

Hypotensie na start van SGLT-2-remmer

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving één melding van hypotensie en één melding van acute nierinsufficiëntie bij het gebruik van de SGLT-2-remmer dapagliflozine. Mogelijk speelden hierbij interacties met andere medicatie een rol.

Auteurs
**Linda Härmark,
Loek de Jong en
Roya Atiqi**

Voor diabetes mellitus is de afgelopen jaren een aantal nieuwe geneesmiddelen met nieuwe werkingsmechanismen op de markt gekomen. De nieuwste groep vormen de natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT-2)-remmers. SGLT-2 is voornamelijk aanwezig in de proximale niertubuli en is verantwoordelijk voor het merendeel (90%) van de reabsorptie van glucose [1]. Patiënten met diabetes mellitus type 2 hebben een verhoogde expressie van SGLT-2 [2]. SGLT-2-remmers verminderen de renale glucoseterugresorptie wat leidt tot glucosurie. Hierdoor daalt de bloedglucosespiegel.

In Nederland zijn inmiddels twee SGLT-2-remmers beschikbaar: dapagliflozine en canagliflozine. Dapagliflozine is een sterk

selectieve en reversibele SGLT-2-remmer [3]. Canagliflozine remt mogelijk ook SGLT-1 in de darm, een belangrijk glucosetransporte-eiwit [4]. Het farmacologische mechanisme kan een groot deel van de bijwerkingen verklaren. Bekende bijwerkingen zijn genitale en urineweginfecties, rugpijn, polyurie, dorst en hypovolemie [5, 6].

In dit artikel wordt een aantal bijwerkingen van SGLT-2-remmers besproken die in theorie op grond van het werkingsmechanisme kunnen ontstaan. Ook wordt een overzicht van de meldingen bij Lareb gegeven.

Potentiële bijwerkingen

• Diarree

Canagliflozine remt mogelijk ook SGLT-1 in de darm, een belangrijk transporteiwit van glucose en galactose [4]. Osmotische diarree zou kunnen ontstaan door malabsorptie van glucose en galactose [7]. Ernstige diarree is eerder waargenomen bij niet-selectieve SGLT-remmers [8]. Remming van SGLT-1 in de darm lijkt bij dapagliflozine minder relevant, gezien de sterke selectiviteit voor SGLT-2.

• Hyponatriëmie

Natrium wordt in het tubulaire systeem geresorbeerd, zowel in de proximale tubulus (67%), in het dikke stijgende deel van de lis van Henle (25%), in de distale tubulus (5%) en in de verzamelbuis (3%) [9]. Hierbij zijn verschillende enzymen en transporters betrokken, waaronder de natrium-kalium-pomp, NHE-3, Na-K-2Cl-cotransporter en

INVOKANA (CANAGLIFLOZINE) REMT
BEHALVE SGLT-2 IN DE NIEREN
MOGELIJK OOK SGLT-1 IN DE DARMEN.



Foto: Janssen

de Na-Cl-cotransporter [9]. Wanneer natriumresorptie proximaal via SGLT-2 wordt geremd, zal dit worden gecompenseerd door de andere transportmechanismen. Patiënten vertonen wel voorbijgaande natriurese kort na het starten van SGLT-2-remmers [10]. Dit wordt echter niet in verband gebracht met veranderingen in de natriumconcentraties in serum. Na enige tijd wordt de natriumreabsorptie overgenomen door andere natriumtransportmechanismen, waardoor het risico op een symptomatische hyponatriëmie afneemt. Het is dan ook minder waarschijnlijk dat remming van SGLT-2 op zichzelf aanleiding zal geven tot hyponatriëmie. Wanneer SGLT-2-remmers echter gelijktijdig met thiazide- en/of lisdiuretica worden toegepast, kan dit theoretisch een verhoogde kans geven op hyponatriëmie. Lisdiuretica remmen de Na-K-2Cl-cotransporter en thiazidediuretica remmen de Na-Cl-cotransporter. Het is lastig te voorspellen of deze mogelijke interactie klinisch relevant is.

In de officiële productinformatie van de SGLT-2-remmers wordt een farmacodynamische interactie met thiazide- en lisdiuretica vermeld die het risico op dehydratie en hypotensie zou verhogen [5,6]. Een verhoogde kans op hyponatriëmie bij gelijktijdig gebruik wordt echter niet vermeld.

• Plotselinge hypotensie

SGLT-2-remmers veroorzaken door de osmotische diurese hypovolemie waardoor hypotensie kan ontstaan. Om dit te compenseren wordt het RAAS-systeem geactiveerd. Bij patiënten die een SGLT-2-remmer gebruiken zou het toevoegen van een ACE-remmer en/of ARB theoretisch forse hypotensie kunnen veroorzaken met een risico op collaps.

• Nierinsufficiëntie

In de SPC wordt de afname van de nierfunctie bij SGLT-2-remmers beschouwd als een pre-renale component ten gevolge van volume-depletie die reversibel is na het staken van de SGLT-2-remmer. Uit klinisch oogpunt kunnen recidiverende urineweginfecties bij SGLT-2-remmers leiden tot een renale nierinsufficiëntie waarbij de nierschade irreversibel kan zijn.

Meldingen bij Lareb

Lareb heeft negen meldingen van een vermoedelijke bijwerking in samenhang met het gebruik van dapagliflozine ontvangen.

Bij canagliflozine zijn tot op heden geen meldingen ontvangen. De meldingen bij dapagliflozine zijn voor een groot deel afkomstig van apothekers.

Genitale en urineweginfecties zijn bekende bijwerkingen van dapagliflozine. Van de in dit artikel beschreven theoretische vermoedelijke bijwerkingen, zijn er meldingen van hypotensie en acute nierinsufficiëntie ontvangen. De hypotensie trad op vijf maanden na de start van dapagliflozine.

De melder gaf aan dat mogelijk sprake is geweest van een interactie met hydrochloorthiazide en ramipril. Deze geneesmiddelen waren echter al vijf jaar eerder gestart.

De acute nierinsufficiëntie trad op twee maanden na de start van dapagliflozine en één jaar na de start van candesartan, dat ook was vermeld als verdacht geneesmiddel. Dapagliflozine werd gestaakt, de dosis candesartan bleef onveranderd. Ten tijde van de melding was de patiënt herstellende.

Beschouwing

Op basis van het farmacologisch werkingsmechanisme kunnen mogelijke bijwerkingen worden voorspeld.

Echter, het lichaam kent vele compensatiemechanismen waardoor deze niet altijd zullen optreden. Bij nieuwe geneesmiddelen is het belangrijk alert te zijn op nog niet bekende bijwerkingen.

Vooral ouderen zullen gevoeliger zijn voor bijwerkingen vanwege minder goed functionerende compensatiemechanismen, veranderingen in farmacokinetiek en -dynamiek en door een hogere mate van comorbiditeit en comedicatie. ■

SGLT-2-REMMERS VEROORZAKEN HYPOVOLEMIE WAARDOOR HYPOTENSIE KAN ONTSTAAN

Dr. Linda Härmark en Loek de Jong zijn beiden apothekers en werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Dr. Roya Atiqi is internist-klinisch farmacoloog in het AMC. Op www.lareb.nl staat een overzicht van alle gemelde bijwerkingen van dapagliflozine.

Zie voor literatuurreferenties: pw.nl.

Zwarte driehoek voor SGLT-2-remmers

Bij toelating op de markt is het bijwerkingenprofiel van geneesmiddelen niet volledig. De Europese Unie heeft daarom besloten dat er een zwarte driehoek moet staan op de bijsluiter van geneesmiddelen waarvoor 'aanvullende monitoring' is vereist. Hierbij horen ook de SGLT-2-remmers. Patiënten en medisch beroepsbeoefenaren wordt sterk aangeraden alle vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen met zo'n driehoek bij Lareb te melden. Dapagliflozine wordt gevolgd met Lareb Intensive Monitoring, om meer informatie te krijgen over het optreden en het beloop van bijwerkingen in de tijd.

Voor meer informatie, zie www.lim.lareb.nl.

Literatuur

- 1 Misra M. SGLT2 inhibitors: a promising new therapeutic option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Pharmacol.* 2013;65(3):317-27.
- 2 Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54(12):3427-34.
- 3 Han S, Hagan DL, Taylor JR, Xin L, Meng W, Biller SA, Wetterau JR, Washburn WN, Whaley JM. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes* 2008;57(6):1723-9.
- 4 Polidori D, Sha S, Mudaliar S, Ciaraldi TP, Ghosh A, Vaccaro N, Farrell K, Rothenberg P, Henry RR. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013;36(8):2154-61.
- 5 Samenvatting van de productkenmerken Forxiga®. <http://bit.ly/1xc99Ec>, geraadpleegd op 21 oktober 2014.
- 6 Samenvatting van de productkenmerken Invokana. <http://bit.ly/1wdTjwn>, geraadpleegd 21 oktober 2014.
- 7 Wright EM, Turk E, Martin MG. Molecular basis for glucose-galactose malabsorption. *Cell Biochem Biophys* 2002;36(2-3):115-21.
- 8 Cangoz S, Chang YY, Chempakaseril SJ, Guduru RC, Huynh LM, John JS, et al. The kidney as a new target for antidiabetic drugs: SGLT2 inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(5):350-9.
- 9 Giebisch G, Windhager E, Boron WF, Boulpaep EL, editors. *Medical Physiology*. Saunders; 2003; 34, Transport of sodium and chloride. p. 774-89.
- 10 Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(5):513-9.