

10.08.2016

▼* SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ İLE İLİŞKİLİ DİYABETİK KETOASİDOZ RİSKİ

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, **SGLT2 inhibitörü (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin)** ile tedavi sürecinde oluşabilecek diyabetik ketoasidoz riski konusundaki son tavsiyeler hakkında sizleri bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrolle Tabi Maddeler Daire Başkanlığı tarafından hazırlanmıştır.

Özet

- Tip 2 diyabet için SGLT2 inhibitörleri ile tedavi alan hastalarda, nadir ama ciddi ve bazen **yaşamı tehdit edici ve ölümcül olabilen diyabetik ketoasidoz (DKA)** vakaları rapor edilmiştir. Bu raporların bazılarında, tablo atipik olmuş ve kan şekeri düzeylerinde yalnızca orta düzeyde artış gözlenmiştir. Diyabet hastalarında bu tür atipik DKA tabloları teşhisi ve tedaviyi geciktirmektedir.
- Bulantı, kusma, anoreksi, karın ağrısı, aşırı susama, solunum güçlüğü, konfüzyon, olağandışı yorgunluk ya da uyku hali gibi nonspesifik semptomlar görülüyorsa, DKA riski düşünülmelidir. Hekimler, **metabolik asidozun belirti ve semptomları konusunda hastalarını bilgilendirmeli** ve bu tür belirti ve semptomları yaşadıkları takdirde derhal tıbbi yardım almaları öğütlenmelidir.
- DKA'dan şüphelenilen ya da DKA teşhisi konan hastalarda, SGLT2 inhibitörleri **derhal kesilmelidir**.
- Daha önce DKA yaşamış hastalarda, kesin olarak başka bir tetikleyici faktör saptanmış ve çözülmemişse, SGLT2 inhibitörü tedavisine **yeniden başlanması tavsiye edilmemektedir**.
- Majör cerrahi prosedürler ya da akut ciddi tıbbi hastalıklar için hastaneye yatırılan hastalarda **tedaviye ara verilmelidir**. Her iki durumda da, SGLT2 inhibitörleri ile tedaviye hastanın durumu stabilize olduktan sonra yeniden başlanabilir.

Güvenlilik sorunu üzerine ayrıntılı bilgiler

SGLT2 inhibitörleri ile tedavi uygulanan hastalardaki diyabetik ketoasidoz raporlarının büyük kısmında hastane yatışı gerekli olmuştur. Şu ana kadar, bunların birçoğu tedavinin ilk iki ayı sırasında meydana gelmiştir. Bazı vakalarda, ketoasidozun meydana gelmesinden hemen önce hastalarda dehidratasyon, düşük gıda alımı, kilo kaybı, enfeksiyon, cerrahi, kusma, insülin dozunda azalma ya da kötü diyabet kontrolü görülmüştür. Bazı vakalarda 14 mmol/l'nin (250 mg/dl) altında veya orta derecede yükselmiş atipik glukoz değerleri rapor edilmiş, bir vakada ise hipoglisemi rapor edilmiştir. SGLT2 inhibitörlerinin kesilmesinden kısa bir süre sonra görülen ketoasidoz vakaları da rapor edilmiştir.



SGLT2 inhibitörleri ile ilişkili diyabetik ketoasidozun altta yatan mekanizması tespit edilememiştir. DKA, genellikle insülin düzeylerinin çok düşük olduğu durumlarda gelişmektedir. DKA, en sık olarak tip 1 diyabet hastalarında görülmekte ve genellikle bu duruma yüksek kan glukozu düzeyleri (>14 mmol/l) eşlik etmektedir. Ancak, yukarıda söz edilen vakalar tip 2 diyabetle ilgilidir ve bazı vakalarda, tipik diyabetik ketoasidoz vakalarının aksine kan glukozu düzeyleri yalnızca hafif düzeyde yükselmiştir.

Hekimlere yönelik ilave tavsiyeler

- SGLT2 inhibitörleri ile tedaviye başlanmadan önce, hastanın öyküsünde onu ketoasidoza yatkın hale getirebilecek olan faktörler değerlendirilmelidir. Bu faktörler aşağıdakileri içermektedir:
 - beta-hücre fonksiyonu rezervinin düşük olması (örn. Tip 2 diyabet hastalarında düşük C-peptit düzeyleri, erişkinlerde görülen latent otoimmün hastalık (LADA) ya da pankreatit öyküsü olan hastalar),
 - kısıtlı gıda alımına ya da şiddetli dehidratasyona yol açan hastalıklar,
 - insülinde ani düşüş,
 - akut tıbbi hastalık nedeniyle insülin ihtiyacının artması,
 - cerrahi,
 - alkol suistimali.

SGLT2 inhibitörleri bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ayrıca, hastalar yukarıda belirtilen risk faktörleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Bu vakaların önemli bir kısmı, tip 1 diyabetli hastalarda endikasyon dışı kullanım ile ilgilidir. Reçeteleyenlere, **tip 1 diyabetin SGLT2 inhibitörleri için onaylı bir endikasyon olmadığı** hatırlatılmalıdır. Sınırlı klinik verilere bakıldığında, ketoasidoz tip 1 diyabet hastalarında sıklıkla meydana geliyor görünmektedir.

Raporlama gerekliliği

SGLT2 inhibitörlerini reçete ederken yukarıda belirtilen güvenilirlik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ilaçların kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezine (TÜFAM) (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00, 0800 314 00 80) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla

Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi

*▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.

