

## Incretinemimetica = GLP-1 analogen = GLP 1 receptoragonisten

### BIJWERKINGEN

Hieronder worden de belangrijkste bijwerkingen opgesomd.

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

- ✓ **Gastro-intestinale bijwerkingen:** nausea komt vooral voor bij de opstart en de frequentie en ernst hiervan verminderen na enkele dagen/weken. Deze komen meer voor bij de kortwerkende GLP-1 agonisten. Men kan deze problemen vermijden door de dosis langzaam op te drijven. Aan patiënten die de therapie opgestart krijgen, kan het aangeraden zijn om lichte en kleine maaltijden te verbruiken, traag te eten en te stoppen met eten wanneer het verzadigingsgevoel is bereikt. Ook diarree komt frequent voor. Vooral bij de langwerkende ziet men echter ook constipatie.
- ✓ **Obstructie:** door een vertraging van de intestinale motiliteit. Men moet hieraan denken in geval van braken, uitgesproken gastro-intestinale reflux en belangrijk ongewild gewichtsverlies.
- ✓ **Hypoglykemie:** in monotherapie veroorzaken ze geen of hoogstens een milde hypoglykemie. Hun werking is immers glucose-afhankelijk. Dit geldt niet wanneer de GLP-1 mimetica gecombineerd worden met sulfonylurea. Hierbij kunnen wel zeer ernstige hypoglycemiën ontstaan. De dosis van het sulfonylureum moet zeer frequent verlaagd worden, ook wanneer het gecombineerd wordt met insuline. Een reductie van de metforminetherapie is niet nodig.  
Het gebruik van een GLP-1-agonist vereist geen specifieke **controle van de bloedglucoseconcentratie**. Wanneer het echter gebruikt wordt in combinatie met een sulfonylureumderivaat of een basale insuline kan (zelf)controle van de bloedglucoseconcentratie nodig zijn om de dosering van het sulfonylureumderivaat of de basale insuline aan te passen.
- ✓ **Pancreatitis en pancreas- en schildklierkanker:** op dit ogenblik zijn er geen bewijzen van een causaal verband. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis (ernstige en aanhoudende pijn in de buik (maaggebied) die kan uitstralen naar de rug, alsook misselijkheid en braken). Als pancreatitis wordt vermoed, moet de behandeling met de GLP-1 analogen worden stopgezet. Als pancreatitis wordt bevestigd, mag de behandeling niet worden herstart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met pancreatitis in hun voorgeschiedenis.
- ✓ **Angio-oedeem, anafylaxie:** zeer zelden.
- ✓ **Galstenen:** meer onderzoek is nodig. Het verhoogde risico op galstenen kan ontstaan door het gewichtsverlies of door het feit dat chronische overstimulatie van de GLP-1-receptor leidt tot veranderingen in de samenstelling van de gal en/of de motiliteit van de galblaas.
- ✓ **Antilichaamvorming (vooral bij exenatide):** kan leiden tot vermindering van het hypoglykemiërend effect en verhoogd risico van reacties t.h.v. de injectieplaats. Het klinisch belang is niet duidelijk.
- ✓ **Schildklierkanker:** in studies bij knaagdieren werd het gebruik van GLP-1 agonisten mogelijks geassocieerd met schildkliertumoren. De relevantie voor de mens is waarschijnlijk klein maar kan niet volledig uitgesloten worden. Enkel voor liraglutide (Victoza®) werden ook schildklierbijwerkingen, waaronder een verhoogde calcitoninespiegel, struma en schildkliertumor, gemeld in klinische studies, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van schildklierandoeningen.

- ✓ **Diabetische ketoacidose:** er zijn casussen van ketoacidose gemeld bij het gebruik van dulaglutide, exenatide, liraglutide bij insuline-afhankelijke patiënten na snelle stopzetting of dosisverlaging van insuline, wat resulteert in een lage glucose-spiegel. Een stapsgewijze benadering van de verlaging van de insulinedosis wordt aanbevolen en/of nauw opvolgen van de bloedglucosewaarden.

	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )
<b>Albiglutide</b> (Eperzan®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoglykemie (+ insuline/sulfonylureumderivaten)</li> <li>Reacties op de injectieplaats</li> <li>Diarree en misselijkheid (vooral eerste 6 maand)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoglykemie (monotherapie of + metformine/pioglitazon)</li> <li>Pneumonie</li> <li>Boezemfibrilleren/flutter</li> <li>Overgeven, <b>constipatie</b>, dyspepie, gastrooesofageale refluxziekte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pancreatitis</li> <li>Intestinale obstructie</li> </ul>
<b>Dulaglutide</b> (Trulicity®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoglykemie (+ prandiale insuline, metformine*, of metformine+glimepiride)</li> <li>Misselijkheid, diarree, braken*, buikpijn* (vooral eerste 2 weken)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoglykemie (monotherapie of + metformine+pioglitazon)</li> <li>Verminderde eetlust, dyspepsie, <b>obstipatie</b>, flatulentie, opgezette buik, gastro-oesofageale refluxziekte, oprispingen</li> <li>Vermoeidheid</li> <li>Sinustachycardie, eerstegraads atrioventriculair blok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacties op injectieplaats</li> <li>Heel soms: pancreatitis</li> </ul>
<b>Exenatide</b> (Bydureon®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoglykemie (+ sulfonylureumderivaat)</li> <li>Misselijkheid, braken, diarree en <b>obstipatie</b></li> <li>Pruritus op injectieplaats</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verminderde eetlust</li> <li><b>Hoofdpijn</b> en duizeligheid</li> <li>Dyspepsie, buikpijn, gastro-intestinale refluxziekte, abdominale distensie, oprispingen, flatulentie</li> <li>Vermoeidheid en somnolentie</li> <li>Uitslag en erytheem op injectieplaats</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pruritus en/of urticaria</li> <li>Niet bekend: Pancreatitis</li> </ul>
<b>Exenatide</b> (Byetta®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoglykemie (+ metformine/sulfonylureumderivaat)</li> <li>Misselijkheid, braken, diarree</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verminderde eetlust</li> <li>Hoofdpijn en duizeligheid</li> <li>Dyspepsie, buikpijn, gastro-intestinale refluxziekte, flatulentie</li> <li>Vermoeidheid</li> <li>Hyperhidrose</li> <li>Astenie, zich zenuwachtig voelen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stoornissen in de smaak-gewaarwording</li> <li>Oprispingen</li> <li>Alopecia</li> <li>Veranderde nierfunctie</li> <li>Reacties op injectieplaats</li> <li>Gewichtsafname</li> <li>Niet bekend: pancreatitis</li> </ul>

<p><b>Liraglutide</b> <b>(Victoza®)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Misselijkheid en diarree (vooral eerste dagen tot weken)</li> <li>• Hypoglykemie (+sulfonylureumderivaat)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhinofaringitis</li> <li>• Hypoglykemie (monotherapie)</li> <li>• Anorexie en eetlustafname</li> <li>• Hoofdpijn en duizeligheid</li> <li>• Verhoogde hartslag</li> <li>• Braken, dyspepsie, pijn in de bovenbuik, <b>obstipatie</b>, gastritis, flatulentie, abdominale distensie, gastro-oesofageale refluxziekte</li> <li>• Kiespijn</li> <li>• Rash</li> <li>• Vermoeidheid</li> <li>• Reacties op de injectieplaats</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaria en pruritus</li> <li>• Nierinsufficiëntie, acuut nierfalen</li> <li>• Malaise</li> <li>• Zeer zelden: pancreatitis</li> </ul>
<p><b>Lixisenatide</b> <b>(Lyxumia®)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglykemie (+sulfonylureumderivaat en/of basale insuline)</li> <li>• Hoofdpijn</li> <li>• Nausea, braken, diarree (eerste 3 weken)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglykemie (+metformine)</li> <li>• Griep, bovenste- luchtweginfectie, cystitis, virale infectie</li> <li>• Duizeligheid, somnolentie</li> <li>• Dyspepsie</li> <li>• Rugpijn</li> <li>• Pruritus op de injectieplaats</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafylactische reactie</li> <li>• Urticaria</li> <li>• Niet vermeld: pancreatitis</li> </ul>
<p><b>Semaglutide</b> <b>(Ozempic®)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglykemie (+ insuline of sulfonylureumderivaat)</li> <li>• Misselijkheid</li> <li>• Diarree</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglykemie (+ andere orale antidiabetica)</li> <li>• Verminderde eetlust</li> <li>• Duizeligheid</li> <li>• Complicaties van diabetische retinopathie</li> <li>• Braken, buikpijn, adominale distensie, obstipatie, dyspepsie</li> <li>• Gastritis, gastro-oesofagale refluxziekte</li> <li>• Oprisping, flatulentie</li> <li>• Cholelithiase</li> <li>Vermoeidheid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysgeusie</li> <li>• Verhoogde hartslag</li> <li>• Reactie op de injectieplaats</li> <li>• (Zelden: anafylactische reactie)</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhoogde lipase, verhoogde amylase, verlaagd gewicht</li> <li>• Verhoogde hartslag</li> </ul>	
<b>Semaglutide (Rybelsus®)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Misselijkheid</li> <li>• Diarree</li> <li>• Hypoglykemie (+ insuline of sulfonyleureumderivaat)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglykemie (+ andere orale antidiabetica)</li> <li>• Braken</li> <li>• Maag van streek of spijsverteringsstoornis</li> <li>• Ontstoken maag (gastritis)</li> <li>• Maagpijn</li> <li>• Opgeblazen gevoel in de maag</li> <li>• Verstopping (obstipatie)</li> <li>• Vermoeidheid</li> <li>• Verminderde eetlust</li> <li>• Gasvorming (Flatulentie)</li> <li>• Verhoging van alveesklieerenzymen (bv. lipase en amylase)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsverlies</li> <li>• Galstenen</li> <li>• Boeren</li> <li>• Snelle polslag</li> </ul>

\* Alleen dosis dulaglutide 1,5 mg. Met dulaglutide 0,75 mg traden de bijwerkingen op in de frequentie van de eerstvolgende lagere incidentiegroep.