



כז' בטבת, התשע"ח

14 בינואר 2018

402036617

א.ב./20

צוות רפואי נכבד,

אזהרת בטיחות: סיכון לחמצת קטוטית סוכרתית (Diabetic ketoacidosis, DKA) במהלך השימוש בתכשירים מעכבי SGLT2 (SGLT2) Sodium-Glucose transporter 2.

בעקבות דיווחים שהתקבלו במחלקה לניהול סיכונים אודות DKA (Diabetic ketoacidosis), במטופלים בתכשירים ממשפחת מעכבי SGLT2 (Sodium-Glucose transporter 2), משרד הבריאות מוצא לנכון להעלות את מודעות הצוות הרפואי לסיכון זה וזאת בהמשך למכתב בנושא שהופץ ביוני 2015 לצוות הרפואי ע"י בעלי הרישום.

להלן עיקרי הדברים:

- דיווחים אודות מקרי DKA, שהתרחשו במטופלי מעכבי SGLT2, הצטברו לאחר שיווק בישראל ובעולם. בחלק מהמקרים האירועים היו מסכני חיים ואף הובילו למוות.
- הדיווחים נצפו במטופלים אשר טופלו בתכשירים בסוכרת סוג 2 ובסוכרת סוג 1. התרופות אינן מותוות לטיפול בסוכרת סוג 1.
- במקרים רבים ההופעה של החמצת אינה טיפוסית ומתאפיינת בעלייה מתונה (יחסית למצופה בקטואצידוזיס סוכרתית) של גלוקוז (לעיתים קרובות $<250\text{mg/dl}$) ולכן החמצת לא זוהתה באופן מיידי והטיפול בה עוכב.
- גורמי סיכון ל-DKA: הפחתה של מינון אינסולין, מחלה אקוטית, ירידה בצריכה הקלורית עקב מחלה או ניתוח, התייבשות, מחלות בלבב שמקושרות לחוסר באינסולין (כגון סוכרת סוג 1, היסטוריה של פנקראטיטיס, ניתוח בלבב) וצריכת אלכוהול מוגזמת.
- **יש להעריך את גורמי הסיכון ולקחת אותם בחשבון לפני תחילת הטיפול בתכשירים ובמטופלים הנוטלים את התכשירים.** יש לנטר DKA ולשקול הפסקה זמנית של הטיפול במצבים שמעלים את הסיכון לפתח DKA, כגון צום ממושך כתוצאה ממחלה אקוטית או ניתוח.
- יש להגביר את מודעות המטופלים בתרופות אלה לתסמינים וסימנים ל-DKA, ביניהם: בחילה, הקאות, כאב בטן, עייפות, קשיי נשימה, איבוד תיאבון, בלבול, ריח אצטון בנשימה וטעם אופייני בפה ושינוי ריח שתן/זיעה.
- במטופלים במעכבי SGLT2, המציגים תסמיני חמצת מטבולית, יש לבצע הערכה ל-DKA גם כאשר רמות הגלוקוז שלהם נמוכות מ- 250mg/dl .
- כאשר יש חשד ל-DKA יש להפסיק את הטיפול במעכבי SGLT2, לבצע הערכה ולטפל בהתאם.
- בישראל משווקות התרופות Empagliflozin ו-Dapagliflozin בשמות המסחריים הבאים:

Forxiga (Dapagliflozin), Glyxambi (Empagliflozin+Linagliptin), Jardiance (Empagliflozin), Jardiance Duo (Empagliflozin +Metformin), Xigduo (Dapagliflozin + Metformin)



רקע לפרסום האזהרה

במאי 2015 פורסמה לראשונה אזהרת ה-FDA אודות הסיכון לקטואצידוזיס במטופלים בתרופות ממשפחת מעכבי SGLT-2, וזאת בעקבות 20 מקרים שזוהו במטופלים בתרופות בין מרץ 2013 ליוני 2014. המקרים שזוהו, התאפיינו בעלייה מתונה ברמות גלוקוז (ולא ברמות גלוקוז גבוהות מאוד כפי שבד"כ מלוות DKA). הזמן החציוני להופעת התסמינים היה שבועיים (בין יום ל-175 ימים מתחילת הטיפול). בדצמבר 2015 ה-FDA עדכן את הפרסום ממאי 2015. הרשות ביקשה להוסיף אזהרה בעלוני התכשירים ולספק המלצות רישום וניטור. בנוסף, הורה ה-FDA על היצרנים לבצע מחקר לאחר שיווק לתקופה של 5 שנים.

בעקבות אזהרת ה-FDA, ביוני 2015, הופץ בישראל מכתב לצוות הרפואי ע"י בעלי הרישום של התכשירים ובשיתוף משרד הבריאות אשר נועד ליידע את הצוותים אודות תופעת הלוואי של DKA, שנצפתה לאחר שיווק ואשר מלווה ברמות גלוקוז מתונות. במכתב הודגש הצורך ליידע את המטופל בתסמיני DKA וההנחיה להפסיק טיפול בתרופה עם הופעת DKA.

בהמשך לכך פרסמו הרשות האוסטרלית (אוגוסט 2015), הרשות האירופאית (פברואר 2016) והרשות הקנדית (מאי 2016) הודעות דומות.

כלל הרשויות סיכמו כי התועלת של הטיפול במעכבי SGLT-2 ממשיכה לעלות על הסיכונים האפשריים מהטיפול בהם לטיפול בסוכרת סוג 2.

בעקבות עלייה בכמות הדיווחים אשר התקבלו במחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי במשרד הבריאות אודות DKA במטופלים שנטלו מעכבי SGLT2, הוחלט להפיץ הודעה זו לצורך העלאת המודעות לתופעת לוואי זו, לגורמי הסיכון ולתסמינים.

מידע לצוות הרפואי:

- דיווחים אודות מקרי DKA, שהתרחשו במטופלי מעכבי SGLT2, הצטברו לאחר שיווק בישראל ובעולם. מדובר בתופעת לוואי נדירה. בחלק מהמקרים האירועים היו מסכני חיים ואף הובילו למוות. [1,2]
- מקרי ה-DKA שדווחו לוו בהיפרגליקמיה קלה או ללא היפרגליקמיה כלל [3]. מקרי DKA דווחו הן במטופלים בעלי סוכרת סוג 1 והן במטופלים בעלי סוכרת סוג 2. מעכבי SGLT2 אינם מותווים לטיפול בסוכרת סוג 1.
- היות ותסמיני DKA הנובעים מנטילת מעכבי SGLT2 אינם מאופיינים בהכרח בתסמינים הקלאסיים של DKA (התייבשות, היפרגליקמיה), לעיתים קשה לאבחן מצבים אלה, ועל המטפלים והמטופלים להיות ערים לסיכון של DKA כתוצאה מנטילת מעכבי SGLT2.
- בין התסמינים והסימנים של DKA: בחילה, הקאות, כאב בטן, עייפות, קשיי נשימה, איבוד תיאבון, בלבול, ריח אצטון בנשימה וטעם אופייני בפה ושינוי ריח שתן/זיעה [4,5,6].
- יש להגביר את מודעות המטופלים בתרופות אלה לתסמינים וסימנים ל-DKA ולהנחותם להפסיק את השימוש בתכשיר ולפנות באופן מיידי לטיפול רפואי במידה ומופיעים תסמינים אלה.
- גורמי סיכון ל-DKA: הפחתה של מינון אינסולין, מחלה אקוטית, ירידה בצריכה הקלורית עקב מחלה או ניתוח או צום מכל סיבה שהיא, התייבשות, מחלות לבלב שמקושרות לחוסר באינסולין (כגון סוכרת סוג 1, היסטוריה של פנקראטיטיס, ניתוח לבלב) וצריכת אלכוהול מוגזמת.



- יש להעריך את גורמי הסיכון ולקחת אותם בחשבון לפני תחילת הטיפול בתכשירים ובמטופלים הנוטלים את התכשירים. יש לנטר DKA ולשקול הפסקה זמנית של הטיפול במצבים שמעלים את הסיכון לפתח DKA, כגון צום ממושך כתוצאה ממחלה אקוטית או ניתוח.
- במטופלים במעכבי SGLT2, המציגים תסמיני חמצת מטבולית, יש לבצע הערכה ל-DKA גם כאשר רמות הגלוקוז שלהם נמוכות מ-250mg/dl.
 - כאשר יש חשד ל-DKA יש להפסיק את הטיפול במעכבי SGLT2, לבדוק את רמת הקטונים, pH ו-Anion Gap לטפל בהתאם לקווים המנחים המקובלים.
 - עלוני התכשירים עודכנו בהתאם.

מידע מישראל:

במחלקה לניהול סיכונים במשרד הבריאות התקבלו עד כה 67 דיווחים על DKA במהלך הטיפול במעכבי SGLT-2, מתוכם 41 דיווחים התקבלו ב-2017. כל האירועים הובילו לאישפוז, שניים מהמקרים הסתיימו במוות. הדיווחים התקבלו אודות התרופות Empagliflozin ו-Dapagliflozin. כ-25% (17) מהדיווחים התקבלו מצוות רפואי והשאר מבעלי הרישום של התכשירים.

32 (47%) דיווחים היו על מטופלים בסוכרת סוג 2, 9 (13.6%) דיווחים היו על מטופלים בסוכרת סוג 1 / Latent autoimmune diabetes in adults, בשאר הדיווחים ההתוויה לשמה ניתן הטיפול אינה ידועה. טווח ערכי הגלוקוז, אשר צוינו, בדיווחים היה 120-600 מ"ג/ד"ל.

הזמן החציוני להתפתחות DKA מתחילת הטיפול בתרופה היה 60 ימים (יומיים עד 840 יום מתחילת הטיפול, כפי שצוין בכ-50% מהדיווחים).

גיל המטופלים הממוצע היה 59 (אינו ידוע ב-10 מהדיווחים) כאשר 42.5% גברים, 56% נשים 1.5% מין לא צוין.

ב-50% מהדיווחים זוהו גורמי סיכון להתפתחות DKA ביניהם: הפחתת הצריכה הקלורית לפני ניתוחים (5 דיווחים), הפחתה במינון האינסולין (9 דיווחים), זיהום (5 דיווחים) והפרעות בתפקוד הלב (10 דיווחים).

המחלקה לניהול סיכונים קוראת בזאת לצוות הרפואי לדווח אודות DKA במהלך הטיפול במעכבי SGLT-2. לצורך אפיון הסיכון והערכת הדיווחים, נדרשת התייחסות לגורמי הסיכון האפשריים כמפורט לעיל.

מידע נוסף:

מעכבי SGLT2 מותווים לטיפול בסוכרת סוג 2, ע"י מניעת ספיגה מחדש של גלוקוז מהאבובית הפורקסימלית בכליה, באמצעות עיכוב נשא SGLT2, ועל ידי כך גורמים להפרשה של הגלוקוז בשתן [7].

DKA הינו סיבוך של מחלת הסוכרת, אשר עלול להיות מסכן חיים, ונובע מרמות נמוכות של אינסולין. DKA שכיח יותר בחולי סוכרת סוג 1. [7] ההופעה הקלאסית של DKA מתאפיינת בהיפרגלקמיה (>250mg/dl), חמצת עם מרווח אניוני (anion-gap acidosis) ועלייה ברמות קטונים בפלזמה. [4] DKA שנצפה במטופלי מעכבי SGLT2 לרב הופיע ללא היפרגלקמיה משמעותית ולכן לעיתים קשה לזיהוי ואבחון.



התכשירים המשווקים בישראל הינם :

- Forxiga (Dapagliflozin)
- Glyxambi (Empagliflozin + Linagliptin)
- Jardiance (Empagliflozin)
- Jardiance Duo (Empagliflozin + Metformin)
- Xigduo (Dapagliflozin + Metformin)

[קישור להודעות ה-FDA](#)

[קישור להודעת הרשות האירופאית](#)

[קישור להודעת הרשות האוסטרלית](#)

[קישור להודעת הרשות הקנדית](#)

בברכה,

מגרי עינת גורליק

מנהלת המח' לניהול סיכונים ומידע תרופתי



מקורות נוספים:

1. [ANNEX I Summary of Product Characteristics - Forxiga](#)
2. [ANNEX I Summary of Product Characteristics - Jardiance](#)
3. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. Diabetes Care 2015. doi:10.2337/dc15-0843.
4. Rosenstock et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. Diabetes Care 2015;38:1638–1642 | DOI: 10.2337/dc15-1380
5. Burke et al. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature, Pharmacotherapy 2017; 37. DOI: 10.1002/phar.1881
6. Rajeev et al. SGLT2 inhibition and ketoacidosis – should we be concerned? The British journal of diabetes and vascular disease 2015; 15, 155- 58
7. Ogwa et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. Journal of Diabetes investigation 2015. DOI: 10.1111/jdi.12401

המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי ממשיכה לעקב אחר תופעות לוואי ומידע בטיחותי מהארץ ומהעולם. [אנא דווחו על תופעות לוואי באמצעות הטופס המקוון בקישור זה, או לתיבת המחלקה](#)