

Diabetes mellitus: Pentamidine

1470

Afkortingen:

SPC = Summary of Product Characteristics.

Datum literatuursearch: 12-08-2022

CONCLUSIE

Wel bewaken.

De fabrikant heeft in de SPC een waarschuwing (rubriek 4.4) opgenomen over het optreden van hypoglykemie en hyperglykemie. Er is in verschillende studies ontregeling van de bloedglucosespiegel waargenomen in de vorm van verlaging of verhoging van bloedglucoseconcentratie. Op basis hiervan en de farmacologische werking van pentamidine is besloten om te bewaken.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Pentamidine kan leiden tot hypoglykemie en insuline afhankelijke diabetes mellitus doordat het een toxisch effect heeft op de bètacellen van de pancreas (1) Ernstige hypoglykemie t.g.v. acute afgifte van insuline en aanhoudende hyperinsulinemie kan gevolgd worden door aanhoudende hyperglykemie door bètacelbeschadiging. Hypoglykemie treed plotseling op, meestal aan het begin van de behandeling. Deze kan levensbedreigend en terugkerend zijn (2).

Volgens de fabrikant zijn gevallen met fatale afloop door ernstige **hypoglykemie** gemeld bij patiënten die werden behandeld met pentamidine, zowel bij intramusculaire als bij intraveneuze toediening. Diabetes mellitus met of zonder voorafgaande hypoglykemie is voorgekomen tot enkele maanden na stoppen van de behandeling. (3) Om deze reden dient pentamidine alleen gebruikt te worden bij diabetespatiënten als er een harde indicatie is en er geen alternatieven zijn.

1. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. Drug Saf. 2015 Dec;38(12):1153-68. doi: 10.1007/s40264-015-0339-z. PMID: 26370106.
2. Chan J et al. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Drug Safety 1996;15:135-57.
3. SPC Pentacarinat (injectie/inhalatie) 23-12-2020 geraadpleegd op 12-08-2022

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Pentamidine
C(omparison / Control)	Placebo of patiënt zonder diabetes mellitus
O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus*, toename micro- of macrovasculaire complicaties

* Verandering in glucosespiegel of HbA1c, wijziging in diabetesmedicatie, toename hyper- of hypoglykemieën

Zoektermen:

PUBMED: ((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms])) AND pentamidine

EMBASE: ('diabetes mellitus'/mj OR 'hyperglycemia'/mj OR 'hypoglycemia'/mj) AND pentamidine

Dit is een herziening van een rapport uit 2010, waarvoor literatuur is gezocht in het voorjaar van 2010. Er is daarom gezocht vanaf 2009. Er is één nieuwe studie gevonden. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is opgenomen.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er waren geen studies die voldeden aan PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van pentamidine op hypoglykemie en het ontwikkelen van glucose-intolerantie bij patiënten zonder diabetes mellitus.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Murad MH, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Mar;94(3):741-5. Epub 2008 Dec 16 meta-analyse	Resultaten: - In deze systematische review is gekeken naar literatuur over geneesmiddelen waarbij hypoglykemie gerapporteerd werd. In de studie werd de kwaliteit van het bewijs en de sterkte van de associatie beoordeeld. - De elektronische databases (MEDLINE, EMBASE, Web of Science en SCOPUS), het drugsinformatiesysteem, Micromedex en aanvullende referenties van experts werden gebruikt. - Voor pentamidine werden 29 studies gevonden waarin 330 cases beschreven waren OR, 41.9; 95% CI, 7.7, 227.7. Opmerkingen auteurs: - De kwaliteit van het bewijs dat associaties tussen geneesmiddelen en hypoglykemie ondersteunt, was meestal erg laag vanwege methodologische beperkingen en onnauwkeurigheid. Voor pentamidine was de kwaliteit van het bewijs 'moderate'.
Assan R et al. Pentamidine induced derangements of glucose homeostasis. Determinant roles of renal failure and drug accumulation. A study of 128 patients. Diabetes Care 1995;18:47-55. Observationeel onderzoek	Patiënten met pneumonie (zonder diabetes in de anamnese) werden behandeld met pentamidine (intraveneus 4 mg/kg om de dag (n=112) of aerosol 300-600 mg/dag (n=16)) of co-trimoxazol (960/4800 mg/dag (n=116)). 48 patiënten behandeld met pentamidine (intraveneus en aerosol) ontwikkelden ernstige glucose-intolerantie. Bij 25 trad hypoglykemie op wat bij 18 patiënten overging in diabetes. 23 patiënten ontwikkelden alleen diabetes. 10 patiënten met hypoglykemie (bloedglucoseconcentratie 1,0-1,4 mmol/l) stierven binnen 8 weken. De plasma-insulineconcentratie was erg hoog terwijl de insulinerespons op glucose of glucagon laag was. Diabetes trad na gemiddeld 52 dagen op. 26 patiënten hadden insuline nodig, sulfonureumderivaten waren niet effectief. In de co-trimoxazolgroep trad diabetes bij 2 patiënten op.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
-	-

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

SPC Pentacarinat (injectie) 23-12-2020	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Pentamidine isetionaat moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, hyper- of hypotensie, hyper- of hypoglykemie, leukopenie, trombocytopenie of anemie. Gevallen met fatale afloop door ernstige hypotensie, hypoglykemie, acute pancreatitis en haritmestoeornissen zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met pentamidine isetionaat, zowel bij intramusculaire als bij intraveneuze toediening Laboratoriumtests: De volgende tests moeten worden uitgevoerd voor, tijdens en na toediening via parenterale weg: 3. Nuchtere bloedglucose bepalingen dagelijks tijdens de behandeling en regelmatig na de behandeling. Hyperglykemie en diabetes mellitus (zie rubriek 4.8), met of zonder voorafgaande hypoglykemie, zijn opgetreden binnen meerdere maanden na beëindiging van de behandeling Rubriek 4.8. Bijwerkingen Vaak: hypoglykemie, hyperglykemie, diabetes mellitus* *diabetes mellitus met of zonder voorafgaande hypoglykemie is voorgekomen tot enkele maanden na stoppen van de behandeling
SPC Pentacarinat (inhalatie) 23-12-2020	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Pentamidine isetionaat moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, hyper- of hypotensie, hyper- of hypoglykemie, leukopenie, trombocytopenie of anemie. Gevallen met fatale afloop door ernstige hypotensie, hypoglykemie, acute pancreatitis en haritmestoeornissen zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met pentamidine isetionaat, zowel bij intramusculaire als bij intraveneuze toediening Laboratoriumtests: De volgende tests moeten worden uitgevoerd voor, tijdens en na toediening via parenterale weg: 3. Nuchtere bloedglucose bepalingen dagelijks tijdens de behandeling en regelmatig na de behandeling. Hyperglykemie en diabetes mellitus (zie rubriek 4.8), met of zonder voorafgaande hypoglykemie, zijn opgetreden binnen meerdere maanden na beëindiging van de behandeling Rubriek 4.8. Bijwerkingen Niet bekend: hypoglykemie.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	20 oktober 2022