SGLT2-HEMMERE TIL PASIENTER MED HJERTESVIKT – LÆRDOM FRA KLINISKE STUDIER

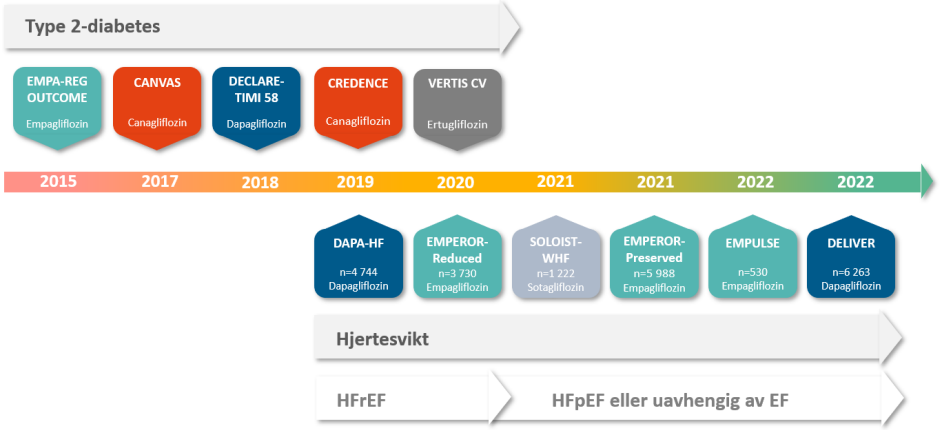
Kristina Malene Ødegaard,[1,2] Maria Vistnes[1,3] og Sigrun Halvorsen[1,3]
[1]Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, [2]Novartis Norge AS, [3]Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål.

Denne oversikten er skrevet med utgangspunkt i førsteforfatterens prøveforelesning ved ph.d.-disputas ved Universitetet i Oslo den 04.05.23.

På kort tid har hemmere av natrium-glukose-kotransportør 2 (SGLT2) -hemmere utviklet seg fra å være et antidiabetikum, hovedsakelig forskrevet av endokrinologer og fastleger, til å utgjøre et av hovedprinsippene i medikamentell behandling av hjertesvikt. Denne utviklingen er basert på omfattende dokumentasjon av effekten av SGLT2-hemmere ved hjertesvikt, hvor over 20 000 pasienter med hjertesvikt har blitt undersøkt i kliniske studier (figur 1). I de europeiske retningslinjene er SGLT2-hemmere nå sterkt anbefalt (klasse I A-anbefaling) til behandling av kronisk symptomatisk hjertesvikt hos voksne (1, 2). Fra 15.01.24 er SGLT2-hemmerne empagliflozin og dapagliflozin tilgjengelige i Norge med forhåndsgodkjent refusjon, uavhengig av ejeksjonsfraksjon (EF). Her gir vi en oversikt over de kliniske studiene som danner grunnlaget for disse anbefalingene.

Fra risikodokumentasjon til effekt på hjertesvikt

Oppdagelsen av de gunstige effektene av SGLT2-hemmere ved hjertesvikt har sitt opphav i et regulatorisk krav fra Food and Drug Administration (FDA) i USA i 2008 som påla alle diabeteslegemidler å dokumentere kardiovaskulær sikkerhet. I studien EMPA-REG OUTCOME fra 2015 ble over 7000 pasienter med type 2-diabetes og høy risiko for kardiovaskulære hendelser inkludert til behandling med empagliflozin eller placebo (3). Studien viste at behandling med empagliflozin ikke var forbundet med økt risiko for kardiovaskulære hendelser sammenlignet med placebo, men tvert imot ga en signifikant reduksjon i det primære endepunktet, som var en kombinasjon av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerte-



Figur 1. Oversikt over fase-3-studier av SGLT2-hemmer i pasientpopulasjoner med type 2-diabetes og hjertesvikt.

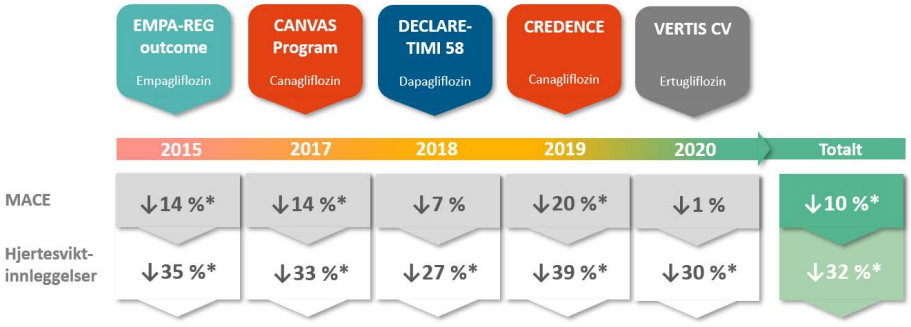
infarkt og ikke-dødelig hjerneslag (major adverse cardiovascular events (MACE)) (hasardratio (HR) 0,86; 95 % konfidensintervall (KI) 0,74–0,99; P < 0,001 for ikke underlegenhet (*non-inferiority*) og P = 0,04 for overlegenhet(*superiority*)). Videre avdekket studien at empagliflozin ga en 35 % reduksjon i risikoen for hjertesviktinnleggelser, som var ett av sekundærendepunktene. Påfølgende studier av ulike SGLT2-hemmere bekreftet denne gunstige effekten på forebygging av hjertesviktinnleggelser (figur 2). En metaanalyse av studier på kardiovaskulære og renale endepunkter hos pasienter med type 2-diabetes fant en reduksjon i primærendepunktet MACE og hjertesviktinnleggelser på henholdsvis 10 og 32 % ved behandling med SGLT2-hemmere (4) (figur 2). Selv om dette var *post-hoc*-analyser, ga resultatene en klar indikasjon på at SGLT2-hemmere kunne være gunstige for forebygging og behandling av hjertesvikt hos pasienter med type 2-diabetes.

Effekt hos pasienter med hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF) uavhengig av diabetes

I kjølvannet av de store endepunktsstudiene på type 2-diabetes var det uklart om SGLT2-hemmere kunne være effektiv behandling for hjertesviktpasienter *uten* diabetes. Dette spørsmålet ble besvart i to påfølgende randomiserte, placebokontrollerte studier som undersøkte effekten av SGLT2-hemmerne dapagliflozin (DAPA-HF) og empagliflozin (EMPEROR-Reduced) sammenliknet med placebo på det kombinerte primærendepunktet kardiovaskulær død og hjertesviktinnleggelser hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt og EF ≤ 40 % (5, 6). I 2019 viste DAPA-HF en 26 % risikoreduksjon av det primære endepunktet (HR 0,74; 95 % KI 0,65–0,85, P < 0,001). Når man analyserte de to komponentene av det primære endepunktet separat, fant man signifikant reduksjon i risikoen både for hjertesviktinnleggelser (30 %) og for kardiovaskulær død (18 %) (5). Tilsvarende funn ble rapportert fra EMPEROR-Reduced-studien i 2020, med reduksjon i primærendepunktet på 25 % (HR 0,75; 95 % KI 0,95–0,986) (6). I begge studiene var effektene uavhengig av diabetesstatus. Basert på disse funnene ble behandling med SGLT2-hemmere anbefalt som én av fire hjørnesteiner i behandling av HFrEF i de europeiske retningslinjene fra 2021 (1) (figur 4).

Første medikamentklasse for behandling av hjertesvikt med preservert ejeksjonsfraksjon (HFpEF)

Etter at effekten var stadfestet hos pasienter med HFrEF ønsket man å undersøke om SGLT2-hemmere også kunne være effektive hos pasienter med HFpEF. På dette tidspunktet hadde ingen fase 3-studier lyktes i å vise effekt av hjertesviktmedikamenter i denne pasientpopulasjonen, og



Figur 2. Relativ risikoreduksjon i studier som har undersøkt effekt av SGLT2-hemmere på forekomst av kardiovaskulære hendelser (primærendepunkt) og hjertesviktinnleggelser (sekundærendepunkt) hos pasienter med type 2-diabetes. Figuren er basert på metaanalyser fra McGuire og medarbeidere (4).
*MACE = major adverse cardiovascular events (kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig hjerneslag). *Statistisk signifikant.*

behandlingen av HFpEF var hovedsakelig basert på å behandle komorbiditeter. To randomiserte, placebokontrollerte studier, EMPEROR-Preserved og DELIVER, undersøkte effekten av henholdsvis empagliflozin og dapagliflozin på kombinasjonen kardiovaskulær død og hjertesviktinnleggelser hos symptomatiske pasienter med hjertesvikt, EF > 40 % og forhøyet NT-proBNP (7, 8). Empagliflozin reduserte det kombinerte primærendepunktet med 21 % over en 2-års oppfølgingsperiode (HR 0,79; 95 % KI 0,69–0,90; P < 0,001), primært drevet av 27 % risikoreduksjon i hjertesviktinnleggelser (7). Tilsvarende resultater ble observert i DELIVER-studien i 2022, der dapagliflozin reduserte primærendepunktet med 18 % (HR 0,82; 95 % KI 0,73–0,92; P < 0,001), hovedsakelig grunnet reduksjon i hjertesviktinnleggelser eller forverring av hjertesvikt (8). Disse positive resultatene førte til en sterk anbefaling om bruk av SGLT2-hemmere for pasienter med EF > 40 %, og dette ble inkludert i en oppdatert versjon av de europeiske retningslinjene i 2023 (2) (figur 4). Dermed ble SGLT2-hemmere den første og eneste sykdomsmodifiserende medikamentklassen som per nå er anbefalt for behandling av hjertesvikt med lett redusert ejeksjonsfraksjon (HFmrEF) og HFpEF.

Behandlingseffekt over hele EF-spekteret

Studiene tydet altså på at SGLT2-hemming var effektiv behandling for hjertesvikt uavhengig av EF. Dette ble videre utforsket i studier med en bredere inklusjon av hjertesviktpasienter og i metaanalyser. I SOLOIST-WHF-studien undersøkte man effekten av sotagliflozin hos mer enn 1200 pasienter med type 2-diabetes og forverring av hjertesvikt, uavhengig av EF (9). Sotagliflozin reduserte risiko for kombinasjonen kardiovaskulær død og hjertesviktinnleggelser med 33 % sammenliknet med placebo (HR 0,67; 95 % KI 0,52–0,85; P < 0,001), og behandlingseffekten var til stede over hele EF-spekteret.

I sammenstilte analyser av fase 3-studiene på empagliflozin fant man om lag 30 % risikoreduksjon for hjertesviktinnleggelser hos pasienter i alle subgrupper med EF opp til 65 %, med avtakende effekt i subgruppen EF ≥ 65 % (HR 1,05; 95 % KI 0,70–1,58) (10). Tilsvarende sammenstilte analyser av fase 3-studiene med dapagliflozin viste en konsistent risikoreduksjon uavhengig av EF (P-verdi for interaksjon 0,71 for kardiovaskulær død og hjertesviktinnleggelser) (11). I en metaanalyse som kombinerte individdata fra mer enn 20 000 pasienter med hjertesvikt fra de fem fase 3-studiene (12), fant man en signifikant risikoreduksjon på 23 % for primærendepunktet kardiovaskulær død og hjertesviktinnleggelser, uavhengig av EF (HR 0,77; 95 % KI 0,72–0,82; P-verdi for heterogenitet 0,87) (figur 3). Behandlingseffekten på primærendepunktet var konsistent i alle subgrupper, inkludert alder, kjønn, EF, New York Heart Association (NYHA)-klasse, NTproBNP-nivåer, kroppsmasseindeks, nyrefunksjon og medikamentell bakgrunnsbehandling.

Effekt ved akutt hjertesvikt

Frem til nå var kun stabile pasienter med kronisk hjertesvikt undersøkt i kliniske studier, og det var uklart hvorvidt SGLT2-hemmere kunne benyttes ved akutte tilstander. I EMPULSE-studien ble over 500 pasienter med akutt *de novo* eller dekompensert hjertesvikt randomisert til oppstart av empagliflozin eller placebo under innleggelse, etter klinisk stabilisering (13). Pasienter behandlet med empagliflozin hadde 36 % lavere sannsynlighet for det hierarkiske endepunktet sammensatt av død, hjertesvikthendelser og endring i livskvalitet (*win* ratio 1,36; 95 % KI 1,09–1,68; p = 0,0054). Effekten ble observert både ved akutt *de novo* og dekompensert kronisk hjertesvikt og var uavhengig av EF, og det var ingen forskjeller i bivirkninger mellom de to gruppene. Disse funnene støtter opp under den nye anbefalingen om rask oppstart og opptitrering av hjertesviktmedikamenter i forbindelse med en hjertesviktinnleggelse (2).

SGLT2-hemmere etter hjerteinfarkt

Nylig har studier av SGLT2-hemmere hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt blitt utført for å undersøke om SLGT2-hemmere kan forhindre hjertesviktutvikling hos disse pasientene. DAPA-MI-studien under-

søkte effekten av dapagliflozin på toppen av standardbehandling hos over 4000 klinisk stabile infarktpasienter uten type 2-diabetes eller kronisk hjertesvikt, men med svekket venstre ventrikkelfunksjon (14). Primærendepunktet var sammensatt av død, hjertesviktinnleggelse, hjerteinfarkt, atrieflimmer/-flutter, type 2-diabetes, NYHA-klasse og vektnedgang. Studien var formelt positiv da primærendepunktet ble signifikant redusert i gruppen som fikk dapagliflozin, men det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt kombinasjonen kardiovaskulær død og hjertesviktinnleggelser. Nøytrale data for slike endepunkter ble reprodusert i EMPACT-MI, som inkluderte over 6500 pasienter med akutt hjerteinfarkt og høy risiko for hjertesvikt. I denne studien ga behandling med empagliflozin ingen effekt på det kombinerte primærendepunktet hjertesviktinnleggelser eller total dødelighet (HR 0,90; 95 % KI 0,76–1,06, P = 0,21) (15). Selv om man fant en reduksjon i hjertesviktinnleggelser sammenliknet med gruppen som ikke mottok empagliflozin (HR 0,77; 95 % KI 0,60–0,96), er det per i dag ikke holdepunkter for at SGLT2-hemmerne har effekt på harde endepunkter hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt uten hjertesvikt.

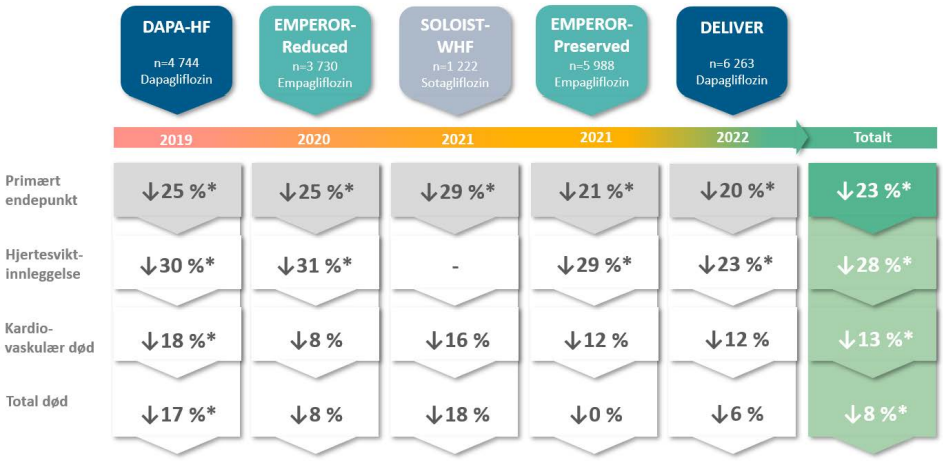
Effekt på død og andre kliniske endepunkter

Kardiovaskulær død

Det primære endepunktet i studiene som inkluderte pasienter med kronisk hjertesvikt, var en kombinasjon av hjertesviktinnleggelser og kardiovaskulær død. Ingen av studiene var styrkeberegnet for å vise effekt på kardiovaskulær død alene, og effekten i HFpEF-studiene var hovedsakelig drevet av hjertesviktinnleggelser. I metaanalysen av de fem fase 3-studiene på hjertesviktpasienter uavhengig av EF fant man likevel en konsistent effekt av SGLT2-hemmere på sekundærendepunktet kardiovaskulær død (figur 3). Denne effekten ble observert både for HFrEF (HR 0,86, 95 % KI 0,76–0,98), HFpEF (HR 0,88, 95 % KI 0,77–1,00) og hjertesvikt uavhengig av EF (HR 0,87, 95 % KI 0,79–0,95) (12).

Total dødelighet og sykehusinnleggelser

I DAPA-HF fant man en 17 % signifikant risikoreduksjon i total dødelighet (HR 0,83; 95 % KI 0,71–0,97), mens risikoreduksjon i total dødelighet ikke var signifikant i EMPEROR-Reduced (HR 0,92, 95 % KI 0,77–1,10). Ved



Figur 3. Oversikt over randomiserte, placebokontrollerte studier av SGLT2-hemmere hos pasienter med kronisk symptomatisk hjertesvikt på tvers av EF-spekteret. Figuren viser effekten på primær- og sekundærendepunkter. Det primære endepunktet er sammensatt av kardiovaskulær død og hjertesviktinnleggelser.
**Statistisk signifikant.*
Figuren er laget på bakgrunn av resultatene fra metaanalyser utarbeidet av Vaduganathan og medarbeidere (12).

sammenstilling av disse to HFrEF-studiene ble det imidlertid funnet en statistisk signifikant risikoreduksjon i total dødelighet på 13 % (HR 0,87; 95 % KI 0,77–0,98) (12). HFpEF-studiene klarte ikke å demonstrere en signifikant reduksjon i total dødelighet, verken individuelt eller når dataene ble kombinert. Imidlertid ble det observert 8 % signifikant reduksjon i total dødelighet når alle de fem store studiene på tvers av EF ble sammenstilt (HR 0,92, 95 % KI 0,86–0,99) (figur 3).

Totalt antall sykehusinnleggelser uansett årsak var et prespesifisert eksplorativt endepunkt i EMPEROR-Preserved, og det ble ikke observert noen signifikant reduksjon i dette (HR 0,93, 95 % KI 0,85–1,01) (7). En *post-hoc*-analyse fra DELIVER fant en 11 % risikoreduksjon for sykehusinnleggelse uavhengig av årsak (HR 0.89; 95 % KI 0,82–0,98; p = 0,015) (16). Pasienter med HFpEF er vanligvis eldre og har flere samtidige sykdommer med høy konkurrerende risiko for død og innleggelser av andre årsaker enn kardiovaskulære, noe som kan bidra til å begrense gevinsten av en behandling rettet mot hjertesvikt.

Kardiorenale effekter

I tillegg til indikasjon ved type 2-diabetes og hjertesvikt har SGLT2-hemmere selvstendig indikasjon ved kronisk nyresykdom. Studier av SGLT2-hemmere hos pasienter med nyresykdom har vist en reduksjon i risiko for nyresviktforverring på 30–40 % (17). Pasienter med hjertesvikt har økt risiko for kronisk nyresvikt, og nesten halvparten av pasientene i hjertesviktstudiene hadde nyresvikt på randomiseringstidspunktet. Tilsvarende har pasienter med kronisk nyresvikt en økt risiko for hjertesvikt (18). Metaanalyser har vist at SGLT2-hemmere reduserer risikoen for progresjon av nyresvikt og akutt nyreskade hos pasienter med hjertesvikt, uavhengig av diabetesstatus og nyrefunksjon (19). Et umiddelbart fall i estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) som observeres etter påbegynt behandling, reflekterer imidlertid medikamentets hemodynamiske effekter og er assosiert med redusert risiko for nyreskade (20).

Livskvalitet

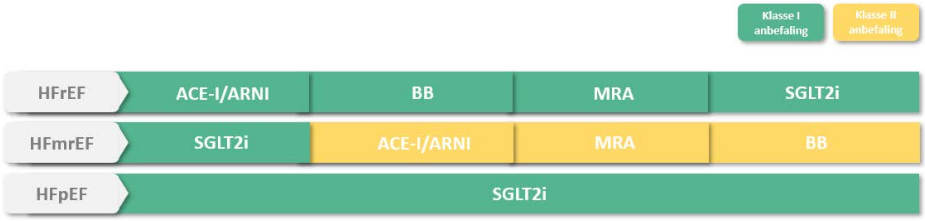
Både empagliflozin og dapagliflozin har vist seg å være assosiert med forbedret livskvalitet. I EMPEROR-Reduced (21) og EMPEROR-Preserved (22) ble det observert en gjennomgående forbedring i Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) på omtrent 2 poeng (svært liten økning og neppe av klinisk betydning, anmerkning fra redaktør). I dapagliflozin-programmet ble det også sett en gjennomgående forbedring av livskvalitetsparametre på tvers av EF, med færre som opplevde klinisk betydningsfull forverring av livskvaliteten (23). En metaanalyse av 17 studier av pasienter med hjertesvikt viste en liten, men signifikant effekt på ulike livskvalitetsparametre og funksjonell kapasitet (gjennomsnittlig differanse i KCCQ totalsymptomskår var 2,28; 95 % KI 1,74–2,81 poeng; P < 0,001) (24).

Sikkerhet

De vanligste rapporterte bivirkningene ved bruk av SGLT2-hemmere inkluderer hypotensjon, dehydrering, genitale infeksjoner, urinveisinfeksjoner, ketoacidose hos pasienter med diabetes og frakturer. Imidlertid er forekomsten av urinveisinfeksjoner ikke hyppigere ved bruk av SGLT2-hemmere sammenliknet med andre antidiabetiske medikamenter (25) og ligger på samme nivå som kontrollgruppen i flere av hjertesviktstudiene (5, 8). En metaanalyse fra 2022 konkluderte med at SGLT2-hemmere ikke var assosiert med klinisk relevant risiko for hypotensjon og hypovolemi (26).
I HFpEF-studiene DELIVER og EMPEROR-Preserved ble det ikke funnet noen alarmerende bivirkninger (12). Samlet sett viser de kliniske studiene at SGLT2-hemmere generelt er godt tolerert hos pasienter med hjertesvikt og har en gunstig sikkerhetsprofil. SGLT2-hemmere skal ikke brukes ved type 1-diabetes grunnet risiko for diabetisk ketoacidose, og det må utvises forsiktighet ved interkurrent sykdom eller tidligere tilfeller av ketoacidose.

Bruk av SGLT2-hemmere i klinisk praksis

Det er knyttet spørsmål til den praktiske implementering av SGLT2-hemmere og sekvensiell plassering under opptrapping av medikamenter for HFrEF. I retningslinjene fra 2016 fulgte behandlingsanbefalingene



Figur 4. Europeiske anbefalinger for medikamentell behandling av hjertesvikt hos pasienter med redusert (HFrEF), lett redusert (HFmrEF) og bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF). Klasse I-anbefaling i grønt, klasse II-anbefaling i gult. Forenklet og tilpasset fra ESC sine retningslinjer fra 2021 (1), inkludert fokusert oppdatering fra 2023 (2).
ACE-I = angiotensinkonvertasehemmer; ARNI = angiotensinreseptor-neprilysininhibitor; BB = betablokker; MRA = mineralokortikoidreseptorantagonist; SGLT2i = natrium-glukose-kotransportør 2-hemmer.

den kronologiske rekkefølgen til legemiddelutprøvingen (27), noe som også har vært tradisjon i klinisk praksis (28). Effekten av SGLT2-hemmere er additiv til øvrig behandling for HFrEF, og fra DAPA-HF og EMPEROR-Reduced vet vi at behandlingsforskjellen mellom gruppene var statistisk signifikant allerede innen få uker etter randomisering (29, 30). Dette er benyttet som argumenter for at SGLT2-hemmerne bør introduseres tidlig under opptrapping (31)3}. Modellering av endepunkt ved ulike opptrappingssekvenser har vist at tidlig introduksjon av SGLT2-hemmere kan redusere antall dødsfall og hjertesviktinnleggelser (32). Basert på STRONG-HF (33) ble det i den europeiske retningslinjeoppdateringen fra 2023 gitt en klasse I-anbefaling om rask initiering og intensiv opptitrering av hjertesviktmedikamenter ved hjertesviktinnleggelse. Selv om STRONG-HF ble utført før dagens evidensgrunnlag og derfor kun inkluderte et fåtall pasienter som brukte SGLT2-hemmere, er den nåværende anbefalingen at pasienter med HFrEF, som er stabilisert etter en hjertesviktinnleggelse, skal initieres og opptitreres med alle fire medikamentklasser innen 6 uker (figur 4). EMPULSE-studien støtter oppstart under innleggelse (13), og indikasjoner på at SGLT2-hemmere kan forebygge hyperkalemi, særlig hos pasienter som bruker mineralkortikoidreseptor-antagonister (34, 35), støtter også tidlig introduksjon av SGLT2-hemmere.

Oppsummering

SGLT2-hemmere har lenge vært et effektivt medikament til behandling av type 2-diabetes. Etter at kliniske studier viste redusert forekomst av kardiovaskulære hendelser hos pasienter med type 2-diabetes ble det utført studier for å se om de også kunne være gunstige ved hjertesvikt, selv uten diabetes. Etter positive resultater i fase 3-studier hos pasienter med hjertesvikt og redusert EF ble SGLT2-hemmere identifisert som første medikamentklasse som kunne redusere risikoen for kardiovaskulær død og hjertesviktinnleggelser hos pasienter med hjertesvikt og EF over 40 %. SGLT2-hemmere kan initieres ved både kronisk og akutt forverring av hjertesvikt, har en gunstig sikkerhetsprofil og er generelt godt tolerert så lenge de ikke er kontraindisert. Empagliflozin og dapagliflozin har klasse I A-anbefalingsgrad i europeiske retningslinjer for behandling av hjertesvikt, uavhengig av EF. For øyeblikket har SGLT2-hemmerne selvstendig indikasjon for behandling av type 2-diabetes, kronisk symptomatisk hjertesvikt og kronisk nyresykdom.

Interessekonflikter

Kristina Malene Ødegaard er p.t. ansatt i Novartis Norge AS. Novartis markedsfører ikke SGLT2-hemmere. Marie Vistnes har mottatt honorar fra AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Paradigm Biopharmaceuticals og Pharmacosmos, har patent på et behandlingsprinsipp ved hjertesvikt og er grunnlegger av et oppstartsselskap som planlegger utvikling

av prekliniske legemiddelkandidater. Sigrun Halvorsen har mottatt honorar fra AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Pfizer og Sanofi for arbeid som ikke er relatert til denne artikkel.

De 20 første referansene er gjengitt nedenfor. De øvrige referansene kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Referanser

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2022; 24: 4-131.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2023; 44: 3627-39.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28.
4. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. JAMA Cardiol 2021; 6: 148-58.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1995-2008.
6. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020; 383: 1413-24.
7. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med 2021; 385: 1451-61.
8. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med 2022; 387: 1089-98.
9. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. N Engl J Med 2021; 384: 117-28.
10. Butler J, Packer M, Filippatos G et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. Eur Heart J 2022; 43: 416-26.
11. Jhund PS, Kondo T, Butt JH et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. Nat Med 2022; 28: 1956-64.
12. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. Lancet 2022; 400: 757-67.
13. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. Nat Med 2022; 28: 568-74.
14. James S, Erlinge D, Storey RF et al. Dapagliflozin in myocardial infarction without diabetes or heart failure. NEJM Evid 2024; 3: EVIDoa2300286.
15. Butler J, Jones WS, Udell JA et al. Empagliflozin after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2024; 390: 1455-66.
16. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P et al. Dapagliflozin and all-cause hospitalizations in patients with heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2023; 81: 1004-6.
17. van der Aart-van der Beek AB, de Boer RA, Heerspink HJL. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use. Nat Rev Nephrol 2022; 18: 294-306.
18. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2024; 105: S117-s314.
19. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. Lancet 2022; 400: 1788-801.
20. Adamson C, Docherty KF, Heerspink HJL et al. Initial decline (dip) in estimated glomerular filtration rate after initiation of dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Insights from DAPA-HF. Circulation 2022; 146: 438-49.