

## Diabetes mellitus: Somatostatine en analoga

19

DPP-4: dipeptidylpeptidase-4

DM: diabetes mellitus

DM2: diabetes mellitus type 2

FPG: *fasting plasma glucose* (nuchtere glucosespiegel)

GIP: *glucose-dependent insulintropic polypeptide*

GLP: *glucagon-like peptide*

NGT: normale glucosetolerantie

OGTT: orale glucosetolerantie test

SSA: somatostatine analogen

Sst: somatostatine receptor subtype

Datum literatuursearch: 19-08-2021

### CONCLUSIE

Bij deze contra-indicatie is geen aanvullende actie nodig.

Somatostatine analogen (SSA's) zijn geregistreerd voor de behandeling van (neuro-)endocriene aandoeningen, zoals syndroom van Cushing, acromegalie en verschillende endocriene tumoren en adenomen (1). Deze aandoeningen verhogen het risico op ontregeling van het glucosemetabolisme, waardoor patiënten een hoger risico op (ontregeling van) diabetes mellitus hebben (Baroni 2016 en Vèrges 2017). Om deze reden vindt monitoring van het glucosemetabolisme bij deze aandoeningen en de behandeling hiervan plaats bij alle patiënten. Ook diabetespatiënten worden dus standaard gemonitord (Baroni 2016; zie ook SPC's).

Bij behandeling met SSA's kan hyperglykemie optreden, voornamelijk in de eerste maanden van behandeling. Door normalisatie van het onderliggende ziektebeeld, kan normalisatie van het glucosemetabolisme optreden (Colao 2020). Hyperglykemie komt vaker en grotere mate voor bij pasireotide dan bij octreotide en lanreotide (Baroni 2016, Vèrges 2017, Silverstein 2016, Colao 2014). Pasireotide-geïnduceerde hyperglykemie lijkt over het algemeen goed te behandelen volgens de behandelrichtlijnen van diabetes mellitus type 2. Hierbij is wel een prominentere plek voor DPP-4 remmers en GLP-1 agonisten (Colao 2014).

### AANVULLENDE OPMERKINGEN

SSA's binden aan somatostatine receptoren. De SSA's lanreotide en octreotide binden met de hoogste affiniteit aan somatostatine receptor subtype 2 (sst2). Dit resulteert in een verlaagde insulinesecretie en glucagonsecretie (Vèrges 2017; 2). Behandeling van het onderliggend ziektebeeld resulteert echter veelal in verlaging van insulineresistentie, waardoor hyperglykemie slechts in beperkte mate optreedt (2).

Pasireotide heeft daarentegen een hogere affiniteit voor sst5 en remt daarmee niet alleen direct de insulinesecretie, maar ook via remming van incretinesecretie (Vèrges 2017). Door de lagere affiniteit voor sst2 remt pasireotide daarnaast de glucagonsecretie in mindere mate dan octreotide en lanreotide (Vèrges 2017).

1. Informatorium Medicamentorum (geraadpleegd 19-08-2021).
2. Samson SL. Management of hyperglycemia in patients with acromegaly treated with pasireotide LAR. *Drugs* 2016;76:1235-1243

### PICO

|                        |                                                                                |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| P(atient)              | Patiënt met diabetes mellitus                                                  |
| I(ntervention)         | Somatostatine, lanreotide, octreotide, pasireotide                             |
| C(omparison / Control) | Placebo of patiënten 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 (somatostatin OR lanreotide OR octreotide OR pasireotide)

(diabetes OR hyperglycemia OR hypoglycemia) AND (somatostatin OR lanreotide OR octreotide OR pasireotide)

**EMBASE:** ('diabetes mellitus'/mj OR 'hyperglycemia'/mj OR 'hypoglycemia'/mj) AND (angiopeptin OR 'somatostatin derivative' OR octreotide OR pasireotide)

Dit is een herziening van een rapport uit 2014. Er is daarom gezocht vanaf 2014. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

| Bron                                                                                                                                                                                  | Bewijs                                                        | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Colao A et al. Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase III PAOLA study. Eur J Endocrin 2020;182:583-594<br><br><b>RCT + open label extensie</b> | n = 114<br><br><i>n = aantal DM-patiënten met pasireotide</i> | <b>Resultaten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deze studie bestond uit twee delen: initieel werden patiënten met ongecontroleerde acromegalie gerandomiseerd naar 6 maanden pasireotide LAR 40 of 60 mg of naar continuering van octreotide of lanreotide. De dosering bleef gedurende deze 6 maanden gelijk. In de extensiestudie mocht de dosering pasireotide worden opgehoogd en mochten patiënten met octreotide/lanreotide switchen naar pasireotide 40 mg (cross-over).</li> <li>In dit artikel worden de resultaten besproken van pasireotidegebruikers, dus voor de cross-overgroep vanaf de extensiestudie. Bij aanvang van de extensiestudie hadden 114 van 173 patiënten diabetes mellitus (65,9%). Mediane follow-up was 152,1 weken voor pasireotide 40 mg, 149,6 weken voor pasireotide 60 mg en 201,6 weken voor cross-over.</li> <li>Overall had &gt;96% van de patiënten een adverse event, waarbij hyperglykemie en diabetes het vaakst voorkwamen. Het gebruik van diabetesmedicatie verschilde niet tussen patiënten met diabetes, prediabetes en normale glucose tolerantie (NGT).</li> <li>Van de patiënten met diabetes had 31,3-55,3% een HbA1c &lt;7% aan het eind van follow-up. Voor patiënten met prediabetes of NGT was dit 75-100%. Wel nam het gebruik van diabetesmedicatie voor DM-patiënten af gedurende de studie (van 44,2-50,0% tot 34,1-37,8%). Voor patiënten met prediabetes steeg gebruik van diabetesmedicatie juist (van 0-11,8% naar 30,8-35,3%).</li> <li>Voor diabetespatiënten steeg FPG gemiddeld 22±32 mg/dL voor pasireotide 40 mg, 52±84 mg/dL voor pasireotide 60 mg en 37±43 mg/dL voor cross-over.</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      | <p>Stijging in HbA1c was respectievelijk <math>0,8 \pm 0,9\%</math>, <math>1,8 \pm 1,9\%</math> en <math>1,3 \pm 1,0\%</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Voor prediabetes was de stijging in FPG gemiddeld <math>17 \pm 34</math> mg/dL (pasireotide 40 mg), <math>28 \pm 38</math> mg/dL (pasireotide 60 mg) en <math>15 \pm 16</math> mg/dL (cross-over). De stijging in HbA1c was respectievelijk <math>0,5 \pm 0,5\%</math>, <math>1,0 \pm 2,1\%</math> en <math>0,4 \pm 0,4\%</math>.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De auteurs geven aan dat uitval in de extensiestudie laag was (13,3%), wat aangeeft dat pasireotide-geïnduceerde hyperglykemie goed te behandelen is.</li> <li>Verder stellen de auteurs dat met octreotide/lanreotide vaak een initiële stijging in FPG wordt gezien en dat deze bij bereiken van behandeldoelen na 12 maanden weer normaliseert. Voor pasireotide geldt dat hyperglykemie vaak binnen de eerste maand optreedt en goed te behandelen is met diabetesmedicatie.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De patiënten in deze studie hadden een verhoogd risico op glucose-onregeling, vanwege langdurig ongecontroleerde acromegalie.</li> <li>Na afloop van de follow-up was de gemiddelde HbA1c in alle groepen met diabetespatiënten <math>\geq 7\%</math> en FPG gemiddeld 136-168 mg/dL. Dit ligt boven de streefwaarde voor diabetespatiënten.</li> </ul> |
| <p>Fasano CJ et al. Comparison of octreotide and standard therapy versus standard therapy alone for the treatment of sulfonyleurea-induced hypoglycemia. Ann Emerg Med 2008;51:400-6.</p> <p><b>RCT</b></p>                                             | <p>n = 22</p> <p><i>n = patiënten met diabetes en octreotide</i></p> | <p>Patiënten met symptomatische hypoglykemie bij gebruik van een sulfonyleureumderivaat of een combinatie van hiervan met insuline werden behandeld met standaardtherapie (intraveneus dextrose en orale koolhydraten) en ofwel placebo (n=18) ofwel 1 dosis octreotide 75 µg subcutaan (n=22). Octreotide verhoogde de serumglucosewaarde met 7,1 mmol/l in de periode van 4-8 uur na toediening. Hypoglykemische periodes kwamen minder vaak voor bij de octreotide-groep dan bij de placebogroep (0,45 versus 0,77 hypoglykemie per patiënt) en het percentage patiënten met meerdere hypoglykemische periodes was lager in de octreotidegroep (0% versus 17%).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Witek P et al. The effect of 6 months' treatment with pasireotide LAR on glucose metabolism in patients with resistant acromegaly in real-world clinical settings. Front. Endocrinol. 2021;12:633944</p> <p><b>Retrospectief cohortonderzoek</b></p> | <p>n = 4</p> <p><i>n = aantal DM-patiënten met pasireotide</i></p>   | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dit retrospectieve onderzoek vond plaats in 2 centra in Polen. Er werden 39 patiënten geïnccludeerd die onvoldoende respons hadden op octreotide of lanreotide. Patiënten met DM1 werden geëxcludeerd. Pasireotide LAR werd gestart (40 mg per 28 dagen, na 3 maanden zo nodig 60 mg per 28 dagen). Voorafgaand werd o.b.v. een orale glucosetolerantie test (OGTT) de diabetesstatus vastgesteld. Na 6 maanden werd HbA1c en diabetesbehandeling vastgelegd.</li> <li>Er waren 4 patiënten met diabetes, 20 met prediabetes en 15 met normale glucose tolerantie (NGT). Op baseline gebruikten 14 patiënten metformine. Hiervan gebruikte 1 patiënt metformine en insuline en 1 patiënt metformine en gliclazide.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                             |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                             |                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Na 6 maanden ontwikkelde prediabetes tot diabetes in 60% van de gevallen en NGT tot prediabetes in 80% van de gevallen. HbA1c voor alle patiënten steeg van 5,6% naar 6,2% (verschil 0,40%; <math>p &lt; 0,001</math>). Daarnaast moest in 59% van de gevallen de diabetesbehandeling geïntensiveerd worden. In totaal gebruikten 26 patiënten metformine en de mediane dosering was 1000 mg hoger (<math>p &lt; 0,001</math>). Bij 10 patiënten was aanvullende behandeling nodig met GLP-1 agonisten, DPP-4 remmers of insuline.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De auteurs stellen dat octreotide en lanreotide geen effect hebben op FPG of HbA1c in patiënten met acromegalie.</li> <li>Bij behandeling met pasireotide wordt geadviseerd om de glucosespiegel nauwkeurig te monitoren en hyperglykemie te behandelen.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes mellitus komt vaak voor bij acromegalie. Ook behandeling van acromegalie kan gepaard gaan met veranderingen in de glucosehuishouding.</li> <li>De groep met diabetespatiënten was erg klein. Bij zowel patiënten met als patiënten zonder diabetes trad ontregeling op.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Couture E et al. Glucose status in patients with acromegaly receiving primary treatment with the somatostatin analog lanreotide. Pituitary 2012;15:518-25.</p> <p><b>Retrospectieve cohortstudie</b></p> | <p><math>n = 8</math></p> <p><i><math>n =</math> patiënten met diabetes en lanreotide</i></p> | <p>In een retrospectieve single-center studie werden 42 patiënten met acromegalie behandeld met lanreotide in een dosering van uiteindelijk 108 mg per maand. De mediane behandelduur was 23 maanden. Aan het eind van de behandeling was bij 17 patiënten sprake van een verschil in glykemische controle ten opzichte van de uitgangssituatie.</p> <p>Een deel werd behandeld met een intramusculaire injectie lanreotide slow-release 30 mg per 7-10 of 14 dagen en een deel werd behandeld met een subcutane injectie van 60, 90 of 120 mg elke 28 dagen.</p> <p>Bij aanvang van de studie hadden 8 patiënten diabetes mellitus, 8 hadden een gestoorde glucosetolerantie en/of afwijkend nuchter glucose (IGT/IGF-groep) en 26 patiënten waren normoglykemisch. Bij 4 patiënten in de normoglykemische groep was de glykemische controle verslechterd aan het eind van de studie. In de IGT/IGF-groep verbeterde de glykemische controle bij 5 patiënten en verslechterde deze bij 1 patiënt. In de groep met diabetes mellitus verbeterde de controle bij 5 patiënten en verslechterde de controle bij 2 patiënten. Van deze patiënten stopte één patiënt met insuline en continueerde behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen, één patiënt had minder orale bloedglucoseverlagende middelen nodig en één patiënt had geen diabetesmedicatie meer nodig en kon volstaan met een dieet. Eén patiënt op orale bloedglucoseverlagende middelen had insuline nodig tijdens behandeling met lanreotide, een andere patiënt stopte met lanreotide.</p> |

#### Ontkrachtend bewijs

| Bron | Bewijs | Resultaten/ opmerkingen |
|------|--------|-------------------------|
|------|--------|-------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Caron PJ et al. Glucose and lipid levels with lanreotide autogel 120 mg in treatment-naïve patients with acromegaly: data from the PRIMARYS study. Clinical Endocrinology 2017;86:541-551</p> <p><b>Open-label klinische studie</b></p> | <p>n = 24</p> <p><i>n = patiënten met diabetes en lanreotide</i></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dit is een posthoc analyse van de PRIMARYS-studie. In deze studie werden patiënten met acromegalie of hypofysetumoren 48 weken behandeld met lanreotide autogel 120 mg, 1x per 4 weken. De patiënten hadden niet eerder behandeling ondergaan. In de posthoc analyse is gekeken naar de invloed op glykemische controle.</li> <li>Van de 90 patiënten, waren er 24 (27%) met diabetes bij aanvang van de studie. Hiervan gebruikten er 15 diabetesmedicatie. Gedurende de studie werd er bij 2 diabetespatiënten medicatie gestart en bij 2 diabetespatiënten werd de behandeling aangepast.</li> <li>Bij diabetespatiënten daalde HbA1c significant van 8,0% naar 6,8% na 48 weken (verschil -1,44%; 95%BI -2,52 tot -0,36%). FPG daalde van 9,0 mmol/l naar 7,1 mmol/l, maar dit was niet significant.</li> <li>Bij patiënten zonder diabetes werd geen verschil in FPG gezien na 48 weken (5,6 mmol/l versus 5,9 mmol/l). Het HbA1c steeg significant na 12 weken (verschil 0,12%; 95%BI 0,05 tot 0,19%) en 24 weken (verschil 0,13%; 95%BI 0,03 tot 0,23%), maar dit werd als niet klinisch relevant beschouwd. Bij aanvang was het HbA1c 5,8%.</li> <li>De afname in HbA1c en FPG was bij aanvang en na 12, 24 en 48 weken significant hoger voor diabetespatiënten dan voor patiënten zonder diabetes.</li> <li>Van de diabetespatiënten had 50% geen verschil in diabetesstatus na 48 weken en bij de overige 50% werd een verslechtering gezien. Voor patiënten zonder diabetes werd bij 20% een verbetering in diabetesstatus gezien, bij 76% geen verschil en bij 4% een verslechtering.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De auteurs merken op dat de daling in HbA1c bij diabetespatiënten mogelijk wordt veroorzaakt door betere therapietrouw en normalisatie van groeihormoon. Er werd geen correlatie met lanreotide gezien.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Na 48 weken waren nog maar 14 diabetespatiënten waarvan data beschikbaar was.</li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er zijn veel beschrijvende reviews verschenen over de effecten van somatostatine-analogen (en vooral pasireotide) op hyperglykemie bij syndroom van Cushing en acromegalie. Hieronder staan een aantal van deze reviewartikelen beschreven.

| Bron                                                                     | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Baroni MG et al. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In deze richtlijn staan aanbeveling over de behandeling van hyperglykemie bij syndroom van Cushing (teveel corticosteroïden)</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016;26(2):85-102</p> <p><b>Systematische review / richtlijn</b></p> | <p>of acromegalie (teveel groeihormoon). Bij &gt;50% van de patiënten met acromegalie is sprake van gestoorde glucosetolerantie; de prevalentie van DM is 15-38%. Ook bij syndroom van Cushing is er bij 50% sprake van gestoorde glucosetolerantie, waarvan in 2/3<sup>e</sup> van de gevallen DM.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bij acromegalie zorgt het overschot aan groeihormoon voor verhoogde insulineresistentie en insulinesecretie. Conclusies bij acromegalie: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ SSA's hebben een licht negatief effect op de glucosetolerantie bij acromegalie. Dit is echter lastig te interpreteren, vanwege het effect van SSA's op groeihormoon (klasse IIa, bewijskracht B).</li> <li>◦ Octreotide-LAR en lanreotide hebben een vergelijkbaar effect op glucosemetabolisme. In een studie leek lanreotide minder schadelijk dan octreotide-LAR (klasse IIb, bewijskracht C).</li> <li>◦ Pasireotide heeft een groter effect op glucosetolerantie dan octreotide-LAR en lanreotide (klasse I, bewijskracht B).</li> </ul> </li> <li>• Bij syndroom van Cushing zorgt het overschot aan corticosteroiden voor verhoogde insulineresistentie en gluconeogenese. Daarnaast kan de insulinesecretie worden geremd. Conclusies bij syndroom van Cushing: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Pasireotide zorgt voor een significante verslechtering van glucosetolerantie bij syndroom van Cushing (klasse I, bewijskracht B).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bij patiënten met acromegalie en syndroom van Cushing dient gestoorde glucosetolerantie gemonitord te worden. Ook is het aan te bevelen om te jaarlijks screenen op DM bij aanwezigheid van risicofactoren.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De auteurs geven aan dat het lastig is om de invloed van SSA's op de glucosetolerantie te bepalen, vanwege het effect op het onderliggende ziektebeeld.</li> <li>• Er zijn geen specifieke aanbevelingen voor patiënten met DM opgenomen.</li> </ul> |
| <p>Vergès B. Effects of anti-somatostatin agents on glucose metabolism. Diabetes &amp; Metabolism 2017;43:411-415</p> <p><b>Review</b></p>                                                                          | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SSA's, en dan met name pasireotide, kunnen hyperglykemie veroorzaken. Voor octreotide en lanreotide zijn de effecten op de glucosetolerantie beperkt. Van octreotide is bekend dat het de insulinesecretie kan verlagen en het wordt soms ingezet om hypoglykemie te behandelen.</li> <li>• Pasireotide heeft meer invloed op het glucosemetabolisme dan octreotide en lanreotide. Dit komt doordat pasireotide met grotere affiniteit aan de somatostatine receptor subtype 5 (sst5) bindt. Hierdoor wordt de insulinesecretie geremd. In vergelijking met octreotide en lanreotide heeft pasireotide minder affiniteit voor sst2, waardoor het de glucagonsecretie minder remt. Daarnaast zorgt pasireotide voor remming van GIP en GLP-1, wat vervolgens ook tot remming van insulinesecretie leidt.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pasireotide veroorzaakt voornamelijk in de eerste 3 maanden van behandeling hyperglykemie. In deze periode is monitoring van glucosespiegels nodig bij alle patiënten. Zo nodig moet diabetesmedicatie worden gestart.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In deze review worden resultaten aangehaald van Silverstein et al (2016). Deze zijn elders in dit rapport opgenomen.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>Silverstein JM.<br/>Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. Pituitary 2016;19:536-543.</p> <p><b>Review</b></p>                                | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In deze review zijn klinische studies naar pasireotide bij patiënten met syndroom van Cushing of acromegalie samengevat.</li> <li>Hyperglykemie trad op bij 40-73% van de patiënten die werden behandeld met pasireotide. Tussen 3,4 en 10% van de patiënten stopte met de behandeling vanwege hyperglykemie. De frequentie van hyperglykemie lag hoger bij patiënten met syndroom van Cushing dan bij acromegalie.</li> <li>FPG en HbA1c lijken in de eerste maanden van behandeling met pasireotide te stijgen en daarna te stabiliseren. In klinisch onderzoek is gebleken dat FPG in 45% van patiënten met acromegalie steeg van 100-126 mg/dL naar <math>\geq 126</math> mg/dL na 26 maanden. In een klinisch onderzoek met patiënten met syndroom van Cushing verslechterde de diabetesstatus in 76% van de patiënten met een normaal HbA1c. Bij stoppen van de behandeling lijkt hyperglykemie te verdwijnen.</li> <li>Risicofactoren voor hyperglykemie bij pasireotide-behandeling zijn BMI <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup>, diabetes en dyslipidemie.</li> <li>Bij aanvang of wijziging van behandeling met pasireotide moeten FPG (en evt. postprandiaal glucose) en HbA1c worden gemonitord.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Het is onbekend waarom er bij syndroom van Cushing een hogere frequentie hyperglykemie werd gezien t.o.v. acromegalie. Dit kan verklaard worden door het verschil in pathofysiologie, maar ook doordat de studies bij syndroom van Cushing eerder plaatsvonden. Hierdoor is mogelijk ervaring opgedaan met het behandelen van pasireotide-geïnduceerde hyperglykemie.</li> </ul> |
| <p>Colao A et al. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations. Pituitary 2014;17:180-186</p> <p><b>Expert opinion</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In dit artikel worden de aanbevelingen van 10 experts op het gebied van hypofyse-aandoeningen en diabetes mellitus beschreven voor pasireotide-geïnduceerde hyperglykemie bij patiënten met syndroom van Cushing.</li> <li>Patiënten die starten met pasireotide dienen hun glucosespiegel te monitoren.</li> <li>Patiënten met normale glucosetolerantie (NGT) zouden 2x per week 6 metingen op een dag moeten doen gedurende de eerste week. De tweede week hoeft dit slechts 1x per week. Patiënten met gestoorde glucosetolerantie en DM-patiënten met orale antidiabetica dienen hun glucosespiegel 6x per dag te meten in de eerste week. Als hyperglykemie niet optreedt kan worden volstaan met iedere 3 maanden 6 metingen op een dag. Bij hyperglykemie moet diabetesmedicatie worden gestart/aangepast volgens behandelrichtlijnen voor DM2.</li> <li>DM-patiënten met insuline dienen hun glucosespiegel 6x per dag te meten gedurende de eerste week, daarna volstaat 4x per dag. Het aantal eenheden insuline dient te worden aangepast o.b.v. de metingen. Bij een HbA1c <math>\geq</math> kan een DPP-4 remmer of GLP-1 agonist worden toegevoegd aan de behandeling.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                     | <b>Opmerkingen auteurs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aangezien pasireotide de secretie van GIP en GLP-1 remt, is er een prominentere plek voor DPP-4 remmers en GLP-1 agonisten in de behandeling van pasireotide-geïnduceerde hyperglykemie.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Glatstein M et al.<br>Octreotide for the treatment of sulfonylurea poisoning.<br>Clin Toxicol 2012;50:795-804.<br><br><b>Review</b> | Kinderen:<br>14 kinderen (8 publicaties), met sulfonylureumderivaatgeïnduceerde hypoglykemie werden behandeld met octreotide omdat therapie met glucose had gefaald. De glucoseconcentratie verbeterde in alle gevallen. Bij 7 patiënten trad echter opnieuw hypoglykemie op.<br>Volwassenen:<br>16 publicaties zijn bekeken waarin in totaal 53 patiënten werden behandeld met octreotide, naast behandeling met glucose. Behandeling van sulfonylureumderivaat-geïnduceerde hypoglykemie met octreotide werd geassocieerd met een verlaging van de insuline- en C-peptideconcentraties, een verlaging van het aantal hypoglykemieën en in de hoeveelheid glucose benodigd voor behandeling. Hypoglykemie na behandeling met octreotide trad in 22-50% van de gevallen op. Dit zou te maken kunnen hebben met de korte halfwaardetijd van octreotide (88-100 min) en de lange werkingsduur van sulfonylureumderivaten (12-24 uur en langer). |

## RICHTLIJNEN

| Bron                              | Resultaten/ opmerkingen |
|-----------------------------------|-------------------------|
| Geen relevante richtlijn gevonden | -                       |

## SPC

| Bron                                     | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC Mytolac (lanreotide) 13-04-2021*     | <b>Rubriek 4.4</b><br>Farmacologische studies bij dieren en mensen tonen aan dat lanreotide, net zoals somatostatine en andere somatostatine-analogen, de secretie van insuline en glucagon remt. Hierdoor kunnen patiënten die worden behandeld met lanreotide last krijgen van hypoglykemie of hyperglykemie. De bloedsuikerspiegels dienen opgevolgd te worden wanneer de behandeling met lanreotide wordt gestart, of als de dosis wordt veranderd, en een anti-diabetische behandeling dient overeenkomstig te worden aangepast.<br><b>Rubriek 4.8</b><br>Vaak: Hypoglykemie, hyperglykemie, diabetes mellitus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| SPC Sandostatine (octreotide) 03-02-2021 | <b>Rubriek 4.4</b><br><i>Glucosemetabolisme</i><br>Vanwege de remmende werking op het groeihormoon, glucagon en de insuline-afgifte, kan Sandostatine LAR de glucoseregulatie beïnvloeden. Postprandiale glucosetolerantie kan worden aangetast. Zoals gemeld bij patiënten die werden behandeld met s.c. Sandostatine, kan in sommige gevallen een toestand van aanhoudende hyperglykemie worden geïnduceerd als gevolg van chronische toediening. Hypoglykemie is ook gemeld.<br>Bij patiënten met bijkomend type-I-diabetes mellitus is het waarschijnlijk dat Sandostatine LAR de glucoseregulatie beïnvloed, waardoor de insulinebehoefte verminderd kan zijn. Bij niet-diabetici en type-II-diabetici met gedeeltelijk intacte insulinereserves, kan Sandostatine s.c. toediening leiden tot een toename in postprandiale glykemie. Het wordt daarom aanbevolen om de glucosetolerantie en de bloedglucoseverlagende behandeling te controleren.<br><b>Rubriek 4.8</b><br>Zeer vaak: Hyperglykemie. |



|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC Signifor (pasireotide)<br>14-08-2020 | <p>Vaak: Hypoglykemie, gestoorde glucosetolerantie</p> <p><b>Rubriek 4.4</b><br/> <i>Glucosemetabolisme</i></p> <p>Bij met pasireotide behandelde gezonde vrijwilligers en patiënten zijn vaak veranderingen in de bloedglucosespiegels gemeld. Bij deelnemers aan klinisch onderzoek met pasireotide is hyperglykemie en minder vaak, hypoglykemie waargenomen (zie rubriek 4.8).</p> <p>De mate van hyperglykemie bleek hoger te zijn bij patiënten met prediabetische aandoeningen of vastgestelde diabetes mellitus. Tijdens de hoofdstudie stegen de HbA1c-waarden significant en ze stabiliseerden maar keerden niet terug naar de uitgangswaarden (zie rubriek 4.8). Meer gevallen van beëindiging van de behandeling en een hogere meldingsfrequentie van ernstige bijwerkingen door hyperglykemie werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met een dosis van 0,9 mg tweemaal daags.</p> <p>Het ontstaan van hyperglykemie lijkt verband te houden met een verminderde afgifte van insuline (met name in de periode na de dosis) en van incretinehormonen (te weten glucagon-like peptide-1 [GLP-1] en glucose-dependent insulintropic polypeptide [GIP]).</p> <p>De glykemische status (nuchter plasmaglucose/hemoglobine A1c [FPG/HbA1c]) moet vóór instelling van behandeling met pasireotide worden beoordeeld. FPG/HbA1c-monitoring tijdens de behandeling moet volgens de vastgestelde richtlijnen plaatsvinden. Zelfmonitoring van de bloedglucosespiegel en/of FPG-beoordelingen moeten gedurende de eerste twee tot drie maanden wekelijks plaatsvinden en vervolgens periodiek, daar waar klinisch aangewezen, alsook gedurende de eerste twee tot vier weken na iedere dosisverhoging. Daarnaast dient controle van de FPG 4 weken en HbA1c drie maanden na het einde van de behandeling te worden uitgevoerd.</p> <p>Als hyperglykemie optreedt bij een patiënt die met Signifor wordt behandeld, wordt het opstarten of een aanpassing van antidiabetische behandeling aanbevolen, volgens de gevestigde behandelingsrichtlijnen voor de behandeling van hyperglykemie. Als ongereguleerde hyperglykemie aanhoudt ondanks adequate medicamenteuze behandeling, moet de dosis Signifor worden verlaagd of moet de behandeling met Signifor worden stopgezet (zie ook rubriek 4.5).</p> <p>Er zijn postmarketinggevallen van ketoacidose geweest met Signifor bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van diabetes. Patiënten die verschijnselen en klachten vertonen die overeenstemmen met ernstige metabole acidose moeten worden getest voor ketoacidose, ongeacht een voorgeschiedenis van diabetes.</p> <p>Bij patiënten met slechte glykemische regulering (gedefinieerd door HbA1c-waarden &gt;8% bij behandeling met antidiabetica) dient de diabetesbehandeling en het toezicht voorafgaand aan de start en tijdens de pasireotidetherapie te worden geïntensiveerd.</p> <p><b>Rubriek 4.8</b><br/>         Zeer vaak: Hyperglykemie, diabetes mellitus<br/>         Vaak: type 2-diabetes mellitus, verminderde glucosetolerantie<br/>         Niet bekend: Diabetische ketoacidose</p> <p><i>Glucosemetabolismestoornissen</i></p> <p>In het fase III-onderzoek bij patiënten met de ziekte van Cushing was verhoogde glucose de meest gemelde laboratoriumafwijking van graad 3 (23,2% van de patiënten). De gemiddelde HbA1c-verhogingen waren minder uitgesproken bij patiënten met normale glykemie (n=62 totaal) bij inclusie in de studie (te weten 5,29% resp. 5,22% bij baseline en 6,50% resp. 6,75% in maand 6 voor de groepen met 0,6 resp. 0,9 mg tweemaal daags) ten opzichte van prediabetische patiënten (te weten n=38 totaal; 5,77% resp. 5,71% bij baseline en 7,45% resp. 7,13% in maand 6) of diabetische patiënten (te weten n=54 totaal; 6,50% resp. 6,42% bij baseline en 7,95% resp. 8,30% in maand 6). De gemiddelde</p> |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>nuchtere plasmaglucosewaarden namen in de eerste behandelmaand vaak toe, om dan in de daaropvolgende maanden weer af te nemen en te stabiliseren. De nuchtere plasmaglucose- en HbA1c-waarden namen gedurende de 28 dagen na stopzetting van pasireotide over het algemeen af maar bleven boven de baselinewaarden. Er zijn geen gegevens uit langdurige follow-up beschikbaar. Patiënten met een baseline-HbA1c <math>\geq 7\%</math> of die voor randomisatie antidiabetica gebruikten, hadden over het algemeen een grotere gemiddelde verandering in het nuchtere plasmaglucose en HbA1c dan andere patiënten. De bijwerkingen hyperglykemie en diabetes mellitus leidden bij 5 (3,1%) resp. 4 (2,5%) patiënten tot stopzetting van de studie. Eén geval van ketose en één geval van ketoacidose zijn gemeld tijdens het gebruik van Signifor voor schrijnende gevallen. Bij patiënten die met Signifor worden behandeld, wordt controle van de bloedglucosespiegels aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*Vergelijkbare informatie in SPC Somatuline Autosolution (lanreotide) 14-10-2019;

|            | <b>Contra-indicatie</b> | <b>Actie</b> | <b>Datum</b>    |
|------------|-------------------------|--------------|-----------------|
| Beslissing | Ja                      | Nee          | 25 oktober 2021 |