

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DECEMBER 2020

INTRO: Deze maand in de Folia

ARTIKELS

Diabetes en zwangerschap, hypoglykemiërende behandeling: update

Voor de behandeling van diabetes die reeds vóór de zwangerschap bestond, is insuline de eerste keuze. Bij zwangerschapsdiabetes blijft insuline de meest gebruikte behandeling wanneer de niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende blijken. Metformine wordt soms als eerste keuze voorgesteld, maar er blijven onzekerheden bestaan over de risico's op lange termijn bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld.

GOED OM TE WETEN

CAROLINA-studie: geen verschil in cardiovasculair risico tussen glimepiride, een hypoglykemiërend sulfamide, en linagliptine

Bij type 2-diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair risico, is er geen verschil tussen glimepiride en linagliptine wat betreft het cardiovasculaire risico.

Aanpak van hartfalen met bewaarde ejectiefractie

Hartfalen met bewaarde ejectiefractie is een heterogeen ziektebeeld. Er bestaat veel onduidelijkheid over de plaats van de verschillende behandelingsopties. Een mooi overzichtsartikel in Australian Prescriber bundelt alle evidentie daarover.

COVID-19: geen plaats voor corticosteroïden bij geur- en smaakstoornissen door COVID-19

Hoe kan u op de hoogte blijven van onafhankelijke informatie over geneesmiddelen?

AUDITORIUM

Een nieuwe FoliaQuiz over DOAC's staat nu online

RECENTE INFORMATIE: november 2020: glucagon nasaal, pivmecillinam, recombinant herpes zoster-vaccin, amlodipine + ramipril, seleniumsulfide, estradiol + norethisteron, fluspirileen, glipizide, iloprost, oleaat + polidocanol, testosteron, ulipristalacetaat, programma's voor gebruik in schrijvende gevallen en medische noodprogramma's

Nieuwigheden in de eerste lijn

- glucagon nasaal (Baqsimi®)
- pivmecillinam (Selexid®)
- Recombinant vaccin tegen herpes zoster (Shingrix®▼)

Terug op de markt

- amlodipine + ramipril (Ramipril/Amlodipine Apotex®)
- seleniumsulfide (Selsun®)

Schrapingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- estradiol + norethisteron (Estalis®)
- fluspirileen (Imap®)
- glipizide (Minidiab®)
- iloprost (Ventavis®)
- oleaat + polidocanol (Cose-Anal®)
- testosteron (Testocaps®)

Andere wijzigingen

- ulipristalacetaat (Esmya®)

- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

GENEESMIDDELENBEWAKING

Het risico van veneuze trombo-embolie door oestroprogestagene anticonceptiva

Naar aanleiding van een melding herinnert het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking aan het risico van veneuze trombo-embolie met laaggedoseerde oestroprogestagene anticonceptiva. De grootte van het risico verschilt naargelang het type progestageen dat ze bevatten. Er wordt gewezen op een checklist (te gebruiken door de arts) en een informatiekaart (te gebruiken door de patiënte).

Deze maand in de Folia

In dit Folianummer bespreken we de plaats van de verschillende antidiabetica tijdens de zwangerschap, enerzijds bij diabetes die reeds voor de zwangerschap bestond, en anderzijds bij diabetes die tijdens de zwangerschap optreedt (zwangerschapsdiabetes).

We rapporteren de conclusies van de Carolina-studie die de cardiovasculaire veiligheid van een hypoglykemiërend sulfamide (glimepiride) vergelijkt met linagliptine, een DPP-4-inhibitor, bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico.

De behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie wordt besproken aan de hand van een overzichtartikel.

Verder vindt u ook informatie over COVID-19, en een bericht van het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking over het risico van veneuze trombo-embolie met oestroprogestagene anticonceptiva.

Diabetes en zwangerschap, hypoglykemiërende behandeling: update

Bij diabetes en zwangerschap dient een onderscheid te worden gemaakt tussen zwangerschapsdiabetes (d.w.z. glucose-intolerantie die in de loop van het tweede of derde trimester van de zwangerschap optreedt en na de zwangerschap dikwijls verdwijnt) en diabetes (type 1 of type 2) die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is of in de loop van het eerste trimester gediagnosticeerd wordt¹. Dit artikel is een update van het artikel dat gepubliceerd werd in de Folia van januari 2009. Sindsdien hebben verschillende publicaties aanvullende informatie opgeleverd.

Zwangerschapsdiabetes

Zwangerschapsdiabetes gaat gepaard met een risico op potentieel ernstige complicaties bij moeder en foetus, en een goede controle van de glykemie vermindert het risico op deze complicaties. Een multidisciplinaire aanpak wordt aanbevolen. Er wordt gestart met **niet medicamenteuze maatregelen**, bestaande uit aanpassingen van de levensstijl (gezonde voeding en lichaamsbeweging). **Als deze maatregelen onvoldoende blijken, moet een hypoglykemiërend middel worden aangeboden.**

- **Insuline**, de enige molecule die de placenta niet passeert, is de meest voorgestelde molecule en blijft de voorkeur genieten.
- **Metformine** wordt in sommige aanbevelingen voorgesteld als eerstekeuzemiddel, behalve bij te uitgesproken hyperglykemie op het moment van de diagnose. De argumentatie hiervoor is dat metformine als voordeel heeft dat het oraal kan toegediend worden en bovendien ook goedkoper is dan insuline. Gezien de onzekerheid over het langetermijneffect van metformine op de ontwikkeling van kinderen die *in utero* werden blootgesteld, blijft voorzichtigheid geboden.
- Een behandeling met **glibenclamide**, een hypoglykemiërend sulfamide, wordt soms voorgesteld, maar moet worden voorbehouden voor situaties waarin metformine en/of insuline niet wenselijk zijn.
- Er zijn geen gegevens over het gebruik tijdens de zwangerschap van **andere hypoglykemiërende sulfamiden of recentere antidiabetica**.

Epidemiologie en diagnose

De incidentie van zwangerschapsdiabetes neemt wereldwijd gestaag toe en bedraagt momenteel 14% (1 op de 7 zwangerschappen)^{2,3}. Met de toenemende incidentie van type 2-diabetes in steeds jongere populaties, zijn talrijke diagnoses van hyperglykemie of glucose-intolerantie tijdens het eerste trimester in feite diagnoses van type 2-diabetes die reeds aanwezig was vóór de zwangerschap¹. Omdat zwangerschap een verandering veroorzaakt in de relatie tussen de glucosespiegels en het geglycosyleerde hemoglobinegehalte, kan een diagnose op basis van het HbA1c-gehalte misleidend zijn. Momenteel wordt de diagnose van zwangerschapsdiabetes meestal gesteld op basis van twee metingen van de bloedsuikerspiegel na inname van een vaste dosis orale glucose (orale glucosetolerantietest of OGTT), vanaf de 24^e week van de zwangerschap.

Complicaties

Zwangerschapsdiabetes kan verschillende complicaties geven, zowel bij de moeder als bij de foetus, voornamelijk pre-eclampsie en foetale macrosomie, en de risico's die daarmee gepaard gaan.



Bij de moeder wordt een verhoogd risico op keizersnede en pre-eclampsie beschreven, alsook het ontwikkelen van type 2-diabetes op latere leeftijd.

Bij het kind worden volgende complicaties beschreven: macrosomie (d.w.z. geboortegewicht > 4 kg) met risico op letsels bij de geboorte (schouderdystocie, plexus brachialis letsel, ...), hypoglykemie en geelzucht post-partum, obesitas in de kindertijd en een algemeen verhoogd risico op type 2-diabetes^{1,2}.

Behandeling

- De basisbehandeling blijft **aanpassing van de levensstijl** (gezonde voeding en regelmatige lichaamsbeweging). Wanneer deze niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende blijken, moet een hypoglykemiërend geneesmiddel worden aangeboden.
- **Insuline**, het enige antidiabeticum dat de placenta niet passeert, blijft de voorkeursbehandeling. Insuline blijft de meest voorgestelde molecule, in het bijzonder bij uitgesproken hyperglykemie op het moment van de diagnose. De ervaring is het grootst met de humane insulines en de insuline-analogen lispro en aspart.



Volgens LAREB en BRIGGS zijn humane insulines en insuline-analogen lispro en aspart het veiligst tijdens de zwangerschap. Er zijn minder gegevens beschikbaar met de insuline-analogen detemir en glargine, maar ze kunnen waarschijnlijk veilig gebruikt worden. Bij gebrek aan gegevens met de insuline-analogen degludec en glulisine is het niet mogelijk hun veiligheid tijdens de zwangerschap te beoordelen.

- Er is een groeiende belangstelling voor het gebruik van **metformine**, dat als voordeel heeft dat het oraal kan toegediend worden en bovendien goedkoper is dan insuline (zie “Wat zeggen de aanbevelingen?”). In monotherapie geeft metformine een beperktere gewichtstoename bij de moeder in vergelijking met insuline, zonder verschil op andere eindpunten bij moeder en foetus (zoals letsels bij de geboorte, keizersnede, macrosomie, hypoglykemie, enz.)^{4,5}. Wanneer metformine toegediend wordt in associatie met insuline, kunnen lagere doses insuline gebruikt worden en is er een beperktere gewichtstoename bij de moeder. Met metformine wordt echter vaak onvoldoende glykemiecontrole bereikt, waardoor op een bepaald moment tijdens de zwangerschap insuline toegevoegd moet worden. Er blijven onzekerheden bestaan over het langetermijneffect van metformine bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld.



- **Werkzaamheid** : In een meta-analyse van RCT's⁶ bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes (en bij een minderheid type 2-diabetes), werd een significant verminderd risico op pre-eclampsie gevonden met metformine (al dan niet gecombineerd met insuline), in vergelijking met insuline in monotherapie (daling van de incidentie met 32% in de metforminegroep in vergelijking met de insulinegroep). Dit mogelijke voordeel van metformine op het risico van pre-eclampsie, dat verband zou kunnen houden met de lagere gewichtstoename van de moeder, moet verder worden onderzocht, vooral omdat pre-eclampsie slechts een secundair eindpunt was in alle geïncludeerde studies⁷. Met metformine in monotherapie wordt echter vaak onvoldoende glykemiecontrole bereikt, waardoor op een bepaald moment tijdens de zwangerschap insuline toegevoegd moet worden. In de MiG-studie⁴ bijvoorbeeld, die metformine vergeleek met insuline bij zwangerschapsdiabetes, gebruikte 46% van de vrouwen in de metforminegroep insuline als bijkomende behandeling in de loop van de zwangerschap, omdat er geleidelijk aan niet meer voldoende glykemiecontrole bereikt werd met metformine alleen.
- **Veiligheid**: Het effect van metformine op kinderen die *in utero* werden blootgesteld, werd onderzocht in enkele klinische studies (follow-up van RCT's en epidemiologische studies) bij zwangerschapsdiabetes en bij vrouwen met een polycystisch ovarieel syndroom¹⁵. Metformine lijkt geen invloed te hebben op de groei of de psychomotorische ontwikkeling¹⁵. Er zijn tegenstrijdige aanwijzingen voor een effect op het metabolisme en de verdeling van het lichaamsvet³. De klinische relevantie van deze bevindingen is onduidelijk. Meer langetermijngegevens blijven nodig.
- Volgens LAREB is het gebruik van metformine tijdens de zwangerschap waarschijnlijk veilig. BRIGGS vermeldt een laag risico met metformine tijdens de zwangerschap, maar stelt dat insuline de voorkeursbehandeling is bij zowel zwangerschapsdiabetes als diabetes die reeds vóór de zwangerschap bestond.

- Het gebruik van **glibenclamide** bij zwangerschapsdiabetes wordt soms voorgesteld, op basis van enkele werkzaamheidsgegevens, maar nooit als eerstekeuzemiddel (zie “Wat zeggen de aanbevelingen?”).



- Uit één RCT⁸ blijkt het gebruik van glibenclamide bij zwangerschapsdiabetes, in vergelijking met placebo, een gunstig effect te hebben op de glykemiecontrole, maar niet op de complicaties bij de moeder en de foetus.
- In een andere RCT⁹ kon men de non-inferioriteit van glibenclamide in vergelijking met insuline niet aantonen bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes, op een gecombineerd eindpunt van macrosomie, hypoglycemie en hyperbilirubinemie bij de geboorte.
- Uit een meta-analyse⁵ waarin glibenclamide, metformine en insuline onderzocht werden bij zwangerschapsdiabetes, blijkt dat glibenclamide inferieur is aan insuline en metformine op verschillende eindpunten bij moeder en foetus.
- Van de hypoglykemiërende sulfamiden geniet, volgens LAREB, glibenclamide de voorkeur en zijn er onvoldoende gegevens met de andere hypoglykemiërende sulfamiden, waarvan het gebruik dus wordt afgeraden. BRIGGS vermeldt een laag risico met glibenclamide tijdens de zwangerschap, maar stelt dat insuline de voorkeursbehandeling is, zowel bij zwangerschapsdiabetes als bij diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is.

- Er zijn geen gegevens over andere **hypoglykemiërende sulfamiden** of **andere antidiabetica** bij zwangerschapsdiabetes.

- **Wat zeggen de aanbevelingen?**

- Een multidisciplinaire aanpak wordt aanbevolen (endocrinologische opvolging, in overleg met de gynaecoloog en/of de behandelende arts).
- De NICE aanbeveling werd in 2015 herzien: bij zwangerschapsdiabetes wordt metformine, na het falen van niet-medicamenteuze maatregelen, de behandeling van eerste keuze, vóór insuline, op voorwaarde dat op het moment van de diagnose de hyperglykemie niet te uitgesproken is of dat er geen complicaties zijn zoals hydramnios of macrosomie. Glibenclamide wordt voorgesteld, maar enkel wanneer metformine of insuline niet wenselijk zijn¹⁰.
- Andere recente aanbevelingen (2018) stellen ook voor om, na het falen van niet-medicamenteuze maatregelen, metformine te overwegen, als eerstekeuzemiddel of als alternatief voor insuline^{11,12}.
- De *American Diabetes Association* (ADA) blijft echter voorzichtig in haar *Standards of Medical Care 2020*¹. Ze stelt insuline voor als eerste keuze en raadt het gebruik van metformine of hypoglykemiërende sulfamiden af als eerste keuze bij zwangerschapsdiabetes omdat er nog te veel onzekerheid is omtrent het effect op kinderen die *in utero* werden blootgesteld.

Diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is

Bij een diabetespatiënte is een strikte glykemiecontrole nodig, niet alleen tijdens de zwangerschap maar ook reeds enkele maanden vóór de conceptie. Met een goede regeling van de glykemie kunnen de risico's voor moeder en kind beperkt worden.

- **Insuline** is de referentiebehandeling in alle aanbevelingen.
- De gegevens over **metformine** bij diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is, zijn op dit moment nog te beperkt.
- **Hypoglykemiërende sulfamiden** en de **andere recentere antidiabetica** hebben geen plaats in de behandeling van diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is, wegens gebrek aan gegevens.

Epidemiologie

Diabetes (vooral type 2) neemt gestaag toe in de Westerse bevolking, op steeds jongere leeftijd¹³. Als gevolg daarvan komen zwangerschappen steeds vaker voor bij vrouwen met diabetes (type 1 en 2). Het aantal complicaties bij moeder en kind blijft hoog¹³.

Complicaties

Bij vrouwen met reeds bestaande diabetes gaat zwangerschap gepaard met verschillende belangrijke complicaties, zowel bij de moeder als bij de foetus, net zoals bij zwangerschapsdiabetes. Bij vrouwen met reeds bestaande diabetes is zwangerschap bovendien specifiek geassocieerd met een risico op aangeboren afwijkingen en diabetische retinopathie (bij de moeder).



Bij de moeder wordt een verhoogd risico op keizersnede (1 op de 3 of zelfs 1 op de 2 gevallen) en pre-eclampsie (1 op de 5 gevallen) beschreven. Het risico op diabetische retinopathie neemt ook toe.

Bij het kind worden volgende complicaties beschreven: congenitale afwijkingen, macrosomie (het betreft bijna 1 op de 10 kinderen) met risico op letsels bij de geboorte (schouderdystocie, plexus brachialis letsel, ...), vroeggeboorten en verhoogde perinatale sterfte^{1,12,13,14}. Het risico op congenitale afwijkingen en intra-uteriene of neonatale sterfte is vergelijkbaar bij type 1- en type 2-diabetes. Bij type 2-diabetes ziet men wel meer perinatale sterfte; type 1-diabetes gaat dan weer vaker gepaard met diabetische ketoacidose en keizersnede¹⁴.

Behandeling

- De voorkeursbehandeling is **insuline**, en dit (indien mogelijk) enkele maanden vóór de conceptie¹⁴. De ervaring is het grootst met humaan insuline en de insuline-analogen lispro en aspart.



Volgens LAREB en BRIGGS zijn tijdens de zwangerschap humane insulines en insuline-analogen lispro en aspart het veiligst. Er zijn minder gegevens beschikbaar met de insuline-analogen detemir en glargine, maar ze kunnen waarschijnlijk veilig gebruikt worden. Bij gebrek aan gegevens met de insuline-analogen degludec en glulisine is het niet mogelijk hun veiligheid tijdens de zwangerschap te beoordelen.

- Vanwege de positieve resultaten met **metformine** bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes en enkele gunstige studies bij zwangere vrouwen met reeds bestaande diabetes, groeit de belangstelling om het nut van de combinatie insuline + metformine verder te onderzoeken bij vrouwen met diabetes, in het bijzonder type 2-diabetes. Er zijn echter nog te weinig gegevens om metformine aan te raden bij vrouwen met reeds bestaande diabetes voor de zwangerschap.



- Een kleine, open gerandomiseerde studie (n = 90; patiënten met type 2-diabetes of met zwangerschapsdiabetes en insulineresistentie, percentage patiënten met type 2-diabetes niet bekend) toonde een winst met de combinatie metformine + insuline ten opzichte van insuline alleen: er waren minder neonatale hypoglykemieën en opnames in de intensieve zorg¹⁵.
- In een recent gepubliceerde RCT¹⁶ bij 500 vrouwen met type 2-diabetes, werd metformine vergeleken met placebo, in aanvulling van insuline. Metformine zorgt voor een betere glykemiecontrole, lagere insulinedoses, minder gewichtstoename bij de moeder en minder gevallen van macrosomie, maar meer gevallen van laag geboortegewicht (*small-for-gestational age* of SGA). Er is momenteel nog een andere studie lopende met een gelijkaardig design³.
- Aangezien zwangerschap de insulineresistentie verergert, zou het nuttig zijn het voordeel van de combinatie metformine + insuline ook bij type 1-diabetes te onderzoeken⁶.

- Er zijn geen gegevens over de **hypoglykemiërende sulfamiden** of de **andere antidiabetica** bij diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is.
- **Wat zeggen de aanbevelingen?**

Alle huidige aanbevelingen wijzen op het belang van preconceptionele opvolging bij diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is, en stellen voor insuline toe te dienen vanaf het begin van de zwangerschap^{1,10,12}. Hypoglykemiërende sulfamiden en metformine worden niet voorgesteld voor gebruik bij zwangere vrouwen met reeds bestaande diabetes.

Plaatsbepaling door het BCFI

Bij zwangere vrouwen met diabetes, zowel reeds bestaande als zwangerschapsdiabetes, is een strikte regeling van de glykemie essentieel. Insuline blijft als best bestudeerde hypoglykemiërende behandeling de eerste keuze, zeker bij diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is (zowel type 1 als 2). De gegevens over het gebruik van metformine bij zwangerschapsdiabetes lijken gunstig zowel naar veiligheid als naar werkzaamheid, maar de ervaring blijft beperkt, en gezien de onzekerheid over het langetermijneffect van metformine op de ontwikkeling van kinderen die *in utero* werden blootgesteld, blijft voorzichtigheid geboden. Volgens de SKP's zijn enkel bepaalde insulines toegestaan tijdens de zwangerschap.



Kort samengevat, de info uit de SKP's ivm insulines, metformine et sulfamiden:

- Gebruik toegestaan tijdens de zwangerschap:
 - Ultrasnelwerkende insuline-analogen lispro en aspart
 - Humane insulines, snelwerkend en met intermediaire werkingsduur, Humuline® en Insulatard®.
- Voorzichtig gebruik indien nodig:
 - Langwerkende insuline-analogen glargine en detemir
- Onvoldoende gegevens, voorzichtigheid geboden tijdens de zwangerschap:
 - Ultrasnelwerkend insuline-analoog glulisine
 - Humane insulines, snelwerkend en met intermediaire werkingsduur, Insuman®
- Te vermijden tijdens de zwangerschap:
 - Metformine
 - Hypoglykemiërende sulfamiden glimepiride en gliclazide
 - Langwerkend insuline-analoog degludec
- Gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap:
 - Hypoglykemiërende sulfamiden glibenclamide, gliquidon en glipizide.

In de SKP's van de andere antidiabetica wordt zwangerschap niet altijd als contra-indicatie vermeld, maar er wordt steeds gesteld dat gebruik tijdens de zwangerschap moet worden vermeden bij gebrek aan gegevens.

Bronnen

- 1 American Diabetes Association. Standards of Medical Care 2020. Diabetes Care 2020; volume 43, supplement 1. https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1
- 2 Coustan DR, Barbour LA. Insulin vs Glyburide for Gestational Diabetes. JAMA 2018; 319 (17): 1769-70.
- 3 Barbour LA, Feig DS. Metformin for Gestational Diabetes Mellitus: Progeny, Perspective, and a Personalized Approach. Diabetes Care 2019; 42: 396–399. <https://doi.org/10.2337/dci18-0055>
- 4 Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med. 2008; 358 (19): 2003–15.
- 5 Balsells M, García-Patterson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2015; 350 : h102 doi: 10.1136/bmj.h102 (Published 21 January 2015)
- 6 Alqudah A, McKinley MC, McNally R, et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. Diabet. Med. 2018; 35: 160–172.
- 7 Holt RIG. Clinical aspects of diabetes in pregnancy. Diabet. Med. 2018; 35: 159.
- 8 Casey BM, Duryea EL, Abbassi-Ghanavati M, et al. Glyburide in Women With Mild Gestational Diabetes. A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol 2015; 126: 303–9.
- 9 Sénat MV, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes A Randomized Clinical Trial. JAMA 2018; 319 (17): 1773-1780. doi:10.1001/jama.2018.4072.
- 10 Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline [NG3] Published date: 25 February 2015 Last updated: 26 August 2015.
- 11 Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. SMFM Statement: Pharmacological treatment of

gestational diabetes. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.041>

12 Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes and Pregnancy. Canadian Diabetes Association 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.038>

13 Feig DS, Murphy K, Asztalos E, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016; 16: 173. DOI 10.1186/s12884-016-0954-4.

14 Alexopoulos A-S, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy : A Review. *JAMA*. 2019; 321 (18): 1811-1819. doi:10.1001/jama.2019.4981.

15 Tertti K, Eskola E, Rönnemaa T, et al. Neurodevelopment of Two-Year-Old Children Exposed to Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus. *J Dev Behav Pediatr* 2015; 36: 752–7.

16 Feig DS, Donovan LE, Zinman B, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8 (10): 834-44. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30310-7.

Goed om te weten

CAROLINA-studie: geen verschil in cardiovasculair risico tussen glimepiride, een hypoglykemiërend sulfamide, en linagliptine

Sinds de UGPDS-studie in de jaren 1960 is er debat over de cardiovasculaire veiligheid van hypoglykemiërende sulfamiden in de behandeling van type 2-diabetes. Een aantal recentere studies zijn geruststellend [zie Folia september 2017], maar vergelijking met nieuwere antidiabetica in gerandomiseerd onderzoek ontbreekt.

De CAROLINA-studie¹ is een gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) die is opgezet om de non-inferioriteit aan te tonen van linagliptine (een DPP4-remmer of gliptine) voor majeure cardiovasculaire eindpunten ten opzichte van glimepiride (een hypoglykemiërend sulfamide) bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico.



- De CAROLINA-studie is een RCT met een “non-inferioriteit”-design. Het doel van een non-inferioriteitsstudie is aan te tonen dat het onderzochte middel geen inferieure resultaten geeft ten opzichte van het middel waarmee het vergeleken wordt (de comparator). Er wordt vooraf een non-inferioriteitsmarge vastgelegd. Deze marge bepaalt hoe groot het verschil maximaal mag zijn om te mogen concluderen dat een nieuwe behandeling niet inferieur is aan de comparator. In de Carolina studie wordt een gecombineerd risico van majeure cardiovasculaire events onderzocht, en is de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval voor de hazard ratio (HR) vastgesteld op 1,3. Dit betekent dat er met het onderzochte middel op elk moment tot 30% meer cardiovasculaire events mochten optreden dan met de comparator, om als non-inferieur te worden beschouwd. Vanaf deze grenswaarde wordt non-inferioriteit uitgesloten en stelt men dat het onderzochte product niet “non-inferieur” is.
- In de onderzoekspopulatie werd hoog cardiovasculair risico gedefinieerd als: antecedenten van cardiovasculaire events (iets meer dan 40% van de deelnemers), meerdere cardiovasculaire risicofactoren aanwezig, leeftijd \geq 70 jaar, of gedocumenteerde microvasculaire complicaties (iets minder dan 30% van de patiënten).

De duur van *follow-up* bedroeg iets meer dan 6 jaar. In beide groepen nam meer dan 80% reeds metformine. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt op basis van volgende majeure cardiovasculaire events: sterfte door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal cerebrovasculair accident. De studie toont aan dat linagliptine voor dit eindpunt niet inferieur is aan glimepiride, maar niet dat linagliptine superieur is. Men kan dus besluiten dat er geen verschil is tussen linagliptine en glimepiride wat betreft het cardiovasculaire risico bij type 2-diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair risico. Het risico van stopzetting wegens ongewenste effecten was in beide groepen gelijk, maar het aantal hypoglykemieën lag bij hoge doses glimepiride wel significant hoger.



- Het primaire eindpunt (samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet fataal cerebrovasculair accident) trad op bij 11,8% van de patiënten met linagliptine en bij 12,0% van de patiënten met glimepiride (HR 0,98; 95% BI: 0,84 tot 1,14; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit). Linagliptine is daarmee non-inferieur aan glimepiride voor dit eindpunt. Er werd geen superioriteit vastgesteld voor dit eindpunt.
- De frequentie van ernstige ongewenste effecten en events die leidden tot stopzetting van de behandeling bleek vergelijkbaar tussen de twee groepen.
- Er werd een duidelijk lagere incidentie van hypoglykemieën gezien met linagliptine (HR 0,23 [0,21-0,26] voor de door de onderzoeker gerapporteerde hypoglykemieën; HR 0,15 [0,09-0,29] voor de ernstige hypoglykemieën). De dosis glimepiride zoals voorzien in het protocol was relatief hoog (titratie van 1 tot 4 mg in de eerste 16 weken) en de gemiddelde glykemiecontrole was al vrij strikt op het ogenblik van inclusie (gemiddelde HbA1c 7,2%). Het verschil in risico had kleiner kunnen zijn zonder deze twee elementen.

Twee aandachtspunten in verband met de CAROLINA-studie:

- Er bestaan zeer weinig direct vergelijkende gegevens, op klinische eindpunten, tussen de verschillende orale behandelingsopties die kunnen worden aangeboden wanneer metformine niet meer voldoende is (hypoglykemiërende sulfamiden, gliptinen, glitazonen of gliflozinen, te kiezen in functie van de eigenschappen van de patiënt en de ongewenste effecten van elk middel). In die zin is de CAROLINA-studie interessant, omdat ze een directe vergelijking maakt tussen twee dergelijke orale middelen, op een relevant klinisch eindpunt, bij patiënten van wie meer dan 80% reeds metformine gebruikt, een situatie die overeenkomt met de dagelijkse klinische praktijk.
- In de CARMELINA-studie² (cardiovasculaire veiligheidsstudie waarin linagliptine vergeleken werd met placebo) bleek linagliptine een neutraal effect te hebben op het cardiovasculaire risico. Dit is ook het geval in drie andere studies met gliptinen. Het feit dat linagliptine niet-inferieur is aan glimepiride op het risico van cardiovasculaire events in de CAROLINA-studie, suggereert volgens sommigen een neutraal effect van glimepiride op het cardiovasculaire risico^{3,4,5}.

Het BCFI is van oordeel dat de CAROLINA-studie de volgende informatie geeft: bij diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair risico, wanneer metformine alleen niet meer voldoende is, lijkt de cardiovasculaire veiligheid van glimepiride en linagliptine vergelijkbaar te zijn. Hiermee worden de geruststellende gegevens over de cardiovasculaire veiligheid van hypoglykemiërende sulfamiden versterkt [zie Folia september 2017]. Meer algemeen, bij de behandeling van type 2-diabetes en wanneer metformine niet langer voldoende is, blijven hypoglykemiërende sulfamiden bij bepaalde patiënten, zelfs met een hoog cardiovasculair risico, een alternatief met een mogelijk gunstig microvasculair effect (UKPDS-studies) en een lage kostprijs. Het risico van hypoglykemie, indien gebruikt bij kwetsbare patiënten, is echter een belangrijk nadeel.

Bronnen

- 1 Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimpiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes : The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155-1166.
- 2 Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79.
- 3 Wexler DJ. Sulfonylureas and Cardiovascular Safety - The Final Verdict? *JAMA* 2019;322(12):1147-1149. doi:10.1001/jama.2019.14533
- 4 Riddle MC. A Verdict for Glimpiride : Effective and Not Guilty of Cardiovascular Harm. *Diabetes Care* 2019;42:2161–2163. <https://doi.org/10.2337/dci19-0034>
- 5 Brett AS. Sulfonylureas for Patients with Type 2 Diabetes: Still an Option. *NEJM Journal Watch* 2020, Jan 16. <https://www.jwatch.org/na50710/2020/01/16/sulfonylureas-patients-with-type-2-diabetes-still-option>

Goed om te weten

Aanpak van hartfalen met bewaarde ejectiefractie

Hartfalen ontstaat wanneer het hart er onvoldoende in slaagt het bloed rond te pompen in het lichaam. Hartfalen uit zich door gedaalde inspanningstolerantie, vermoeidheid, dyspnoe bij inspanning en/of enkeloedeem. Men onderscheidt enerzijds hartfalen met gedaalde ejectiefractie (vroeger: systolisch hartfalen), waarbij het hart niet krachtig genoeg samentrekt (verminderde contractiliteit), en anderzijds hartfalen met bewaarde ejectiefractie (vroeger: diastolisch hartfalen), waarbij het hart zich onvoldoende vult (verstijving van de hartwand). Hoewel de helft van de patiënten met hartfalen een bewaarde ejectiefractie (linker ventrikel ejectiefractie $\geq 50\%$) heeft, zijn er veel meer studiegegevens over hartfalen met gedaalde ejectiefractie. Deze bevindingen worden vaak geëxtrapoleerd naar alle patiënten met tekenen van hartfalen, wat niet correct is.

De oorzaken van hartfalen met bewaarde ejectiefractie zijn immers onvoldoende gekend en divers, waardoor er veel onduidelijkheid bestaat over de plaats van de verschillende behandelingsopties. De huidige richtlijnen formuleren weinig concrete aanbevelingen voor de aanpak van hartfalen met bewaarde ejectiefractie^{1,2}. Grote systematische literatuuroverzichten^{3,4}, gepubliceerd in 2018 en uitgebreid besproken in *Minerva*^{5,6}, bevestigen dat er voor geen enkele geneesmiddelenklasse (bèta-blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen, calciumantagonisten, diuretica) duidelijke aanwijzingen zijn voor een gunstig effect op de overleving. Ook met het complex sacubitril/valsartan kon in 2019 in een studie bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie geen gunstig effect op mortaliteit of morbiditeit aangetoond worden⁷.

Een mooi overzichtsartikel in *Australian Prescriber*⁸ bundelt alle evidentie over de aanpak van hartfalen met bewaarde ejectiefractie. De auteurs komen tot de conclusie dat de behandeling van patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie individueel moet worden bepaald. De behandeling moet worden toegespitst op controle van bloeddruk en vochtbalans en op het opsporen en adequaat behandelen van comorbiditeiten, zoals coronair lijden, voorkamerfibrillatie, obesitas, diabetes, nierinsufficiëntie en pulmonaire hypertensie. Het BCFI sluit zich aan bij deze conclusies. U kan het artikel nalezen op de website van *Australian Prescriber* (vrij toegankelijk).

Bronnen

- 1 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- 2 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure *Am Coll Card*. 2017;70:776-803. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025
- 3 Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104:407-15. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311652
- 4 Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018, Issue 6. Art. No.: CD012721. doi: 10.1002/14651858.CD012721.pub2
- 5 Chevalier P. Welke geneesmiddelen zijn effectief voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie? *Minerva*. 2019;18:7-10. <http://minerva-ebm.be/NL/Article/2178>
- 6 Lanssen M. Verbeteren bèta-blokkers en remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) de overleving en verminderen ze de morbiditeit bij personen met chronisch hartfalen met bewaarde ejectiefractie? *Minerva*. 2020;19:26-30. <http://minerva-ebm.be/NL/Article/2201>
- 7 Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
- 8 Gard E, Nanayakkara S, Kaye D, Gibbs H. Management of heart failure with preserved ejection fraction *Aus Prescr*. 2020;43:12-7. doi: 10.18773/austprescr.2020.006

Goed om te weten

COVID-19: geen plaats voor corticosteroiden bij geur- en smaakstoornissen door COVID-19

Meerdere huisartsen en NKO-artsen stellen vragen over het nut van **corticosteroiden per os** (bv. methylprednisolon, Medrol®) bij de behandeling van **geur- en smaakstoornissen bij COVID-19 patiënten**. Geur- en smaakstoornissen zijn frequent bij COVID-19 patiënten maar verdwijnen meestal spontaan binnen de enkele weken (geschat wordt dat ongeveer 10% van de patiënten geen verbetering ziet na 1 maand¹). Er is op dit ogenblik **geen** evidentie van werkzaamheid van systemische corticosteroiden, noch bij acute geur- en smaakstoornissen, noch bij persisterende symptomen, maar ongewenste effecten zijn reëel.^{1,2} Zoals besproken in ons Goed om te weten-bericht van 12 oktober 2020 wordt door de WHO aanbevolen om **geen** systemische corticosteroiden te gebruiken bij niet-ernstig zieke COVID-19 patiënten aangezien er geen evidentie is van een gunstig effect, maar integendeel, zelfs aanwijzingen voor een ongunstig effect. Systemische corticosteroiden worden wel aanbevolen bij ernstig zieke COVID-19 patiënten omwille van een bewezen gunstig effect op mortaliteit.

Er is evenmin evidentie dat **nasale corticosteroiden** werkzaam zijn bij COVID-19 gerelateerde geur- en smaakstoornissen.^{1,2} In het BMJ-artikel¹ wordt gesteld dat nasale corticosteroiden “kunnen overwogen worden” bij patiënten met geurverlies dat langer dan 2 weken aanhoudt. COVID-19-patiënten die nasale corticosteroiden reeds gebruiken in kader van bv. allergische rhinitis kunnen wel hun behandeling verder zetten.²

Nota: voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie op onze website “COVID-19 update”

Specifieke bronnen

1. Walker A, Pottinger G, Scott A et al. Anosmia and loss of smell in the era of covid-19. 10-MINUTE CONSULTATION. BMJ 2020;370:m2808. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2808>
2. Whitcroft KL en Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19. Diagnosis and Management. JAMA Insights. Clinical update. JAMA 2020;323:2512-14. Doi: 10.1001/jama.2020.8391

Goed om te weten

Hoe kan u op de hoogte blijven van onafhankelijke informatie over geneesmiddelen?

In het huidige digitale tijdperk is het nog meer van belang om op de hoogte te blijven van **onze onafhankelijke geneesmiddeleninformatie**. Maar hoe doet u dat als zorgverlener?

Het BCFI helpt u hierbij! Naast het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, dat ook volledig online toegankelijk is, reiken we ook verschillende **digitale middelen aan**. Schrijf u bijvoorbeeld in voor onze **Folia** en ontvang maandelijks ons digitaal tijdschrift rechtstreeks in uw mailbox, met het laatste nieuws, interessante artikelen, wijzigingen in de markt en meer.

U kan ook gebruik maken van ons **geaccrediteerd online vormingsplatform Auditorium**. Het BCFI maakte al 12 interactieve e-learnings over verschillende onderwerpen. Test u graag uw kennis? Zijn er enkele onderwerpen waarover u graag wilt bijleren? Of verkrijgt u graag accreditatiepunten op een interactieve manier? Neem dan snel een kijkje op ons e-learningplatform Auditorium. De e-learnings zijn gratis beschikbaar na een korte registratie en accreditatiepunten staan steeds duidelijk vermeld.

Mis nu geen enkele nieuwe update, artikel of e-learning meer, en registreer je hier om op de hoogte te blijven van onze onafhankelijke geneesmiddeleninformatie.

Een nieuwe FoliaQuiz over DOAC's staat nu online

Wil je meer halen uit de Folia? Doe dan de nieuwe FoliaQuiz. Lees de recente artikels over directe orale anticoagulantia (DOAC's) in de Folia van januari en juni 2020 en test je kennis aan de hand van 12 quizvragen.

- Kies je voor een DOAC of een vitamine K-antagonist bij voorkamerfibrillatie of veneuze tromboembolie? Is een specifieke DOAC te verkiezen?
- Wat bij VKF én acuut coronair syndroom?
- Welke anticoagulantia gebruik je bij patiënten met kanker?
- Hoe veilig zijn de DOAC's? En welke fouten moet je vermijden bij het voorschrijven van DOAC's?

Deze FoliaQuiz helpt je de belangrijkste boodschappen uit de Folia beter te onthouden.

Ga dus aan de slag, verbreed je kennis en pas deze toe in de praktijk!

Totale duur: 30 minuten.

Accreditering is voorzien voor artsen en apothekers.

Na een eenmalige registratie heb je gratis toegang tot alle e-learning's.

Recente informatie november 2020: glucagon nasaal, pivmecillinam, recombinant herpes zoster-vaccin, amlodipine + ramipril, seleniumsulfide, estradiol + norethisteron, fluspirileen, glipizide, iloprost, oleaat + polidocanol, testosteron, ulipristalacetaat, programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

Nieuwigheden in de eerste lijn

- glucagon nasaal
- pivmecillinam
- recombinant herpes zoster-vaccin

Terug op de markt

- amlodipine + ramipril
- seleniumsulfide

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (> 1 jaar)

- estradiol + norethisteron
- fluspirileen
- glipizide
- iloprost
- oleaat + polidocanol
- testosteron

Andere wijzigingen

- ulipristalacetaat
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

De recente informatie van de maand november houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 23 oktober 2020. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van december opgenomen.

Nieuwigheden in de eerste lijn

glucagon nasaal (Baqsimi® ▼)

Baqsimi® ▼ (hoofdstuk 20.1.1.5.) is een vorm van **glucagon voor nasaal gebruik** geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij patiënten van 4 jaar en ouder met diabetes mellitus (synthese van de SKP). Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van injecteerbaar glucagon.

Commentaar van het BCFI:

Glucagon nasaal is een goede behandelingsoptie voor ernstige hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus. Het is gemakkelijker te gebruiken dan de injecteerbare vorm en de medewerking van de patiënt is niet nodig. Het product moet niet in de koelkast bewaard worden. Het wordt echter niet terugbetaald (situatie op 1 november 2020) en is aanzienlijk duurder dan injecteerbaar glucagon.

Werkzaamheid

- De vergelijking van glucagon nasaal met injecteerbaar glucagon bij patiënten met diabetes type 1 en 2 en bij kinderen en jongeren met diabetes type 1 toont een vergelijkbare werkzaamheid aan.
- De toename van bloedglucose wordt gemiddeld binnen 10 tot 15 minuten na de toediening bereikt.
- Glucagon moet niet geïnhaleerd worden en kan door iemand anders worden toegediend als de patiënt bewusteloos is.

Veiligheid

- Contra-indicaties: feochromocytoom

- Ongewenste effecten
 - De meest frequente ongewenste effecten ($\geq 1/10$) zijn: verhoogde traanproductie, irritatie van de bovenste luchtwegen, braken en misselijkheid, hoofdpijn.
- Bijzondere voorzorgen
 - Als de persoon bewusteloos is, draai hem/haar dan op zijn/haar zijde (veiligheidshouding) na toediening van het poeder.
 - Voorzichtigheid is geboden in geval van insulinoom en situaties van onvoldoende glycogeen voorraad in de lever (ondervoeding, bijnierinsufficiëntie, chronisch alcoholmisbruik of chronische hypoglykemie). In deze situaties is de toediening van glucose te verkiezen.
- Interacties
 - Met insuline of indometacine: verminderde werkzaamheid van glucagon.
 - Met β -blokkers: toename van polsslag en bloeddruk.
- Glucagon nasaal kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode.
- Er is Risk Minimization Activities (RMA ▼)-materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.¹

Dosering: één dosis in één neusgat.

Kostprijs: 100,30€ per dosis, niet terugbetaald op 1 november 2020.

pivmecillinam (Selexid®)

Pivmecillinam (Selexid®, hoofdstuk 11.1.7.4.) is een antibioticum geïndiceerd voor de behandeling van acute ongecompliceerde cystitis bij volwassenen (synthese van de SKP). Het heeft een nauw werkingsspectrum en is actief tegen *E. coli*, de voornaamste verwekker bij cystitis. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van de andere β -lactams. Het gebruik ervan blijkt in weinig resistentie en kruisresistentie te resulteren.

Commentaar van het BCFI:

Gezien zijn nauw werkingsspectrum tegen *E. coli* en zijn laag resistentiepercentage blijkt pivmecillinam een goede behandelingsoptie voor cystitis. In andere landen (Frankrijk, Scandinavische landen) wordt pivmecillinam als eerste of tweede keuze voorgesteld. De resistentie moet echter in de Belgische context worden beoordeeld en de exacte plaats ervan bij de behandeling van cystitis moet nog door BAPCOC bepaald worden (zie BAPCOC-richtlijnen 2019).^{2,3} Het is aanzienlijk duurder dan nitrofurantoïne.

Pivmecillinam is de prodrug van mecillinam, een β -lactam met nauw spectrum, dat actief is tegen gramnegatieve bacteriën (*E. coli* en andere enterobacteriën).

Werkzaamheid

- Pivmecillinam wordt in de Scandinavische landen al geruime tijd gebruikt als eerste of tweede keuze. Het is momenteel niet mogelijk om zich uit te spreken over de werkzaamheid van pivmecillinam in België. Er is geen recente studie die de werkzaamheid ervan met de andere behandelingen van cystitis vergelijkt.⁴ De bestaande studies zijn ouder en werden uitgevoerd in verschillende landen met sterk uiteenlopende resistentiepercentages voor de ter vergelijking gebruikte antibiotica. Sommige publicaties vermelden een vergelijkbare werkzaamheid, andere een iets minder goede werkzaamheid dan de andere gebruikte antibiotica bij cystitis.^{2,5}
- Het verschillende werkingsmechanisme van pivmecillinam ten opzichte van de andere β -lactams resulteert in weinig kruisresistentie met deze β -lactams.
- In de Scandinavische landen waar pivmecillinam al tientallen jaren wordt gebruikt is het resistentiepercentage zeer laag. Gezien de verschillen in context tussen verschillende landen, zal de evolutie van de resistentie in België echter aandachtig gevolgd moeten worden.

Veiligheid

- Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde overgevoeligheid voor penicillines.
- Slokdarmafwijkingen.
- Ongewenste effecten
 - De meest frequente ongewenste effecten ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) zijn: maagdarmstoornissen, vulvovaginale schimmelinfecties.
 - Slokdarmletsels.
 - Allergie en risico van anafylactische reactie.
 - Pseudomembraneuze colitis.
- Bijzondere voorzorgen
 - Pivmecillinam moet met ten minste een half glas vloeistof worden ingenomen om het risico van slokdarmulceratie te verminderen.
- Zwangerschap en borstvoeding
 - De beschikbare gegevens en de gebruikservaring wijzen niet op een verhoogd risico van congenitale afwijkingen bij gebruik tijdens de zwangerschap.
 - Risico van vals-positieve resultaten voor isovaleriaanacidemie tijdens de neonatale screening⁶

Dosering: 400 mg 3 x daags gedurende 3 dagen.

Kostprijs: 15,54€ voor 10 tabletten, niet terugbetaald op 1 november 2020.

Recombinant vaccin tegen herpes zoster (Shingrix®▼)

Shingrix® (▼, hoofdstuk 12.1.1.9.) is een **recombinant vaccin tegen zona en postherpetische neuralgie** geïndiceerd bij volwassenen van 50 jaar of ouder, en bij volwassenen ouder dan 18 jaar met verhoogd risico van herpes zoster (synthese van de SKP). Het vaccinatieschema bestaat uit 2 injecties, met een interval van 2 tot 6 maanden (0 - 2 tot 6 maanden); bij personen met (voorziene) immuundepressie kan de 2de injectie 1 à 2 maand na de eerste worden gegeven. Er bestaat al een levend vaccin (Zostavax®). Indirecte vergelijkingen suggereren dat de bescherming tegen herpes zoster groter is voor Shingrix® dan voor Zostavax® (ten koste van meer ongewenste effecten). Enkel direct vergelijkend onderzoek kan daarover een finale uitspraak doen. Of Shingrix® meer bescherming biedt tegen postherpetische neuralgie dan Zostavax®, en of het werkzaam is bij 70-plussers, zoals is gesuggereerd, vereist nog verder onderzoek. Met Shingrix® blijkt de bescherming hoog te blijven in de eerste vier jaar na vaccinatie, maar langere follow-up is noodzakelijk. Het recombinant vaccin is, in tegenstelling tot het levend vaccin, niet gecontra-indiceerd bij patiënten met immuundepressie, maar de ervaring bij deze patiënten is nog beperkt en, zoals voor elk niet-levend vaccin, kan de werkzaamheid in deze populatie verminderd zijn.⁷

Commentaar van het BCFI:

Het BCFI ziet geen argumenten om de systematische vaccinatie van volwassenen tegen herpes zoster aan te bevelen. Shingrix® vertoont voordelen ten opzichte van Zostavax®, maar is aanzienlijk duurder.

Shingrix® is een vaccin op basis van biogenetisch verkregen varicellazostervirus-glycoproteïne E-antigeen.

Werkzaamheid

- Na 3 jaar was de incidentie van herpes zoster lager in de Shingrix®-groep dan in de placebogroep (NNT = 33, wat betekent dat 33 personen moesten worden gevaccineerd om na 3 jaar, ten opzichte van placebo, één geval van herpes zoster te voorkómen). Indirecte vergelijkingen suggereren dat de werkzaamheid groter is dan voor Zostavax® (NNT = 50).⁸
- De beschermingsduur en de eventuele behoefte aan een booster dosis met Shingrix® zijn niet bekend (momenteel bewezen over 4 jaar). Na 4 jaar blijkt 85% van de 70-plussers nog beschermd, en immunologische gegevens suggereren dat deze bescherming ten minste 9 jaar na de vaccinatie zou aanhouden. Verder onderzoek is nodig om daarover een uitspraak te doen.
- Met Zostavax® vermindert de bescherming snel. Shingrix® blijkt op basis van indirect onderzoek

langer werkzaam, vooral bij 70-plussers, de grootste risicogroep voor herpes zoster.⁹ Directe vergelijkingen en langduriger follow-up zijn vereist.

- Hoofddoel van de vaccinatie tegen herpes zoster is de vermindering van postherpetische neuralgie. Er is gesuggereerd dat Shingrix® beter beschermt tegen deze pijn dan Zostavax®, maar meer onderzoek is noodzakelijk.^{7,10}

Veiligheid

- Ongewenste effecten
 - De meest frequente milde tot matige ongewenste effecten ($\geq 1/10$) zijn: pijn op de injectieplaats, spierpijn, vermoeidheid, hoofdpijn, maagdarfstoornissen, rillingen, koorts.
 - In de placebogecontroleerde studies is het uitvalspercentage (personen die geen tweede dosis kregen) hoger voor Shingrix® (50/1000 versus 40/1000).
 - Hoewel er geen directe vergelijkingen zijn, blijken er meer ongewenste effecten op te treden dan met Zostavax® (NNH 3 versus 4,3).^{8,9}
- Shingrix® mag samen worden gegeven met een influenza- of pneumokokkenvaccin, op verschillende injectieplaatsen.
- Het mag aan personen met immuunepressie worden toegediend, maar de ervaring bij deze patiënten is beperkt. Zoals voor alle niet-levende vaccins, kan de werkzaamheid bij deze patiënten verminderd zijn.¹¹

Dosering 2 doses met een interval van 2 à 6 maanden (schema 0 – 2 à 6 maanden), of met een interval van 1 à 2 maanden bij personen met (voorzien) immunodeficiëntie, intramusculair.

Kostprijs 170,26 € per dosis, niet terugbetaald op 1 november 2020.

Terug op de markt

amlodipine + ramipril (Ramipril/Amlodipine Apotex®)

De associatie **amlodipine + ramipril (Ramipril/Amlodipine Apotex®**, hoofdstuk 1.1.4., vroeger Coramlo®) is terug op de markt. Ze is geïndiceerd bij volwassenen met hypertensie (synthese van de SKP). Zie recente informatie november 2018 voor uitvoerig advies.

seleniumsulfide (Selsun®)

Seleniumsulfide als shampoo (Selsun®, hoofdstuk 15.1.3.) is terug op de markt. Het is geïndiceerd voor de lokale behandeling van pityriasis versicolor en seborroe van de behaarde hoofdhuid.

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

estradiol + norethisteron (Estalis®)

De associatie **estradiol + norethisteron (Estalis®**, hoofdstuk 6.3.2.2.) is uit de markt genomen. Als hormonale substitutietherapie in de menopauze (HST) bestaan er geen oestroprogestagene associaties meer onder de vorm van een pleister, maar uitsluitend orale vormen. Voor de positionering van de verschillende HST's zie Repertorium 6.3. Menopauze en hormonale substitutie.

fluspirileen (Imap®)

Fluspirileen (Imap®, hoofdstuk 10.2.2.2.) is langdurig onbeschikbaar. Het werd gebruikt bij de behandeling van schizofrenie, episoden van acute verwardheid en bij gedragsstoornissen bij dementie (voor hun aanpak, zie Repertorium 10.2. Antipsychotica). Andere injecteerbare antipsychotica zijn

beschikbaar, in het bijzonder droperidol en haloperidol, farmacologisch verwant, maar met een verschillende werkingsduur.

glipizide (Minidiab®)

Glipizide (Minidiab®, hoofdstuk 5.1.3.) is uit de markt genomen. Er zijn andere hypoglykemiërende sulfamiden beschikbaar voor de behandeling van diabetes type 2, onder meer gliquidon, dat ook een korte halfwaardetijd heeft en via de lever wordt gemetaboliseerd.

iloprost (Ventavis®)

Iloprost (Ventavis®, hoofdstuk 1.13.), een geneesmiddel gebruikt bij pulmonale hypertensie, is uit de markt genomen. Er bestaat geen geneesmiddel voor inhalatie meer in deze indicatie.

oleaat + polidocanol (Cose-Anal®)

De associatie **oleaat + polidocanol (Cose-Anal®**, hoofdstuk 3.8.1.) is uit de markt genomen. Er bestaat geen specialiteit zonder corticosteroïden meer voor de lokale behandeling van hemorroiden. Er kunnen magistrale bereidingen op basis van zinkoxide of collargol worden voorgeschreven (zie Therapeutisch Magistraal Formularium).

testosteron (Testocaps®)

Testosteron voor oraal gebruik (Testocaps®, hoofdstuk 5.3.4.) is uit de markt genomen. Er bestaat geen testosteron voor oraal gebruik meer. Er zijn transdermale of injecteerbare vormen beschikbaar (zie Repertorium 5.3.4. Androgenen en anabole steroïden).

Andere wijzigingen

ulipristalacetaat (Esmya®)

Het Europese Geneesmiddelenbewakingscomité (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) heeft de **definitieve terugtrekking van Esmya® (ulipristalacetaat)** aanbevolen, na een nieuwe evaluatie van de risico-batenverhouding. Het was sinds maart 2020 uit de markt genomen naar aanleiding van gevallen van ernstig leverlijden met nood voor transplantatie. Deze aanbeveling geldt niet voor ulipristalacetaat gebruikt als noodanticonceptie (EllaOne®). Het EMA moet dit advies nog valideren.

Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

- Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.
- Teriflunomide (Aubagio® ▼), baricitinib (Olumiant® ▼ ▼ ⚠), darolutamide (Nubeqa®, nog niet gecommmercialiseerd) en pembrolizumab (Keytruda® ▼) zijn goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Aubagio®, Olumiant®, Nubeqa®, Keytruda®.

Algemene bronnen

British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 30 oktober 2020

Martindale The Complete Drug Reference <https://www.micromedexsolutions.com/> laatst geraadpleegd op 30 oktober 2020

Specifieke bronnen

- 1 Baqsimi®-Samenvatting van de productkenmerken
- 2 Graninger W. Pivmecillinam-therapy of choice for lower urinary tract infection, *International Journal of Antimicrobial Agents* 22 (2003) S73/S78.
- 3 Cystite aiguë simple-Premiers choix Prescrire, *La Revue Prescrire*, actualisation septembre 2019.
- 4 Cystites aiguës simples : quelle place pour le pivmécillinam. *La Revue Prescrire* 2016 ; 36 (387) : 76-7.
- 5 Urinary tract infection, Gupta K. et al, *Annals Of Internal medicine*, Oct 2017.
- 6 Selexid®-Samenvatting van de productkenmerken
- 7 Which shingles vaccine for older adults? *BMJ* 2018;363:k4203 doi: 10.1136/bmj.k4203
- 8 Gagliardi_AMZ, Andriolo_BNG, Tortoni_MR, Soares_BGO, de Oliveira Gomes_J, Andriolo_RB, Canteiro Cruz_E. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD008858. DOI:10.1002/14651858.CD008858.pub4.
- 9 Shingrix®-An Adjuvant, Recombinant Herpes Zoster Vaccine, *Med Lett Drugs Ther* 2017; 59(1535), 195-6.
- 10 Tricco A. et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis, *BMJ* 2018;363:k4029 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4029>
- 11 Shingrix®-Samenvatting van de productkenmerken

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Het risico van veneuze trombo-embolie door oestroprogestagene anticonceptiva

Het FAGG ontving recent een melding van een fatale longembolie bij een 20-jarige vrouw: de trombo-embolie was vermoedelijk te wijten aan gebruik van een transdermale pleister op basis van ethinylestradiol + norelgestromin. De patiënt ondervond klachten (gezwollen voet) maar was onvoldoende op de hoogte van de symptomen van veneuze trombo-embolie (VTE).

Het risico van VTE met oestroprogestagene anticonceptiva is goed gekend en werd in 2013 geëvalueerd door het Europees geneesmiddelenagentschap EMA. Uit dit onderzoek blijkt dat het risico verschilt tussen de producten en afhankelijk is van het type progestageen dat ze bevatten. [Nota: voor diënogest is de risico-inschatting gebaseerd op gegevens die na de evaluatie door het EMA werden verzameld.]

Schatting van de grootte-orde van het risico

Het risico van VTE met alle laaggedoseerde (d.w.z. ethinylestradiol < 50 µg) oestroprogestagene associaties is klein. Het risico van veneuze trombose op één jaar voor de verschillende types laaggedoseerde oestroprogestagene associaties bedraagt ongeveer:

- 2 gevallen per 10.000 vrouwen die **geen** oestroprogestagene pil/pleister/ring gebruiken en niet zwanger zijn;
- 5-7 gevallen per 10.000 gebruiksters van oestroprogestagene anticonceptie die als progestageen **levonorgestrel** of **norgestimaat** bevatten;
- 6-12 gevallen per 10.000 gebruiksters van oestroprogestagene anticonceptie die als progestageen **etonogestrel** of **norelgestromin** bevatten;
- 8-11 gevallen per 10.000 gebruiksters van oestroprogestagene anticonceptie die als progestageen **diënogest** bevatten;
- 9-12 gevallen per 10.000 gebruiksters van oestroprogestagene anticonceptie die als progestageen **drosprenon**, **gestodeen** of **desogestrel** bevatten.
- Het risico is niet gekend voor anticonceptiva die als progestageen **chloormadinon** of **nomegestrol** bevatten.

Het risico is hoger tijdens het eerste jaar van de behandeling, en wanneer opnieuw gestart wordt met het gebruik van een oestroprogestagene associatie na een onderbreking van 4 of meer weken.

Adviezen voor de praktijk

Bij het voorschrijven van een oestroprogestageen anticonceptivum moet aandacht besteed worden aan de **contra-indicaties en risicofactoren van de vrouw**.



- **Contra-indicaties zijn:** aanwezigheid van of antecedenten van veneuze trombo-embolie, genetische voorbeschiktheid, zware operatie met langdurige immobilisatie, een hoog risico van VTE door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie hieronder).
- **Risicofactoren zijn:** obesitas (BMI > 30 kg/m²), langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma, tijdelijke immobilisatie waaronder >4u reizen, positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden VTE vooral op relatief jonge leeftijd bij broers, zussen of ouders), leeftijd (> 35 jaar), andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE (kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte. [N.v.d.r.: roken is een onafhankelijke risicofactor voor arteriële trombo-embolie door oestroprogestagene anticonceptiva, maar het is minder duidelijk of dit ook geldt voor veneuze trombo-embolie. Zeker bij vrouwen > 35 jaar of in aanwezigheid van nog andere risicofactoren is het aangewezen om roken als risicofactor in overweging te nemen.]

Indien de patiënt in aanmerking komt voor gebruik van een oestroprogestageen anticonceptivum, gaat de voorkeur uit naar een product met een progestageen met het laagste risico van VTE (levonorgestrel of

norgestimaat). De beslissing om een andere oestroprogestagene associatie te gebruiken, mag uitsluitend worden genomen in onderling overleg met de vrouw.

Er is een checklist voor voorschrijvers voorhanden die samen met de SKP kan gebruikt worden tijdens elke consultatie (aangezien risicofactoren kunnen veranderen over de tijd) over een oestroprogestageen anticonceptivum. Ook voor de **patiënten** is er een **informatiefiche** voorzien.

Om het risico van VTE te beperken, is het belangrijk dat artsen:

- patiënten informeren omtrent het risico van trombose en hen waarschuwen over de klinische symptomen die hen er toe moeten aanzetten snel een arts te raadplegen;
- patiënten van nabij opvolgen tijdens de periodes met het hoogste risico van VTE, namelijk tijdens het eerste jaar van de behandeling en bij een herstart na een onderbreking van 4 of meer weken;
- rekening houden met de mogelijkheid van een VTE wanneer een gebruikster van een oestroprogestageen anticonceptivum symptomen vertoont die kunnen wijzen op een VTE.

NB: Het gebruik van laaggedoseerde oestroprogestagene anticonceptiva is ook geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (bv. myocardinfarct), maar er is, in tegenstelling tot veneuze trombo-embolie, geen bewijs voor een verschil in risico tussen de producten naargelang het type progestageen dat ze bevatten. Het risico op arteriële trombo-embolie is hoger in aanwezigheid van risicofactoren.



Risicofactoren voor arteriële trombo-embolie zijn: leeftijd (>35 jaar), roken, hypertensie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie vooral op relatief jonge leeftijd bij broers, zussen of ouders), migraine, andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten (diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus).

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.