

Diabetes mellitus: cyclofosfamide en ifosfamide

526

CF: cyclofosfamide
DM: diabetes mellitus

Datum literatuursearch: 06-01-2022

CONCLUSIE

Niet bewaken.

Onvoldoende bewijslast en onduidelijk mechanisme.

Er is 1 studie die de invloed van cyclofosfamide op bestaande diabetes onderzocht hebben. (Xie et al. 2020) Hierbij is geen statistisch significant verschil in bloedglucosewaarden bij de behandeling met cyclofosfamide gezien. Echter, wegens gelijktijdig gebruik van corticosteroïden en ciclosporine is een causaal verband tussen cyclofosfamide en fluctuaties in bloedglucose lastig in te schatten. Voor het ontstaan van diabetes bij ifosfamide is geen onderbouwing in de literatuur gevonden. Er zijn 4 case-reports beschikbaar die het ontstaan van diabetes bij cyclofosfamide hebben onderzocht. In de case-reports worden ook veel andere middelen gebruikt waaronder corticosteroïden die een bekende invloed hebben op de bloedglucosespiegel. Verder zijn er nog 3 studies bij patiënten zonder diabetes die diabetes ontwikkelden waarbij in 1 studie voor cyclofosfamide een significant verhoogd risico werd gevonden (ongecorrigeerde analyse). In deze studies was ook sprake van gelijktijdig gebruik van corticosteroïden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

De waarschuwing in rubriek 4.4 in de SPC van ifosfamide lijkt te zijn opgenomen o.b.v. de SPC van cyclofosfamide. In de Productinformatie van cyclofosfamide lijkt vooral te worden gewaarschuwd voor een mogelijke interactie met sulfonylureumderivaten. Voor deze interactie is echter geen onderbouwing gevonden.

Daarnaast is er wat betreft het mechanisme enkel een theoretisch mechanisme en een studie met muizen als verklaring beschikbaar. Cyclofosfamide heeft waarschijnlijk geen direct toxisch effect op de bèta-cellen van de pancreas. Indirect kan het mogelijk door de immunomodulerende eigenschappen pathogene T-cellen stimuleren welke de eilandjes van Langerhans kunnen vernietigen. [Sharma 2016]

De deskundige (endocrinoloog) geeft aan dat cyclofosfamide volgens de literatuur in zeldzame gevallen (case report) een auto-immuun diabetes induceren, maar dat komt weinig voor en is door de deskundige nog nooit gezien. Van ifosfamide is beschreven dat dit diabetesinsipidus in zeldzame gevallen kan induceren, maar dit heeft niks te maken met diabetes mellitus. Los van enig potentieel effect op de glucose concentraties, is een goede controle van de glucose wenselijk omdat de overleving en uitkomst kan verbeteren. Hiermee is de deskundige akkoord om cyclofosfamide en ifosfamide niet te bewaken.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes
I(ntervention)	Ifosfamide of cyclofosfamide
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus

Zoektermen:

Dit is een herziening van een rapport uit 2020. Er is daarom gezocht vanaf 2020. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

PUBMED:

("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Hyperglycemia"[Mesh] OR "Hypoglycemia"[Mesh]) AND ("Cyclophosphamide"[Mesh] OR "Ifosfamide"[Mesh])

Filter: Human, English, jaartal 2020-2022

EMBASE:

('hyperglycemia'/mj OR 'hypoglycemia'/mj OR 'diabetes mellitus'/mj) AND ('ifosfamide'/mj OR 'cyclophosphamide'/mj)

Filter: vanaf 2020

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van cyclofosfamide op het ontstaan van diabetes en/of hyper-/hypoglykemie.

Voor ifosfamide werden überhaupt geen studies gevonden met betrekking tot diabetes mellitus.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Saputri JH, Novida H, Ashariati A. Glycemic Control of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Non-Diabetes Mellitus (DM) Patient in the First CHOP Chemotherapy. <i>Medico-legal Update</i>, January-March 2021, Vol. 21, No. 1393. Prospectieve longitudinale observationele onderzoek	Resultaten In dit prospectieve longitudinale observationele onderzoek zijn de veranderingen in de bloedglucose gemeten bij niet-diabetische Non-Hodgkin-Lymfoom (NHL)-patiënten (n=21). Hierbij werd de nuchtere bloedglucose en de 2 uur postprandiale bloedglucose gemeten voor de chemotherapie en op de zesde dag na de eerste CHOP-chemotherapie (bevat cyclofosfamide, (hydroxy)doxorubicine, vincristine (oncovin) en prednison). • Er waren significante verschillen in nuchtere en postprandiale bloedglucose vóór chemotherapie en de zesde dag na chemotherapie ($p=0,032$ en $p=0,002$, respectievelijk). • Op de zesde dag na de eerste chemotherapie waren er 2 new-onset DM-incidenten (9,53%) en 7 met prediabetes (33,33%). Opmerkingen auteurs • De piek in bloedglucose tijdens het avondeten op de eerste dag van de chemotherapie is gerelateerd aan de toediening van CHOP-middelen en premedicatie waaronder dexamethason. • De 2 patiënten die DM ontwikkelden hadden beiden risicofactoren zoals overgewicht, dyslipidemie, hypertensie en prediabetes. Opmerkingen SHB • Een causaal verband tussen cyclofosfamide en fluctuaties in bloedglucose is lastig in te schatten wegens ook het gelijktijdig gebruik van corticosteroïden (prednison in de CHOP-kuur en dexamethason als premedicatie). • Aan de kwaliteit van deze publicatie kan getwijfeld worden, o.a. door het zeer slechte taalgebruik.
Xie Z, Li Z, Dong W, et al. The impact of coexisting diabetes mellitus on clinical outcomes in patients with idiopathic membranous nephropathy: a retrospective observational study. <i>BMC Nephrol.</i> 2020;21(1):224. Published 2020 Jun 12. Retrospectief observationeel onderzoek	Resultaten In deze studie is de invloed van DM op de klinische uitkomsten van membraneuze nefropathie (MN) en de invloed van cyclofosfamide en ciclosporine op onder andere nuchtere bloedglucose bij diabetische MN-patiënten (n=42) onderzocht. Van de 42 patiënten werden 8 patiënten behandeld met cyclofosfamide en 20 patiënten werden behandeld met ciclosporine. • Er was geen statistisch significant verschil in bloedglucosewaarden bij de behandeling met cyclofosfamide t.o.v. ciclosporine ($p<0,05$) bij patiënten die DM hadden. • Er was geen statistisch significant verschil in veranderingen in bloedglucose tussen cyclofosfamide en ciclosporine (respectievelijk -2,8 (-5,0, -1,0) mmol/l en -1,2 (-3,6, 0,2) mmol/l, $p=0,110$).

	- Van de 8 prediabetes patiënten die werden behandeld met cyclofosfamide, ondervonden 2 patiënten onder leefstijlmanagement fluctuaties in de bloedglucose en waren orale hypoglycemische medicijnen nodig om de glycemische controle te verbeteren. Opmerkingen auteurs - Metabole stoornissen geassocieerd met cyclofosfamide worden zelden gezien. Hoge doseringen van corticosteroïden in de behandeling met cyclofosfamide en ciclosporine hebben vergelijkbare effecten op het metabolisme. Opmerkingen SHB - Een causaal verband tussen cyclofosfamide en fluctuaties in bloedglucose is lastig in te schatten wegens ook het gelijktijdig gebruik van corticosteroïden. - Daarnaast kan ciclosporine mogelijk ook van invloed zijn op de glykemische waarde. - De patiënten met diabetes werden behandeld met hogere doseringen van cyclofosfamide. Het is niet duidelijk wat hiervoor de aanleiding is geweest.
Lim CC, Wong MWY, Koh HL, Chin YM, Mok IYJ, Choo JCJ. New-onset diabetes mellitus among patients with glomerular diseases. Intern Med J. 2019;49(1):101-108. Observationele studie	Resultaten 48 patiënten met nieuw-ontstane diabetes bij een nieraandoening (NODAG) 400 patiënten zonder NODAG vormden de controlegroep. - Cyclofosfamide werd door 8 patiënten (16,7%) gebruikt met NODAG en door 41 patiënten (10,3%) in de controlegroep - Prednisolon werd door 39 patiënten (81,3%) gebruikt met NODAG en door 272 patiënten (68%) in de controlegroep en methylprednisolon door 15 patiënten (31,3%) respectievelijk 51 patiënten (12,8%) - Methylprednisolon was significant geassocieerd met nieuw-ontstane diabetes, ook wanneer er voor andere factoren gecorrigeerd werd. De ongecorrigeerde OR was 3.11 (1.58 - 6.12) $p=0.001$ en de gecorrigeerde OR's waren 1.10 (1.03 - 1.18) $p=0.007$ in model 1 en OR 1.08 (1.01-1.16) $p=0.02$ in model 2. - Voor cyclofosfamide was de niet-gecorrigeerde OR 2.68 (1.37 - 5.24) $p=0.004$ - Voor prednisolon was de niet-gecorrigeerde OR 2.03 (0.95, 4.33) $p=0.06$ Opmerkingen SHB: - In het artikel wordt genoemd dat van cyclofosfamide bekend is dat het auto-immuun diabetes kan versnellen in muizen en dat het tot ontwikkeling van diabetes leidde in de case-report van sharma 2016. - Voor cyclofosfamide alleen ongecorrigeerde analyse. Onduidelijk of het effect nog steeds significant is bij gecorrigeerde analyse, zoals wel het geval is bij methylprednisolon.
Saqib A, Man Y, Ismail R, Kariyawasam D. Rare case of type B insulin resistance in association with systemic lupus erythematosus: illustrating diagnostic and management challenges. <i>BMJ Case</i>	Resultaten In dit case-report wordt een positief effect van cyclofosfamide op de bloedglucose bij een 42-jarige diabetespatiënt met lupus erythematosus beschreven. - Na zes behandelingen met cyclofosfamide had de patiënt geen insulinebehandeling meer nodig. Opmerkingen auteurs - De patiënt had insulineresistentie van type B bevestigd met de aanwezigheid van insulinerceptorblokkerende auto-antilichamen.

Rep. 2021;14(8):e242960. Published 2021 Aug 2. Case-report	Door te behandelen met immunosuppressiva werden deze auto-antilichamen bestreden. Opmerkingen SHB • Cyclofosfamide werd hier toegepast als behandeling bij een zeldzame, diabetische aandoening. • Er is in dit case-report geen directe verband aangetoond tussen cyclofosfamide en de glykemische controle.
García-Sáenz M, Uribe-Cortés D, Ramírez-Rentería C, Ferreira-Hermosillo A. Difficult-to-diagnose diabetes in a patient treated with cyclophosphamide - the contradictory roles of immunosuppressant agents: a case report. J Med Case Rep. 2018;12(1):364. Published 2018 Dec 10. Case report	Resultaten • Vrouw, 31 jaar, met lupus zonder diabetes in voorgeschiedenis. • Krijgt maandelijks CF. • Krijgt hyperglykemie 7 dagen na 6^e dosis CF (1x/maand) en krijgt hypo's 3 weken na stoppen van CF. Opmerkingen auteurs: • Patiënt gebruikte ook methylprednison maar het werd uitgesloten dat dit de oorzaak was van de bloedglucosestijging, omdat ze daarvoor geen last van hyperglykemie bij hogere doseringen en omdat methylprednison nu juist werd afgebouwd. Opmerkingen SHB: • Artikel verwijst naar case-report van sharma 2016 • Causaal verband door mogelijke invloed van cortico's lastig in te schatten
Lee SY, Kurita N, Yokoyama Y, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. Support Care Cancer. 2014;22(5):1385-1390. Observationele studie	Resultaten • 80 patiënten zonder diabetes in de voorgeschiedenis met lymfoom die behandeld werden met CHOP-chemotherapie; • CHOP-regime bestaat uit: 750 mg/m² CF, 50 mg/m² doxorubicin, en 1.4 mg/m² vincristine iv op de 1^e dag van de chemotherapie. Van dag 1-5, 100 mg/dag prednison oraal. • 26 patiënten (32,5%) ontwikkelden glucocorticoid-geïnduceerde diabetes mellitus. Van de 26 patiënten ontwikkelden 17 (65,4%) dit tijdens de eerste cyclus. Opmerkingen auteurs: • Bij bijna alle patiënten verdween de DM na stoppen van de prednison. • Resultaten adviseren plasma glucose monitoring tijdens CHOP-chemotherapie Opmerkingen SHB: • De auteurs maken geen melding van de invloed van cyclofosfamide. • Diabetes was een exclusie criterium.
Sharma PK, Misra AK, Singh V, Gupta A, Saroha S, Singh S. Cyclophosphamide and epirubicin-induced diabetes mellitus in breast cancer: a rare occurrence. J Pharmacol Pharmacother. 2016; 7: 146–8 Case-report	Resultaten • Patiënt (vrouw, 51 jaar) met borstkanker • Krijgt hiervoor epirubicine en CF • Na voltooiing van 4 cycli chemotherapie kreeg patiënt last van hoge glucose-spiegels en HbA1c van 12.4%. • Geen (familie)geschiedenis met diabetes Opmerkingen auteurs: • Mogelijke relatie tussen CF plus epirubicine en nieuw ontstane diabetes door mogelijke synergistische immunologische veranderingen door de oncolytica .
Fareau GG, Maldonado M, Oral E, Balasubramanyam A. Regression of acanthosis nigricans	Patiënt (61 jaar, Afro-Amerikaans, BMI 31 kg/m² , geschiedenis autoimmuunziekten, geen diabetes) ontwikkelde hyperglycemie die niet reageerde op monotherapie met orale bloedglucoseverlagende middelen en slecht op insuline in combinatie met orale

correlates with disappearance of anti-insulin receptor autoantibodies and achievement of euglycemia in type B insulin resistance syndrome. Metabolism. 2007;56(5):670-675.	bloedglucoseverlagende middelen. Na 10 dagen cyclofosfamide 150 mg verbeterde de glycemische controle aanzienlijk en nam de insuline-behoefte af. Patiënt heeft een auto-immuunziekte: type B insulineresistentiesyndroom. Immunomodulantia verminderen waarschijnlijk de antilichaamproductie tegen bepaalde epitopen van de insulinerceptor, waardoor cyclofosfamide in dit geval de glycemische controle verbeterde.
Case-report	
Atlan-Gepner C, Bouabdallah R, Valero R, Coso D, Vialettes B. A cyclophosphamide-induced autoimmune diabetes. Lancet. 1998;352(9125):373-374.	Patiënt met non-Hodgkin (BMI: 27,9; geen diabetes in (familie)anamnese) ontwikkelde acute diabetes type 1 na 3 cycli van een CHOP-kuur (elke 3 weken op dag 1: cyclofosfamide 750 mg/m ² , doxorubicine 50 mg/m ² , vincristine 1,4 mg/m ² , dag 1-5: prednison 60 mg/m ²). Plasma glucoseconcentratie was 21 mmol/l. HbA1c was 6,4%. Endogene insulinesecretie voor en na glucagoninjectie was laag en weinig reactief (voor: 0,15 nmol/l, na: 0,22 nmol/l)
Case-report	

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Integraal Kankercentrum Nederland. www.oncoline.nl (geraadpleegd op 29-10-2010)	Geen vermelding
Stockley's – Antidiabetics + Other drugs that affect blood glucose concentrations (Latest modification: 25-Oct-2018)	Table 13.3 Drugs commonly associated with effects that might alter blood-glucose control independent of a pharmacokinetic drug interaction: Cyclophosphamide; Reported to alter carbohydrate metabolism. Opmerkingen SHB: Verder geen info over een farmacokinetische interactie en/of ifosfamide.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Holoxan (ifosfamide)] 2 september 2019	Rubriek 4.4 Onderzoeken Bij diabetici moet het bloedsuikergehalte regelmatig worden gecontroleerd om de antidiabetische behandeling tijdig te kunnen aanpassen (zie rubriek 4.5). Opmerking SHB: Rubriek 4.5 betreft vermelding van een (mogelijke) IA met sulfonylureumderivaten

SPC Cyclofosfamide Sandoz poeder voor oplossing voor inj/inf – juli 2019	Rubriek 4.4 Gebruik bij patiënten met diabetes mellitus Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met diabetes mellitus, aangezien cyclofosfamide een interactie kan aangaan met insuline en andere hypoglykemische middelen (zie ook rubriek 4.5) Rubriek 4.8 -Bijwerkingen Bludglucose verhoogd – onbekend Bloedglucose verlaagd – onbekend Opmerking SHB: Rubriek 4.5 betreft vermelding van een (mogelijke) IA met sulfonyleureumderivaten
---	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	07-04-2022