Rapporten är beställd av Region Stockholm. Citera gärna innehållet i rapporten men uppge alltid källan. Även kopiering av sidor i rapporten är tillåtet förutsatt att källan anges och att spridning inte sker i kommersiellt syfte. Återgivning av bilder, foto, figurer och tabeller (digitalt eller analogt) är inte tillåtet utan särskilt medgivande. Slutsatserna i rapporten är konsultens egna och speglar inte nödvändigtvis Region Stockholms uppfattning.

Selektiva SGLT2-hämmare: jämförande miljöriskbedömning

[redacted]

2026-01-05

Användning

Dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin och kanagliflozin är alla SGLT2-hämmare. SGLT2 står för **S**odium **GL**ucose co-**T**ransporter **2** (på svenska natriumglukossamtransportör 2) och är ett membrantransportprotein som finns i njurarna och vars uppgift är att återta glukos tillsammans med natrium från primärurin till blodet. En central effekt av behandling med SGLT2-hämmare är således att mer socker utsöndras med urinen, men de sänker även blodtrycket pga. ökad urinproduktion. SGLT2-hämmare används enskilt eller i kombination med metformin för behandling av typ-2 diabetes, primärt för patienter med parallell kardiovaskulär sjukdom eller kronisk njursjukdom. SGLT2-hämmare används även för att behandla vissa grupper av icke-diabetiker med kardiovaskulär sjukdom/kronisk njursjukdom.

Farmakokinetik

De farmakokinetiska egenskaperna är relativt lika substanserna emellan. Alla fyra hämmarna är glukosderivat. Biotillgängligheten är hög (något lägre för kanagliflozin), och de har liknande halveringstider. Den något lägre biotillgängligheten tillsammans med den högre inhibitionskonstanten för kanagliflozin förklarar varför doseringen av denna substans är ca 10 gånger högre än för övriga hämmare (tabell 1).

Alla fyra hämmarna utsöndras både med urin och galla (faeces) men i lite olika proportioner. De utsöndras både som modersubstans (primärt via faeces) och som inaktiva glukuronidkonjugat (dominerar stort i urin). Empagliflozin utsöndras i större utsträckning än övriga som modersubstans. Ur ett miljöriskperspektiv är dock glukuronidkonjugat högst relevanta då bakterier i reningsverken sannolikt kan spjälka konjugaten och därmed återgenerera den aktiva modersubstansen (inte empirisk visat för just konjugat av SGLT2-hämmare, men sannolikt). Därför görs här ingen skillnad på de fyra hämmarna m.a.p. exkretionsformer och exponeringsrisk i vattenmiljön.

Försäljning och predikterad miljökoncentration

Försäljningen i Sverige 2024 var ungefär lika stor för dapagliflozin (Forxiga) och empagliflozin (Jardiance) räknat i DDD (ca 40 miljoner doser per substans), vilket i kg ger ca dubbelt så stor försäljning av empagliflozin pga. den vanligen något högre doseringen (tabell 1). Båda är rekommenderade i Kloka listan. I region Stockholm 2024 var försäljningen av antalet doser empagliflozin något lägre än för dapagliflozin. Exponeringsbedömningen här baseras dock på rikets försäljning. Det leder till ett PEC om 103 ng/L för empagliflozin och 50 ng/L för dapagliflozin. Försäljningen av kanagliflozin var betydligt

Tabell 1. Försäljning och predikterad miljökoncentration av SGLT-2 hämmare

API	Vanlig dosering	DDD	Försäljning	Försäljning	PEC
		WHO	riket 2024	riket 2024	riket
	(mg)	(mg)	(kg)	(DDD)	(ng/L)
Dapagliflozin	10	10	380,0	38001876	49,6
Empagliflozin	10–25	17,5	790,8	43711770	103,2
Ertugliflozin	5–15	10	0	0	0
Kanagliflozin	100–300	200	36,7	183645	4,8

API=aktiv läkemedelssubstans
DDD=Definierad daglig dos enligt Världshälsoorganisationen WHO
PEC=predikterad koncentration i ytvatten beräknad enligt EMAs riktlinjer

lägre i både Stockholm och riket (PEC=4,8 ng/L), medan ertugliflozin inte hade någon försäljning (tillhandahålls för närvarande inte enligt FASS.se). 40 miljoner doser per år i Sverige motsvarar ungefär att 1% av befolkningen använder substansen, vilket också är den schablon (penetrationsfaktor) som används i EMAs standardiserade bedömning av predikterad miljökoncentration (PEC).

Stabilitet i miljön och exponeringsrisk

Miljöriskbedömningar genomförda av läkemedelsbolag har identifierats för alla substanser (AstraZeneca, 2023; European Medicines Agency, 2018, 2020; FASS.se). Nedbrytbarhetstester visar att dapagliflozin och kanagliflozin bryts ned långsamt, medan ertugliflozin bryts ned snabbt i olika tester. För empagliflozin rapporteras att en mycket persistent metabolit (M3) bildas (European Medicines Agency, 2023).

Mätningar i miljön

Inga mätningar av SGLT2-hämmare kunde återfinnas i UBAs databas över detekterade läkemedel i miljön. Endast en vetenskaplig artikel med mätningar av en SGLT2-hämmare (dapagliflozin) kunde identifieras (Misolas et al., 2024). Rapporterad koncentration i orenat grekiskt kommunalt avloppsvatten (69 µg/L) var dock mer än 130 gånger högre än predikterad koncentration i avloppsvatten baserad på svensk användning (och samtidiga antaganden om att all försåld mängd återfinns i avloppsvattnet). En så hög koncentration som 69 µg/L förefaller därför orimlig och ingen vikt läggs därför vid mätningarna.

Farmakodynamik

Dapagliflozin, empagliflozin och ertugliflozin är nästan helt selektiva SGLT2-hämmare emedan kanagliflozin dessutom har en liten hämmande effekt på SGLT1 som ansvarar för glukosupptag i tarmen. Inhibitionskonstanten är lägst för dapagliflozin och ertugliflozin (mest potenta) och något högre för empagliflozin och högst för kanagliflozin (minst potent vid målmolekylen) (tabell 2). Metaboliten M3 har rapporterats vid miljöriskbedömning av empagliflozin (E-M3) och är en stereoisomer av modersubstansen. Givet den bevarade farmakoforen och endast förändrad stereokemi är det strukturellt möjligt att E-M3 fortfarande kan binda till SGLT2, om än sannolikt med lägre affinitet än modersubstansen. Direkta data för E-M3:s inhibitionspotens saknas dock, och dess faktiska farmakologiska och miljömässiga relevans är därför osäker.

Konservering av måltavla

Relativt välkonserverade SGLT2-ortologer återfinns i fisk (t.ex. zebrafisk) och åtminstone i en del ryggradslösa djur men med större skillnad i sekvens mot humant SGLT2. Ortologer återfinns inte i växter. En del bakterier har transportörer med en övergripande struktur som påminner om SGLT2, men det är osannolikt att likheten med SGLT2 hos ryggradsdjur är tillräckligt stor för att hämmarna skall binda specifikt till dem med hög affinitet. Sammantaget tyder detta på att effektstudier på fisk är mest centrala för att bedöma miljörisk. Effekter medierade via andra måltavlor än SGLT2 kan dock inte uteslutas då SGLT2-hämmare rapporteras ha omfattande pleiotropa effekter i människa.

Risk-bedömning baserat på fiskplasmamodellen

Fördelningskoefficienten mellan vatten och oktanol vid pH 7,4 varierar från ca 2 (empagliflozin) till ca 3,2 (kanagliflozin). Ingen av substanserna är laddade kring neutralt pH. Maximal blodplasmakoncentration vid behandling (Cmax) varierar från 100 ng/mL (dapagliflozin) till 1096 (kanagliflozin). Att kanagliflozin har högst Cmax stämmer väl med att denna hämmare har högst inhibitionskonstant (lägst potens) (Tabell 2). Olika källor anger lite olika värden för såväl

fördelningskoefficienter som Cmax, men skillnaderna mellan källor är måttliga och har ingen avgörande betydelse för den slutliga bedömningen. Kritiska miljökoncentrationer CEC (Fick et al., 2010) beskriver den vattenkoncentration vid vilken human Cmax vid terapeutisk användning bedöms uppnås i exponerad fisk. CEC deriverade från fettlöslighet och Cmax varierar från drygt 8 µg/L för dapagliflozin till drygt 80 µg/L för empagliflozin. Detta ger riskkvoter (PEC/CEC) vid aktuell svensk försäljning som är högst för dapagliflozin (ca 0,6%), lägre för empagliflozin (ca 0,1%) och ännu en tiopotens lägre för kanagliflozin (tabell 2).

Tabell 2. Farmakologiska egenskaper och riskbedömning enligt fiskplasmamodellen

API	logD	Inhibitionskonstant	Cmax (ng/mL)	CEC (ng/L)	PEC/CEC	CEC/100M doser
		IC50 hSGLT2 (nM)			riket	
Dapagliflozin	2,7	1	100	8110	0,00611	0,0161
Empagliflozin	2	1,3	310	81538	0,00127	0,0029
Ertugliflozin	2,3	0,9	268	42573	0	0,0031
Kanagliflozin	3,2	4,4	1096	38354	0,00012	0,0681

API=aktiv läkemedelssubstans
LogD=fördelningskoefficient oktanol/vatten
Cmax=maximal human blodplasmakoncentration vid normal dosering
CEC=kritisk miljökoncentration vid vilken Cmax beräknas uppnås i blodet hos exponerad vild fisk
PEC=predikterad koncentration i ytvatten beräknad enligt EMAs riktlinjer
PEC/CEC=riskbedömning baserad på fiskplasmamodellen och 2024 års försäljning i riket
CEC/100M doser=mått på hur stor andel av CEC som beräknas uppnås vid 100 miljoner doser/år

Förändring i risk vid utbyte baserat på fiskplasmamodellen

Vad som kanske är mest relevant är dock hur risken skulle förändras vid ett utbyte av en substans mot en annan, vilket är den primära åtgärd som hälsosektorn råder över. Detta kan bedömas genom att jämföra hur stor andel av CEC som ett visst antal DDD (t.ex. 100 miljoner DDD) motsvarar för varje substans. En sådan analys visar, med dapagliflozin som jämförelse, att risken skulle minska ca 5 gånger vid byte till empagliflozin eller ertugliflozin, medan risken skulle öka ca 4 gånger vid byte till kanagliflozin (tabell 2). På motsvarande sätt skulle risken öka ca 5 gånger vid utbyte av empagliflozin mot dapagliflozin, minska drygt 2 gånger vid utbyte mot kanagliflozin och inte förändras vid utbyte mot ertugliflozin. Notera att dessa jämförelser baseras på antaganden om att ingen nedbrytning sker för någon av substanserna. Eftersom ertugliflozin förefaller brytas ner snabbare än övriga substanser skulle miljörisken vid byte till ertugliflozin antagligen minska ännu mer. Givet osäkerheten kring aktiviteten hos den persistenta E-M3 metaboliten av empagliflozin är det mer osäkert vad utbyte mot empagliflozin skulle betyda för miljörisken.

Ekotox-data från standard-studier

Miljöriskbedömningar från läkemedelsbolag har utförts på tre trofiska nivåer för alla fyra substanserna. Dessa visar att tester med fisk var känsligast utom för kanagliflozin där en reproduktionstest med vattenloppor var känsligast. LOEC angavs endast för empagliflozin (11,6 mg/L) medan NOEC angavs för alla. Skillnaderna i potens (NOEC) var små mellan de fyra substanserna. Då tester utförts på tre trofiska nivåer har en osäkerhetsfaktor om 10 från NOEC använts genomgående för att beräkna PNEC i de formella riskbedömningarna inför godkännande av EMA. Baserat på dessa PNECs och PECs specifika för svensk försäljning (tabell 1) bedöms miljörisken konsekvent som låg (tabell 3).

Tabell 3. Akvatisk ekotoxicitet enligt standardtester samt riskbedömning

API	Känsligaste art	Test	NOEC	PNEC	LOEC	PEC/PNEC
			(µg/L)	(µg/L)	(µg/L)	
Dapagliflozin	Fisk (*Pimephales promelas*)	OECD 210	1000	100	>1000	0,000496
Empagliflozin	Fisk (*Danio rerio*)	OECD 210	2400	240	11600	0,000430
Ertugliflozin	Fisk (*Pimephales promelas*)	OECD 210	1000	100	-	0
Kanagliflozin	Vattenloppa (*Daphnia magna*	OECD 211	560	56	-	0,000086

API=aktiv läkemedelssubstans
LogD=fördelningskoefficient oktanol/vatten
OECD 210=kronisk (32–35 dagar) toxicitet-test (längd, vikt, mortalitet) i fisk
OECD 211=kronisk (21 dagar) toxicitets-test (överlevnad, reproduktion) i vattenloppa
NOEC=högsta testade koncentration utan observerad effekt
PNEC=koncentration som bedöms inte ge effekt i miljön (NOEC/10)
LOEC=lägsta testade koncentration med observerad effekt
PEC/PNEC=riskbedömning baserad på standardtester och försäljning i riket 2024

Jämförande potens-studier i fisk

Endast en studie av effekter av SGLT-2 hämmare i akvatiska organismer har identifierats i den öppna, vetenskapliga litteraturen (Huttunen et al., 2024). Studien jämförde effekter (4 timmars exponering) av dapagliflozin, empagliflozin och kanagliflozin i zebrafiskembryoner avseende olika morfologiska utfallsmått relaterade till angiogenes, genuttryck relaterade till angiogenes, samt dödlighet. Resultaten visade på LOEC av empagliflozin för angiogenes vid 10 µM (4510 µg/L) och ett NOEC vid 1 µM (451 µg/L). Detta är ett något lägre NOEC än det lägsta NOEC som rapporterats av läkemedelsindustrin i kroniska studier med mer generella effektmått (längd/vikt/mortalitet; tabell 3). Dapagliflozin var mindre potent, och kanagliflozin allra minst potent. Eftersom substanserna testats på identiskt sätt ger detta värdefull information om deras relativa potens i fisk. Att kanagliflozin var minst potent att påverka angiogenes stämmer väl med att denna substans också har den klart högsta inhibitionskonstanten (mot human GLT-2). Kanagliflozin var dock den enda substansen som gav signifikant ökad dödlighet vid testade koncentrationer (upp till 200 µM). Man kan spekulera kring att detta kan ha att göra dels med dess högre fettlöslighet, dels med att kanagliflozin är den minst specifika avseende SGLT2 gentemot SGLT1 av de olika hämmarna, vilket teoretiskt skulle kunna öka risken för bredare effekter vid höga koncentrationer. Alternativt kan effekten medierats via helt andra måltavlor vid den högsta testade koncentrationen.

Sammanvägd riskbedömning

Oavsett om riskbedömningen baseras på fiskplasmamodellen (tabell 2), på standardiserade ekotoxikologiska tester (tabell 3) eller på mer specifika, subletala effekter på fisk bedöms miljörisken för alla fyra undersökta SGLT-2 hämmare som mycket låg. Beroende på hur man viktar olika effektmått och miljöegenskaper skulle risken öka eller minska något om en substans byts ut mot en annan, men oavsett skulle miljörisken bedömas som mycket liten, givet dagens kunskapsläge. ***Inga utbyten förordas därför ur miljörisksynpunkt.***

Referenser

AstraZeneca. (2023). *Environmental Risk Assessment Data, Dapagliflozin. Nedladdad 2025-11-15* https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/Sustainability/era/Dapagliflozin.pdf

European Medicines Agency. (2018). *Assessment report Steglatro EMA/86938/2018* https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/steglatro

European Medicines Agency. (2020). *Assessment report Invokana, EMA/306073/2020*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/invokana-h-c-2649-ii-46-epar-assessment-report-variation_en.pdf

European Medicines Agency. (2023). *CHMP extension of indication variation assessment report, Jardiance*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0076-epar-assessment-report-variation_en.pdf

FASS.se. *Miljöriskbedömning för Jardianze (empagliflozin) av Boeringer Ingelheim AB, nedladdad 2025-11-15*. www.fass.se

Fick, J., Lindberg, R. H., Tysklind, M., & Larsson, D. G. (2010). Predicted critical environmental concentrations for 500 pharmaceuticals. *Regul Toxicol Pharmacol*, *58*(3), 516-523. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.08.025

Huttunen, R., Haapanen-Saaristo, A. M., Hjelt, A., Jokilammi, A., Paatero, I., & Järveläinen, H. (2024). Empagliflozin attenuates hypoxia-induced heart failure of zebrafish embryos via influencing MMP13 expression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *180*, 117453. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117453

Misolas, A., Sleiman, M., & Sakkas, V. (2024). Application of Fabric Phase Sorptive Extraction as a Green Method for the Analysis of 10 Anti-Diabetic Drugs in Environmental Water Samples. *Molecules*, *29*(20), 4834. https://doi.org/10.3390/molecules29204834

Not kring riskbedömningen

Bedömningen är en expertbedömning med syfte att sammanväga olika typer av evidens, och följer därför inte en strikt riskbedömningsmall baserad på exponering och effektnivåer (såsom den obligatoriska miljöriskbedömningen vid registrering av nya läkemedel i EU). Beslutsunderlag kring exponerings- och effektnivåer för olika substanser är varierande och inte rakt av jämförbara. Med sådana bedömningar följer därför också med nödvändighet en viss grad av subjektivitet. Det är fullt möjligt att rapporter eller aspekter som skulle kunna förändrat bedömningen kan ha förbisetts. Bedömningen omfattar inte några kliniska överväganden kring risk eller nytta för patienten. Bedömningen omfattar heller inte ekonomiska överväganden. Goodpoint har inga jäv att redovisa som skulle kunna påverka bedömningen.