

## Gliflozinen = SGLT2-inhibitoren

### BIJWERKINGEN

Hieronder worden de belangrijkste bijwerkingen opgesomd. Voor alle mogelijke bijwerkingen moeten steeds de bijsluiters van de verschillende specialiteiten worden bekeken.

- ✓ **Gastro-intestinale stoornissen.**
- ✓ Gevolgen van de glucosurie:
  - **candida-vulvovaginitis, balanitis (frequent), urineweginfecties:**
    - 4 à 5 keer hoger risico van genitale schimmelinfecties, kleine verhoging in risico op urineweginfecties.
    - Hoger risico wanneer *historiek* van genitale schimmelinfecties.
    - Vaker bij *vrouwen* en in de *eerste 4 maand* van behandeling.
    - Vooral bij onbesneden mannelijke patiënten.
    - Behandeling candida-vulvovaginitis: topische antimycotische behandelingen + behandeling met gliflozinen voortzetten.
  - **polyurie met risico op dehydratatie en (orthostatische) hypotensie**  
(symptomen dehydratatie: duizeligheid, zwakte, vermoeidheid, grote dorst, droge mond, snelle hartslag, problemen met urineren).
- ✓ Bescheiden **gewichtsdaling.**
- ✓ Gering risico op **hypoglykemie**; vooral in combinatie met hypoglykemiërend sulfamide/insuline (ev. dosis reduceren).
- ✓ **Keto-acidose:** zeldzaam, maar enkele levensbedreigende gevallen. Het is niet bekend of er een grotere kans is op het optreden van ketoacidose bij hogere doses gliflozinen. Soms atypisch met slechts matig verhoogde bloedglucosewaarden. Hierdoor kan de diagnose en de aanpak van de ketoacidose vertraagd zijn. Bij symptomen zoals nausea, braken, anorexie, buikpijn, overmatige dorst, ademhalingsmoeilijkheden, verwardheid, een zoete geur van de adem, een zoete of metaalachtige smaak in de mond of een andere geur van de urine of zweet, ongewone vermoeidheid of slaperigheid moet rekening worden gehouden met het risico op diabetische ketoacidose. Indien deze symptomen optreden, dienen patiënten onmiddellijk te worden gecontroleerd op ketoacidose, ongeacht de bloedglucosewaarde. Bij patiënten bij wie DKA wordt vermoed of gediagnosticeerd, dient behandeling met gliflozine onmiddellijk te worden gestaakt. Indien een patiënt een DKA heeft ervaren, mag niet meer heropgestart worden met een gliflozine. Het risico op een ketoacidose stijgt bij patiënten die met insuline behandeld worden (wellicht door de lagere residuele  $\beta$ -celfunctie) die op moment van ziek zijn te weinig insuline injecteren, en in geval van bevorderende factoren zoals alcoholgebruik of stress te wijten aan een infectie of een chirurgische ingreep, patiënten met aandoeningen die leiden tot een beperkte voedselinname of ernstige dehydratatie en een verminderde nierfunctie.

- ✓ SGLT2-inhibitoren veroorzaken een **beperkte stijging van het LDL-cholesterol**. Triglyceriden en HDL worden gunstig beïnvloed zodat het netto effect wellicht neutraal is.
- ✓ Gliflozines leiden tot een **matige verlaging van de bloeddruk**. Dit effect kan meer uitgesproken zijn bij patiënten met zeer hoge bloedsuikerconcentraties en wordt vaker gezien bij hogere doseringen en dit het vaakst in de eerste drie maanden.
- ✓ Drie cardiovasculaire veiligheidsstudies met betrekking tot gliflozines (DECLARE-TIMI, EMPA-REG en CANVAS) vertonen voordelen op bepaalde cardiovasculaire eindpunten bij diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico. Het BCFI heeft echter wel enkele bedenkingen bij deze studies waardoor er kan geconcludeerd worden dat de geneesmiddelen veilig zijn tot een eventueel voordeel hebben op cardiovasculair vlak.
- ✓ Canagliflozine: **verhoogd risico op amputaties van de onderste ledematen** (met name teenamputaties). Dit risico treedt voornamelijk op bij patiënten die reeds vroeger een amputatie dienden te ondergaan, bij mannen, rokers, en hogere HbA1c. Het mechanisme van de verhoging van het risico op amputatie is niet bekend en het is niet duidelijk in hoeverre het zou kunnen gaan om een ongewenst klasse-effect en over de klinische relevantie. Het EMA en FDA publiceerden een waarschuwing in verband met de mogelijke verhoging van het risico van amputatie bij patiënten behandeld met gliflozinen:
 

*Patiënten die gliflozinen gebruiken, moeten regelmatig hun voeten controleren en het advies van hun arts voor regelmatige preventieve voetzorg opvolgen. Raadpleeg een arts bij wonden of verkleuring van de onderste ledematen of bij gevoelige/pijnlijke onderste ledematen. Voor canagliflozine wordt bijkomend aanbevolen om patiënten met risicofactoren voor teenamputatie (antecedenten van amputatie, perifere vasculaire aandoeningen, perifere neuropathie) extra op te volgen en hen te wijzen op het belang van een adequate hydratatie. Daarenboven moet overwogen te worden om inname van canagliflozine te stoppen bij patiënten die complicaties zoals ulcus, infectie, osteomyelitis en gangreen ontwikkelen ter hoogte van de extremiteiten.(2)*
- ✓ Cana- en dapagliflozine: **risico op acute nierinsufficiëntie**. Voorzichtig bij patiënten met predisponerende factoren voor acute nierletsels, zoals situaties van hypovolemie, congestieve hartdecompensatie, gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (diuretica, ACE-inhibitoren, sartanen en NSAID's).
- ✓ Cana- en dapagliflozine: Een stijging in hematocriet. Voorzichtig bij patiënten met een reeds verhoogd hematocriet.
- ✓ Canagliflozine: mogelijks verhoogd risico op botbreuken. Canagliflozine oefent waarschijnlijk geen rechtstreekse invloed uit op het bot. Wel blijkt het zo te zijn dat patiënten op canagliflozine, die last hebben van orthostatische hypotensie en bovendien ook nog te weinig water drinken, regelmatigiger gaan vallen. Daardoor komen logischerwijs ook meer breuken voor.
- ✓ Er zijn meldingen van gangreen van Fournier bij gebruik van de SGLT2-remmers. Gangreen van Fournier is een zeldzame, maar ernstige aandoening waarbij het lichaamsweefsel van de geslachtsorganen en het gebied daaromheen afsterft. Stuur de patient door naar de arts

wanneer deze klachten heeft zoals hevige pijn, gevoeligheid, roodheid of zwelling van de geslachtsorganen of het gebied daaromheen, in combinatie met koorts of ongemak.

	<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak ( ≥1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1000, &lt; 1/100)</b>
<b>Canagliflozine (Invokana®)</b>	hypoglykemie (+ SU/insuline) vulvovaginale candidiasis	constipatie, dorst, nausea polyurie, pollakisurie, urine­weginfectie balanitis, balanoposthitis dyslipidemie, hematocriet ↑	dehydratatie duizeligheid, syncope (orthostatische) hypotensie rash, urticaria botbreuk nierfalen bloedcreatinine, -ureum, kalium, -fosfaat ↑
<b>Dapagliflozine (Forxiga®)</b>	hypoglykemie (+ SU/insuline)	vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties, urine­weginfecties duizeligheid rugpijn dys-, polyurie hematocriet ↑ nierklaring creatinine ↓ dyslipidemie	schimmelinfectie volumedepletie, dorst obstipatie, droge mond nycturie, nierfunctiestoornis vulvovaginale en genitale pruritus bloedcreatinine en -ureum ↑ gewicht ↓
<b>Empagliflozine (Jardiance®)</b>	hypoglykemie (+ SU/insuline)	vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties urine­weginfecties pruritus vaker plassen	volumedepletie dysuria bloedcreatinine ↑ glomerulaire filtratiesnelheid ↓
<b>Ertugliflozine (Steglatro®)</b>	Vulvovaginale candidiasis	Hypoglykemie, volumedepletie, Balanitiscandida, genitale infecties, dorst, dyslipidemie, verhoogd hemoglobine, nierafwijkingen (BUN verhoogd)	Dysurie, bloedcreatinine verhoogd/ GFR verlaagd