

Publisert: 18.9.2018

SGLT2-hemmere og nekrotiserende fasciitt hos pasienter med diabetes type 2

FDA advarer om at Fourniers gangren er rapportert hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmer for diabetes.

Amerikanske FDA (Food and Drug Administration) sendte i slutten av august ut en advarsel om at en sjelden men svært alvorlig infeksjon som rammer genitalier og omkringliggende områder, er rapportert hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere for diabetes type 2. I advarselen vises det til at risiko for slik hendelse skal inkluderes i forskrivningsinformasjon for alle preparater med SGLT2-hemmer.

SGLT2-hemmere i Norge

Natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2) er et protein som uttrykkes selektivt i nyrene, hvor det reabsorberer glukose fra glomerulusfiltratet til sirkulasjonen. Ved diabetes type 2 er dette proteinet uhensiktsmessig oppregulert, og ved å hemme proteinet med en SGLT2-hemmer reduseres nyrenes reopptak av glukose. Dette fører til renal glukoseutskillelse. Glukosuri assosieres med kaloritap og vektreduksjon samt reduksjon av HbA1c. I Norge har empagliflozin, dapagliflozin samt kanagliflozin markedsføringstillatelse og selges enten som monopreparat eller i kombinasjonspreparat med andre antidiabetika (1).

Hva slags infeksjon?

Ifølge FDA er det kommet signal om at bruk av SGLT2-hemmere kan være assosiert med utvikling av nekrotiserende fasciitt. Dette er en infeksjon som rammer perineum og/eller genitalia, og som også er kjent som Fourniers gangren. Selv om den er sjelden, beskrives infeksjonen som potensielt livstruende. Infeksjonen oppstår vanligvis som følge av at bakterier kommer inn i kroppen via skadet hudbarriere (sår, kutt), og fører til skader og ødeleggelse av vev. Diabetes er i seg selv en risikofaktor for Fourniers gangren, men tilstanden er ifølge FDA også sjelden hos pasienter med diabetes. I USA er det anslått at Fourniers rammer 1,6 av 100 000 menn per år, og tilstanden forekommer hyppigst hos menn mellom 50-79 år (3,3 tilfeller per 100 000 per år) (2). Tilstanden forekommer trolig noe sjeldnere hos kvinner, men insidensen er ukjent. I Norge er det anslått at Fourniers oppstår hos 1-5 per 100 000 innbyggere per år (3).

Symptomer, tegn og tiltak

Symptomer på Fourniers gangren kan være ømhet og rødhet i området rundt genitalia, feber og en generell sykdomsfølelse. Ved slike symptomer og tegn bør pasienter ta kontakt med lege/legevakt raskt, da symptomene og tilstanden raskt kan forverres. Behandling med bredspektrede antibiotika samt kirurgisk intervensjon kan bli nødvendig. SGLT2-hemmeren bør seponeres og pasienten startes på annen legemiddelbehandling for glykemisk kontroll (2).

Hva er advarselen begrunnet med?

FDA oppgir at de har identifisert 12 tilfeller av Fourniers gangren hos pasienter behandlet med en SGLT2-hemmer i perioden fra mars 2013 til mai 2018. Disse tallene inkluderer bivirkningsrapporter meldt til FDA samt tilfeller beskrevet i medisinsk litteratur (tre tilfeller). Det kan derfor eksistere flere tilfeller som ikke er identifisert. I 2017 mottok omtrentlig 1,7 millioner en resept på en SGLT2-hemmer i USA (1). Fourniers gangren er som nevnt hyppigst rapportert hos menn, men av de 12 rapporterte tilfellene var det 5 kvinner. Tilstanden oppstod gjennomsnittlig 9,2 måneder etter oppstart og alle 12 pasientene ble innlagt på sykehus for behandling (et dødsfall). Til sammenligning har FDA bare identifisert 6 tilfeller (alle hos menn) hos pasienter behandlet med andre antidiabetika over en tidshorisont på over 30 år (2).

Det er dermed tilsynelatende en overhyppighet av Fourniers gangren ved bruk av SGLT2-hemmere. FDA (og vi) vil understreke at spontanrapporterte bivirkningsmeldinger har begrensninger når det kommer til vurdering av årsakssammenheng. Det kan være mange faktorer som påvirker hvorvidt en hendelse rapporteres inn eller ikke (1), og generelt er det estimert at bare om lag 5 % av alvorlige legemiddelbivirkninger rapporteres. Disse rapportene gir likevel et signal om at det her kan dreie seg om en til nå ukjent bivirkning, og det er på denne bakgrunn at FDA har valgt å sende ut en advarsel.

Patogenese

I en av kaustikkene referert til av FDA (4) beskrives en pasient som under behandling med SGLT2-hemmer hadde gjentatte episoder med genitale soppinfeksjoner. Det hele kulminerte med innleggelse med en svært alvorlig genital infeksjon, diagnostisert som Fourniers gangren. SGLT2-hemmere er generelt assosiert med økt risiko for genitale infeksjoner sekundært til glukosuri, men infeksjonene er vanligvis av mild karakter (1, 4). Hos aktuell pasient kan det ifølge forfatterne ha vært flere medvirkende risikofaktorer slik som diabetes, dårlig glykemisk kontroll, overvekt, røking, gjentatte soppinfeksjoner som i tillegg til fortsatt behandling med SGLT2-hemmeren empagliflozin medvirket til utvikling av Fourniers gangren. Forfatterne av den omtalte kasuistikken konkluderer med at hos pasienter med flere risikofaktorer for genitale infeksjoner, kan det være riktig å (re)vurdere hvorvidt SGLT2-hemmer fortsatt bør brukes (4).

Etter vår vurdering er det sannsynlig at en (eller flere) genital(e) infeksjon(er) med ledsagende kløe kan føre til skadet hudbarriere (sår, rift) i et område på kroppen med rik bakterieflora. Skadet hudbarriere er som nevnt sentralt i patogenesen for Fourniers gangren (1).

Bivirkningsdatabaser

Det er så langt ikke rapportert om noen norske tilfeller med Fourniers gangren/ nekrotiserende fasciitt ved bruk av SGL2-hemmere, men på grunn av generell stor grad av underrapportering av bivirkninger er ikke det nødvendigvis ensbetydende med at det ikke kan ha forekommet (5). Denne saken understreker viktigheten av at leger rapporterer mistenkte bivirkninger som oppstår ved bruk av legemidler i klinisk praksis, spesielt nye legemidler.

I Bivirkningsdatabasen til Verdens Helseorganisasjon(WHO), som inneholder spontanrapporterte bivirkningsmeldinger fra hele verden, er det per i dag i underkant av 30 rapporter hvor en SGLT2-hemmer er mistenkt for å ha utløst Fourniers gangren/ nekrotiserende fasciitt. De amerikanske rapportene inngår også i denne databasen, men det foreligger i tillegg rapporter fra Europa og Australia. Nesten halvparten av meldingene er innrapportert i 2018. Rapportene gjelder kanagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin (6).

OPPSUMMERING

Flere tilfeller av Fourniers gangren er rapportert hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere. Som en følge av dette advarer FDA mot en mulig sammenheng og ber helsepersonell om å være oppmerksomme på dette. I Norge er det foreløpig ikke meldt om noen tilfeller av Fourniers gangren som mistenkt bivirkning av SGLT2-hemmere. Vi minner om at SGLT2-hemmerne er under særlig overvåkning, og det oppfordres til at alle mistenkte legemiddelbivirkninger meldes til RELIS eller Statens legemiddelverk.

Referanser

1. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. SGLT2hemmere. <http://legemiddelhandboka.no/> (Sist oppdatert: 2. januar 2018).
2. FDA. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety>. (Publisert 29. august 2018).
3. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Nekrotiserende fasciitt. (Sist oppdatert: 14. oktober 2016).
4. Kumar S, Costello AJ, Colman PG. Fournier's gangrene in a man on empagliflozin for treatment of Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2017; 34: 1646-8.
5. Statens legemiddelverk. Den norske bivirkningsdatabasen (Søk: 17. september 2018).
6. Verdens Helseorganisasjon (WHO). Bivirkningsdatabase (Søk: 17. september 2018).