Diabetes mellitus: arseentrioxide 1431

Afkortingen:
APL = acute promyelocytaire leukemie
ATO = arseentrioxide
DM2 = diabetes mellitus type 2

Datum literatuursearch: 28-12-2021

CONCLUSIE
Niet bewaken. Arseentrioxide verhoogt mogelijk het risico op ontregeling van diabetes mellitus, mogelijk door inductie van oxidatieve stress, resulterend tot insuline resistentie en bèta cel disfunctie. De beperkte literatuur wijst op een toename in de serumglucosespiegel en op het voorkomen van een hyperglykemie als bijwerking. Dit laatste staat ook in de SmPC's vermeld als bijwerking die zeer vaak optreedt, met daarbij een waarschuwing om tijdens de inductiefase ten minste 2 keer per week (o.a.) de glykemische spiegel te bepalen en tijdens de deconsolidatiefase ten minste eenmaal per week. Voor klinisch onstabiele patiënten ligt de frequentie hiervan hoger. Behandeling met arseentrioxide valt dus onder sterk geprotocolleerde zorg, waardoor bepaling van o.a. glucose uitgevoerd zal worden door de specialist.

AANVULLENDE OPMERKINGEN
Een potentieel biologisch mechanisme van arseen geïnduceerde diabetes mellitus is beschreven (1). Arseen kan mogelijk op verschillende manieren de glucose homeostase beïnvloeden. De meest plausibele oorzaak volgens Tseng (2004) is dat arseen en metabolieten ervan inductie van oxidatieve stress en daarmee verstoringen in signaaltransductie of gen expressie kunnen veroorzaken, leidend tot insuline resistentie en bèta cel disfunctie. Oxidatieve stress wordt gezien als een belangrijke pathogene link naar zowel insuline resistentie als bèta cel disfunctie. Mensen die chronisch aan arseen blootgesteld waren lieten een toename in oxidatieve stress zien en ook een toename in NF-κB, TNF-α en IL-6. Beide cytokines staan bekend om hun effect op de inductie van insuline resistentie. Ook is een inhibitoir effect op de expressie van PPAR-gamma, belangrijk voor de activatie van insuline, gezien. Individuele factoren (genetica, nutritionele status, gezondheidsstatus, andere risico-factoren voor diabetes) kunnen een rol spelen bij de gevoeligheid voor het ontstaan van arseen geïnduceerde diabetes mellitus.
Mogelijke andere mechanismen waarop arseen de glucose homeostase kan beinvloeden zijn:

1. Fosfaat substitutie: arseen kan de plaats van fosfaat in de formatie van ATP en andere tussenproducten van fosfaat betrokken bij het glucose metabolisme, innemen. Theoretisch kan dit ertoe leiden dat het normale glucose metabolisme vertraagd, de productie van energie en ATP afhankelijke insuline verstoord raakt. Dit zou echter mogelijk enkel bij acute intoxicatie voorkomen. Bij chronisch lage doseringen is dit effect niet te verwachten.
2. Hoge affiniteit sulfhydryl groepen: arseen kan covalente bindingen met disulfidebruggen in insuline moleculen, insuline receptoren, glucose transporters en enzymen betrokken bij het glucose metabolisme vormen. Hierdoor kan de normale functie van deze moleculen belemmerd worden. Dit effect lijkt bij fysiologisch relevante concentraties onwaarschijnlijk. Bij dergelijke concentraties zou het glucose transport zelfs kunnen stimuleren.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	arseentrioxide
C(omparison / Control)	Placebo of patienten 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 (arsenic trioxide))

EMBASE:
(((diabetes OR hyperglycaemia OR hypoglycaemia)) AND (arsenic trioxide))

Dit is een herziening van een rapport uit 2010. Er is daarom gezocht vanaf 2010. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van arseentrioxide op het ontstaan van veranderingen in de glucosespiegels of toename in hyperglykemieën.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Kritharis et al. Association of diabetes mellitus with arsenic trioxide (ATO) evaluated in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). JCO. 2011; 29(15): **Retrospectief dossieronderzoek**	**Resultaten** • Retrospectieve dossieronderzoek (n=24) waarbij is geëvalueerd of ATO in de doseringen gebruikt voor APL (0,15 mg/kg/dag voor 5 dagen per week voor 5 weken, 1-3 cycli) geassocieerd is met een toename in risico op DM2. • Na een follow up van 1 jaar was voor 13/24 (52,4%) van de patiënten op verschillende meetmomenten een toename in serum glucose spiegel zichtbaar. Een toegenomen serum glucose was gedefinieerd als een random gemeten glucosespiegel van >120 mg/dL. • De gemiddelde toename in glucosespiegel was 42,4% t.o.v. baseline. • Voor 76,9% van de patiënten met een toegenomen glucose spiegel was dit zichtbaar in de eerste drie maanden na start van ATO **Opmerkingen auteurs** • De auteurs adviseren glykemische controle in APL patiënten die behandeld worden met ATO. **Opmerkingen KNMP** • Enkel abstract beschikbaar. • Dosering die is aangehouden in de studie staat in IM bij recidiverende of refractaire APL, consolidatiebehandeling. • >120 mg/dL ≈ >6,7 mmol/L.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn AML 29-06-2021	Geen relevante informatie

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen

<table>
<tr><td>SPC Arseentrioxide CF 1 mg/mL, 28-12-2021*</td><td>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik
<u>Laboratoriumbepalingen</u>
De elektrolyt-, glykemische, bloed-, lever-, nier- en stollingsbepalingen moeten ten minste twee keer per week, en bij klinisch onstabiele patiënten tijdens de inductiefase vaker, worden uitgevoerd, en tijdens deconsolidatiefase ten minste eenmaal per week.

Rubriek 4.8 Bijwerkingen
<table>
<tr><th></th><th>Alle graden</th><th>Graad ≥ 3</th></tr>
<tr><td>Hyperglykemie</td><td>Zeer vaak</td><td>Zeer vaak</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

*****Geldt ook voor SPC arseentrioxide Sandoz 1 mg/mL, Arsenic trioxide Accord 1 mg/mL, Arsenic trioxide medac 1 mg/mL, Arsenic trioxide Mylan 1 mg/mL, Trisenox 1 mg/mL, Trisenox 2 mg/mL.

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