

Tapio Hellman, Lassi Nelimarkka, Leo Niskanen ja Markus Juonala

## **SGLT2:n estäjien käyttö yleistyy – muista harvinaiset haitat**

Natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjät ovat kymmenen vuoden aikana muuttaneet käsityksemme diabeteksen hoidosta, ja käyttöaiheet ovat tutkimustiedon myötä ulottuneet myös sydämen kroonisen vajaatoiminnan ja kroonisen munuaistaudin (KMT) hoitoon. Laajenevat käyttöaiheet ja suureneva käyttäjäkunta eivät ole ongelmattomia. Lääkeryhmän lääkkeitä on helppo annostella, ja ne soveltuvat yhdistelmäkäyttöön, mutta hyvin siedettyynkin lääkkeeseen liittyvät harvinaiset haitat nousevat laajassa käyttäjäjoukossa näkyviin. Haittatapahtumat ovat tavallisesti lieviä ja väistyvät lääkkeen väliaikaisella tauottamisella yleensä itsestään. SGLT2:n estäjät ovat ennustevaikutuksiltaan erittäin tehokkaita lääkkeitä, joilla on hyvin vähän todellisia vasta-aiheita. Oikealla potilasvalinnalla ja potilasohjauksella lääkeryhmän tarjoamat terveyshyödyt ovat mittavia laajassakin käytössä, ja haittatapahtumien riski jää näille alttiillekin potilaille vähäiseksi. Tämän kirjoituksen tarkoitus on käydä läpi SGLT2:n estäjien käyttöön liittyviä riskejä, auttaa tunnistamaan potilaat, joille SGLT2:n estäjä ei kannata aloittaa ja tarjota ratkaisuja riskipotilaiden haittatapahtumien minimointiin.

**S**GLT2:n estäjät ovat lääkeryhmänä vakiinnuttaneet asemansa tyypin 2 diabeteksen (T2D), KMT:n ja sydämen vajaatoiminnan hoidossa, ja lääkeryhmän edut ovat näiden käyttöaiheiden osalta kiistattomat (**TAULUKKO**). Lääkeryhmän ensimmäiset edustajat dapagliflotsiini, empagliflotsiini ja kanagliflotsiini saivat Euroopan lääkevirastolta (EMA) ja Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirastolta (FDA) myyntiluvan T2D:n hoitoon jo vuosina 2012–2014. Lääkkeet ovat peruskorvattavia, ja niitä koskee diabeteksen lääkehoidon alempi erityiskorvausoikeus muulle kuin insuliinihoidolle. KMT:n yhteydessä ilman diabetesta ja ilman sydämen vajaatoimintaa ne ovat peruskorvattavia.

SGLT2:n estäjien käyttö on yleistynyt nopeasti, erityisesti vakuuttavan tutkimusnäytön pohjalta. Sydän- ja verisuoniturvallisuuutta selvittävät tutkimukset (CANVAS, DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME ja VERTIS CV) vuosilta 2015–2020 osoittivat, että SGLT2:n estäjät eivät pelkästään pienennä veren-glukoosipitoisuutta vaan vähentävät myös valtimotautipäätetapahtumia sekä munuais- ja

sydänsairastavuutta (1–4). Dapagliflotsiinista ja empagliflotsiinista saatiin erinomaista ennusteenäyttöä sydämen vajaatoiminnan ja KMT:n hoidossa riippumatta siitä, sairastivatko potilaat diabetesta vai eivät (5–8). Kanagliflotsiini vähensi T2D:tä sairastavien potilaiden valtimotauti- ja munuaispäätetapahtumia sekä sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalahoitajaksoja (9).

### **Lisääntyvät käyttöaiheet**

SGLT2:n estäjät löysivät tiensä hiljattain Euroopan kardiologijärjestön (ESC) sydämen vajaatoiminnan (dapagliflotsiini ja empagliflotsiini) ja kansainvälisen nefrologijärjestön (KDIGO) diabetesta sairastavien KMT:n (dapagliflotsiini, empagliflotsiini ja kanagliflotsiini) hoito-ohjeistuksiin, ja lääkeryhmän kyseessä olevia valmisteita suositellaan ensisijaisesti molempien sairauksien hoitoon (10,11). SGLT2:n estäjät hidastavat KMT:n etenemistä sekä T2D:n että diabetesta sairastamattomien potilaiden eriateisen proteinurian yhteydessä. Lääkkeen aloituksessa on huomioitava glomerulusten suodatusnopeus (GFR) ja tarvittaessa

**TAULUKKO.** Kliinissä käytössä olevien SGLT2:n estäjien vertailu. Ertugliflotsiini ei ole mukana, sillä valmiste on poistumassa markkinoilta. Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle on kaikkien valmisteiden käytön vasta-aihe.

Lääke	Käyttöaiheet	Vuorokausiannos	Korvattavuus	GFR-vähimmäisarvo (aloitettaessa)	Maksan vajaatoiminta	Käyttöä ei suositella	Muuta
Dapagliflotsiini	T2D, KMT, sydämen vajaatoiminta	10 mg	Peruskorvaus (kaikki käyttöaiheet), alempi erityiskorvaus (T2D, sydämen vajaatoiminta)	≥ 25	Lievä tai kohtalainen (ei muutosta), vaikea (annoksen pienentäminen tasolle 5 mg/vrk)	T1D, munuais-siirre	Aiemmin käyttöaihe T1D:n hoidossa, sittemmin poistunut
Empagliflotsiini	T2D, KMT, sydämen vajaatoiminta	T2D: 10–25 mg GFR ≥ 60: 25 mg GFR 20–60: 10 mg KMT, sydämen vajaatoiminta: 10 mg	Peruskorvaus (kaikki käyttöaiheet), alempi erityiskorvaus (T2D, sydämen vajaatoiminta)	≥ 20	Lievä tai kohtalainen (ei muutosta), vaikea (ei suositella)		Toistaiseksi lääkeryhmän pienin hyväksytty GFR-arvo lääkettä aloitettaessa
Kanagliflotsiini	T2D	T2D: 100–300 mg GFR ≥ 60: 300 mg GFR 30–60: 100 mg	Peruskorvaus (T2D), alempi erityiskorvaus (T2D)	≥ 30	Lievä tai kohtalainen (ei muutosta), vaikea (ei suositella)		Suurentunutta amputaatio-riskiä tutkittu, ei varmennettu

GFR = glomerulusten suodatusnopeus (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); KMT = krooninen munuaistauti; T1D = tyypin 1 diabetes; T2D = tyypin 2 diabetes

myös glukoosipitoisuutta pienentävän tehon väheneminen, kun GFR:n pienenee alle arvon 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Toistaiseksi munuais-siirteen saaneet ja hyljinnänestolääkitystä käyttävät potilaat ovat vielä KDIGO:n suosituksen ulkopuolella (11).

Vuoden 2023 ESC-kongressissa julkaistiin hoito-ohjeistus diabetesta sairastavien valtimotaudin hoidosta ja SGLT2:n estäjiä (dapagliflotsiini, empagliflotsiini ja kanagliflotsiini) suositeltiin vahvasti diabetesta ja valtimotautia sairastavien potilaiden hoitoon glukoositasapainosta ja muusta diabeteslääkityksestä riippumatta. SGLT2:n estäjiä suositeltiin harkittavaksi myös diabetesta, mutta ei valtimotautia, sairastaville potilaille, joiden valtimotauririski on suuri (yli 10 %:n riski ESC:n uudella SCORE2-riskilaskurilla laskettuna), mutta näytön ja suosituksen aste olivat heikommat (12). SGLT2:n estäjien vaikutuksia obstruktiivisen uniapnean ja steatoottisen maksataudin hoidossa tutkitaan maailmalla.

SGLT2:n estäjien käyttöaiheet ovat siis laajat, ja käyttöaiheita tulee jatkossa lisää. Jos Suomessa T2D:n esiintyvyydeksi arvioitaisiin

noin 10 %, sydämen vajaatoiminnan esiintyvyydeksi 1–2 % ja KMT:n esiintyvyydeksi 5–10 % Ruotsin lukujen perusteella, voisi jopa kymmenesosalla suomalaisista aikuisista olla käyttöaihe SGLT2:n estäjälle, vaikka monisairastavuus huomioitaisiinkin (13,14). Teoreettinen kohdejoukko on siis laaja ja lääkeryhmän käyttäjien määrä lisääntyy kovaa vauhtia. Tässä ovat auttaneet myös SGLT2:n estäjien hyvä siedettävyyden, helppo annostelu ja spesifisestä vaikutusmekanismista johtuva soveltuvuus eri lääkeryhmien (15). Laajassa käyttäjäkunnassa vähäisten ja harvinaistenkin haittojen merkitys kuitenkin korostuu ja riskien pienet todennäköisyydet voivat muuttua todellisessa elämässä toteutuviksi haittatapahtumiksi. Tällöin lääkityksen oikeaoppinen ja turvallinen käyttö on entistäkin tärkeämpää (**TAULUKKO**).

## SGLT2:n estäjiin liittyvät riskit yleisesti

SGLT2:n estäjien käyttöön liittyvät riskit ja näiden ehkäisy on tiivistetty **KUVAAN**. Satunnaistetuissa tutkimuksissa haittatapahtumia

**Amputaatio:**

- Riskit:** Ei merkittävää amputaation riskiä.
- Ehkäisy:**
  - Hyvä jalkojen hoito, kunnolliset jalkineet ja säännöllinen jalkastatus.
  - Hyvä diabeettisen jalkahaavan ehkäisy ja hoito.

**Hypoglykemia:**

- Riskit:** Samanaikainen insuliinin käyttö, iäkkäys.
- Ehkäisy:**
  - Tarvittaessa pienennä insuliinannosta 10–20 % SGLT2:n estäjää aloitettaessa.
  - Pienennä sulfonyyliurean annosta tai tauota kokonaan.

**Hyperkalemia:**

- Riskit:** Ei merkittävää hyperkalemian riskiä.

**Diabeettinen ketoasidoosi:**

- Riskit:** Insuliinipuutos, akuutti sairastuminen, leikkaus, ”karppaaminen”, runsas alkoholinkäyttö.
- Ehkäisy:**
  - Mittaa C-peptidipitoisuus, huolehdi insuliinihoidosta ja vältä suuria insuliinannoksen pienenemisiä.
  - Tauota SGLT2:n estäjä akuutin sairastumisen, merkittävän leikkauksen, runsaan alkoholinkäytön tai sairaalahoidon yhteydessä.
  - Vältä SGLT2:n estäjän aloittamista potilaille, joilla on huono glukoositasapaino ja insuliinipuutos tai aiemmin sairastettuja diabeettisia ketoasidooseja.

**Akuutti munuaisvaurio ja hypovolemia:**

- Riskit:** Krooninen munuaistauti (GFR < 60 ml/min), iäkkäys, muiden diureettien samanaikainen käyttö, taipumus dehydraatioon.
- Ehkäisy:**
  - Kevennä diureetin tai verenpainelääkkeen annosta SGLT2:n estäjää aloitettaessa, mikäli potilas ei ole nestelastissa.
  - Tauota SGLT2:n estäjä akuutin sairastumisen, leikkauksen tai sairaalahoidon yhteydessä.
  - Ohjeista potilasta riittävään nesteytykseen.
  - Tarkista tarvittaessa suuren riskin potilaiden plasman kreatiniinipitoisuus.

**Genitaalialueen sieni-infektio ja virtsatieinfektio:**

- Riskit:** Naiset, (miehet: fimosis), aiemmin genitaalialueen sieni-infektioita sairastaneet.
- Ehkäisy:**
  - Riittävä genitaalialueen hygienia.
  - Hyvä glukoositasapaino.
  - Paikalliset, joskus oraaliset sienilääkkeet.
  - Vältä SGLT2:n estäjän aloittamista potilaille, joilla on toistuvia hankalia genitaalialueen infektioita.

**KUVA.** SGLT2:n estäjien käyttöön liittyvät riskit ja niiden ehkäisy. Suurentuneeseen amputaatoriskiin viittaa va löydös tehtiin yhdessä kanagliflotsiinia koskevassa tutkimuksessa. Nykytiedon valossa amputaatoriski ei ole suurentunut SGLT2:n estäjiä käytettäessä.

esiintyi keskimäärin SGLT2:n estäjiä käyttävillä useammin kuin lumetta saaneilla, mutta lääkkeen käytön keskeytykseen johtavia haittoja esiintyi vaihtelevasti. Empagliflotsiinin sydän- ja verisuoniturvallisuustutkimuksessa (EMPA-REG) näitä esiintyi vajaalla 17 %:lla potilaista, ja lääkkeen käyttö keskeytettiin empagliflotsiiniryhmässä harvemmin kuin lumeen (19 %) käyttö (1).

Dapagliflotsiinin, ertugliflotsiinin ja kanagliflotsiinin valtimotautiturvallisuutta selvittäneissä tutkimuksissa lääkkeen käyttö keskeytyi vajaalla 10 %:lla potilaista, mutta CANVAS- ja VERTIS CV -tutkimuksissa ryhmien välillä ei ollut eroa, kun taas dapagliflotsiinitutkimuksen (DECLARE-TIMI 58) interventoryhmässä lääke keskeytettiin lumetta useammin (2–4). Yhdessäkään sydämen vajaatoiminta- tai munuaispäätetapahtumatutkimuksessa ei sen sijaan havaittu eroa haittavaikutuksista johtuvissa tutkimuslääkkeen keskeytyksissä ryhmien välillä (5–9).

Tanskalaisessa rekisteritutkimuksessa todettiin, että SGLT2:n estäjien käyttö keskeytyi yli puolella potilaista viiden vuoden seuranta-aikana, ja neljännes keskeyttäneistä aloitti käytön myöhemmin uudelleen. Kolmanneksella

keskeyttäneistä havaittiin yli vuorokauden kesto- toinen sairaalahoitajakso kolmen kuukauden kuluessa SGLT2:n estäjän käytön keskeyttämisestä. Tutkijoiden päätelmä oli, että merkittävässä osassa keskeytyksistä syynä oli akuutti sairastuminen tai leikkaus eli SGLT2:n estäjien käyttö oli oikeaoppista. Iäkkäys, syöpäsairaudet ja KMT näyttivät olevan yhteydessä lääkityksen keskeyttämiseen, kun taas sydänsairaudet (sydämen vajaatoiminta, eteisvärinä, verenpainetauti ja sydäninfarkti) liittyivät SGLT2:n estäjän keskeytyksettömään käyttöön. SGLT2:n estäjien keskeytyksiä esiintyi tutkimuksen alkuaikoina (vuodet 2013–2015) merkittävästi enemmän kuin tutkimusajan loppupuolella (2019–2021), mikä johtunee lisääntyneestä lääkeryhmään liitetystä ennustenyhteydestä (16).

## Virtsateiden ja genitaalialueen infektiot

Vaikutusmekanismin perusteellakin SGLT2:n estäjät altistavat genitaalialueen infektioille, joista tavallisin on kandidiaasi (17). Jokaisessa SGLT2:n estäjien valtimotautiturvallisuutta tutkivassa tutkimuksessa genitaalialueen infektioita esiintyi interventoryhmissä useam-

min kuin lumetta käytettäessä (1–4). Riski on suurempi naisilla, iäkkäillä ja aiempia genitaalialueen sieni-infektioita sairastaneilla. Ympäristö- ja elämäntapamietten miesten balansiiriski on hieman suurentunut, ja erityisesti fimoosista kärsivät miehet tuntuvat kuuluvan riskiryhmään.

Paikalliset sieni-infektiot estävät käytännössä harvoin SGLT2:n estäjien käytön kokonaan. Hyvä genitaalialueen hygienia, hiostavien vaatteiden välttäminen ja hyvä glukoositasapaino ehkäisevät hiivainfektioita, ja potilaita on hyvä informoida näistä lääkitystä aloitettaessa. Tarvittaessa sieni-infektiot hoidetaan tauottamalla SGLT2:n estäjä muutamaksi päiväksi ja paikallisilla tai suun kautta otettavilla sienilääkkeillä. Toistuvista ja vaikeahoitoisista genitaalialueen sieni-infektioista kärsiville potilaille ei kannata aloittaa SGLT2:n estäjää ilman painavaa syytä.

Tutkimusnäyttö SGLT2:n estäjien ja virtsatieinfektioiden yhteydestä on vaihtelevampaa. Dapagliflotsiinin, empagliflotsiinin ja kanagliflotsiinin vaikutuksia selvittävässä tutkimuksessa esiintyi virtsatieinfektioita tutkimuslääkeryhmissä yhtä lailla tai vähemmän kuin lumeryhmissä, mutta virtsatieinfektioita esiintyi VERTIS CV -tutkimuksessa ertugliflotsiiniryhmässä useammin kuin lumeryhmässä (1–4). Taannoisessa 86 satunnaistettua tutkimusta ja yli 50 000 potilasta käsittävässä meta-analyysissä virtsatieinfektoriski ei ollut SGLT2:n estäjiä käyttävillä suurentunut verrattuna lumetta saaneisiin. Alaryhmäanalyyseissa tutkimus tosin antoi viitteitä siitä, että 10 mg:n päiväannoksella dapagliflotsiinin käyttöön saattaa liittyä suurentunut virtsatieinfektoriski (17).

Joka tapauksessa virtsatieinfektiot vaikuttavat olevan SGLT2:n estäjien käytölle vielä pienempi kompastuskivi kuin genitaalialueen sieni-infektiot. Virtsatieinfektioiden ehkäisykeinoja suositellaan ja infektoita hoidetaan tavalliseen tapaan, mutta SGLT2:n estäjä tulee muistaa tauottaa esimerkiksi mikrobilääkehoidon ajaksi. SGLT2:n estäjää pohdittaessa kannattaa punnita hyötyjen ja haittojen suhdetta, kun potilaan virtsatieinfektoriski on suuri esimerkiksi neurogeenisen virtsarakon tai kestopkatetrin käytön yhteydessä.

## Akuutti munuaisvaurio ja hypovolemia

SGLT2:n estäjien aiheuttama glukosuria, osmoottinen diureesi ja natriureesi voivat johtaa 1–2 kg:n painon vähenemiseen ja GFR-arvon pienenemiseen pian lääkkeen aloittamisen jälkeen, mikä saattaa herättää klinikossa huolta akuutin munuaisvaurion (AKI) riskistä. Tutkimuksien mukaan GFR-arvon yli 10 %:n pieneneminen havaitaan jopa joka neljännellä potilaalla, eikä tämä edellytä SGLT2:n estäjän tauottamista (18). Yli 30 %:n pienenemiset ovat harvinaisia, ja CREDENCE-tutkimuksessa näitä havaittiin vain 0,5 %:lla kanagliflotsiinia saaneista potilaista (10). Näissä tapauksissa tulisi arvioida potilaan nestetilä, tauottaa nefrotoksiset lääkkeet ja tarvittaessa pohtia SGLT2:n estäjän väliaikaista tauottamista (11). Pienempi alkutilanteen GFR-arvo ja muiden diureettien käyttö SGLT2:n estäjän ohella altistavat GFR-arvon pienenemiselle (19).

SGLT2:n estäjien käyttö näyttää itse asiassa pienentävän AKI:n riskiä. Asiaa tutkittiin 18 tutkimusta ja yli 150 000 potilasta kattavassa meta-analyysissä, jossa todettiin, että SGLT2:n estäjiin liittyi jopa 25 % pienempi AKI-riski lumeeseen verrattuna (20). Tästä huolimatta AKI:tä todettaessa tulee harkita SGLT2:n estäjän kuten muidenkin diureettien tauottamista tai annoksen keventämistä, mikäli potilas vaikuttaa hypovoleemiselta.

Diureetteja käyttävien iäkkäiden KMT-potilaiden hypovolemiariski on suurin. Etenkin käyttöaiheiden laajennuttua tilanteisiin, joissa GFR-arvo on 20–25 ml/min, näiden riskipotilaiden tunnistamisen ja hyvän potilasohjauksen merkitys SGLT2:n estäjiä aloitettaessa on lisääntynyt. Tärkeintä on ohjeistaa potilaita tauottamaan lääke akuutin sairauden tai mikrobilääkekuurin, merkittävän leikkauksen tai sairaalan joutumisen yhteydessä. Riittävä nesteytys etenkin helteiden aikana on myös tärkeää. Lisäksi klinikon tulee muistaa tarvittaessa keventää aiempien verenpaine- tai nesteentorjaintiläkkeiden annoksia, kun SGLT2:n estäjä on tarkoitus aloittaa, jos potilas ei ole valmiiksi nestelastissa tai hypertensiivinen.

Plasman elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuus-

### Ydinasiat

- ▶ SGLT2:n estäjien vakavin haittavaikutus on euglykeeminen diabeettinen ketoasidoosi, joten niitä tulee käyttää harkiten insuliinipuutosdiabeteksen tai huonossa glukoositasapainossa oleva T2D:n yhteydessä.
- ▶ Munuaisten kroonista vajaatoimintaa sairastavien (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), erityisesti iäkkäiden ja diureetteja käyttävien potilaiden SGLT2:n estäjien käyttöön voi liittyä hypovoleeminen akuutti munuaisvaurio.
- ▶ Vakavien haittatapahtumien riskin vuoksi SGLT2:n estäjä tulee tauottaa akuutin sairauden tai operatiivisen tai muun yleistilaa heikentävän sairaalahoidon yhteydessä.
- ▶ SGLT2:n estäjien väliaikaisen tauottamisen jälkeen on tärkeää pyrkiä palauttamaan lääkitys viiveettä tilan vakiinnuttua.

den seuraaminen ei yleensä ole välttämätöntä SGLT2:n estäjiä aloitettaessa, mutta tämän on hyvä käydä mielessä kroonista munuaistautia sairastavia potilaita hoidettaessa etenkin, jos taustalla on aiempia nesteenpuutoksesta johtuvia AKI-jaksoja.

### (Euglykeeminen) diabeettinen ketoasidoosi

SGLT2:n estäjien käyttöön liittyy suurentunut diabeettisen ketoasidoosin (DKA) riski, mikäli potilaan oma insuliinintuotanto on merkittävästi heikentynyt. Erityispiirteenä SGLT2:n estäjien käyttöön voi liittyä euglykeeminen DKA, jossa veren glukoosipitoisuus säilyy normaalialueella. Tämä koskee erityisesti tyyppin 1 diabetesta (T1D) sairastavia ja osaa T2D:tä sairastavista mutta ei käytännössä sydämen vajaatoiminnasta tai KMT:stä kärsiviä potilaita, jos heidän glukoosiaineenvaihduntansa on normaalia. Dapagliflotsiinin käyttöä T1D-potilaiden hoidossa selvittävässä DEPICT 1- ja DEPICT 2 -tutkimuksissa DKA todettiin noin

4 %:lla interventioryhmän potilaista vuoden seurannan aikana, ja ero lumeeseen (noin 1 %) oli merkittävä (21). Siksi SGLT2:n estäjillä ei enää ole virallista käyttöaihetta T1D:n hoidossa.

Lääkeryhmään liittyvä DKA:n riski ei ole olematon T2D:tä sairastavilla potilaillakaan. DKA:n riski suurenee SGLT2:n estäjiä käytettäessä akuutin sairastumisen ja stressitilojen yhteydessä, mutta myös niukalti hiilihydraatteja sisältävän dieetin (”karppaaminen”) omaksuminen altistaa insuliinipuutteisen diabetespotilaan DKA:lle. Normaaliapainoisilta T2D:tä sairastavilta potilailta ja niiltä, joiden paino vähenee verengluukoosipitoisuuden ollessa suurentunut, voidaan mitata C-peptidin pitoisuus insuliinintuotannon merkkiaineena ennen SGLT2:n estäjän aloittamista sekä ohjata heidät alkuvaiheessa tiiviiseen painon, verengluukoosin ja ketoaineiden seurantaan. Mikäli T2D:tä sairastavan potilaan glukoositasapaino on välttävä, harkitaan vakavasti insuliinihoidon aloitusta tai tehostamista ja pohditaan SGLT2:n estäjän mahdollista aloitusta sydän- tai munuaislääkkeenä.

Erikoissairaanhoidon poliklinikoissa SGLT2:n estäjän aloittamista saatetaan harkita myös T1D:tä sairastaville esimerkiksi nefroottisen proteinurian tai sydämen vajaatoiminnan vuoksi, mutta jos sairaushistoriasta löytyy hoitajaksoja DKA:n vuoksi, on usein viisaampaa jättää SGLT2:n estäjä aloittamatta. Joka tapauksessa kaikkia diabetespotilaita tulee ohjata tauottamaan SGLT2:n estäjä akuutin sairastumisen yhteydessä ja antaa yksilölliset ohjeet sairauspäivien varalle erityisesti T2D:tä sairastaville potilaille esimerkiksi pikainsuliinin korjausannoksista tai perusinsuliiniannoksen suurentamisesta.

Erityisenä potilasryhmänä voidaan mainita tason CKD4–5 KMT-potilaat, joiden GFR on pienentynyt alle arvon 30 ml/min. Munuaisten toiminnan heiketessä DKA:n riski näyttää nimittäin pienenevän. EMPA KIDNEY -tutkimuksessa (GFR:n keskiarvo 37 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) todettiin empagliflotsiinia saaneista potilaista yhteensä kuudella DKA (0,09 per 100 potilasvuotta), ja DAPA CKD -tutkimuksessa (GFR:n keskiarvo 43 ml/

min/1,73 m<sup>2</sup>) yhdelläkään interventioryhmäläisistä ei todettu DKA:ta (6,8). Näyttää siis siltä, että potilaiden, joille SGLT2:n estäjä on aloitettu nefrologisella käyttöaiheella, DKA-riski on pienempi kuin niiden, joiden munuaisten toiminta on parempi. Ohje lääkkeen tauottamisesta akuutisti sairastuttaessa pätee kuitenkin munuaisten toiminnasta riippumatta. Tauottamista tulee myös suosittelaa esimerkiksi runsaan alkoholinkäytön ja puutteellisen nesteensaannin (esimerkiksi ruumiillinen rasitus kovalla helteellä) yhteydessä.

## Amputaatiot

SGLT2:n estäjien käyttöhistorian alkutaipaleella kanagliflotsiinin valtimotautiturvallisuuksi selvitävässä CANVAS-tutkimuksessa saatiin viitteitä suurentuneesta amputaatoriskistä lumeryhmään verrattuna (3). Riskipotilaita olivat ne, joilla oli todettu perifeerinen valtimotauti, diabeettinen neuropatia tai jalkahaava tai joille oli tehty myös aiempia amputaatioita. Myöhemmissä tutkimuksissa amputaatioita on sen sijaan esiintynyt lääke- ja lumeryhmissä yhtä vähän (1,2,4–9). Nykytiedon valossa SGLT2:n estäjiin liittyvää amputaatoriskiä ei pidetä suurentuneena.

## Hypoglykemia ja hyperkalemia

SGLT2:n estäjiä käyttävien potilaiden hypoglykemiariski on osoittautunut vähäiseksi. Hypoglykemian riski on korostunut pikemminkin yhdistelmähoidossa, kun SGLT2:n estäjä on yhdistetty muuhun diabeteslääkitykseen tai insuliiniin. Tästä huolimatta SGLT2:n estäjien käyttöön ei satunnaistetuissa tutkimuksissa ole liittynyt suurentunutta hypoglykemiariskiä lumeryhmään verrattuna, vaikka osa potilaista on saanut myös insuliinihoitoa (1–9). Edes DEPICT-tutkimuksissa T1D-potilaiden SGLT2:n estäjien käyttöön ei liittynyt korostunutta hypoglykemiariskiä lumelääkitykseen verrattuna (21). Sen sijaan sulfonyyliureoiden ja SGLT2:n estäjän yhteiskäytön on havaittu suurentavan hypoglykemian riskiä (22). Insuliinihoitoisen diabetespotilaan insuliiniannostakin on hyvä keventää noin 10–20 % etenkin,

jos potilaan glukoositasapaino on ollut hyvä tai hypoglykemiariski on jo valmiiksi suuri.

Melkein kymmenen vuotta sitten kanagliflotsiinin vaikutuksia selvittävässä alkuvaiheen tutkimuksissa epäiltiin lääkkeen aiheuttavan hyperkalemiaa etenkin munuaisten toiminnan heiketessä (23). Tämä käsitys kääntyi myöhemmin pääläelleen, kun DAPA HF -tutkimuksessa, jossa suuri osa potilaista käytti mineralokortikoidireseptoriantagonistia, dapagliflotsiinin käyttäjien hyperkalemiariski näytti peräti pienenevän lumeryhmään verrattuna. Dapagliflotsiinin, empagliflotsiinin ja kanagliflotsiinin vaikutuksia arvioivassa meta-analyysissäkaan hyperkalemiariski ei ollut suurentunut lumeen saajiin verrattuna (24).

## Lopuksi

SGLT2:n estäjien asema nykylääketieteessä on vakiintunut erinomaisen ennusteellisen luokkavaikutuksen vuoksi, ja lääkeryhmästä hyötyvien potilaiden määrän ennustetaan lisääntyvän. Laajassa käyttäjäkunnassa harvinaisetkin haitat saattavat kuitenkin realisoitua haittapahatumiksi, ja siksi potilasvalinta ja oikeanlainen potilasohjeistus ovat tärkeitä. Suurimmat vaarat SGLT2:n estäjien käytössä liittyvät insuliinipuutteisten diabetespotilaiden DKA-riskiin ja toisaalta merkittävää KMT:tä sairastavien ja hypovolemiaan taipuvaisten potilaiden AKI-riskiin. DKA:lle alttiille diabetespotilaille SGLT2:n estäjiä kannattaa harvoin aloittaa.

Tärkein muistisääntö SGLT2:n estäjien turvallisessa käytössä on tauottaa lääke akuutin sairastumisen, merkittävän leikkauksen tai sairaalahoidon yhteydessä. SGLT2:n estäjät ovat oiva lääkeryhmä, jonka tarjoamat ennustehyödyt ylittävät useimpien riskien haitat. Lääkkeen voi yleensä potilaan voimien vakiinnuttua palauttaa käyttöön, ja todellisia vasta-aiheita lääkeryhmän käytölle on yllättävänkin vähän. Oikeaoppisella ja turvallisella SGLT2:n estäjien käytöllä saadaan lääkeryhmästä paras mahdollinen ennustehyöty irti suuressakin käyttäjäkunnassa aiheuttamatta liikaa riskejä haitoille alttiille. ■

**KIRJALLISUUTTA**

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, ym. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
2. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, ym. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, ym. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.
4. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, ym. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425–35.
5. Packer M, Anker SD, Butler J, ym. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–24.
6. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, ym. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–27.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, ym. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, ym. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–46.
9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, ym. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–306.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, ym. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis

and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–726.

11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;102:S1–127.
12. Marx N, Federici M, Schütt K, ym. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043–140.
13. Sydämen vajaatoiminta. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecim ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [päivitetty 19.12.2023]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
14. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, ym. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: the CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur* 2022;20:100438.
15. Airaksinen J. SGLT2:n estäjät - enemmän kuin diabeteslääke. *Duodecim* 2021; 137:181–6.
16. Malik ME, Falkentoft AC, Jensen J, ym. Discontinuation and reinitiation of SGLT-2 inhibitors and GLP-1R agonists in patients with type 2 diabetes: a nationwide study from 2013 to 2021. *Lancet Reg Health Eur* 2023;29:100617.
17. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, ym. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018;55:503–14.
18. Heerspink HJL, Cherney DZL. Clinical

implications of an acute dip in eGFR after SGLT2 inhibitor initiation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:1278–80.

19. Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, ym. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate ‘dip’ upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int* 2021;99:750–62.
20. Zhao M, Sun S, Huang Z, ym. Network meta-analysis of novel glucose-lowering drugs on risk of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;16:70–8.
21. Phillip M, Mathieu C, Lind M, ym. Long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: pooled 52-week outcomes from the DEPICT-1 and -2 studies. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:549–60.
22. Kohler S, Zeller C, Iliiev H, ym. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of phase I-III clinical trials. *Adv Ther* 2017;34:1707–26.
23. Weir MR, Kline I, Xie J, ym. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin* 2014;30:1759–68.
24. Toyama T, Neuen BL, Jun M, ym. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1237–50.

**TAPIO HELLMAN, LT, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri**  
 Turun yliopisto ja TYKS Medisiininen tulosryhmä, munuaiskeskus

**LASSI NELIMARKKA, LT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri, kliininen opettaja**  
 Varha, TYKS, Medisiininen tulosryhmä ja Turun yliopisto

**LEO NISKANEN, LKT, dosentti, sisätautien, endokrinologian ja geriatrician erikoislääkäri**  
 Päijät-Hämeen keskussairaala, Eiran sairaala

**MARKUS JUONALA, LT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri, professori ja ylilääkäri**  
 Turun yliopisto sisätautioppi ja TYKS Medisiininen tulosryhmä

**VASTUUTOIMITTAJA**  
 Niina Matikainen

**SIDONNAISUDET**

**Tapio Hellman:** Apuraha (Pfizer), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Astellas, GSK), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AstraZeneca), luottamustoimet (Munuais- ja maksaliiton eduskunnan tukiryhmän, Diabeettisen munuaistaudin Käypä hoito -suositus), hankkeet (Careme-hanke, AstraZeneca)

**Lassi Nelimarkka:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbot, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi, Verman), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi), muut sidonnaisuudet (Nelidoc Oy, Mehiläinen, Lääkärikeskus Aava, Terveystalo Pulssi)

**Leo Niskanen:** Apuraha (Novo Nordisk), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca, MSD, Amgen, Bayern), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk, Amgen, Boehringer-Ingelheim), luottamustoimet (Diabeteksen munuaistauti, Tyypin 2 diabetes, Diabetes neuvottelukunta, Osteoporoosin Käypä hoito -suositus, Kustannus Oy Duodecim, DATA-KIT Oy), hankkeet (Valtion ravitsemusneuvottelukunta, Elintarvikkeiden täydennystyöryhmä, Suomen Osteoporoosiyhdistys, TAYS – VKR, Annals of Medicine)

**Markus Juonala:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, AstraZeneca, Sanofi, Boehringer Ingelheim), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk, MSD)