

# Ervaringen met SGLT2-remmers

Suzanne Bakker, Bas Houweling, Jan Westerink, Henk Bilo, Bertien Hart

**SGLT2-remmers hebben een prominente plaats in het medicamenteuze stappenplan van de NHG-Standaard Diabetes mellitus voor de zeerhoogrisicopatiënten met diabetes. Tot nu toe was er weinig ervaring met deze middelen in de eerste lijn. Wij vroegen praktijkondersteuners en diabetesverpleegkundigen uit de huisartsenpraktijk naar hun eerste ervaringen met bijwerkingen van SGLT2-remmers bij mensen met diabetes mellitus type 2. Genitale schimmelinfectie was de meest gemelde bijwerking, bij vrouwen vaker dan mannen. Om ernstige bijwerkingen als normoglykemische ketoacidose te voorkomen dienen patiënten goede uitleg te krijgen over contra-indicaties en situaties waarbij SGLT2-remmers tijdelijk gestaakt moeten worden.**

SGLT2-remmers (natrium-glucose-cotransporter 2-remmers) zijn in de laatste revisie van de NHG-Standaard Diabetes mellitus bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) én een zeer hoog risico de eerste keus voor bloedglucoseverlagende geneesmiddelen.<sup>1</sup> Onder zeerhoogrisicopatiënten vallen patiënten met DM2 en een eerder doorgemaakte hart- en vaatziekte en/of chronische nierschade met een matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico en/of met hartfalen met een ejectiefractie van minder dan 40% (type HFrEF). SGLT2-remmers verlagen de kans op nieuwe hart- en vaatziekten en op terminaal nierfalen, en verminderen het aantal ziekenhuisopnamen door hartfalen (NNT 6-15 gedurende 5 jaar).<sup>2</sup>

Ongeveer 30% van de patiënten met DM2 in de huisartsenpraktijk valt in de zeerhoogrisicogroep.<sup>3,4</sup> Deze patiënten komen in aanmerking voor een SGLT2-remmer als ze niet kwetsbaar zijn en een levensverwachting van meer dan 5 jaar hebben (zodat ze kunnen profiteren van de beschermende langetermijneffecten op hart en nieren). Huisartsen en praktijkondersteuners zullen naar verwachting dus vaker SGLT2-remmers gaan voorschrijven.

Tot de publicatie van de update van de NHG-Standaard Diabetes mellitus in 2021 was er weinig ervaring met SGLT2-remmers in de huisartsenpraktijk. We weten niet welk percentage patiënten van de zeerhoogrisicogroep in de huisartsenpraktijk in 2022 inmiddels een SGLT2-remmer voorgeschreven krijgt.

Stichting Langerhans, het onafhankelijke en niet-gesponsorde centrum voor diabeteskennis en onderwijs voor de eerste lijn, krijgt wekelijks tientallen vragen over diabetes van huisartsen en praktijkondersteuners. Opvallend was dat er na de wijziging van het medicamenteuze stappenplan in de NHG-Standaard veel meldingen en vragen kwamen over genitale schimmelinfecties na de start van



Genitale schimmelinfectie is de meest gemelde bijwerking van SGLT2-remmers.

Foto: Shutterstock

SGLT2-remmers. Hoewel uit een grote netwerkanalyse blijkt dat deze bijwerking relatief vaak voorkomt (*number needed to harm* = 7), is niet bekend hoe vaak patiënten met diabetes hiermee te maken krijgen.<sup>2</sup> Ook is er op dit moment geen informatie beschikbaar over hoe vaak deze patiënten bijwerkingen ervaren, zoals normoglykemische ketoacidose, een nierfunctiedaling of een urineweginfectie.

Voor de dagelijkse diabeteszorg en implementatie van de NHG-Standaard is het belangrijk om te weten hoe vaak zorgverleners in de eerste lijn geconfronteerd

## KADER 1 NORMOGLYKEMISCHE KETOACIDOSE

SGLT2-remmers dragen in zeldzame gevallen bij aan het ontstaan van een ketoacidose. Hierbij is de glucosewaarde vaak normaal, in tegenstelling tot de klassieke diabetische ketoacidose. Dat maakt het lastig om deze aandoening te herkennen. Patiënten met een normoglykemische ketoacidose zijn vaak misselijk, verward en kortademig of kunnen klagen over buikpijn, vermoeidheid of erge dorst. Kortom, ze hebben klachten die passen bij een normale ketoacidose zoals we die kennen bij diabetes mellitus type 1.

Het is niet precies bekend waarom SGLT2-remmers kunnen bijdragen aan het ontstaan van een normoglykemische ketoacidose. Uiteindelijk zorgt een tekort aan insuline ervoor dat het lichaam overgaat van een glucosestofwisseling naar een vetzuurstofwisseling met ketonenvorming. Dit komt door een combinatie van de effecten van SGLT2-remmers. SGLT2-remmers stimuleren de uitscheiding van glucose via de urine, onafhankelijk van de insulinespiegel. Hierdoor wordt de insulinespiegel lager. Daarbij verhogen SGLT2-remmers de productie van glucagon en zorgt de diuretische werking van SGLT2-remmers voor een verminderd circulerend volume. Dat laatste verhoogt dan weer de productie van cortisol, adrenaline en glucagon. Dit alles draagt bij aan de vorming van ketonen.<sup>9</sup>

Normoglykemische ketoacidose treedt snel op bij patiënten met LADA [*latent autoimmune diabetes in adults*] of diabetes type 1. Soms staan deze patiënten echter geclassificeerd onder DM2.

Daarnaast komt deze ernstige bijwerking vooral voor bij patiënten die vasten, weinig koolhydraten eten, veel alcohol drinken, een operatie moeten ondergaan of gedehydrateerd zijn. Het is van groot belang om SGLT2-remmers in deze situaties niet voor te schrijven en patiënten te instrueren om bij dehydratie tijdelijk te stoppen.<sup>10</sup>

worden met klachten van hun diabetespatiënten na de start van SGLT2-remmers. Daarom hebben we onderzocht welke bijwerkingen deze geneesmiddelen hebben.

### METHODE

In het actuele adresbestand van Stichting Langerhans staan 10.416 praktijkondersteuners en diabetesverpleegkundigen uit de eerste lijn die onderwijs over diabetes bij ons volgden en ingeschreven staan voor onze nieuwsbrief. Deze groep zorgverleners stuurden we begin 2022 een e-mail met een online vragenlijst over de eerste ervaringen met het voorschrijven van SGLT2-remmers en de mogelijke bijwerkingen hiervan. De vragenlijst bevatte vragen over de praktijk (de praktijkgrootte, het aantal mensen met diabetes, de praktijklocatie) en over SGLT2-remmers (hoe vaak voorgeschreven, voor welke indicatie, welke soort SGLT2-remmer). We vroegen de praktijkondersteuners enkele patiëntengegevens van de SGLT2-remmergebruikers op te zoeken in het HIS: HbA1c

voor de start van de SGLT2-remmer, BMI, leeftijd, geslacht, eGFR en diabetesduur). Ook vroegen we expliciet naar het optreden van genitale schimmelinfecties tijdens het gebruik van SGLT2-remmers. Daarnaast stelden we vragen over meldingen van de zeldzamere maar ernstigere bijwerkingen normoglykemische ketoacidose, nierfunctiedaling > 20 %, voetulcus, amputatie en urineweginfectie. Er was ruimte om andere niet specifiek in de vragenlijst genoemde klachten of bijwerkingen te rapporteren. De praktijkondersteuners hadden ruim een maand de tijd om de vragenlijst in te vullen, al dan niet samen met de huisarts. Met Excel rekenden we uit hoe vaak bijwerkingen voorkwamen en toetsten we of er een correlatie was tussen de verschillende variabelen.

### RESULTATEN

In totaal stuurden 779 praktijkondersteuners/diabetesverpleegkundigen de vragenlijst voor de deadline terug (responspercentage 7,5%). De respondenten werkten verdeeld over het hele land, zowel in stadspraktijken (41%), plattelandspraktijken (26%) als huisartsenpraktijken op het verstedelijkte platteland (33%). Van de respondenten schreven 16 (2,1%) geen SGLT2-remmers voor. De overige 763 (97,9%) deden dat wel. Dat varieerde van 1 tot meer dan 10 patiënten in een praktijk. Twintig procent (187) van de respondenten die een SGLT2-remmer voorschreven, vulde ook de gevraagde patiëntengegevens in. In totaal verzamelden zij gegevens van 830 patiënten met DM2 die SGLT2-remmers gebruiken. Van deze patiënten was 578 man (70%) en kreeg 95% (787/830) de SGLT2-remmer na de publicatie van de nieuwe richtlijn. Deze patiënten gebruikten de SGLT2-remmer maximaal 5 maanden. Het merendeel van deze patiënten (91,7%, 767/830) kreeg een SGLT2-remmer omdat ze in de categorie zeer hoog risico vielen. De meest genoemde andere reden voor het voorschrijven van een SGLT2-remmer, dus buiten het advies van de NHG-Standaard om, was 'niet willen of kunnen spuiten met insuline'.

Dapagliflozine werd in deze patiëntengroep het meest voorgeschreven (57%), gevolgd door empagliflozine (40%). Slechts een klein deel van de patiënten kreeg canagliflozine (3%).

### Bijwerkingen

De respondenten noemden geen ernstige bijwerkingen. Geen enkele patiënt kreeg in deze korte onderzoeksperiode een normoglykemische ketoacidose. Een nierfunctiedaling van meer dan 20% werd 3 keer en een voetulcus werd 2 keer gerapporteerd. Van de minder ernstige, maar wel hinderlijke bijwerkingen kwam een genitale schimmelinfectie (14%, 113/830) vaker voor dan een urineweginfectie (4%, 37/830). Daarbij lag het percentage genitale schimmelinfecties bij vrouwen hoger dan bij mannen (respectievelijk 22% (56/252) en 10% (57/578)). Van de patiënten die na de start met een SGLT2-remmer een genitale schimmelinfectie kregen, had 84% nooit eerder zo'n infectie gehad. De meeste genitale schimmelinfecties traden binnen een maand na de start van de SGLT2-remmer op (34% binnen een dag, 5% binnen een week, 33% binnen 2

weken, 14% binnen een maand en 16% later dan een maand). Wanneer een patiënt een genitale schimmelinfectie kreeg was dat in 35% van de gevallen een reden om de SGLT2-remmer meteen te staken. In 57% van de gevallen bleef het middel gehandhaafd en bij 8% was niet bekend of de patiënt ermee doorging. Er was geen duidelijke correlatie met het voorkomen van een genitale schimmelinfectie door SGLT2-remmers en het voorafgaande HbA1c, de nierfunctie, de leeftijd of de duur van de diabetes. Frequent en nachtelijk plassen en dorstklachten waren de bijwerkingen en klachten die de respondenten het meest aan overige bijwerkingen rapporteerden.

## BESCHOUWING

Vanwege de lage response rate, het korte tijdsbestek van het onderzoek en het beperkte aantal vragen heeft dit vragenlijstonderzoek zeker tekortkomingen. Toch geeft het inzicht in de eerste ervaringen met het gebruik van SGLT2-remmers. Het schetst een eerste beeld van de bijwerkingen en suggereert handvatten voor de dagelijkse praktijk.

### Normoglykemische ketoacidose

Het is bekend dat SGLT2-remmers onder bepaalde omstandigheden een normoglykemische ketoacidose kunnen veroorzaken, soms met fatale afloop.<sup>5</sup> Gelukkig is dit niet eenmaal door de respondenten gerapporteerd. Voor zo'n zeldzame bijwerking is de follow-up van dit onderzoek te kort. Zeker nu huisartsen deze middelen op grote schaal voorschrijven is het

#### WAT IS BEKEND?

- In de NHG-Standaard Diabetes mellitus zijn SGLT2-remmers de bloedglucoseverlagende middelen van eerste keuze bij zeerhoogrisicopatiënten met diabetes.
- SGLT2-remmers verlagen bij deze groep patiënten de kans op nieuwe hart- en vaatziekten en terminaal nierfalen, en verminderen het aantal ziekenhuisopnamen door hartfalen.
- Deze middelen kunnen zeldzame ernstige bijwerkingen geven, zoals normoglykemische ketoacidose en mildere bijwerkingen die vaker optreden, zoals genitale schimmelinfecties.

#### WAT IS NIEUW?

- Dit vragenlijstonderzoek geeft een eerste indruk van de bijwerkingen van SGLT2-remmers in de huisartsenpraktijk.
- Ernstige bijwerkingen werden vrijwel niet genoemd. Vooral bij vrouwen lijkt lijken genitale schimmelinfecties vaker voor te komen dan gedacht.
- Verantwoord voorschrijven van SGLT2-remmers vraagt naast goede patiëntenvoorlichting om een juiste indicatiestelling en een goede uitleg over contra-indicaties.

## KADER 2 CHRONISCHE NIERSCHADE

Chronische nierschade is bij patiënten met diabetes een mogelijke ernstige complicatie. SGLT2-remmers voorkomen verdere achteruitgang van de nierfunctie bij patiënten met DM2 en chronische nierschade. Toch daalt de creatinineklaring vaak na de start. Hoe zit dat? Een belangrijk mechanisme dat tot diabetische nefropathie leidt is de glomerulaire hyperfiltratie. De klaring blijft hierdoor lang op peil, maar de langdurige verhoogde druk schaadt het nefron. Albuminurie is het eerste teken van die schade. SGLT2-remmers verhinderen de terugresorptie van glucose in de proximale tubulus. Hierdoor vermindert de druk op glomeruli en verdwijnt de hyperfiltratie, maar zal aanvankelijk ook de eGFR dalen.<sup>11</sup> Een daling tot 20% is hierbij acceptabel en waarschijnlijk ook reversibel. Een SGLT2-remmer mag gestart worden bij een eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Wanneer de klaring na de start daalt onder 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mag het middel gecontinueerd worden, tot een eGFR van 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>12</sup>

duis van groot belang om hier alert op te zijn en om voorzorgsmaatregelen te nemen om deze complicatie te voorkomen [kader 1].

### Nierfunctiedaling

Het is inherent aan de nierprotectieve werking van SGLT2-remmers dat de klaring (eGFR) na de start met een SGLT2-remmer kan dalen [kader 2]. Een daling tot 20% beschouwen we als acceptabel. In ons onderzoek kwam een daling van meer dan 20% daling zelden voor. Ons onderzoek was echter niet ontworpen om specifiek een daling van de nierfunctie te achterhalen. Vooralsnog adviseert de NHG-Standaard niet om de nierfunctie te controleren na de start met een SGLT2-remmer. Of dat in de eerste lijn toch structureel moet gebeuren, kunnen we nog niet zeggen en zal verder onderzoek moeten uitwijzen.

### Genitale schimmelinfectie

Patiënten met diabetes hebben vanwege een afgenomen immuniteit en glucosurie vaker een genitale schimmelinfectie dan patiënten zonder diabetes.<sup>6</sup> Door het werkingsmechanisme van SGLT2-remmers plassen gebruikers meer glucose uit en is het dus logisch dat er een grotere kans is op een genitale schimmelinfectie. In verschillende grote internationale onderzoeken naar SGLT2-remmers, met follow-upperiodes van 12 weken tot 3,1 jaar, varieerde de prevalentie van deze bijwerking van 0 tot 9%.<sup>7</sup> In ons onderzoek ligt dat percentage veel hoger. Dit kunnen we wellicht verklaren door verschillen in hygiënegewoonten en in de gehanteerde definitie van een genitale schimmelinfectie. Een andere belangrijke reden van de hogere prevalentie is de opzet van ons onderzoek. Misschien waren praktijkondersteuners die bijwerkingen signaleerden

meer geneigd de vragenlijst in te vullen dan degenen die bij hun patiënten geen nadelige effecten bemerkten. Een belangrijke bevinding is dat eventuele genitale schimmelinfecties met name bij vrouwen voorkomen en dat deze vooral ontstaan in de periode na de start. Het is goed om te behandelen en dergelijke infecties vormen lang niet voor alle patiënten een reden om het middel te staken. Het opvolgen van hygiënische adviezen, zoals spoelen met water na de toiletgang, lijken genitale infecties te kunnen voorkomen, hoewel daar nog weinig onderzoek naar is gedaan.<sup>8</sup> Ook staat nog niet vast wat het beste beleid is bij het optreden van een schimmelinfectie na de start van een SGLT2-remmer: stoppen, de schimmelinfectie behandelen en tijdelijk staken of behandelen en continueren?

## CONCLUSIE

Naar verwachting zullen huisartsen steeds vaker SGLT2-remmers voorschrijven. Dit vragenlijstonderzoek geeft een eerste indruk van het voorkomen van bijwerkingen bij eerstelijnspatiënten met DM2: ernstige bijwerkingen werden vrijwel niet gemeld en vooral bij vrouwen was het percentage genitale schimmelinfecties hoog. Het is belangrijk patiënten hierover te informeren. Daarbij vraagt verantwoord voorschrijven van SGLT2-remmers om een juiste indicatiestelling en een goede uitleg over contra-indicaties en situaties waarin deze middelen tijdelijk niet moeten worden ingenomen om ernstige bijwerkingen te voorkomen. ■

## LITERATUUR

1. NHG-werkgroep Diabetes mellitus. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. Richtlijnen.nhg.org. Utrecht: NHG, 2021. Geraadpleegd op 10 december 2022.
2. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;2:1-14.
3. Hart HE, Kievits O, Rutten FH, Hollander MH. Evaluation of SGLT-2 inhibitor treatment in type 2 diabetes patients with very high cardiovascular risk. *Prim Care Diabetes* 2023;17:190-4.
4. Kessler C, Meuwissen M, Rutten G. Implementatie van de herziene NHG-Standaard Diabetes. *Huisarts Wet* 2023;66:40-4.

5. Colacci M, Fralick J, Odutayo A, Fralick M. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of diabetic ketoacidosis among adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Can J Diabetes* 2022;46:10-15.e2.
6. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013;27:479-84.
7. Unnikrishnan AG, Kalra S, Purandare V, Vasawala H. Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22:837-42.
8. Engelhardt K, Ferguson M, Rosselli JL. Prevention and management of genital mycotic infections in the setting of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Ann Pharmacother* 2021;55:543-8.
9. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687-93.
10. Nederlands Huisartsen Genootschap. SGLT2-remmer invulformulier. Gebaseerd op de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 van november 2021. Beschikbaar via: richtlijnen.nhg.org. Geraadpleegd op 25 januari 2023.
11. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:208-30.
12. Federatie Medische Specialisten. Medicamenteuze behandeling zeerhoogrisicopatiënten DM2. 2021. Beschikbaar via: richtlijnen-database.nl. Geraadpleegd op 25 januari 2023.

Bakker S, Houweling B, Westerink J, Bilo H, Hart B. Ervaringen met SGLT2-remmers. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2275-y. Stichting Langerhans. Gezondheidscentrum Stevenshof, Leiden: S.M. Bakker, kaderhuisarts diabetes, bakker@gcstevenshof.nl. Huisartspraktijk Sleeuwijk, Sleeuwijk: dr. S.T. Houweling, kaderhuisarts diabetes. Isala, Zwolle: dr. J. Westerink, internist-vasculair geneeskundige. Isala, Zwolle: prof. dr. H.J.G. Bilo, internist; Leidsche Rijn Julius Gezondheidscentra, Leidsche Rijn: dr. H.E. Hart, kaderhuisarts diabetes. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

## ABSTRACT

Bakker S, Houweling B, Westerink J, Bilo H, Hart B. Experiences with SGLT2-inhibitors. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2275-y.

**Background:** Sodium-glucose cotransporter-2 [SGLT2]-inhibitors have a protective effect on the heart and kidneys and therefore have a prominent role in the Dutch College of General Practitioners [NHG] treatment plan for patients with very high-risk diabetes mellitus. To date, little experience has been gained with the use of these drugs in primary care.

**Method:** Practice assistants and diabetes nurses were asked to complete a questionnaire on the side effects of

SGLT-2 inhibitors seen in patients with type 2 diabetes.

**Results:** Genital fungal infections were the most recorded side effect, with infections occurring more often in women than in men. These infections were not necessarily a reason to stop the drug. Serious side effects such as euglycemic ketoacidosis were not reported.

**Conclusions:** It is important to inform patients about the risk of genital fungal infections associated with the use of SGLT-2 inhibitors. In addition, providing patients with information about contraindications and when to stop taking these drugs temporarily is essential to preventing serious side effects such as euglycemic ketoacidosis.