

Dapagliflozine

A10BK01, april 2025

Indicatie

- Onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 (DM2), als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging:
 - als monotherapie, wanneer metformine niet geschikt is vanwege intolerantie of bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico;
 - als aanvulling op andere bloedglucose verlagende middelen.
- Symptomatisch chronisch hartfalen ongeacht de ejectiefractie.
- Chronische nierschade.(1-4)

Standpunt Ephor en samenvatting

Dapagliflozine wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2, symptomatisch chronisch hartfalen en/of chronische nierschade, wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen, klein interactiepotentieel en goed gebruiksgemak. Het bijwerkingenprofiel is relatief gunstig. Wees alert op het risico op volumedepletie en genitale (schimmel-)infecties bij oudere patiënten.

Dosering: 1 keer per dag 10 mg. Aanpassing in dosis alleen bij ernstige levercirrose (Child-Pugh C), de startdosering is dan 1 keer per dag 5 mg.(1-3)

Gebruiksgemak: 1 keer per dag 1 tablet van 5 of 10 mg. Tablet doorslikken (met of zonder voedsel). Fijnmalen en oplossen in water is mogelijk.(1-3,5)

Stoppen van de medicatie:

Het middel kan abrupt (zonder af te bouwen) gestopt worden. Staak het middel tijdelijk bij een bijkomend risico op dehydratie (bijvoorbeeld bij koorts, braken, diarree) en onvermogen tot extra drinken.

Ervaring: het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is groot:

≥65-75 jaar >10.000

≥75 jaar >3000

Effectiviteit:

Diabetes mellitus type 2

Drie van de vier placebo-gecontroleerde RCT's in patiënten met DM2 laten zien dat dapagliflozine (10 mg/dag) het HbA1c significant verlaagt.(9-12)

Op basis van een grote observationele database studie verlaagt dapagliflozine het risico op cardiovasculaire sterfte en/of ziekenhuisopname door hartfalen, ten opzichte van behandeling met andere glucose-verlagende geneesmiddelen.(16) In een grote RCT met vooraf gespecificeerde sub-analyse bij patiënten >65 jaar wordt dit effect ook gezien.(9) Er is geen significant effect van dapagliflozine op majeure cardiovasculaire events (major adverse cardiovascular events (MACE)) gevonden.(9,16)

Chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie

Een grote placebo-gecontroleerde RCT laat zien dat dapagliflozine (10 mg/dag) een lager risico geeft op sterfte en/of verergering van hartfalen (waarvoor intraveneuze behandeling en/of ziekenhuisopname nodig was) bij patiënten met een ejectiefractie <40%.⁽¹⁹⁾ De tijd tot baat (time until benefit) bedroeg 28 dagen.⁽²⁸⁾ Het aantal patiënten dat gedurende behandeld moest worden om dit gecombineerde eindpunt te voorkomen (number needed to treat) bedroeg 21 bij patiënten 65-74 jaar en 15 bij patiënten ≥75 jaar, gedurende de mediane follow-up van ruim 18 maanden.⁽²⁰⁾

Chronisch hartfalen met matige of behouden ejectiefractie

In een grote gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, fase III studie (DELIVER) werd aangetoond dat dapagliflozine 10 mg bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen (NYHA II-IV) en LVEF >40% het risico op het samengestelde primaire eindpunt (dringend consult voor hartfalen, hartfalen gerelateerde ziekenhuisopname of cardiovasculaire sterfte) significant verlaagde (HR 0.82; 95% CI 0.73-0.92). Ook het risico op hartfalen gerelateerde ziekenhuisopname was significant lager. Er was geen verschil tussen beide groepen in het risico op een dringend consult voor hartfalen, cardiovasculaire mortaliteit of mortaliteit ongeacht de oorzaak (all cause mortality).^(23,30)

Chronische nierschade

In een placebo-gecontroleerde RCT verlaagde dapagliflozine (10 mg/dag) het risico op een samengesteld eindpunt (optreden van aanhoudende daling in eGFR (≥50%) en/of eindstadium nierfalen en/of renale- of cardiovasculaire sterfte) bij patiënten 70-79 jaar. Bij patiënten ≥80 jaar was dit effect niet statistisch significant.⁽²⁶⁾

Bijwerkingen:

Zeer vaak (>10%) hypoglykemie, met name bij combinatie met insuline of sulfonylureum derivaat.^(1,2) In studies is geen associatie met ernstige hypoglykemie (waarvoor bijvoorbeeld medische behandeling) gevonden.^(9,16,31)

Vaak (1-10%): urineweginfecties, genitale infecties, vulvovaginitis en balanitis.^(1,2) In studies worden met name genitale (schimmel-) infecties vaker gezien, echter zonder leeftijd gerelateerde verschillen.^(9,10,31,32)

Soms (0,1-1%): dehydratie / volumedepletie.^(1,2,31,32)

Achteruitgang van nierfunctie komt mogelijk meer voor bij oudere patiënten vergeleken met jongere volwassenen^(10,33).

Interactiepotentieel: klein (met <5 geneesmiddel(groep(en)).

Farmacokinetiek: De biologische beschikbaarheid na orale toediening bedraagt ongeveer 78%. C_{max} wordt na circa 2 uur bereikt, plasma-eiwitbinding bedraagt circa 91%. Dapagliflozine wordt gemetaboliseerd, waarna uitscheiding grotendeels verloopt via urine en via feces. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 13 uur.^(1,2)

Bij een enkele dosis dapagliflozine 50 mg alsmede een afname van de nierfunctie (creatinine-klaring ≤80 ml/min) werd de halfwaardetijd langer, verhoogde de C_{max} en de AUC. Dit was onafhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie. Patiënten met afname van nierfunctie waren gemiddeld ouder dan patiënten met een normale nierfunctie. De glucosurie neemt af met de mate van nierinsufficiëntie.⁽³⁷⁾

Uitgebreide tekst

Dosis

Voor alle indicaties; 1 keer per dag 10 mg.

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van de leeftijd.(1-3)

Bij combinatietherapie met sulfonylureum derivaat of insuline en een HbA1c <64 mmol/mol moet bij ouderen de insuline of het sulfonylureumderivaat gestaakt of verlaagd worden in dosering, in verband met het verhoogde risico op hypoglykemie.(3,4) Zie voor de aanpassingen in doseringen ook tabel 14 van de [NHG richtlijn diabetes mellitus type 2](#).(4)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Nee.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons? Onbekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig bij een afgenomen nierfunctie.

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 én een creatinineklaring <30 ml/min wordt het afgeraden te starten, omdat het glucose verlagend effect afhankelijk is van de nierfunctie (de werkzaamheid is verminderd bij een GFR <45 ml/min en waarschijnlijk afwezig bij ernstige nierinsufficiëntie).(1-3)

Bij patiënten met hartfalen en chronische nierschade wordt starten niet aanbevolen bij een creatinineklaring <25 ml/min, vanwege beperkte ervaring.(2,3) Als dialyse gestart wordt dient dapagliflozine gestopt te worden.(3)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score A-B) is dosisaanpassing niet nodig. Bij ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score C): begin met 5 mg 1x/dag. Verhoog eventueel naar 10 mg 1x/dag bij goed verdragen.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1 keer per dag 1 tablet van 5 of 10 mg. Tablet doorslikken met of zonder voedsel.

Fijnmalen en oplossen in water is mogelijk. De grootte van een tablet van 10 mg is 1,1 bij 0,8 cm.(1-3,5)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Overweeg dosisverlaging of stoppen van bloedglucose verlagende middelen bij:

- gering geschatte resterende levensverwachting
- kwetsbare ouderen met HbA1c ≤ 58 mmol/mol
- ouderen met HbA1c ≤ 53 mmol/mol
- ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid, bijwerkingen

Wijze van afbouw: afbouwen of in 1 keer staken.(6)

Staak SGLT-2 remmers tijdelijk bij: elke situatie waarin de vocht- en/of voedselinname fors verminderd is (koortsende ziekte, misselijkheid en braken, extreme dorst, diarree, voorafgaand aan een chirurgische ingreep) in verband met het verhoogde risico op volumedepletie bij ouderen.

Tijdelijke onderbreking van dapagliflozine moet worden overwogen bij patiënten met gecompliceerde urineweginfecties i.v.m. het verhoogd risico op genitale infecties bij ouderen.

Overweeg de onderbreking van SGLT2-remmers bij cachexie of alcoholabusus gezien het verhoogde risico op een (euglycemische) ketoacidose, zeker bij kwetsbare ouderen patiënt met een verhoogd risico op ondervoeding.(6)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Patiënten met diabetes mellitus type 2:

65-75 jaar: ca 7000

≥75 jaar: ca 1100

Patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie:

65-75 jaar: ca 1700

≥75 jaar: ca 1100

Patiënten met hartfalen met behouden ejectiefractie:

65-75 jaar: ca 1100

≥75 jaar: ca 1300

Patiënten met chronische nierschade

70-79 jaar: ca 1000

≥80 jaar: ca 200

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-databank 2023)

65-74 jaar: 26.098 mannen en 11.787 vrouwen.

≥75 jaar: 26.380 mannen en 14.761 vrouwen.

Dapagliflozine is sinds 2012 internationaal in de handel. Het gebruik, ook door ouderen, neemt de afgelopen jaren sterk toe.(8)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Diabetes mellitus type 2

* In de internationale literatuur wordt HbA1c vaak nog in % weergegeven. Een verandering van 0.1% komt overeen met ongeveer 1 mmol/mol.

Placebo gecontroleerde studies

Bij een vooraf gespecificeerde subgroep analyse van de DECLARE-TIMI 58 studie is gekeken naar het effect van dapagliflozine (10 mg/dag) op het voorkómen van cardiovasculaire ziekte bij oudere patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) (n=6811 65-75 jaar, n=1096 ≥75 jaar, 43% vrouw). Primaire uitkomstmaten waren 1)

samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte en/of ziekenhuisopname door hartfalen, en 2) *major adverse cardiovascular events* (MACE). Mediane follow-up was 4.2 jaar. Dapagliflozine was geassocieerd met een significante reductie in het samengestelde eindpunt bij patiënten 65-75 jaar (HR 0.77 (95%CI 0.63-0.94), $p=0.0099$), ten opzichte van placebo. Bij patiënten ≥ 75 jaar en patiënten <65 jaar was reductie niet significant (HR 0.94 (95% CI 0.65-1.36) en 0.88 (0.72-1.07), respectievelijk), ten opzichte van placebo.

Het effect van dapagliflozine op MACE was niet significant (HR 0.97 (95% CI 0.83-1.13) bij patiënten 65-75 jaar en 0.84 (0.61-1.15) bij patiënten ≥ 75 jaar).

Na 1 jaar behandeling was bij patiënten 65-75 jaar HbA1c(%)* 0.46% lager (95% CI -0.51, -0.41, $p<0.0001$), en bij patiënten ≥ 75 jaar 0.51% (-0.63, -0.40, $p<0.0001$) lager bij het gebruik van dapagliflozine vergeleken met placebo.(9)

In een RCT bij patiënten met DM2 en cardiovasculaire comorbiditeit werd na 24 weken behandeling het effect van dapagliflozine (10 mg/dag) onderzocht op HbA1c(%)* en gecombineerde uitkomstmaat van verlaging HbA1c $\geq 0.5\%$, lichaamsgewicht $\geq 3\%$ én systolische bloeddruk ≥ 3 mmHg. Bij patiënten ≥ 65 jaar werd in de dapagliflozine groep ($n=227$, gemiddelde leeftijd 71 jaar, 34% vrouw) ten opzichte van placebo ($n=224$, gemiddelde leeftijd 70 jaar, 34% vrouw) een significante daling in HbA1c(%) gezien (-0.3% (95%CI -0.04, -0.2) vs 0.1% (-0.1-0.2), $p=0.01$). Tevens werd het gecombineerde eindpunt vaker gehaald (9.1% (95%CI 5.3-12.9) vs 2.3% (0.2-4.2), $p=0.01$). (10)

De DERIVE studie vergeleek dapagliflozine 10 mg/dag ($n=160$, gemiddelde leeftijd 65 jaar, 43% vrouw) met placebo ($n=161$, gemiddelde leeftijd 66 jaar, 44% vrouw) bij patiënten met DM2 en chronische nierinsufficiëntie stadium G3A (eGFR 45-59 ml/min/1.73m²). Na 24 weken behandeling met dapagliflozine was HbA1c(%)* lager (absoluut verschil -0.34% (95%CI -0.53, -0.15), $p<0.001$). (11)

In een andere RCT bij patiënten met onvoldoende gereguleerde DM2 en chronische nierinsufficiëntie (eGFR 30-59 ml/min/1.73m²) werd behandeling met dapagliflozine 5 mg/dag ($n=83$, gemiddelde leeftijd 66 jaar, 34% vrouw) of 10 mg/dag ($n=85$, gemiddelde leeftijd 68 jaar, 34% vrouw) vergeleken met placebo ($n=84$, gemiddelde leeftijd 67 jaar, 37% vrouw). Na 24 weken behandeling werd geen significant verschil gezien in het HbA1c(%)* (-0.41% vs -0.44% vs -0.32%, respectievelijk). Bij patiënten met dapagliflozine en eGFR 45-59 ml/min/1.73m² werd meer daling in HbA1c gezien dan bij patiënten met eGFR 30-45 ml/min/1.73m², maar statistische significantie wordt niet benoemd. (12)

Actief gecontroleerde studies

In een RCT onder patiënten met DM2 én hartfalen werd dapagliflozine (5-10 mg/dag) vergeleken met de standaard behandeling (antidiabetica anders dan SGLT-2 remmers). Na 2 jaar behandeling werd geen significant verschil gezien in de primaire uitkomstmaat, verandering van urine albumine-creatinine ratio, tussen dapagliflozine ($n=144$, gemiddeld 72 jaar, 28% vrouw) en de controle groep ($n=141$, gemiddeld 72 jaar, 30% vrouw). Het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire sterfte en/of cardiovasculair-gerelateerde ziekenhuisopnames trad minder vaak op bij behandeling met dapagliflozine (8/144= 5.5%) dan bij de standaard behandeling (19/141= 13.5%) (HR 0.397 (95%CI 0.174-0.907), $p = 0.028$). Op een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte en/of ziekenhuisopnames door hartfalen was er geen significant

verschil (4/144 = 2.8% vs 10/141 = 7.1%, HR 0.383 (95%CI 0.120–1.222), p=0.100).(13)

In een RCT bij patiënten met DM2 die behandeld werden met metformine (≥ 1500 mg/dag) $\pm$ sulfonylureum derivaat en een eGFR van ≥ 60 tot < 90 ml/min/1.73m², werd toevoeging van dapagliflozine 5-10 mg/dag (n=306, gemiddeld 67 jaar, 39% vrouw) vergeleken met toevoeging van sitagliptine (n=307, gemiddeld 68 jaar, 45% vrouw). Na 24 weken behandeling was het HbA1c(%)* in de sitagliptine groep meer gedaald dan in de dapagliflozine groep (respectievelijk 7.7 ± 0.7 naar 7.1 ± 0.7 en 7.8 ± 0.7 naar 7.3 ± 0.6 ; verschil -0,15% (95%CI -0.26, -0.04), p=0.006).(14)

Cohortstudies, case-control studies

In een retrospectieve cohortstudie onder patiënten met DM2 van 70 tot 80 jaar oud werd dapagliflozine (n=455, gemiddeld 73 jaar, 47% vrouw) vergeleken met verschillende DPP-4 remmers (n=977, gemiddeld 75 jaar, 47% vrouw). Mediane follow-up was 7.5 maanden. Na inverse probability of treatment weighting waren HbA1c-uitgangswaarde en -streefwaarde respectievelijk 8.3 ± 1.9 en $7.1 \pm 0.7\%$ bij dapagliflozine-gebruikers, en 8.3 ± 1.4 en $7.1 \pm 0.4\%$ bij DPP-4 remmers-gebruikers. Patiënten met dapagliflozine behaalden minder vaak hun HbA1c-streefwaarde (121/445 (27.2%) vs 366/977 (37.4%), rate ratio 0.73, p<0.0001).(15)

In een grote observationele database studie in Zweden werden inclusiecriteria en uitkomstmaten van de DECLARE-TIMI 58 studie (9) toegepast. Nieuwe gebruikers van dapagliflozine (n=7102, gemiddelde leeftijd 66 jaar, 34% vrouw) werden 1:3 gematcht met nieuwe gebruikers van andere glucose verlagende geneesmiddelen (n=21.306, gemiddelde leeftijd 66 jaar, 34% vrouw). Dapagliflozine gebruik was geassocieerd met een significant lager risico op cardiovasculaire sterfte en/of ziekenhuisopname door hartfalen ten opzichte van gebruik van andere glucose verlagende geneesmiddelen (HR 0.79 (95%CI 0.69-0.92)). Er werden geen verschillen gevonden in het risico op MACE(HR 0.90 (95%CI 0.79-1.03)).(16)

Overig observationeel onderzoek

In een prospectieve longitudinale studie startten patiënten met DM2 ouder dan 70 jaar (n=739, gemiddeld 75 jaar) met een SGLT-2 remmer. Na 12 maanden behandeling werd een gemiddelde daling van HbA1c(%)* gezien van -0.7% (van 7.8 ± 1.1 naar $7.1 \pm 0.8\%$, p < 0.001). Patiënten die dapagliflozine 10 mg/dag gebruikten (n=205) hadden een gemiddelde daling van HbA1c van -0.6%.(17)

In een andere prospectieve longitudinale studie startten patiënten (n=85, gemiddeld 65 jaar, 24% vrouw, gemiddelde eGFR 67.3 ± 17.6 mL/min/1.73 m²) met DM2 met nefropathie (urine albumine-creatinine ratio (UACR) ≥ 30 mg/g) met dapagliflozine 5-10 mg/dag. HbA1c(%)* was na 24 weken behandeling gedaald (van 7.8 ± 0.7 naar $7.3 \pm 0.7\%$, p<0.001). Log-UACR (mg/gCr) daalde met 0.37 ± 0.73 (p<0.001) (UACR daalde met 109.95 ± 333.04 mg/gCr (p=0.002)). De verandering in eGFR was niet statistisch significant (-1.53 ± 8.58 mL/min/1.73 m², p=0.0518).(18)

Chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie:

Placebo gecontroleerde studies

Dapagliflozine (10 mg/dag) is in de DAPA-HF studie (n=4744, gemiddeld 66.2 jaar, 23% vrouw) onderzocht bij patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie (< 40%). Mediane follow-up was 18.2 maanden. Het gecombineerde eindpunt sterfte of

verergering van hartfalen (waarvoor intraveneuze behandeling en/of ziekenhuisopname nodig was) werd significant minder gezien bij dapagliflozine ten opzichte van placebo (386/2373 (16.3%) vs 502/2371 (21.2%; HR 0.74; 95%CI 0.65-0.85, $p < 0.001$)).(19)

In een subgroep analyse van DAPA-HF is gekeken naar eventuele leeftijd gerelateerde verschillen bij oudere patiënten. Geanalyseerd werden 1717 patiënten van 65-74 jaar (24% vrouw) en 1149 patiënten ≥ 75 jaar (28% vrouw).

Bij zowel patiënten 65-74 jaar (HR 0.75 (0.60-0.94), $P = 0.013$) als patiënten ≥ 75 jaar (HR 0.70 (0.54-0.91), $p = 0.008$) trad het gecombineerde eindpunt in de dapagliflozine groep minder vaak op.(20)

In een andere subgroep analyse werden patiënten verdeeld op basis van kwetsbaarheid naar Rockwood's 'accumulation of deficits' model (2392 (50%) niet kwetsbaar (Frailty Index (FI) ≤ 0.210 , 1606 (34%) matig kwetsbaar (FI 0.211-0.310) en 744 (16%) waren zeer kwetsbaar (FI > 0.311)). Er was geen significant verschil tussen de groepen in effect van dapagliflozine op het gecombineerde eindpunt (HR 0.85 (0.68-1.06), 0.89 (0.74-1.08) en 0.74 (0.61-0.91), respectievelijk, p -waarde voor interactie = 0.40).(21,22)

Actiefgecontroleerde studies

In een RCT onder patiënten met DM2 én hartfalen werd dapagliflozine (5-10 mg/dag) vergeleken met de standaard behandeling (antidiabetica anders dan SGLT-2 remmers). Na 2 jaar behandeling werd geen significant verschil gezien in de primaire uitkomstmaat, verandering van urine albumine-creatinine ratio, tussen dapagliflozine ($n = 144$, gemiddeld 72 jaar, 28% vrouw) en de controle groep ($n = 141$, gemiddeld 72 jaar, 30% vrouw). Het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire sterfte en/of cardiovasculair-gerelateerde ziekenhuisopnames trad minder vaak op bij behandeling met dapagliflozine (8/144 = 5.5%) dan bij de standaard behandeling (19/141 = 13.5%) (HR 0.397 (95%CI 0.174-0.907), $p = 0.028$). Op een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte en/of ziekenhuisopnames door hartfalen was er geen significant verschil (4/144 = 2.8% vs 10/141 = 7.1%, HR 0.383 (95%CI 0.120-1.222), $p = 0.100$).(13)

Chronisch hartfalen met matige of behouden ejectiefractie

In één gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, fase III studie (DELIVER) werd het effect van dapagliflozine bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen (NYHA II-IV) en LVEF $> 40\%$ onderzocht. Ruim 3000 patiënten kregen dapagliflozine 10 mg, en ruim 3000 patiënten kregen placebo (gemiddelde leeftijd 72 jaar; 44% vrouw; mediane LVEF 54; gemiddelde follow-up 28 maanden). Vergeleken met placebo was het risico op het samengestelde primaire eindpunt (dringend consult voor hartfalen, hartfalen gerelateerde ziekenhuisopname of cardiovasculaire sterfte) significant lager (HR 0.82; 95% CI 0.73-0.92). Het risico op hartfalen gerelateerde ziekenhuisopname was tevens significant lager bij het gebruik van dapagliflozine (HR 0.77; 95% CI 0.67-0.89). Er was geen verschil tussen beide groepen in het risico op een dringend consult voor hartfalen (0.76; 95% CI 0.55-1.07), cardiovasculaire mortaliteit (HR 0.88; 95% CI 0.74-1.05) of mortaliteit ongeacht de oorzaak (all cause mortality; HR 0.94; 95% CI 0.83-1.07).(23)

Kwaliteit van leven bij hartfalen

In een analyse van zowel patiënten uit DAPA-HF als DELIVER ($n = 10\,238$, gemiddelde leeftijd 69 jaar, 35% vrouw) werd het effect van dapagliflozine op ervaren gezondheid

onderzocht, gemeten met de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), Na 8 maanden behandeling werd bij patiënten behandeld met dapagliflozine minder vaak een daling (≥ 5 punten op KCCQ) in ervaren gezondheid gezien ten opzichte van placebo (21% vs. 29%, odds ratio [OR] 0.71; 95%CI 0.64–0.79; $p < 0.001$). Er werd vaker een grote verbetering (≥ 15 punten op KCCQ) in ervaren gezondheid gezien (28% vs. 25%, OR 1.15; 95%CI 1.04–1.27; $p = 0.005$).⁽²⁵⁾ In een kleinere RCT ($n=45$ in dapagliflozine groep, gemiddelde leeftijd 70 jaar, $n=45$ in placebogroep, gemiddelde leeftijd 67 jaar) werd geen significant verschil in ervaren kwaliteit van leven gevonden, gemeten met de Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), na 3 maanden behandeling.⁽²⁵⁾

Chronische nierschade

Placebo gecontroleerde studies

Dapagliflozine (10 mg/dag) is in de DAPA-CKD studie vergeleken met placebo bij patiënten met chronische nierschade (eGFR 25-75 ml/min/1.73m² en urine albumine/creatinine ratio 200-5000mg/g) met of zonder DM2. Mediane follow-up was 2.4 jaar. Primair samengesteld eindpunt was het optreden van aanhoudende daling in eGFR ($\geq 50\%$) en/of eindstadium nierfalen en/of renale- of cardiovasculaire sterfte per 100 patiënt-jaren. Bij patiënten 70-79 jaar ($n=999$, 32% vrouw) verlaagde dapagliflozine het risico op primaire eindpunt (HR 0.50 (0.33-0.74), $p=0.001$). Bij patiënten ≥ 80 jaar ($n=198$, 35% vrouw) was dit effect niet statistisch significant (HR 0.72 (0.32-1.64), $p=0.440$), mogelijk vanwege een te kleine proefpopulatie. Bij een secundair eindpunt louter gericht op nierschade (aanhoudende daling in eGFR ($\geq 50\%$) en/of eindstadium nierschade en/of renale sterfte per 100 patiënt-jaren) waren HR respectievelijk 0.41 (0.25-0.68) ($p<0.001$) en 0.48 (0.09-2.46) ($p=0.378$).⁽²⁶⁾ In een subgroep analyse van DAPA-CKD zijn patiënten verdeeld in drie categorieën kwetsbaarheid, op basis van Rockwood's 'accumulation of deficits' model. 1162 (27%) patiënten waren niet tot mild kwetsbaar ($FI \leq 0.210$), 1642 (38%) waren matig kwetsbaar ($FI 0.211-0.310$) en 1499 (35%) waren meest kwetsbaar ($FI > 0.311$). In alle groepen verlaagde dapagliflozine het risico op primaire eindpunt (HR 0.50 (0.33-0.76), 0.62 (0.45-0.85) en 0.64 (0.49-0.83), respectievelijk, p -interactie = 0.67).^(21,27)

Overig observationeel

In een prospectieve longitudinale studie startten patiënten ($n=85$, gemiddeld 65 jaar, 24% vrouw, gemiddelde eGFR 67.3 ± 17.6 mL/min/1.73 m²) met DM2 met nefropathie (urine albumine-creatinine ratio (UACR) ≥ 30 mg/g) met dapagliflozine 5-10 mg/dag. HbA1c(%)* was na 24 weken behandeling gedaald (van 7.8 ± 0.7 naar $7.3 \pm 0.7\%$, $p<0.001$). Log-UACR (mg/gCr) daalde met 0.37 ± 0.73 ($p<0.001$) (UACR daalde met 109.95 ± 333.04 mg/gCr ($p=0.002$)). De verandering in eGFR was niet statistisch significant (-1.53 ± 8.58 mL/min/1.73 m², $p=0.0518$).⁽¹⁸⁾

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Bij patiënten met DM2 van 65-75 jaar is het NNT 71 ter voorkoming van samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname door hartfalen, gedurende 4.2 jaar op basis van mediane follow-up.⁽⁹⁾

Bij patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie is het NNT 21 voor het voorkomen van samengesteld eindpunt van sterfte en/of verergering van hartfalen, gedurende 18.2 maanden op basis van mediane follow-up.(19) Bij patiënten 65-74 jaar en ≥ 75 jaar is het NNT respectievelijk 21 en 15.(20) De absolute effectiviteit van dapagliflozine neemt toe bij een hoger uitgangrisico.

Bij patiënten 70-79 jaar met chronische nierschade is het NNT 17 ter voorkoming van een samengesteld eindpunt (optreden van aanhoudende daling in eGFR ($\geq 50\%$) en/of eindstadium nierfalen en/of renale- of cardiovasculaire sterfte) per 100 patiënt-jaren.(26)

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Het glucose verlagende en diuretische effect treden direct op.

In de DAPA-HF studie (RCT bij patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie, n=4744, gemiddeld 66.2 jaar, 23% vrouw) werd de tijd tot effect (time to benefit) op de primaire uitkomstmaat (sterfte en/of verergering van hartfalen) onderzocht. Vanaf 28 dagen na start van de behandeling werd onder patiënten behandeld met dapagliflozine (10 mg/dag) een statistisch significante afname hiervan gezien, ten opzichte van placebo.(28)

In een vooraf gedefinieerde post-hoc analyse van de placebo gecontroleerde DELIVER studie bij patiënten met hartfalen met een matige of behouden ejectiefractie (n=6263; gemiddelde leeftijd 72 jaar; 44% vrouw) werden de gunstige effecten van dapagliflozine 10 mg op het primaire samengestelde eindpunt van (cardiovasculaire mortaliteit of verergering van het hartfalen) al gezien vanaf twee weken na start van de dapagliflozine. De significante verbetering hield aan tot aan de laatste follow-up (gemiddelde follow-up was 28 maanden).(29)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Nee, er worden geen leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit gevonden, gebaseerd op subgroep analyses van de DECLARE-TIMI 58 (10), DAPA-HF (20), DELIVER (30), DAPA-CKD (26), en een RCT onder patiënten < 65 jaar met DM2 en cardiovasculaire comorbiditeit.(10) Deze studies zijn hierboven beschreven.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Ernstige ongunstige effecten

In de DELIVER studie ervoeren 1361 patiënten (44%) in de dapagliflozine groep en 1423 patiënten (46%) in de placebogroep ernstige ongunstige effecten. In de dapagliflozine groep stakten 182 patiënten (5,8%) de studie als gevolg van een ongunstig effect, versus 181 (5,8%) in de placebo groep.(23)

Hypoglykemie

In een analyse van negen fase III studies onder patiënten met DM2 werd dapagliflozine vergeleken met placebo bij onder andere patiënten ≥ 65 jaar ($n=620$ vs 655 , gemiddeld 70 vs 70 jaar) en bij patiënten ≥ 75 jaar ($n=97$ vs 77 , gemiddeld 77 vs 78 jaar). Hypoglykemie kwam vaker voor bij dapagliflozine, in alle leeftijdsgroepen (<65 jaar 18.0 vs. 13.4% ; ≥ 65 jaar 20.2 vs. 17.7% ; ≥ 75 jaar 17.5 vs. 16.9% , geen p-waarde gerapporteerd voor deze verschillen). Toename van het risico op hypoglykemie bij dapagliflozine ten opzichte van placebo werd gezien in onderzoeken waarin behandeling werd gecombineerd met insuline of een sulfonureumderivaat. Bij dapagliflozine monotherapie of dapagliflozine in combinatie met metformine, thiazolidinedion of DPP4-remmer werd geen toename van het risico gezien. Ernstige hypoglykemie (serum glucose <3.0 mmol/L) waarvoor interventie nodig was, was zeldzaam (<65 jaar 0.1 vs. 0.2% ; ≥ 65 jaar 0.3 vs 0% ; ≥ 75 jaar 0 vs. 0%).⁽³¹⁾

In een placebo-gecontroleerde RCT ($n=6811$ $65-75$ jaar; $n=1096$ ≥ 75 jaar, 43% vrouw) werd ernstige hypoglykemie (met daling bewustzijn waarvoor behandeling noodzakelijk) bij patiënten $65-75$ jaar minder vaak gezien bij dapagliflozine ten opzichte van placebo (HR 0.50 (95%CI $0.29-0.84$), $p=0.01$). Mogelijk is het optreden van hypoglykemie in de placebogroep een effect van het gebruik van de andere bloedglucose verlagende middelen. Bij patiënten ≥ 75 jaar was er geen verschil (HR 0.68 (95%CI $0.29-1.57$)).⁽⁹⁾

In een grote observationele database studie werden nieuwe gebruikers van dapagliflozine ($n=7102$, gemiddelde leeftijd 66 jaar, 34% vrouw) 1:3 gematcht met nieuwe gebruikers van andere glucose verlagende geneesmiddelen ($n=21.306$, gemiddelde leeftijd 66 jaar, 34% vrouw). Ernstige hypoglykemie (waarvoor poliklinisch of klinisch contact) werd niet vaker gezien bij nieuwe gebruikers van dapagliflozine ten opzichte van andere glucose-verlagende geneesmiddelen (HR 0.91 (95%CI $0.78-1.06$)).⁽¹⁶⁾

In de DAPA-HF studie ($n=4744$, gemiddelde leeftijd 66.2 jaar, 23% vrouw) en subgroep analyse onder oudere patiënten ($n=1717$ $65-74$ jaar; $n=1149$ ≥ 75 jaar) werd hypoglykemie niet vaker gezien ten opzichte van placebo.^(19,20)

Diabetische ketoacidose

In een placebo-gecontroleerde RCT ($n=6811$ $65-75$ jaar; $n=1096$ ≥ 75 jaar, 43% vrouw) kwam diabetische ketoacidose vaker voor bij dapagliflozine ten opzichte van placebo bij patiënten $65-75$ jaar (HR 2.89 (95%CI $0.78-10.69$)) en patiënten ≥ 75 jaar (HR 1.63 ($0.27-9.81$)), maar dit verschil was niet significant.⁽⁹⁾

In de DAPA-HF studie ($n=4744$, gemiddelde leeftijd 66.2 jaar, 23% vrouw) en subgroep analyse onder oudere patiënten ($n=1717$ $65-74$ jaar; $n=1149$ ≥ 75 jaar) wordt diabetische ketoacidose niet significant vaker gezien ten opzichte van placebo.^(19,20)

In een retrospectieve studie werden bij patiënten met DM2 behandeld met SGLT-2 remmer ($n=2339$ ≥ 75 jaar) aantal gemelde bijwerkingen bij FAERS (FDA adverse events reporting system) vergeleken met aantal gemelde bijwerkingen bij andere niet-insuline glucose-verlagende geneesmiddelen. SGLT2-remmer-gebruik bij patiënten ≥ 75 jaar was significant geassocieerd met diabetische ketoacidose (sex-adjusted reporting odds ratio = 23.3 (95%CI $19.2 - 28.3$)).⁽³²⁾

Renale bijwerkingen

In een meta-analyse (12 fase 2b/3 onderzoeken) onder patiënten met DM2 met geschatte klaring >30 ml/min/ 1.73 m² werd onderzocht of dapagliflozine (2.5 , 5 of 10 mg/dag) renale bijwerkingen gaf. Eindpunten waren onder andere 1) stijging van de bloed-creatininespiegel ≥ 1.5 keer ten opzichte van baseline en 2) absolute creatinine concentratie ≥ 221 μ mol/L. Bij patiënten ≥ 65 jaar ($n=273$ in placebogroep; vs 194 vs 217

vs 200 in dapagliflozine-groepen bij 24 weken behandeling) kwamen renale bijwerkingen vaker voor bij dapagliflozine na 24 en 102 weken behandeling. Zo was het aantal patiënten met tenminste één renale bijwerking na 24 weken behandeling respectievelijk 3 (1.1%) vs 6 (3.1%) vs 5 (2.3%) vs 5 (2.5%), en na 102 weken respectievelijk 3 (1.9%) vs 9 (5.9%) vs 5 (3.1%) vs 6 (4.5%). Er werd geen statistische analyse verricht. Over de gehele populatie werd geen significant verschil in renale bijwerkingen gevonden.(33)

In een placebo-gecontroleerde RCT (n=6811 65-75 jaar, n=1096 ≥75 jaar, 43% vrouw) kwam acute nierinsufficiëntie minder vaak voor bij dapagliflozine ten opzichte van placebo bij patiënten 65-75 jaar (HR 0.75 (95%CI 0.53-1.07)) en patiënten ≥75 jaar (0.52 (0.25-1.08)), maar dit verschil was niet significant.(9)

In een RCT onder patiënten < of ≥65 jaar met DM2 en cardiovasculaire comorbiditeit werd achteruitgang in nierfunctie en/of nierfalen (gebaseerd op vooraf-gedefinieerde laboratorium-waarden) vaker gezien bij patiënten ≥65 jaar behandeld met dapagliflozine (gemiddelde leeftijd 71 jaar, 34% vrouw) (34/227 = 14.8%) vs placebo (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 34% vrouw) (18/224 = 8.0%). De auteurs schrijven dat de meeste renale bijwerkingen weer verdwenen gedurende follow-up.(10)

In de DAPA-HF studie (n=4744, gemiddelde leeftijd 66.2 jaar, 23% vrouw) en subgroep analyse onder oudere patiënten (n=1717 65-74 jaar; n=1149 ≥75 jaar) kwamen ernstige renale bijwerkingen minder vaak voor bij patiënten behandeld met dapagliflozine ten opzichte van placebo (38/2375 (1.6%) vs 65/2407(2.7%), p=0.009). Bij patiënten 65-75 jaar was dit 19/830 (2.3%) vs 22/886 (2.5%), en bij patiënten ≥75 jaar 3/589(0.5%) vs 30/557(5.4%).(19,20)

In een grote post-autorisatie Medicare database cohortstudie zijn gegevens van patiënten met DM2 geëvalueerd. Nieuwe dapagliflozine-gebruikers (n=18.079, gemiddelde leeftijd 71 jaar, 50% vrouw) werden gematcht met gebruikers van overige glucose-verlagende geneesmiddelen (n=271.180). Risico op opname met acute nierinsufficiëntie was lager in de dapagliflozine-groep. Aangepaste incidentie ratio per 1000 persoon-jaren was 20.63 (17.80–23.79) vs 30.19 (29.13–31.27) (HR 0.69 (95%CI 0.59-0.79)).(34)

Volumedepletie, dehydratie, orthostatische hypotensie

In een analyse van 9 fase III studies onder patiënten met DM2 werd dapagliflozine vergeleken met placebo bij onder andere patiënten ≥65 jaar (n=620 vs 655, gemiddelde leeftijd 70 vs 70 jaar) en bij patiënten ≥75 jaar (n=97 vs 77, gemiddelde leeftijd 77 vs 78 jaar). Volumedepletie kwam in absolute zin weinig voor, maar wel vaker bij dapagliflozine dan bij placebo (<65 jaar 1.7 vs. 1.2%; ≥65 jaar 2.3 vs. 1.7 %; ≥75 jaar 3.1 vs. 2.6 %).(31)

In een retrospectieve studie werden bij patiënten met DM2 behandeld met SGLT-2 remmer (n=2339 ≥75 jaar) aantal gemelde bijwerkingen bij FAERS (FDA adverse events reporting system) vergeleken met aantal gemelde bijwerkingen bij andere niet-insuline glucose-verlagende geneesmiddelen. SGLT2-remmer-gebruik bij patiënten ≥75 jaar was significant geassocieerd met dehydratie (sex-adjusted reporting odds ratio = 2.6 (95%CI 2.1 – 3.3)).(32)

Urogenitale infecties

In een analyse van 9 fase III studies onder patiënten met DM2 werd dapagliflozine vergeleken met placebo bij onder andere patiënten ≥65 jaar (n=620 vs 655, gemiddeld 70 vs 70 jaar) en bij patiënten ≥75 jaar (n=97 vs 77, gemiddeld 77 vs 78 jaar).

Urineweginfecties kwamen niet vaker voor bij dapagliflozine dan bij placebo, in alle leeftijdsgroepen. Genitale infecties (voornamelijk schimmelinfecties) kwamen vaker voor bij dapagliflozine-gebruik (<65 jaar 8.2 vs 1.0%; ≥65 jaar 6.6 vs 0.9%; ≥75 jaar 7.2 vs 0.0%).(31)

In een placebo-gecontroleerde RCT (n=6811 65-75 jaar; n=1096 ≥75 jaar; 43% vrouw) kwamen genitale infecties (ernstig of resulterend in stoppen met studiedeelname) vaker voor bij dapagliflozine dan placebo bij patiënten 65-75 jaar (HR 34.55 (95%CI 4.73-252.17)). Bij patiënten ≥75 jaar was er geen significant verschil (1.99 (0.36-10.87)).

Urineweginfecties kwamen niet vaker voor bij behandeling met dapagliflozine.(9)

In een RCT onder patiënten <65 of ≥65 jaar met DM2 en cardiovasculaire comorbiditeit kwamen urineweginfecties en genitale infecties (voornamelijk schimmelinfecties) vaker voor bij patiënten behandeld met dapagliflozine, ten opzichte van placebo. Bij patiënten ≥65 jaar was incidentie van urineweginfecties 17/227(7.4%) vs 11/224 (4.9%) en van genitale (schimmel)infecties 10/227(4.4%) vs 1/224(0.4%).(10)

In een grote post-autorisatie cohortstudie zijn gegevens van patiënten met DM2 uit de Medicare database geëvalueerd. Dapagliflozine-gebruikers (12.561 vrouwen, gemiddeld 72 jaar en 12.783 mannen, gemiddeld 71 jaar) werden gematcht met gebruikers van overige glucose verlagende geneesmiddelen (188.415 vrouwen en 191.736 mannen). Bij zowel vrouwen als mannen werden ernstige, gecompliceerde urineweginfecties (pyelonefritis/urosepsis) niet vaker gezien bij dapagliflozine-gebruikers. Aangepaste incidentie ratio per 1000 persoon-jaren was 6.52 (4.63–8.91) vs 8.70 (8.01–9.42) bij vrouwen en 4.41 (2.95–6.33) vs 5.46 (4.92–6.04) bij mannen.(35)

In een retrospectieve studie werden bij patiënten met DM2 behandeld met *SGLT-2 remmer* (n=2339 ≥75 jaar) aantal gemelde bijwerkingen bij FAERS (FDA adverse events reporting system) vergeleken met aantal gemelde bijwerkingen bij andere niet-insuline glucose-verlagende geneesmiddelen. SGLT2-remmer gebruik bij patiënten ≥ 75 jaar was significant geassocieerd met urogenitale infecties (sex-adjusted reporting odds ratio = 8.6 (95%CI 7.2 – 10.3)).(32)

Fracturen

In een analyse van 9 fase III studies onder patiënten met DM2 werd dapagliflozine vergeleken met placebo bij onder andere patiënten ≥65 jaar (n=620 vs 655, gemiddeld 70 vs 70 jaar) en bij patiënten ≥75 jaar (n=97 vs 77, gemiddeld 77 vs 78 jaar). Fracturen kwamen in alle leeftijdsgroepen niet vaker voor bij de behandeling met dapagliflozine.(31)

Ook in een placebo-gecontroleerde RCT (n=6811 65-75 jaar, n=1096 ≥75 jaar, 43% vrouw) onder patiënten met DM2 en in de DAPA-HF studie (n=1717 65-74 jaar en n=1149 ≥75 jaar) kwamen fracturen in alle leeftijdsgroepen niet vaker voor.(9,20)

In een retrospectieve studie werden bij patiënten met DM2 behandeld met *SGLT-2 remmer* (n=2339 ≥75 jaar) aantal gemelde bijwerkingen bij FAERS (FDA adverse events reporting system) vergeleken met aantal gemelde bijwerkingen bij andere niet-insuline glucose-verlagende geneesmiddelen. SGLT2-remmer-gebruik bij patiënten ≥75 jaar was geassocieerd met fracturen (sex-adjusted reporting odds ratio = 1.5(95%CI 1.02 – 2.1)).(32)

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een meta-analyses (21 fase 2b/3 onderzoeken) werd onderzocht of dapagliflozine was geassocieerd met een *verhoogd risico* op 'major adverse cardiac events' (MACE) en instabiele angina pectoris (IAP) bij patiënten met DM2. In een subgroep analyse onder patiënten ≥65 jaar (n= 1188, man-vrouw verhouding onbekend) met cardiovasculaire

morbiditeit werd geen verhoogd risico op MACE en IAP gevonden voor dapagliflozine ten opzichte van placebo (33/653 vs 32/535, HR 0.824 (95 %CI 0.497-1.365)). De auteurs schrijven dat de resultaten mogelijk een beschermend effect van dapagliflozine suggereren. De event rates zijn laag en de follow-up duur relatief kort (gemiddeld 1.1 jaar voor de gehele populatie).(36)

Overig

In een retrospectieve studie werden bij patiënten met DM2 behandeld met *SGLT-2 remmer* (n=2339 ≥75 jaar) aantal gemelde bijwerkingen bij FAERS (FDA adverse events reporting system) vergeleken met aantal gemelde bijwerkingen bij andere niet-insuline glucose-verlagende geneesmiddelen. SGLT2-remmer-gebruik bij patiënten ≥75 jaar was significant geassocieerd met amputatie (sex-adjusted reporting odds ratio (adj. ROR) = 250.2 (95%CI 79.3 – 789.5), Fournier gangreen (adj. ROR = 88.0 (95%CI 27.0 – 286.6)) en nycturie (adj. ROR = 6.7 (95%CI 2.8 – 15.7)).(32)

Vaak (1-10%) en zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen(1)

Zeer vaak: hypoglykemie bij combinatie met sulfonylureumderivaat of insuline.

Vaak: vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties, urineweginfectie. Duizeligheid. Huiduitslag. Rugpijn. Dysurie, polyurie. Dyslipidemie, verhoogde hematocriet, verminderde creatinineklaring tijdens begin van de behandeling.

Gemelde bijwerkingen Eudravigilance database:

Gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) >1,5 versus mensen <75 (ondergrens betrouwbaarheidsinterval >1): Syncope (ROR 1.56, 95%CI 1.01-2.40), droge mond (4.56, 3.02-6.89), dorst (15.51, 8.94-26.91), herseninfarct (3.83, 2.53-5.78), longoedeem (2.56, 6.18-14.91), acuut hartfalen (2.76, 1.97-3.87), chronisch hartfalen (12.2, 6.31-23.61), acuut myocardiinfarct (2.38, 1.18-4.77).

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Er worden geen leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen van dapagliflozine vastgesteld op basis van subgroep analyses van de DECLARE-TIMI 58 (9), DAPA-HF(20) en DAPA-CKD studie.(26) In de DAPA-HF en DAPA-CKD studies worden bijwerkingen en stoppen met studiemedicatie vaker gezien onder oudere en meer kwetsbare patiënten, maar in zowel de dapagliflozine- als placebogroep.(20,22,26,27)

In een analyse van 9 fase III studies onder patiënten met DM2 werd stoppen met studiemedicatie door bijwerkingen vaker gezien bij oudere patiënten, en iets vaker in de dapagliflozine versus de placebogroep (<65 jaar 5.9 vs. 5.0 %; ≥65 jaar 14.4 vs. 12.2 %; ≥75 jaar 26.8 vs. 22.1%), maar statistische analyse is niet verricht. Ook renale bijwerkingen werden vaker gezien bij patiënten ≥65 jaar met dapagliflozine (versus placebo), zonder statistische analyse.(31)

In een RCT onder patiënten < of ≥65 jaar met DM2 en cardiovasculaire comorbiditeit werd achteruitgang in nierfunctie vaker gezien bij patiënten ≥65 jaar (dapagliflozine 14.8% vs placebo 8.0%) dan bij patiënten <65 jaar (dapagliflozine 4.7% vs placebo 0.4%). Andere bijwerkingen kwamen niet vaker voor bij patiënten ≥ 65 jaar.(10)

In retrospectieve studie van meldingen bij FAERS (FDA adverse events reporting system) (n=24.253, waarvan 2339 patiënten ≥75 jaar) was er geen bijwerking die significant vaker voorkwam bij patiënten ≥75 jaar ten opzichte van patiënten van 18-75 jaar.(32)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: nee

Delier: nee

Duizeligheid: vaak (1-10%)(1)

Valneiging en/of motorische functie: duizeligheid en volumedepletie kunnen bijdragen aan een verhoogde valneiging

Sedatieve effecten: nee

Orthostatische effecten: soms volumedepletie (0.1-1%)(1)

Invloed op voedselinname: geen

Hemostase: nee

Cardiovasculaire bijwerkingen: door volumedepletie kan er ook (orthostatische) hypotensie ontstaan.

Cognitie: nee

Invloed op rijvaardigheid: nee

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Farmacokinetische interacties

Dapagliflozine kan de renale lithiumexcretie verhogen, waardoor de lithiumconcentratie in het bloed afneemt. Controleer de lithiumspiegel vaker na het starten met dapagliflozine en na dosisaanpassingen.(1,2)

Farmacodynamische interacties

Het diuretisch effect van thiazide- en lisdiuretica kan toenemen en daarmee de kans op dehydratie en hypotensie. Insuline en insulinesecretie-bevorderende middelen, zoals sulfonylureum derivaten, veroorzaken hypoglykemie. Daarom kan bij patiënten met DM2 een lagere dosering insuline of insulinesecretie-bevorderend middel nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verkleinen wanneer deze middelen worden gebruikt in combinatie met dapagliflozine.(1-3)

Het interactiepotentieel

Het interactiepotentieel is klein (< 5 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(groepen)).(3)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Staak SGLT-2 remmers tijdelijk bij: elke situatie waarin de vocht- en/of voedselinname fors verminderd is (koortsende ziekte, misselijkheid en braken, extreme dorst, diarree, voorafgaand aan chirurgische ingreep) in verband met het hoge risico op volumedepletie bij ouderen. Staak SGLT-2 remmers ook bij cachexie en overmatig alcoholgebruik gezien het risico op een (euglycemische) ketoacidose.(7)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Dapagliflozine is een krachtige remmer van de natrium/glucose-cotransporter 2 (SGLT-2) in de proximale niertubuli. De proximale glucose- en natriumreabsorptie vermindert. Omdat er meer uitscheiding van glucose met de urine is, wordt osmotische diurese bevordert. Daarnaast wordt de afgifte van natrium aan de distale tubulus verhoogd. Dit bevordert de tubulo-glomerulaire feedback en vermindert de intraglomerulaire druk. In combinatie met osmotische diurese leidt dit tot een afname van volume(over)belasting. Bij patiënten met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie is er minder renale glucose klaring. Dapagliflozine kan dan relatief minder effect uitoefenen op de renale glucose excretie.(37)

Na orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid ong. 78%. C_{max} wordt na ong. 2 uur bereikt. Plasma-eiwitbinding is ong. 91%. Omzetting tot voornamelijk inactieve metabolieten wordt gemedieerd door het enzym UGT1A9, aanwezig in de lever en nieren. Uitscheiding verloopt grotendeels via urine (ong. 75% van totale dosis, waarvan < 2% in onveranderde vorm) en via feces (ong. 21% van totale dosis, waarvan 15% in onveranderde vorm). De eliminatiehalfwaardetijd is ong. 12.9 uur.(1,2,3)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Farmacokinetiek van single-dose dapagliflozine 50mg werd onderzocht in vier groepen patiënten met DM2; patiënten met een normale nierfunctie (geschatte creatinine-klaring >80 ml/min, N = 12, gemiddeld 55 jaar), milde nierinsufficiëntie (geschatte creatinine-klaring 51-80 ml/min, N = 8, gemiddeld 66 jaar), matige nierinsufficiëntie (geschatte creatinine-klaring 30-50 ml/min, N = 8, Δ leeftijd 72 jaar) en ernstige nierinsufficiëntie (geschatte creatinine-klaring < 30 ml/min, N = 4, Δ leeftijd 66 jaar). Dapagliflozine werd snel geabsorbeerd (T_{max} 1-1.25 uur) en omgezet naar de inactieve metaboliet dapagliflozine 3-O-glucuronide (D30G) (T_{max} 1.75-2 uur). Afname van nierfunctie (<80 ml min⁻¹) verlengde de T_{1/2} van dapagliflozine met 3 tot 6 uur, en verhoogde de C_{max} en AUC. Echter zonder correlatie met de mate van nierinsufficiëntie. Afname van renaal metabolisme is een mogelijk mechanisme; mate van excretie van dapagliflozine met urine was laag in alle groepen (0.5-1.6% van totale dosis). Mate van excretie van D30G was gelijk over alle groepen (51.5 – 64.3% van totale dosis), behalve bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (18.5% van totale dosis). D30G klaring nam af gecorreleerd aan mate van nierinsufficiëntie.

Nb. Farmacodynamisch effect van dapagliflozine neemt juist af bij afname van nierfunctie en hiermee gefilterde glucose.(37)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

SmPC; een verhoogde blootstelling wegens leeftijd gerelateerde afname van de nierfunctie kan worden verwacht.(1) Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om conclusies te trekken over blootstelling bij patiënten > 70 jaar oud.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee. De biologische beschikbaarheid is groot (F 78%).

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter Forxiga. [Internet] Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,109234 [Accessed 19th July 2024]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst dapagliflozine. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dapagliflozine> [Accessed 19th July 2024]
3. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP). KNMP Kennisbank. [Internet] Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S5129.html [Accessed 19th July 2024]
4. NHG richtlijn Diabetes Mellitus type 2. [Internet] Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2#volledige-tekst> [Accessed 3rd September 2024].
5. Vlaamse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. Pletfiches Forxiga. [Internet] Available from: <https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches> [19th July 2024]
6. Federatie medisch specialisten (FMS). Kennisdocument Bloedglucoseverlagende middelen. Bijlage van multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. [Internet] Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Bloedglucoseverlagende-middelen_0.pdf [Accessed 3rd July 2024]
7. He Z, Lam K, Zhao W, et al. SGLT-2 inhibitors and euglycemic diabetic ketoacidosis/diabetic ketoacidosis in FAERS: a pharmacovigilance assessment. *Acta Diabetol.* 2023 Mar;60(3):401-11.
8. Zorginstituut Nederland. GIP databank. [Internet] Available from: https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_03-lftgesl&geg=gebr&item=A10BK01 [Accessed 14th May 2024]

9. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):468-75.
10. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TW, et al. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(7):1252-62.
11. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(11):2532-40.
12. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014;85(4):962-71.
13. Yoshihara F, Imazu M, Sakuma I, et al. DAPagliflozin for the attenuation of albuminuria in Patients with hEaRt failure and type 2 diabetes (DAPPER study): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, standard treatment-controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2023;66:102334.
14. Scott R, Morgan J, Zimmer Z, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The CompoSIT-R study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2876-84.
15. Morieri ML, Raz I, Consoli A, et al. Short-term effectiveness of dapagliflozin versus DPP-4 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes: a multicentre retrospective study. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(7):1429-39.
16. Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, et al. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(5):1136-45.
17. Lunati ME, Cimino V, Gandolfi A, et al. SGLT2-inhibitors are effective and safe in the elderly: The SOLD study. *Pharmacol Res*. 2022;183:106396.
18. Kinguchi S, Wakui H, Ito Y, et al. Improved home BP profile with dapagliflozin is associated with amelioration of albuminuria in Japanese patients with diabetic nephropathy: the Yokohama add-on inhibitory efficacy of dapagliflozin on albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes study (Y-AIDA study). *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):110.
19. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
20. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2020;141(2):100-11.
21. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:722-7.
22. Butt JH, Dewan P, Merkely B, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction : A Post Hoc Analysis of the DAPA-HF Trial. *Ann Intern Med*. 2022;175(6):820-30.
23. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089-98.

24. Bhatt AS, Kosiborod MN, Vaduganathan M, et al. Effect of dapagliflozin on health status and quality of life across the spectrum of ejection fraction: Participant-level pooled analysis from the DAPA-HF and DELIVER trials. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(7):981-988.
25. Palau P, Amiguet M, Domínguez E, et al. Short-term effects of dapagliflozin on maximal functional capacity in heart failure with reduced ejection fraction (DAPA-VO2): a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(10):1816-1826.
26. Yu MK, Vart P, Jongs N, et al. Effects of Dapagliflozin in Chronic Kidney Disease Across the Spectrum of Age and by Sex. *J Gen Intern Med.* 2024;39(6):921-30.
27. Vart P, Butt JH, Jongs N, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Chronic Kidney Disease Across the Spectrum of Frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2024;79(2):glad181.
28. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(5):499-507.
29. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022 1;7(12):1259-1263.
30. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail.* 2022;15(10):e010080.
31. Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, et al. Long-Term Safety of Dapagliflozin in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Phase IIb/III Studies. *Drugs Aging.* 2016;33(7):511-22.
32. Goldman A, Fishman B, Twig G, et al. The real-world safety profile of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors among older adults (≥ 75 years): a retrospective, pharmacovigilance study. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):16.
33. Kohan DE, Fioretto P, Johnsson K, et al. The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. *J Nephrol.* 2016;29(3):391-400.
34. Johannes CB, Beachler DC, Layton JB, et al. Post-Authorization Safety Study of Hospitalization for Acute Kidney Injury in Patients with Type 2 Diabetes Exposed to Dapagliflozin in a Real-World Setting. *Drug Saf.* 2023;46(2):157-74.
35. Danysh HE, Johannes CB, Beachler DC, et al. Post-Authorization Safety Studies of Acute Liver Injury and Severe Complications of Urinary Tract Infection in Patients with Type 2 Diabetes Exposed to Dapagliflozin in a Real-World Setting. *Drug Saf.* 2023;46(2):175-93.
36. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:37.
37. Kasichayanula S, Liu X, Pe Benito M, et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(3):432-44.