

Diabetes mellitus: asparaginase/pegaspargase

15

Afkorting: ALL: acute lymfatische leukemie

Datum literatuursearch: 15-6-2022

CONCLUSIE

Niet bewaken. Er zijn geen studies die deze middelen onderzocht hebben bij patiënten met diabetes. Hyperglykemie treedt bij de behandeling van ALL met asparaginase/pegaspargase vaak op (>10%); hypoglykemie is in een enkel geval ook waargenomen. Vaak wordt er gelijktijdig ook een corticosteroïde gebruikt, welke ook voor hyperglykemie kan zorgen.

De fabrikant raadt de controle van glucose aan en deze vindt geprotocolleerd plaats. Bewaking op deze bijwerking is daarom niet nodig.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

L-asparagine wordt gebruikt door de bètacellen om insuline te vormen. L-asparaginase (en dus pegaspargase) breekt L-asparagine af, waardoor insuline niet gevormd kan worden. Dit kan vervolgens leiden tot een tekort aan insuline en bijkomend hyperglykemie. De daarnaast vaak gebruikte corticosteroïden beïnvloeden insuline ook, maar op andere aangrijpingspunten. L-asparaginase kan ook zorgen voor pancreatitis met beïnvloeding van de glucosespiegel [Gifford 2013]

Door overmaat aan resultaten met dezelfde conclusies, zijn case-reports waarvan enkel abstracts beschikbaar waren geëxcludeerd.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Asparaginase/pegaspargase
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
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 OR hypoglycemia OR hyperglycemia) AND (asparaginase[Title/Abstract] OR pegaspargase[Title/Abstract])

Filter: 2004, human, English, Dutch

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

Filter: 2004, human, English, Dutch

De beoordeling bij asparaginase is een herziening van een rapport uit 2004. Er is daarom gezocht vanaf 2004. Doordat veel studies dezelfde kant op wezen, zijn case-reports uit het rapport weggelaten om het rapport overzichtelijk te houden.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van asparaginase/pegaspargase op het ontstaan van diabetes en/of hypo- en hyperglykemie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Yoshida H et al.; Japan Association of Childhood Leukemia Study. Protracted Administration of L-Asparaginase in Maintenance Phase Is the Risk Factor for Hyperglycemia in Older Patients with Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. PLoS One. 2015 Aug 28;10(8):e0136428 Klinische studie	Resultaten • Van 1176 ALL-patiënten ondervonden 69 patiënten L-asparaginase-gerelateerde graad 3 of 4 hyperglykemie (5.9%), waarvan de meeste events gedurende onderhoudstherapie plaatsvonden (i.t.t. eerder gerapporteerde studies). • Oudere leeftijd (>10 jaar) was een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van L-asparaginase-gerelateerde hyperglykemie. Opmerkingen auteurs • Behandeling met L-asparaginase gedurende onderhoudstherapie is ongebruikelijk. • De incidentie van hyperglykemie in de inductiefase was lager (1,4%) t.o.v. eerdere studies, omdat er in dit protocol geen dexamethason werd gebruikt i.c.m. l-asparaginase. • Graad 1 of 2 hyperglykemie is niet meegenomen in deze studie.
Cetin M et al. Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of lasparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. J of Medicine 1994;25:219-29.	Resultaten • Tijdens de behandeling van ALL met asparaginase (n=136, 200 IU/kg) trad er bij 6 kinderen hyperglykemie op, bij 2 trad ketoacidose op. De bloedglucoseconcentratie varieerde van 10,5-43,6 mmol/l.
Pollock NI, Flamand Y, Zhu J, Millington K, Stevenson K, Silverman LB, Vrooman LM, Cohen LE. Hyperglycemia during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia is temporally linked to pegaspargase administration. Pediatr Blood Cancer. 2022 Jul;69(7):e29505 Retrospectieve cohort studie Alleen abstract	Resultaten • 213 kinderen met ALL, behandeld met pegaspargase en corticosteroïden, werden retrospectief geanalyseerd. • Hyperglykemie kwam bij 23% voor, waarbij de glucosespiegel op de 3^e dag na toediening van pegaspargase piekte. • In multivariabele analyse waren leeftijd >10 jaar, vrouwelijk geslacht en familiegeschiedenis van diabetes voorspellend voor het ontwikkelen van hyperglykemie. Opmerkingen SHB • Auteurs concluderen dat de hyperglykemie veroorzaakt door pegaspargase tijdelijk is. Dit is uit de data van de abstract niet te verifiëren. • Er wordt niets gezegd over de invloed van corticosteroïden, terwijl die ook hyperglykemie kunnen veroorzaken.
Panigrahi M, Swain TR, Jena RK, Panigrahi A. L-asparaginase-induced abnormality in plasma glucose level in patients of acute lymphoblastic leukemia admitted to a tertiary care hospital of Odisha. Indian J Pharmacol. 2016 Sep-Oct;48(5):595-598 Retrospectieve cohort studie	Resultaten • Van 146 ALL-patiënten hadden 30 patiënten (21%) afwijkende glucosewaarden (56.6% hypo-, 43.3% hyperglykemie) die meestal optraden na 3 dosissen L-asparaginase/pegaspargase. • Er werden geen corticosteroïden gebruikt. • Jongere patiënten (mediane leeftijd 5.5 jaar) hadden vaker last van voorbijgaande hypoglykemie, waar oudere patiënten (mediane leeftijd 19.5 jaar) vaker last hadden van persisterende hyperglykemie. • Van patiënten die L-asparaginase kregen (n=129), kreeg 13.1% hypoglykemie en 7.8% hyperglykemie. • Van patiënten die pegaspargase kregen (n=17), kreeg 17.6% hyperglykemie (hypoglykemie kwam niet voor). Opmerking auteurs • Dat hyperglykemie vaker voorkwam bij oudere patiënten zou kunnen komen doordat deze patiënten een minder grote alvleesklier-reserve hebben dan jongere patiënten.

	- Mogelijk maskeert corticosteroïdgebruik normaal gesproken het optreden van hypoglykemie. Opmerking SHB - Er wordt onderscheid gemaakt in leeftijd bij hypo- en hyperglykemie, maar dit onderscheid wordt niet vermeld tussen de 2 soorten asparaginase. Wanneer de patiënten die pegaspargase kregen allemaal ouder waren, zou dit het beeld van leeftijd vs. hypo-/hyperglykemie kunnen vertekenen.
Gatzioura I, Papakonstantinou E, Dimitriadou M, Kourti M, Sidi V, Triantafyllou P, Kolioukas D, Christoforidis A. Glucose Levels Before the Onset of Asparaginase Predicts Transient Hyperglycemia in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2016 Jul;63(7):1181-4 Retrospectieve cohort studie	Resultaten - Van 102 ALL-patiënten ontwikkelden 16 (15.7%) voorbijgaande hyperglykemie. - Op de 15^e dag van behandeling, wanneer patiënten één week gelijktijdig corticosteroïden met L-asparaginase krijgen, werd een significant aantal voorbijgaande hyperglykemieën waargenomen. Dit wordt ook gezien bij de herintroductie fase waarbij ook beide geneesmiddelen toegediend worden. - Leeftijd >10 jaar was geassocieerd met een 11 maal verhoogd risico. Opmerkingen auteurs/letter to the editor - Mogelijk ligt het aantal patiënten met voorbijgaande hyperglykemie hoger, omdat bij kinderen de grens voor hyperglykemie volgens richtlijnen voor diabetes bij kinderen anders zijn. [Tsai MC, PMID 28544678] De auteurs reageren hierop dat de gebruikte inclusiestrategie bewust is toegepast o.a. om beter te kunnen vergelijken met reeds bestaande literatuur.
Daley RJ, Rajeeve S, Kabel CC, Pappacena JJ, Stump SE, Lavery JA, Tallman MS, Geyer MB, Park JH. Tolerability and toxicity of pegaspargase in adults 40 years and older with acute lymphoblastic leukemia. <i>Leuk Lymphoma</i>. 2021 Jan;62(1):176-184 Retrospectieve review	Resultaten 60 patiënten met ALL die ouder waren dan 40 jaar en ten minste één dosis pegaspargase toegediend hadden gekregen werden geïncludeerd. De dosering pegaspargase verschilde tussen de patiënten. - Hyperglykemie (alle gradaties) kwam bij 93% van de patiënten voor. - Hyperglykemie van graad 3/4 kwam bij 32% van de patiënten voor.
Lowas SR, Marks D, Malempati S. Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2009 Jul;52(7):814-8 Retrospectieve chart review	Resultaten 162 pediatrische patiënten met ALL werden behandeld met asparaginase (n=83) of pegaspargase (n=79) en corticosteroïden (dexamethason of prednison). 20.4% ontwikkelden transient hyperglycemia (TH, voorbijgaande hyperglykemie, >2 random glucosewaarden >200mg/dl). - Procentueel gezien hebben kinderen >10 significant vaker TH (42.2%) dan jongere kinderen (12.0%). Ook overgewicht (of kinderen met risicofactoren daarvoor) was een risicofactor voor TH. - L-asparaginase was vaker geassocieerd met TH dan pegaspargase. - Prednison had bij multivariate analyse geen invloed op het optreden van TH en TH kwam niet vaker voor dan bij dexamethason. Opmerkingen auteurs - Hoewel TH een voorbijgaande aard heeft, is behandeling/controle ervan van belang, omdat morbiditeit door TH gezien is. - Door de retrospectieve aard van de studie kan asymptomatische hyperglykemie gemist zijn.

	In deze studie werd een hogere incidentie van TH gezien dan in eerdere studies; dit kan mogelijk verklaard worden door een toenemende prevalentie van obesitas in de bestudeerde populatie (V.S).
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn Acute Lymfatische Leukemie 16-6-2020	Geen vermelding omtrent standaard glucosecontrole.
HOVON 100 protocol 27-3-2004	O.a. glucosebepaling gedurende gehele kuur.
Protocol ALL 10 SKION 24-10-2008	<i>Patient needs to have glucose and amylase checked prior to receiving asparaginase.</i> Verder geen vermelding over continue glucosemonitoring.
Behandelprotocol asparaginase UMCG	Er worden standaard glucosecontroles gedaan.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Spectrila (L-asparaginase) 09-10-2020	4.4 <u>Hyperglykemische aandoeningen</u> : Asparaginase kan hyperglykemie teweegbrengen als gevolg van een afgenomen insulineproductie. Bovendien kan het de insulinesecretie uit β -cellen van de pancreas afzwakken en de insulinereceptorfunctie verstoren. Doorgaans is het syndroom zelfbeperkend. In zeldzame gevallen kan het echter leiden tot diabetische ketoacidose. Gelijktijdige behandeling met corticosteroiden draagt bij aan dit effect. Glucosespiegels in serum en urine moeten regelmatig worden gecontroleerd en behandeld, zoals klinisch aangewezen
SPC Oncaspar (pegaspargase) 07/06/2022	4.8 Zeer vaak: hyperglykemie <u>Endocriene aandoeningen</u> : Veranderingen in de endocriene pancreasfunctie worden dikwijls gezien en komen voornamelijk tot uiting in de vorm van een abnormaal glucosemetabolisme. Zowel diabetische ketoacidose als hyperosmolaire hyperglykemie is beschreven. Over het algemeen reageren deze aandoeningen op de toediening van insuline.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	20 oktober 2022