseende glifloziner vid kronisk hjärtsvikt och **diabetes** enligt påträffade randomiserade kontrollerade studier.

Outcome	Dapagliflozin			Empagliflozin			
	HR (95% CI)	ARR	NNT	HR (95% CI)	ARR	NNT	
	<i>¹Petrie 2020 n=857</i>			<i>Anker 2021 n=606</i>			
HFrEF	Composite	0.75 (0.63-0.90)	5.5	18	0.72 (0.60-0.87)	6.89	14
	CVD	0.79 (0.63-1.01)	2.7	37	0.92 (0.71-1.20)	0.64	156
	HHF	0.76 (0.61-0.95)	3.3	30	0.67 (0.54-0.83)	6.26	16
	<i>Inzucchi 2022 n=1,175</i>			<i>Filippatos 2022 n=1,070</i>			
HFrEF	Composite	0.81 (0.69-0.95)	2.2	45	0.79 (0.67-0.94)	1.95	51
	CVD	0.85 (0.67-1.08)	1.5	67	0.99 (0.77-1.27)	0.02	500
	HHF	0.81 (0.67-0.98)	0.6	167	0.69 (0.56-0.85)	2.19	46

¹Petrie redovisar per 100 patient-år för diabetes

Table 2 Relativ och absolut riskreduktion (%) samt number needed to treat (NNT) avseende glifloziner vid kronisk hjärtsvikt och **prediabetes** enligt påträffade randomiserade kontrollerade studier.

Outcome	Dapagliflozin			Empagliflozin			
	HR (95% CI)	ARR	NNT	HR (95% CI)	ARR	NNT	
	<i>¹Petrie 2020 n=857</i>			<i>Anker 2021 n=606</i>			
HFrEF	Composite	0.74 (0.59-0.94)	4.3	23	0.76 (0.59-0.98)	4.15	24
	CVD	-	-	-	0.92 (0.63-1.33)	0.59	169
	HHF	-	-	-	0.68 (0.50-0.93)	4	25
	<i>Inzucchi 2022 n=1,175</i>			<i>Filippatos 2022 n=1,070</i>			
HFrEF	Composite	0.87 (0.69-1.08)	1.1	91	0.89 (0.70-1.13)	0.86	116
	CVD	1.02 (0.72-1.43)	1.1	91	0.91 (0.65-1.27)	0.41	243
	HHF	0.74 (0.56-0.98)	0	-	0.85 (0.62-1.15)	0.71	141

¹Petrie redovisar procentuell skillnad under studieperioden vid prediabetes.

Bilaga 5 Number needed to treat med tillhörande 95 % konfidensintervall beräknade enligt Altman [9] för patienter med kronisk hjärtsvikt och normoglykemi behandlade med glifloziner.

		Dapagliflozin		Empagliflozin	
		ARR (95% CI)	NNT (95% CI)	ARR (95% CI)	NNT (95% CI)
		<i>Petrie 2020 n=857</i>		<i>Anker 2021 n=606</i>	
HFrEF	Composite	0.05 (0.001 - 0.10)	21 (10 - 772)	0.03 (-0.03 - 0.09)	36 (NNH 28 - ∞ and NNT 11 - ∞)
	HHF	-	-	0.02 (-0.03 - 0.08)	42 (NNH 33 - ∞ and NNT 13 - ∞)
	CVD	-	-	0.004 (-0.04 - 0.05)	254 (NNH 23 - ∞ and NNT 20 - ∞)
		<i>Inzucchi 2022 n=1175</i>		<i>Filippatos 2022 n=1070</i>	
HFpEF	Composite	0.04 (-0.005 - 0.08)	28 (NNH 217 - ∞ and NNT 13 - ∞)	0.06 (0.02 - 0.10)	17 (10 - 55)
	HHF	0.03 (-0.0002 - 0.07)	30 (NNH 4864 - ∞ and NNT 15 - ∞)	0.04 (0.01 - 0.07)	25 (14 - 114)
	CVD	0.02 (-0.01 - 0.05)	61 (NNH 68 - ∞ and NNT 21 - ∞)	0.03 (-0.01 - 0.06)	38 (NNH 186 - ∞ and NNT 17 - ∞)

HHF: hospitalisation for heart failure

Skillnaderna (differensen) mellan interventions- och kontrollgrupp var emellanåt så små att osäkerheten i det 95%-iga konfidensintervallet kom att innefatta ett negativt tal. Eftersom osäkerhet omfattade möjligheten av att kontrollgruppen inte hade ett sämre resultat uttrycks det som NNH.

Follow-up i studierna:

Petrie: median 18 months

Inzucchi: median 2.3 years

Anker: median 16 months

Filippatos: median 26 months

