

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2024**FOCUS****Hoe veilig zijn antidiabetica in de vroege zwangerschap?**

Een observationele studie toont dat accidentele blootstelling aan niet-insuline antidiabetica vóór en tijdens het eerste trimester van de zwangerschap waarschijnlijk geen hoger risico op aangeboren afwijkingen met zich meebrengt in vergelijking met gebruik van insuline.

NIEUWS**BAPCOC-gids voor de ambulante praktijk: enkele belangrijke wijzigingen**

De *Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk* heeft een aantal aanbevelingen aangepast, zoals het alternatief voor behandeling met miconazol orale gel bij spruw, nieuwe aanbevelingen bij otitis media, en aangepaste doseringen voor lage luchtweginfecties. Hier lees je wat er juist veranderde.

(Pseudo-)efedrine en fusidinezuur vanaf 1 november enkel nog op voorschrift!

AUDITORIUM

Waak mee over de veiligheid van geneesmiddelen!

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN**Nieuwigheden in de eerste lijn**

- vibegron (Obgemsa®▼)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- etrasimod (Velsipity®▼)

Nieuwe sterktes

- budesonide 80 µg + formoterol 4,5 µg (Bufomix®)

Stopzettingen van commercialisatie

- glibenclamide (Daonil®)

GENEESMIDDELENBEWAKING**Let op voor neuropathie bij langdurig gebruik van (te) hoge doses vitamine B6!**

Er zijn veel meldingen van neuropathie in associatie met een chronische overdosis vitamine B₆. Wat zijn eigenlijk de indicaties voor vitamine B₆? Hoeveel hebben we ervan nodig? En hoe herken je een chronisch gebruik van te hoge doses?

Gabapentine en pregabaline: risico van ernstige COPD-exacerbaties

Een observationele studie bij COPD-patiënten toont een toename met 40% van het risico van ernstige exacerbaties bij patiënten die gabapentine of pregabaline gebruikten ten opzichte van niet-gebruikers, onafhankelijk van de indicatie.

Hoe veilig zijn antidiabetica in de vroege zwangerschap?

Kernboodschap

- Een grote retrospectieve cohortstudie vindt geen verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen bij blootstelling aan antidiabetica vergeleken met insuline tijdens de periconceptionele periode^{1,2}.
- Het huidige standpunt (zie Repertorium 5.1. Diabetes) blijft dat vrouwen met type 2-diabetes vóór de conceptie moeten overschakelen naar insuline. Toch levert deze studie geruststellende gegevens voor vrouwen die in de vroege zwangerschap onbedoeld andere antidiabetica dan insuline nemen of voor vrouwen die metformine nemen vanwege polycystisch ovarieel syndroom.
- De studie bevestigt ook dat, onafhankelijk van medicatiegebruik, de prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen hoger was bij vrouwen die voor hun zwangerschap reeds diabetes type 2 hadden dan in de algemene populatie (5,3% versus 3,7%).

Waarom is deze studie belangrijk?

- Het aantal gevallen van diabetes mellitus type 2 in de jongere populatie stijgt sterk. In de VS wordt 35% van de nieuwe diabetesdiagnoses gesteld bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Dit betekent dat 1 tot 2% van de vrouwen die zwanger worden in de VS diabetes type 2 heeft.
- Een slecht gecontroleerde glycemie tijdens de zwangerschap leidt naast een verhoogd risico op pre-eclampsie, macrosomie en preterm geboorte ook tot een verhoogd risico op congenitale afwijkingen. Vandaar dat het van groot belang is dat de bloedsuikerspiegel voorafgaand aan de zwangerschap goed geregeld is.
- **Vrouwen met type 2-diabetes moeten volgens de huidige richtlijnen idealiter vóór de conceptie overschakelen naar insuline. Het plannen van de zwangerschap bij vrouwen met type 2 diabetes is dan ook essentieel.** Het kan echter voorkomen dat vrouwen met type 2 diabetes ongepland zwanger worden, en in die gevallen is het belangrijk om meer inzicht te hebben in de veiligheid van niet-insuline antidiabetica tijdens het eerste trimester van de zwangerschap¹.
- Met het gebruik van insuline tijdens de zwangerschap is er al veel ervaring opgedaan. Insuline is het enige antidiabeticum dat niet de placenta passeert. Er zijn geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind volgens Lareb³.
- Met metformine is al veel ervaring opgedaan tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, zonder aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of andere negatieve zwangerschapsuitkomsten (op korte termijn). Deze gegevens zijn beschikbaar omdat metformine ook soms als behandeling voor polycystisch ovarieel syndroom wordt voorgesteld^{5,6}.
- Er zijn echter nauwelijks gegevens over mogelijke risico's van andere niet-insuline antidiabetica wanneer ze worden gebruikt tijdens het eerste trimester van een ongeplande zwangerschap, evenals later in de zwangerschap. De studie die we in dit artikel bespreken, beoogt daar antwoord op te geven¹.

Opzet van de studie

- Het gaat over een retrospectieve cohortstudie waarbij er drie grote groepen vrouwen werden onderzocht: één nation-wide cohort uit de Noorse landen (2009-2020), één uit de Verenigde Staten (2011-2021), en één uit Israël (met vertegenwoordiging van ongeveer 25% van de Israëlische bevolking).
- De studiepopulatie bestond uit vrouwen die binnen 90 dagen voor de laatste menstruatie een voorschrift kregen voor een antidiabeticum (insuline, metformine, hypoglykemiërende sulfamiden, DPP-4 inhibitoren, GLP-1 analogen of gliflozines) met gebruik tot het einde van het eerste trimester.
- Het primair eindpunt was de prevalentie van alle ernstige aangeboren afwijkingen en ernstige hartafwijkingen.
- Er werden verschillende *confounding factors* beschreven waaronder leeftijd, obesitas, hypertensie, hart- en vaatziekten, complicaties door diabetes, en polycystisch ovarieel syndroom (PCOS), en andere voorgeschreven medicatie (zoals antihypertensiva en hypolipemiërende middelen), maar er werd enkel voor obesitas gecorrigeerd.

Resultaten in het kort

- In totaal waren er 3 514 865 zwangerschappen, waarvan **51 826** (1,5%) met pregestationele diabetes mellitus type 2. Daarvan werden 15 148 (29,9%) behandeld met antidiabetica tijdens de periconceptionele periode: 50% nam enkel metformine, 34% insuline, 9% hypoglykemiërende sulfamiden, 4,5% DPP-4 inhibitoren, 6,2% GLP-1 analogen en 2,2% gliflozines.
- Er waren 132 283 kinderen met majeure congenitale afwijkingen in de volledige cohort (3,8%) en 2 584 kinderen met majeure congenitale afwijkingen bij de vrouwen met type 2 diabetes mellitus voor de zwangerschap (5,3%).

De prevalentie van majeure congenitale afwijkingen was lager bij kinderen van moeders met voorafbestaande type 2 diabetes die periconceptioneel niet waren blootgesteld aan antidiabetica (4,77%) of metformine alleen (5,32%) dan deze met blootstelling aan insuline (7,83%), hypoglykemiërende sulfamiden (9,71%), DPP-4 inhibitoren (6,14%), GLP-1 analogen (8,23%) of SGLT-2 inhibitoren (7,04%).

Voor cardiale afwijkingen was de prevalentie gelijkaardig toegenomen bij kinderen van moeders met type 2 diabetes (2,25% versus 1,31% in de volledige cohort). De prevalentie van cardiale afwijkingen was lager bij kinderen met periconceptioneel geen blootstelling aan antidiabetica (2,3%) of metformine (2,04%) dan deze met blootstelling aan insuline (4,2%), hypoglykemiërende sulfamiden (4,85%), DPP-4 inhibitoren (3,26%), GLP-1-analogen (3,22%) en gliflozines (3,88%).

- In vergelijking met kinderen die periconceptioneel waren blootgesteld aan insuline, was het risico op majeure congenitale afwijkingen vergelijkbaar bij blootstelling aan andere antidiabetica, zoals hypoglykemiërende sulfamiden, DPP-4 inhibitoren, GLP-1 analogen of gliflozines. Ook voor cardiale afwijkingen waren de resultaten vergelijkbaar (zie + meer info voor cijfers).

Bij blootstelling aan

- hypoglykemiërende sulfamiden: relatief risico (RR) van 1,18 (95% BI: 0,94-1,48)
- DPP-4 inhibitoren: RR van 0,83 (95% BI: 0,64-1,06)
- GLP-1 analogen: RR van 0,95 (95% BI: 0,72-1,26)
- gliflozines: RR van 0,98 (95% BI: 0,65-1,46).

Beperkingen van de studie

- Het gaat hier om observationeel onderzoek en het is dan ook niet mogelijk om een oorzakelijk verband aan te tonen.
- De studie is gebaseerd op voorschriften, wat betekent dat er geen absolute zekerheid is dat voorgeschreven medicatie daadwerkelijk werd ingenomen. Hierdoor kan de feitelijke blootstelling aan de medicatie variëren.
- Een andere beperking van deze studie is dat bijvoorbeeld vrouwen die GLP-1-analogen voorgeschreven kregen vaak een hoger risicoprofiel hebben, met hogere glykemieën en een hoger BMI, vergeleken met vrouwen die alleen met metformine werden behandeld.
- Er werd in deze studie niet gecorrigeerd voor het effect van HbA1c (en dus de ernst van diabetes) en de aanwezigheid van comorbiditeiten, uitgezonderd obesitas.
- De studie richtte zich uitsluitend op levendgeborenen, wat betekent dat er geen inzicht is verkregen in de prevalentie van miskramen binnen de onderzochte populatie.
- De omvang van de studiepopulatie met periconceptionele blootstelling aan antidiabetica was beperkt tot slechts 15 148 zwangerschappen, wat door de auteurs als relatief laag werd beschouwd en waarschijnlijk ook te laag is om het effect goed te kunnen beoordelen in alle onderzochte subgroepen. Hierdoor is de statistische kracht om significante conclusies te trekken over ernstige aangeboren afwijkingen beperkt.
- De studie richtte zich uitsluitend op de impact op congenitale afwijkingen, waardoor andere zwangerschapsuitkomsten niet werden onderzocht.

Commentaar van het BCFI

- Deze observationele studie toont geen toename van het risico op aangeboren afwijkingen bij het gebruik van niet-insuline antidiabetica vóór de conceptie en tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, bovenop het reeds verhoogde risico bij vrouwen met diabetes mellitus type 2.
- Deze gegevens tonen vooral dat **accidenteel gebruik van niet-insuline antidiabetica tijdens de zwangerschap waarschijnlijk geen verhoogd risico geeft op aangeboren afwijkingen**. Lareb benadrukt dat er ook na deze studie voor GLP-1 analogen, DPP4-inhibitoren en gliflozines nog te weinig gegevens zijn om zeker te zijn over de veiligheid bij periconceptioneel gebruik en dat het dus best is om deze middelen te stoppen bij geplande zwangerschap of bevestigde zwangerschap^{1,4,7-9}.
- De boodschap **blijft dat insuline de standaardbehandeling is bij diabetes** tijdens de zwangerschap. Een onvoldoende glycemiecontrole kan tijdens de periconceptionele periode negatieve gevolgen hebben voor zowel moeder als kind. Daarom moeten vrouwen die zwanger willen worden nauwlettend worden gevolgd om te zorgen voor een optimale bloedsuikercontrole vóór de conceptie (zie Folia december 2020).

Bronnen

1 Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, Chodick G, Cohen JM, Furu K, Gissler M, Huybrechts KF, Kjerpeseth LJ, Leinonen MK, Pazzagli L, Zoega H, Seely EW, Paterno E,

Hernández-Díaz S. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. JAMA Intern Med. 2024 Feb 1;184(2):144-152. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.6663. PMID: 38079178; PMCID: PMC10714281.

2 Ghaffari N. Promising Safety Profile of Noninsulin Medications for Type 2 Diabetes in Early Pregnancy. JAMA Intern Med. 2024 Feb 1;184(2):152-153. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8422. PMID: 38315209.

3 Lareb. Insulines bij diabetes tijdens de zwangerschap. Laatst geraadpleegd op 26 maart 2024. Website Lareb.

4 Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e editie, elektronische versie), laatst geraadpleegd op 26 maart 2023.

5 Lareb. Metformine en diverse andere bloedsuikerverlagende middelen tijdens de zwangerschap. Laatst geraadpleegd op 26 maart 2024. Website Lareb.

6 Le Crat. Metformine-Grossesse. Laatst geraadpleegd op 26 maart 2023. Website Le Crat.

7 Lareb. Semaglutide, liraglutide en andere GLP-1 agonisten tijdens de zwangerschap. Laatst geraadpleegd op 26 maart 2024. Website Lareb.

8 Lareb. DPP4 remmers bij diabetes tijdens de zwangerschap. Laatst geraadpleegd op 26 maart 2024. Website Lareb

9 Lareb. SGLT-2 remmers bij diabetes tijdens de zwangerschap. Laatst geraadpleegd op 26 maart 2024. Website Lareb.

BAPCOC-gids voor de ambulante praktijk: enkele belangrijke wijzigingen

De Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk heeft een aantal aanbevelingen aangepast, zoals het alternatief voor behandeling met miconazol orale gel bij spruw, nieuwe aanbevelingen bij otitis media, en aangepaste doseringen voor lage luchtweginfecties. Hier lees je wat er juist veranderde.

Deze recente wijzigingen van de BAPCOC gids zijn geïntegreerd op onze website:

- Alle wijzigingen zijn geïntegreerd in de **online-versie van de BAPCOC-gids in het Repertorium**: zie hoofdstuk 11.5.
- De **bijgewerkte PDF-versie** is te vinden via deze link en via de header "Publicaties" op onze website.

De belangrijkste wijzigingen lees je hieronder.

- Hoofdstuk 11.5.3.11 orofaryngeale candidose
 - Omdat miconazol orale gel sinds april 2024 langdurig onbeschikbaar is (zie Folia april 2024), heeft BAPCOC zijn aanbevelingen aangepast voor de behandeling van **spruw** bij zuigelingen en kinderen ouder dan 6 maanden. Nystatine orale suspensie wordt nu aanbevolen als een minder effectief alternatief aan een dosering van 1,5 ml 4 x per dag tot 48u na verdwijnen van de letsels. Deze dosering wijkt af van de dosering in de SKP van sommige specialiteiten.
- Hoofdstuk 11.5.2.2.1. acute middenoorontsteking
 - Er is een aanvullende tekst opgenomen voor de indicatie van lokale antibiotica bij een **loopoor**: lokale antibiotica kunnen de duur van een loopoor bij kinderen met trommelvliesbuisjes verkorten.
 - Orale antimicrobiële behandeling: als alternatief bij een **IgE-gemedieerde penicilline-allergie bij volwassenen** wordt nu moxifloxacin 400 mg/d gedurende 5 dagen aanbevolen in plaats van azithromycine 500 mg/d gedurende 3 dagen.
- Hoofdstuk 11.5.2.6. acute infecties van de lage luchtwegen bij kinderen
 - als alternatief bij een **niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie** is nu een behandeling met cefuroxim axetil 30-50 mg/kg per dag in 3 giften gedurende 7 dagen toegevoegd. Deze dosering wijkt af van de dosering in de SKP.
- Hoofdstuk 11.5.2.8. acute infecties van de lage luchtwegen bij volwassenen
 - Op basis van een rapport van EUCAST¹ (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) en expertadvies is de dosering van amoxicilline (in associatie met clavulaanzuur) voor de behandeling bij **acute infecties van de lage luchtwegen bij volwassenen met comorbiditeit of bij vermoeden van aspiratiepneumonie** aangepast. De nieuwe aanbevolen dosis is **1000 mg amoxicilline + 125 mg clavulaanzuur**, drie keer per dag gedurende 7 dagen. Praktisch wordt aanbevolen om 3 keer per dag de combinatie van 500 mg amoxicilline + 500/125 mg amoxicilline+clavulaanzuur toe te dienen. Tevoren werd aanbevolen om 3 keer per dag 875/125 mg amoxicilline-clavulaanzuur toe te dienen. (Nvdr: Dit is aangepast om een uniforme dosering amoxicilline te hanteren in overeenstemming met de dosering ervan bij acute lage luchtweginfecties bij volwassenen zonder comorbiditeiten.)

Specialiteitsnamen:

- Nystatine orale suspensie: Nystatine Labaz®, Nilstat® (zie Repertorium)
- Miconazol orale gel: Daktarin® (zie Repertorium)
- Azithromycine: Azithromycin(e), Zitromax® (zie Repertorium)
- Moxifloxacin: Moxifloxacin(e), Avelox® (zie Repertorium)
- Ciprofloxacin: Ciloxan® auric./ocul. Druppels oploss. (zie Repertorium)
- Cefuroxim (axetil): Cefuroxim(e), Zinnat® (zie Repertorium)
- Amoxicilline-clavulaanzuur: Amoclane, Amoxicillin/Clavulanic Acid, Amoxiclav, Augmentin® (zie Repertorium)
- Amoxicilline: Amoxicillin(e), Clamoxyl® (zie Repertorium)

Bronnen

1 EUCAST. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0: Amoxicillin. November 2010. Geraadpleegd op 28 augustus 2024. Beschikbaar via: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Amoxicillin_rationale_Nov2010_v_1.0.pdf

(Pseudo-)efedrine en fusidinezuur vanaf 1 november enkel nog op voorschrift!

Zie het **FAGG-bericht van 30/09/2024**: Geneesmiddelen met de werkzame bestanddelen (pseudo-)efedrine en fusidinezuur zijn in België vanaf 1 november 2024 voorschriftplichtig.

In verband met (pseudo-)efedrine stelt het **BCFI** reeds jaren dat de risico-batenverhouding van orale vasoconstrictoren ongunstig is: er is geen eensgezindheid over hun werkzaamheid, en hun ongewenste effecten zijn potentieel zeer ernstig. Zie ook Folia november 2023 en Folia maart 2024.

Specialiteitsnamen

- **Pseudo-efedrine oraal**: Vasocedine Pseudoephedrine® (zie Repertorium); in combinatie met een antihistaminicum: Aerinaze®, Cirrus®, Clarinase®, Rhinosinutab® (zie Repertorium); in combinatie met paracetamol: Parasineg®, Sinutab®, Therafixx-CapitaNasal® (zie Repertorium); in combinatie met ibuprofen: Sinuphene® (zie Repertorium)
- **Fusidinezuur lokaal**: Affusine®, Fucidin®, Fusidine (zie Repertorium); in combinatie met betamethason: Fucicort (zie Repertorium); in combinatie met hydrocortison: Fucidin Hydrocortisone (zie Repertorium)

Waak mee over de veiligheid van geneesmiddelen!

Twijfel jij soms ook als je een ongewenst effect tegenkomt: zou ik het moeten melden aan het FAGG, is het de moeite waard, gaat het hier wel om een bijwerking en is die relevant genoeg om te melden? Het zijn terechte vragen.

Elke melding aan het FAGG is cruciaal en draagt bij tot een betere zorg.

Aan de hand van praktische voorbeelden leer je in deze module:

- hoe belangrijk het is om ongewenste effecten te melden,
- welke ongewenste effecten je moet melden,
- hoe je een melding kunt indienen stap voor stap.

Door ongewenste effecten te detecteren en te melden, help je als zorgverlener om het gebruik van geneesmiddelen veiliger te maken. Je waakzaamheid doet er echt toe!

Wil je weten hoe je dit doet? Volg dan zeker [deze e-learning](#) en speel met nog meer vertrouwen je rol als geneesmiddelenbewaker!

Nieuwigheden geneesmiddelen oktober 2024

Nieuwigheden in de eerste lijn

- vibegron (Obgemsa®▼): overactieve blaas

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- etrasimod (Velsipity®▼) : colitis ulcerosa

Nieuwe sterktes

- budesonide 80 µg + formoterol 4,5 µg (Bufomix®)

Stopzettingen van commercialisatie

- glibenclamide (Daonil®)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities: RMA*) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min/1,73 m²).

contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m² of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 27 september 2024 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van november.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 18 oktober 2024 aangepast.

Nieuwigheden in de eerste lijn

vibegron (Obgemsa®▼)

Vibegron (Obgemsa®, hoofdstuk 7.1.1., oraal) heeft als indicatie de symptomatische behandeling van een **overactieve blaas** bij volwassenen (SKP).¹

Vibegron is de tweede bèta-3-adrenerge receptoragonist van de detrusorspier van de blaas. Vibegron doet die spier ontspannen tijdens het vullen van de blaas en verhoogt zo de blaascapaciteit.

Commentaar van het BCFI

Volgens de 12 weken durende EMPOWUR-studie lijkt vibegron een iets betere werkzaamheid te hebben dan placebo en even werkzaam te zijn als tolterodine, een anticholinergicum.

De studie met vibegron bracht geen cardiovasculaire ongewenste effecten aan het licht; met mirabegron zijn dergelijke ongewenste effecten wel gekend. Dit was echter een kortetermijnstudie met een beperkt aantal patiënten. Studies op langere termijn en op grotere schaal zijn nodig.²

Zoals vermeld in *The Medical Letter* en in het Repertorium, hebben anticholinergica en mirabegron een bescheiden werkzaamheid bij de behandeling van een overactieve blaas.³ Hetzelfde geldt voor vibegron. **Blaastraining heeft een positieve risico-batenverhouding en zou volgens *The Medical Letter* de eerste maatregel moeten zijn die uitgetoetst wordt.**³

Werkzaamheid

- De werkzaamheid en veiligheid van vibegron werden beoordeeld in de 12 weken durende gerandomiseerde, gecontroleerde EMPOWUR-studie. Aan deze studie namen 1373 patiënten met een overactieve blaas deel. Voorafgaand aan de studie hadden ze tussen de 11 en 12 micties per dag. Van die groep hadden de patiënten met urge-incontinentie gemiddeld 3,5 incontinentie-episoden per dag. Alle patiënten werden verdeeld over de groep die vibegron 75 mg kreeg, de placebogroep of de groep die tolterodine 4 mg met verlengde afgifte kreeg.
- Met vibegron kon een afname met 0,5 mictie per dag worden bekomen ten opzichte van placebo: na 12 weken was het aantal micties per dag gedaald met gemiddeld 1,8 voor de vibegrongroep, tegenover 1,3 voor de placebogroep en 1,6 voor de tolterodinegroep. Het dagelijks aantal incontinentie-episoden bij patiënten met urge-incontinentie daalde met 2 voor vibegron, tegenover 1,4 voor placebo en 1,8 voor tolterodine.

Veiligheid

- Volgens de SKP zijn de vaakst voorkomende ongewenste effecten: urineweginfectie, hoofdpijn, constipatie, diarree en nausea.
- In de EMPOWUR-studie was de frequentie van urineweginfecties iets lager in de vibegrongroep, vergeleken met de placebogroep en de tolterodinegroep (5%, 6,1% en 5,8%, respectievelijk). Bij 1,7% van de patiënten in de vibegron- en placebogroepen werd hypertensie gemeld, tegenover 2,6% in de tolterodinegroep.
- Cardiovasculaire ongewenste effecten (met name hypertensie, tachycardie, atriumfibrilleren, CVA) zijn gekend voor mirabegron. In de EMPOWUR-studie met vibegron werden patiënten met hypertensie niet uitgesloten. Het aantal cardiovasculaire ongewenste effecten met vibegron was niet groter in vergelijking met placebo of tolterodine, maar dit zijn gegevens over een zeer korte termijn en van een beperkt aantal patiënten. Er zijn studies nodig op langere termijn en op grotere schaal.
- Interacties: vibegron is een substraat van CYP3A4 en van P-gp, en een inhibitor van P-gp (zie Tabel Ic. in Inleiding.6.3. en Tabel Id. in Inleiding.6.3.).

Dosering: 1 tablet 1x/dag

Kostprijs: € 117 voor 3 maanden, niet terugbetaald op 1 oktober 2024.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

etrasimod (Velsipity® ▼)

Etrasimod (Velsipity®, hoofdstuk 12.3.2.7.6, oraal) heeft als indicatie de behandeling van **colitis ulcerosa bij volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor een andere behandeling** (synthese van de SKP).¹

Etrasimod is een sfingosine-1-fosfaatreceptormodulator (S1P-receptormodulator).

De behandeling dient te worden gestart onder medische supervisie vanwege het risico op een verlaagde hartslag of het optreden van hartritmestoornissen, wat duizeligheid en vermoeidheid kan veroorzaken. Om die risico's te beperken, moet Velsipity® gedurende de eerste 3 dagen van de behandeling met voedsel worden ingenomen. Voorafgaand aan de start van de behandeling dient het advies van een cardioloog te worden gevraagd en is een ECG nodig om eventuele hartafwijkingen op te sporen. Ook moet een volledig bloedbeeld worden bepaald, wegens de verhoogde gevoeligheid voor infecties.²

Commentaar van het BCFI

Andere sfingosine-1-fosfaatreceptormodulatoren zijn op de markt met als indicatie de behandeling van multiple sclerose (zie 12.3.2.4.7. Sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptor modulatoren). Daarvan heeft ozanimod ook de indicatie colitis ulcerosa.

Etrasimod is het tweede geneesmiddel van die klasse met een indicatie bij deze pathologie. Het werd enkel beoordeeld ten opzichte van placebo; zijn werkzaamheid in vergelijking met andere immunomodulatoren is niet bekend.

Hoewel etrasimod een superieure werkzaamheid liet zien in placebogecontroleerde studies, mag het risico op ernstige ongewenste effecten niet worden verwaarloosd. Om een gepast gebruik van de behandeling te garanderen, wordt er RMA-materiaal (Risk Minimization Activities) ter beschikking gesteld voor gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten.

Werkzaamheid

- De werkzaamheid van etrasimod werd geëvalueerd in 2 gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies. De geïncludeerde patiënten waren tussen 16 en 80 jaar oud en leden aan matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa. In totaal werden 743 patiënten geïncludeerd. Het primaire eindpunt was klinische remissie van de patiënten (verminderen of verdwijnen van de ziektegerelateerde symptomen). Na 12 weken bereikte 26% van de patiënten die etrasimod gebruikten klinische remissie, tegenover 11% van de patiënten die een placebo kregen.
- De 2^e studie beoordeelde de effecten op langere termijn (52 weken). Hier bereikte 32% van de patiënten die etrasimod gebruikten klinische remissie, tegenover 7% in de placebogroep.

Veiligheid

- Contra-indicaties: hartstoornissen, immunodeficiëntie, actieve infectie, zwangerschap, ernstige leverinsufficiëntie.
- De vaakst gemelde ongewenste effecten waren lymfopenie en hoofdpijn.
- Zwangerschap en borstvoeding: etrasimod is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Interacties: etrasimod is een substraat van CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inleiding.6.3.).
- Speciale voorzorgsmaatregelen :
 - Voordat de behandeling wordt opgestart, moet het advies van een cardioloog worden gevraagd en moet er een ECG worden

gemaakt. De behandeling dient te worden gestart onder medische begeleiding vanwege het risico op bradycardie en hartstoornissen.

- Etrasimod veroorzaakt een daling van het aantal lymfocyten, daarom moet er ook een volledig bloedbeeld worden bepaald.
- Patiënten die etrasimod gebruiken, dienen blootstelling aan zonlicht te vermijden.

Dosering: 1 tablet p.d.

Kostprijs: € 2354,63 voor 3 maanden, terugbetaald in categorie op 1 november 2024.

Nieuwe sterktes

budesonide 80 µg + formoterol 4,5 µg (Bufomix®)

Er is vanaf nu een nieuwe sterkte beschikbaar van de associatie budesonide + formoterol (Bufomix®). De associatie bevat 80 µg budesonide en 4,5 µg formoterol. Ze heeft als indicatie de **behandeling van astma bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder**. Deze sterkte is vooral nuttig voor kinderen van 6 tot 12 jaar.

Hogere sterktes zijn beschikbaar voor de behandeling van astma bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar en voor de behandeling van COPD bij volwassenen, zie 4.1.5. Langwerkend bèta₂-mimeticum + inhalatiecorticosteroid (LABA + ICS).

Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

glibenclamide (Daonil®)

Glibenclamide (Daonil®), een langwerkend hypoglykemiërend sulfamide, is niet meer beschikbaar. Het was geïndiceerd bij de behandeling van diabetes type 2.

Hypoglykemiërende sulfamiden zijn een behandeloptie bij onvoldoende doeltreffendheid van metformine of bij contra-indicatie voor metformine.

Andere langwerkende hypoglykemiërende sulfamiden zijn beschikbaar als alternatief, zie 5.1.3. Hypoglykemiërende sulfamiden. Er wordt aanbevolen de glykemie te controleren na een verandering van behandeling, om het risico op hypoglykemie te beperken.

Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Specifieke bronnen

Vibegron

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Obgemsa®. Geraadpleegd op 25/09/2024.

2. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EMPOWUR. Journal of Urology [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Sep 27];204(2):316–24. Available from: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000807>.

3. Med Lett Drugs Ther. 2023 Mar 20;65(1672):41-5 doi:10.58347/tml.2023.1672a.

etrasimod

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Velsipity®. Consulté le 25/09/2024.
2. EMA. Epar Velsipity®. Geraadpleegd op 27/09/2024.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Let op voor neuropathie bij langdurig gebruik van (te) hoge doses vitamine B₆!

Vitamine B₆ komt voor in voeding, maar ook in voedingssupplementen en geneesmiddelen. Die laatste twee bevatten echter vaak doses die veel hoger zijn dan de fysiologische behoefte.

Hoewel vitamine B₆ behoort tot de groep van de wateroplosbare vitaminen, *die zich niet opstapelen en gemakkelijk worden uitgescheiden door de nieren*, is het innemen van deze vitamine niet ongevaarlijk. Tussen 1991 en 2017 liet het Nederlandse bijwerkingencentrum Lareb wel 90 meldingen optekenen van neuropathie in associatie met langdurig gebruik van hoge doses vitamine B₆.

Wat zijn eigenlijk de indicaties voor vitamine B₆? Hoeveel hebben we ervan nodig? En hoe herken je een overdosis?

Vitamine B₆, ook bekend onder de naam pyridoxine, is een wateroplosbare vitamine. Vitamine B₆ speelt een rol in het metabolisme van aminozuren, koolhydraten en vetten en is noodzakelijk voor de vorming van hemoglobine.¹

Een pyridoxinetekort komt niet vaak voor omdat veel voedingsmiddelen pyridoxine bevatten. Toch is een tekort mogelijk bij zuigelingen met bepaalde metabole aandoeningen, bij mensen die overmatig alcohol gebruiken en bij mensen die een chronische behandeling met isoniazide krijgen. Pyridoxinetekort kan zich uiten in de vorm van dermatitis, huiduitslag en perifere neuropathie. Paradoxaal genoeg zijn deze symptomen vergelijkbaar met die van een chronisch gebruik van te hoge doses vitamine B₆ (zie hieronder).

Hoe groot is de fysiologische behoefte aan vitamine B₆?

De Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid (ADH) vitamine B₆ is afhankelijk van de leeftijd en het geslacht. Ze bedraagt rond de 2 tot 3 mg/dag bij volwassenen. De Maximale Toelaatbare Inname (MTI) is 25 mg/dag.²

Er zijn echter geneesmiddelen die een veel hogere dosis vitamine B₆ bevatten dan de aanbevolen hoeveelheden:

- Vitamine B₆ Sterop® bevat 100 of 250 mg vitamine B₆ per ampul. Deze vorm moet worden voorbehouden voor bepaalde pyridoxine-afhankelijke syndromen of isoniazide-intoxicatie. De SKP vermeldt een dosering die varieert van 5 mg (1/20 ampul) tot 600 mg per dag.
- Befact Forte® bevat 250 mg vitamine B₆ per tablet. De SKP vermeldt een dosering tot wel 3 tabletten per dag, dat is 750 mg vitamine B₆ per dag. Er wordt geen behandelingsduur vermeld in de SKP van Befact Forte®.
- Neurobion® bevat 100 mg vitamine B₆ per ampul. De SKP vermeldt een dosering tot maximaal 1 ampul per dag, dus 100 mg vitamine B₆ per dag.
- Tribvit® bevat 3 mg vitamine B₆ per tablet. De SKP vermeldt een dosering van 1 tablet per dag. Dat stemt overeen met de ADH.

Dit is ook het geval bij **veel voedingssupplementen** die doses vitamine B₆ bevatten die hoger zijn dan de ADH.

Wat zijn de risico's bij een langdurig gebruik van te hoge doses?

Dergelijke doses vitamine B₆ zijn niet zonder risico. Bij normaal gebruik stapelen wateroplosbare vitaminen zich niet op en worden ze gemakkelijk uitgescheiden door de nieren.

In geval van overmatige inname gedurende een lange periode kan echter het vermogen van de lever om pyridoxine te fosforyleren worden overschreden. Dat kan leiden tot neurotoxiciteit door een toename van de vrije vormen van pyridoxine.²

Overdoses vitamine B₆ veroorzaken voornamelijk sensorische en soms motorische neuropathie met pijn; paresthesie; gevoelloosheid in de ledematen en voeten en een branderig, prikkend of jeukend gevoel.

In een verslag van het Nederlandse bijwerkingencentrum Lareb werden de meldingen onderzocht van ongewenste effecten die verband hielden met langdurig gebruik van vitamine B₆ (maanden tot jaren).³ Van de 139 meldingen van bijwerkingen hadden er 90 betrekking op perifere, sensorische en motorische neuropathie of neuropathie van het autonoom zenuwstelsel.

De betrokken patiënten waren tussen de 3 en 85 jaar oud en voornamelijk vrouwen (80%). De hoeveelheid vitamine B₆ in de producten varieerde tussen 1,4 en 100 mg per tablet, maar de inname kon hoger zijn dan 100 mg per dag omdat de patiënt meerdere tabletten kon hebben genomen. In een derde van de gevallen was de dosering hoger dan 50 mg per dag. De gemiddelde latentietijd bedroeg 807 dagen, dat is 2,2 jaar.

Neuropathie is een bekend ongewenst effect van vitamine B₆ en is afhankelijk van de dosis en de duur van het gebruik. In de literatuur worden neuropathische klachten beschreven bij langdurig gebruik (van enkele maanden tot meerdere jaren), meestal bij

doses van 50 mg/dag tot een aantal grammen per dag.³

Paradoxaal genoeg zijn de meest voorkomende symptomen van vitamine B₆-intoxicatie vergelijkbaar met die van een vitamine B₆-tekort.⁴

Wanneer en waarom gebruik je vitamine B₆?

Er zijn veel voedingssupplementen die vitamine B₆ bevatten. Als geneesmiddel bestaat vitamine B₆ enkel in de vorm van een monopreparaat in ampullen (zie 14.2.2.4. Pyridoxine). De tabletten die momenteel vergund zijn als geneesmiddel, zijn associaties van B-vitaminen (zie 14.2.2.8. Combinatiepreparaten met vitamine B).

De SKP van de enige nog beschikbare monospecialiteit met vitamine B₆ vermeldt de volgende indicaties:

- profylaxe en behandeling van bewezen vitamine B₆-tekorten die kunnen ontstaan ten gevolge van onvolwaardige voeding, een specifieke pathologische toestand of een medicamenteuze behandeling (o.a. met isoniazide, penicillamine en immunosuppressiva);
- pyridoxineafhankelijke syndromen (erfelijke stoornissen zoals homocystinurie, cystathioninurie, primaire hyperoxalurie, xanthureenacidurie, pyridoxineafhankelijke convulsies bij kinderen, sommige genetische sideroblastaire anemieën);
- behandeling van acute intoxicatieverschijnselen door isoniazide, in het bijzonder convulsies, acidose en coma.

Vitamine B₆ (in associatie met doxylamine) is ook een optie voor de behandeling van nausea en braken tijdens de zwangerschap wanneer niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende zijn (zie 12.4.1.3. Associaties) [zie Folia maart 2020]. In geval van langdurig gebruik moet de dosis vitamine B₆ worden beperkt tot 25 mg per dag wegens het risico op neuropathie bij de moeder.

Commentaar van het BCFI

- Vitamine B₆, zowel in geneesmiddelen als in voedingssupplementen en vooral in hooggedoseerde vorm, is niet zonder risico. Het moet daarom worden gebruikt volgens de aangegeven doses en indicaties. Langdurig gebruik (verschillende maanden tot jaren) van een hoge dosis kan neuropathie veroorzaken.
- Bovendien zijn de symptomen van een tekort aan vitamine B₆ vergelijkbaar met die van een langdurig gebruik van te hoge doses vitamine B₆. Een tekort aan vitamine B₆ is zeldzaam, dus het is belangrijk een correcte diagnose te stellen vooraleer een behandeling te starten. Het zou in werkelijkheid immers kunnen gaan om symptomen ten gevolge van chronische overdosering aan vitamine B₆.
- Vitamine B₆ wordt soms voorgesteld voor de behandeling van neuropathie, maar deze indicatie is *off-label* en er is geen onderbouwing.

Specialiteitsnamen:

- Combinatiepreparaten met vitamine B: Befact Forte®, Neurobion®, Tribvit® (zie Repertorium).
- Pyridoxine (vitamine B₆): Vitamine B₆ Sterop® (zie Repertorium).
- Pyridoxine (vitamine B₆) + doxylamine : Bonjesta®, Navalit® (zie Repertorium).

Bronnen

¹ Martindale, Vitamin B6 Substances, geraadpleegd op 05/08/24.

² Hoge Gezondheidsraad (HGR), Advies nr. 9285, Voedingsaanbevelingen voor België, september 2016.

³ Van Hunsel, F., Van De Koppel, S., Van Puijenbroek, E., & Kant, A. (2018). Vitamin B 6 in health supplements and neuropathy: case series assessment of spontaneously reported cases. *Drug safety*, 41, 859-869.

⁴ Prescrire, Vitamine B6 : encore des neuropathies par surdoses chroniques, 2019; 39 (431), geraadpleegd op 05/08/24.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Gabapentine en pregabaline: risico van ernstige COPD-exacerbaties

Gezondheidsinstanties waarschuwden reeds voor een **risico van ademhalingsdepressie** door **pregabaline en gabapentine** bij patiënten met risicofactoren zoals respiratoire of neurologische aandoeningen, nierinsufficiëntie, gelijktijdig gebruik van andere middelen die de ademhaling onderdrukken en hoge leeftijd [zie Folia februari 2020]. Het risico wordt vermeld in de SKP's.

Een recent gepubliceerde, retrospectieve cohortstudie bij patiënten met COPD versterkt deze waarschuwingen.¹ De studie onderzocht het risico van ernstige COPD-exacerbaties (gedefinieerd als exacerbaties met nood voor hospitalisatie) bij patiënten bij wie een behandeling met gabapentine of pregabaline was opgestart ten opzichte van de patiënten bij wie deze behandeling niet was opgestart (controlegroep). De gemiddelde follow-up bedroeg 1,5 à 1,6 jaar en de gemiddelde behandelingsduur was 0,5 à 0,6 jaar, afhankelijk van de indicatie. De studie toont een **verhoogd risico van ernstige COPD-exacerbaties bij de patiënten bij wie een behandeling met gabapentine of pregabaline was opgestart ten opzichte van de controlegroep**.

- **Voor alle indicaties samen (epilepsie, neuropathische pijn of andere vormen van pijn):** toename van het risico van ernstige COPD-exacerbaties met ongeveer 40%: hazard ratio (HR) van 1,39 (95%-BI van 1,29 tot 1,50). Aantal ernstige exacerbaties per 100 personen per jaar : 15 in de pregabaline-/gabapentinegroep versus 8 in de controlegroep.
- **Voor de indicatie epilepsie:** HR van 1,58 (95%-BI van 1,08 tot 2,30).
- **Voor de indicatie neuropathische pijn:** HR van 1,35 (95%-BI van 1,24 tot 1,48).
- **Voor de andere vormen van chronische pijn:** HR van 1,49 (95%-BI van 1,27 tot 1,73).

Het risico trad al snel na het opstarten van gabapentine of pregabaline op en was het hoogst na ongeveer zes maanden ononderbroken gebruik. Het risico was onafhankelijk van factoren zoals leeftijd, geslacht, ernst van de COPD of gebruik van opioïden of benzodiazepines.

- De patiënten die deel uitmaakten van het onderzoek werden geselecteerd uit 3 gezondheidsdatabases van Quebec met gegevens van zorgverzekeraars.
- Patiënten die minstens 55 jaar oud waren en tussen 1994 en 2015 op minstens twee verschillende data minstens drie voorschriften hadden ontvangen voor een langwerkend bèta-2 mimeticum (LABA), een langwerkend anticholinergicum (LAMA) of een combinatie van LABA+LAMA of LABA+inhalatiecorticosteroiden, werden geselecteerd.
- De patiënten werden vervolgens verdeeld in patiënten bij wie een nieuwe behandeling met gabapentine of pregabaline was gestart omwille van epilepsie, neuropathische pijn of andere chronische pijn (n = 13 504), en patiënten met een van deze aandoeningen maar bij wie geen behandeling met pregabaline of gabapentine was opgestart (controlegroep, n = 13 504).
- De incidentie van ernstige COPD-exacerbaties werd vergeleken in beide groepen.

Commentaar van het BCFI

- Het gaat om een **observationale studie**, waarbij bias en verstorende variabelen niet uit te sluiten zijn. De studie geeft geen informatie over de dosering, wat een beperking is. Toch **versterkt deze studie** de eerdere aanwijzingen van ernstige respiratoire problemen bij patiënten die gabapentine of pregabaline gebruiken. De studie toont dat het risico van ernstige COPD-exacerbaties bij COPD-patiënten onafhankelijk is van de indicatie van pregabaline of gabapentine. Het risico was het hoogst na ongeveer zes maanden ononderbroken gebruik. Het blijft dus belangrijk om regelmatig te evalueren of de behandeling met pregabaline of gabapentine nog nodig is.
- De auteurs van de studie roepen op dat internationale aanbevelingen over aanpak van COPD of over aanpak van neuropathische pijn de negatieve respiratoire effecten van gabapentine en pregabaline vermelden, zodat voorschrijvers rekening houden met het risico bij patiënten met COPD.
- Gabapentine en pregabaline zijn **vergund** voor de behandeling van epilepsie en neuropathische pijn. Voor pregabaline vermeldt de SKP ook veralgemeende angststoornis als indicatie. Beide worden steeds vaker **off-label gebruikt** bij chronische, niet-neuropathische pijn (o.a. lage rugpijn, ischias, carpaaltunnelsyndroom, en migraineprofylaxe), hoewel de werkzaamheid in die indicaties niet bewezen is (zie Folia februari 2018 en Folia februari 2020). De auteurs van de studie wijzen op een toenemend gebruik van gabapentine en pregabaline in Noord-Amerika en Europa, deels te wijten aan een toename van het **off-label gebruik**. Het gebrek aan bewijs van werkzaamheid, de potentieel ernstige ongewenste effecten en het risico van misbruik en afhankelijkheid (zie Folia februari 2020 en december 2021), bevestigen dat pregabaline en gabapentine een **negatieve risicobatenverhouding hebben in deze off-label indicaties** (zie Repertorium 10.7.2.2. Gabapentine en 10.7.2.3. Pregabaline).

Specialiteitsnamen

- Gabapentine: Gabapentin(e), Neurontin (zie Repertorium)
- Pregabaline: Lyrica®, Pregabalin(e) (zie Repertorium)

Specifieke bronnen

1 Rahman AA, Dell'Aniello S, Moodie EEM et al. Gabapentinoids and risk for severe exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2024;181(10):10.7326/M23-0849). Bespreking in *La Revue Prescrire* [2024;44:432, juin 2024] en in *British Medical Journal* [2024;384:q103]

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.