

## 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.

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN



#### Nieuwe sterktes

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



#### Stopzettingen van commercialisatie

- glibenclamide (Daonil®)

## 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<sup>1,2</sup>.
- 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 zwangerschap<sup>1</sup>.
- 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 Lareb<sup>3</sup>.
- 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<sup>5,6</sup>.
- 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 geven<sup>1</sup>.

### 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<sup>1,4,7-9</sup>.
- 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, Patorno 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 EUCAST<sup>1</sup> (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<sup>®</sup>, Nilstat<sup>®</sup> (zie Repertorium)
- Miconazol orale gel: Daktarin<sup>®</sup> (zie Repertorium)
- Azithromycine: Azithromycin(e), Zitromax<sup>®</sup> (zie Repertorium)
- Moxifloxacin: Moxifloxacin(e), Avelox<sup>®</sup> (zie Repertorium)
- Ciprofloxacin: Ciloxan<sup>®</sup> auric./ocul. Druppels oploss. (zie Repertorium)
- Cefuroxim (axetil): Cefuroxim(e), Zinnat<sup>®</sup> (zie Repertorium)
- Amoxicilline-clavulaanzuur: Amoclave, Amoxicillin/Clavulanic Acid, Amoxiclav, Augmentin<sup>®</sup> (zie Repertorium)
- Amoxicilline: Amoxicillin(e), Clamoxyl<sup>®</sup> (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](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Amoxicillin_rationale_Nov2010_v_1.0.pdf)

## Nieuwigheden geneesmiddelen oktober 2024

### 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 m<sup>2</sup>).

 contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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.

### 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 bèta<sub>2</sub>-mimeticum + inhalatiecorticosteroïd (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.

## 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.