

JULKAISTU NUMEROSSA [1-2/2020](#)  
LÄÄKKEIDEN HAITTAVAIKUTUKSET

# SGLT2-estäjät ja euglykeeminen diabeettinen ketoasidoosi

Tiina Karonen, Aino Pennanen / Julkaistu 8.5.2020



© GettyImages/Ekaterina Vakhrameeva

SGLT2-estäjät ovat tyypin 2 diabeteksen hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, joita käytetään aikuisilla, joiden sairaus ei pysy hoitotasapainossa liikunnalla ja ruokavaliohoidolla. Niitä voidaan käyttää joko muiden diabeteksen hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden lisänä tai ainoana lääkkeenä silloin, kun potilas ei siedä metformiinia. SGLT2-estäjiä on myös saatavilla yhdistelmävalmisteina metformiinin ja gliptiinien kanssa.

Natrium-glukoosikuljettaja 2 (SGLT-2) on proteiini, joka on pääasiallisessa vastuussa glukoosin imeytymisestä glomerulussuodoksesta takaisin verenkiertoon. Kun SGLT2-estäjä vähentää glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa, sitä erittyy virtsaan. Tämä johtaa kalorien menetykseen ja painonlaskuun. Myös natriumin eritysvirtsaan lisääntyy, mikä johtaa systeemisen verenpaineen laskuun.

SGLT2-estäjistä dapagliflotsiini sai myyntiluvan EU:ssa vuonna 2012, kanagliflotsiini 2013, empagliflotsiini 2014 ja ertugliflotsiini vuonna 2018. Tyypin 1 diabeteksen hoitoon tarkoitettu sotagliflotsiini, joka on sekä SGLT2- että SGLT1-estäjä sai myyntiluvan vuonna 2019, mutta se ei ole vielä kaupan Suomessa. Sotagliflotsiinin lisäksi myös 5 mg:n dapagliflotsiini-tableteilla on käyttöaihe insuliinin rinnalla tyypin 1 diabeteksen hoidossa, jos potilaan painoindeksi on  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>.

## SGLT2-estäjien käyttöön liittyvät haittavaikutukset

SGLT2-estäjien yleisimmät haittavaikutukset, genitaalialueen ja virtsateiden infektiot, johtuvat virtsaan erittyvästä sokerista. Fimean haittavaikutusrekisterissä on noin 80 näitä käsittelevää ilmoitusta, joista kolmanneksessa ilmoitettu haitta on vakava, kuten urosepsis, ympärileikkauksen vaatinut balaniitti, eturauhasen paise, infektoituneen kiveksen poisto tai Fournierin gangreena.

Toinen vakava SGLT2-estäjiin liittyvä haittavaikutus on euglykeeminen diabeettinen ketoasidoosi, jonka määritelmään kuuluvat:

- 1) verensokeri alle 14 mmol/l (tiukemman määritelmän mukaan alle 11mmol/l),
- 2) plasman positiiviset ketoaineet ja
- 3) metabolinen asidoosi (anionivaje yli 19 mmol/).

Tila on harvinainen, mutta SGLT2-estäjien lisäksi sitä voivat aiheuttaa ja pahentaa insuliinin käyttö, niukka ravitsemus, raskaus, glykokeenin kertymäsairaudet, alkoholin käyttö ja krooniset maksasairaudet.

Ensimmäiset viitteet SGLT2-estäjien aiheuttamista euglykeemisistä ketoasidooseista saatiin pian lääkkeiden markkinoille tulon jälkeen. Euroopan lääkevirasto EMA:n vuosina 2015-2016 tekemässä arvioinnissa tunnistettiin 102 diabeettista ketoasidoosia tyyppin 2 diabeetikoilla, jotka käyttivät kanagliflotsiinia, dapagliflotsiinia tai empagliflotsiinia. Samassa selvityksessä tuli ilmi myös 46 ketoasidoosia tyyppin 1 diabeetikoilla, joilla SGLT2-estäjä oli off label-käytössä.

EMA:n arvioinnin tuloksien katsottiin viittaavan siihen, että epätyypillinen diabeettinen ketoasidoosi on SGLT2-estäjien luokkavaikutus. Arvioinnin seurauksena haittavaikutus, sen riskitekijät ja hoidon keskeyttämistä koskevat suositukset lisättiin valmisteiden tuotetietoihin. Lisäksi SGLT2-estäjien myyntiluvan haltijat velvoitettiin tekemään lisätutkimuksia, joilla selvitetään muun muassa ketoasidoosin mekanismia ja valmisteiden off label-käyttöä.

### **Haittavaikutusrekisteriin tulleet ilmoitukset**

Fimean haittavaikutusrekisteristä löytyy vuosilta 2015-2020 runsaat 30 ilmoitusta diabeettisesta ketoasidoosista, jonka aiheuttajaksi epäillään dapagliflotsiinia, empagliflotsiinia tai yhdistelmä-valmistetta, jossa on myös metformiinia. Potilaista yhdellä on tyyppin 1 diabetes, yhdellä LADA ja lopuilla tyyppin 2 diabetes (tai diabeteksen tyyppiä ei mainita haittavaikutusilmoituksessa). Osassa ilmoituksista on vain niukasti potilasta ja haittavaikutusta kuvaavia tietoja.

SGLT2-estäjän käytön seurauksena diabeettisen ketoasidoosin saaneista haittavaikutusilmoituspotilaista puolet on miehiä ja puolet naisia. Lähes kaikilla potilailla on SGLT2-estäjän lisäksi käytössä metformiini ja noin puolella myös insuliini. Tyyppin 2 diabeetikoiden ikä on 44-82 vuotta, ja yli 65-vuotiaat potilaat ovat yhtä lukuun ottamatta naisia. Diabeettinen ketoasidoosi ilmeni potilailla aikaisimmillaan muutamissa viikoissa ja yleisimmin muutamassa kuukaudessa lääkkeen aloituksen jälkeen. Osa potilaista ehti kuitenkin käyttää lääkettä useita vuosia ennen haitan kehittymistä.

22 haittavaikutusilmoituksesta löytyy merkintä potilaan verensokerista, joka on 14 potilaalla alle 14 mmol/l ja 10:llä alle 11 mmol/l. Merkintä plasman ketoaineiden tai hydroksibutyraatin mittauksesta löytyy vain yksittäisistä raporteista, mutta monissa ilmoituksissa kerrotaan virtsan ketoaineiden olevan positiiviset. Diabeettisen ketoasidoosin diagnostiikassa tulisi suosia ketoaineiden tai hydroksibutyraatin mittausta verestä, sillä virtsanäyte mittaa lähinnä asetoasetaattia, eikä ketoaineiden pääkomponenttia eli hydroksibutyraattia.

Ketoasidoosipotilaiden alkuvaiheen pH-arvot vaihtelevat alle seitsemästä viitearvoihin, ja anionivaje on noin 20 mmol/l. Potilaat kompensoivat metabolistä asidoosia joko täysin tai osittain: useamman potilaan pH on noin 7.2, BE luokkaa -15 mmol/l ja pCO<sub>2</sub> luokkaa 2.1 kPa. Yksittäisissä tapauksissa SGLT2-estäjien aiheuttaman euglykeemisen diabeettisen ketoasidoosin diagnoosi viivästyi, sillä potilaalla epäiltiin ensivaiheessa muuta vaivaa, esimerkiksi sydäntapahtumaa.

Kaikki diabeettista ketoasidoosia koskevat ilmoitukset ovat vakavia ja lääkäreiden tekemiä. Haittavaikutusilmoitusten potilaat kuuluvat lähes poikkeuksetta SGLT2-estäjien tuotetiedoissa nimettyihin diabeettisen ketoasidoosin riskiryhmiin - eli potilailla on tyyppin 1 diabetes, LADA, pieni C-peptidiarvo, aiempi haimatulehdus, rajoittunut ravinnonsaanti, nestehukka, akuutti sairaus, leikkaus tai alkoholin väärinkäyttöä. Lähes kaikilta potilailta lopetettiin SGLT2-estäjä ketoasidoosin yhteydessä, vaikka sen kehittymiselle olisikin ollut selkeä altistava ja ohimenevä syy, kuten infektio.

### **Pohdinta**

SGLT2-estäjät ovat yleisesti tyypin 2 diabeteksen hoidossa käytettyjä lääkkeitä. Niiden aiheuttama euglykeeminen diabeettinen ketoasidoosi on tunnettu ja vakava haittavaikutus, jonka havaitseminen voi pitkittyä oireiden epäspesifisyyden ja normaalin tai vain lievästi koholla olevan verensokerin takia. Vaikka lääkkeiden haittavaikutusilmoituksista ei voida tehdä tilastollisia päätelmiä SGLT2-estäjien käyttöön liittyvän diabeettisen ketoasidoosin yleisyydestä, klinikoilta tulleiden ilmoitusten perusteella ongelma tunnustetaan nykyään aiempaa nopeammin ja paremmin.

**Tiina Karonen**

LT  
Ylilääkäri, Fimea

**Aino Pennanen**

LL, VTM  
Ylilääkäri, Fimea

#### LISÄÄ AIHEESTA

[Diabeteslääkkeet ja munuaisten vajaatoiminta](#)

[2/2013](#)

[Uutta lääkkeitä: Alogliptiini](#)

[Uutta lääkkeitä: Kanagliflotsiini](#)

[Milloin tarvitaan ASAA tyypin 2 diabeteksen hoidossa?](#)

[Tyypin 2 diabeetikon kohonneen verenpaineen hoito kaipaa tehostamista](#)