

Diabetes mellitus: mecasermine

1984

Afkorting:

DM: diabetes mellitus

IGF-1: Insulineachtige groeifactor 1

rhIGF-1: recombinant humaan IGF-1

GH: groeihormoon

Datum literatuursearch: 07/02/2022

CONCLUSIE

Wel bewaken. In een review van Mohamed-Ali (2012) en de studie van Ekström (2015) is gebleken dat mecasermine bij DM-patiënten de glucoseopname in vet- en spierweefsel verbetert en zorgt voor een verbetering in insulinegevoeligheid, glykemische controle en een lagere glucosespiegel. In hogere doseringen werd hypoglykemie als bijwerking gemeld. [Mohamed-Ali 2002]

In observationele studies is, afhankelijk van de indicatie waarvoor het gebruikt wordt, hypoglykemie waargenomen. Zo werd bij 9 patiënten met het Rett-syndroom geen hypoglykemie gezien na 4 weken, terwijl in een andere studie 51% hypoglykemie werd gezien bij patiënten met het Laronsyndroom, en 16% bij patiënten met andere groeistoornissen. [Khwaja 2014, Bang 2021] Daarnaast zijn er enkele case-reports die bij verschillende indicaties een invloed op de glucosehuishouding laten zien. [Martín-Rivada 2021, Latrech 2012].

Een richtlijn voor het gebruik van IGF-1 bij kinderen en adolescenten adviseert om mecasermine te geven na een koolhydraatrijke maaltijd, om hiermee het risico op hypoglykemie te verkleinen. Ook moet er bekend zijn bij de patiënt en omgeving wat te doen bij een hypoglykemie. [Grimberg 2016] De fabrikant van mecasermine waarschuwt bij alle patiënten voor hypoglykemieën. Bij diabetespatiënten moet de diabetesmedicatie mogelijk verlaagd worden. [SPC Increlex ®]

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Mecasermine wordt gebruikt bij groeistoornissen bij kinderen. Het heeft dezelfde werking als het lichaamseigen IGF-1. IGF-1 stimuleert de groei van het skelet, organen en cellen. Vanwege de zeldzame toepassing, is er echter weinig bekend over de werkzaamheid en veiligheid van mecasermine. [1]

IGF-1 lijkt qua structuur op insuline en heeft affiniteit met de insulinerceptor. In vitro studies lieten bovendien zien dat bètacellen door mecasermine meer gingen prolifereren. Hierdoor verlaagt het, vooral als het wordt gegeven als bolus, de bloedglucose en insulinespiegels, en kan daardoor hypoglykemie veroorzaken. Als het als lage dosis subcutaan gegeven wordt, verlaagt het echter de insulinesecretie en kan het de verdeling van glucose over weefsels verbeteren. [Latrech 2012].

Bij sommige patiënten met onder andere een IGF-1-deficiëntie kan er postprandiale hyperglykemie ontstaan, doordat er geen IGF-1 aanwezig is die de glucose opname in skeletspieren stimuleert.

[1] Mecasermine. Informatorium Medicamentorum, KNMP Kennisbank. Geraadpleegd op 04/02/2022.

PICO

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

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

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

Zoektermen:

PUBMED:

diabetes mellitus OR hypoglycemia OR hyperglycemia AND mecasermin

Filter: 2010

EMBASE:

diabetes mellitus OR hypoglycemia OR hyperglycemia AND mecasermin

Filter: 2010

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Ekström K, Pulkkinen MA, Carlsson-Skwirut C, et al. Tissue IGF-I Measured by Microdialysis Reflects Body Glucose Utilization After rhIGF-I Injection in Type 1 Diabetes. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2015;100(11):4299-4306. doi:10.1210/jc.2015-2070 RCT (cross-over)	n = 7	Resultaten • Cross-overstudie onder 7 DM1-patiënten die werden blootgesteld aan IGF-1 of placebo/zoutoplossing. • Euglykemische clamp-test toonde aan dat door toediening van IGF-1 de glucoseopname significant verbeterde. • Er werd meer glucose opgenomen in spier- en vetweefsel, de glucose infusiesnelheid steeg 2,5 keer na het toedienen van IGF-1 ($p < 0,0001$). Opmerkingen auteurs • Circulerend IGF-1 heeft indirect effect op het glucosemetabolisme door het remmend effect op de hypofyse. Er wordt daardoor minder GH afgegeven. Er werd in deze studie geen effect op GH gezien, dit gebeurt vermoedelijk pas op langere termijn. • Bij gezonde vrijwilligers onderdrukt IGF-1 insuline. Bij DM1 patiënten is er geen endogeen insuline, waardoor het effect van IGF-1 kan worden bekeken. Opmerkingen SHB • In DM1 patiënten zorgt IGF-1 voor verbeterde glucoseopname. Dit zou kunnen leiden tot hypoglykemieën.
Mohamed-Ali, V., & Pinkney, J. (2002). Therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in patients with diabetes mellitus. <i>Treatments in endocrinology</i>, 1(6), 399–410. Review	N=376	Resultaten • Er worden 12 studies met rhIGF-1 bij DM-1 en DM-2 besproken. • In bijna alle studies verbeterde de glykemische controle. • Bij DM1-patiënten kon de insulinedosering omlaag. • Bij de meeste studies nam de insulinegevoeligheid toe. • Wel is er in studies met hogere doseringen hypoglykemie en andere bijwerkingen gemeld. Opmerkingen auteurs • De therapeutische rol van IGF-1 bij DM is onderzocht. • Veel studies onderzoeken alleen de korte termijn (<12 weken). Onbekend of insulinegevoeligheid en glykemische controle verbeterd blijven op de langere termijn. • De patiëntenpopulatie met DM2 was erg klein.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van mecasermine op het ontstaan van hypoglykemie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Khwaja OS, Ho E, Barnes KV, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary assessment of efficacy of mecasermin (recombinant human IGF-1) for the treatment of Rett syndrome. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>. 2014;111(12):4596-4601. doi:10.1073/pnas.1311141111 Klinische studie	Resultaten • 10 meisjes met een groeistoornis deden mee aan een open label extensie studie met mecasermine. 9 voldeden aan de criteria voor het Rett syndroom. • In deze open label vervolgstudie werd gekeken naar veiligheid en bijwerkingen van mecasermine. • Er werd geen hypoglykemie gezien. Opmerkingen SHB • Rett syndroom is een neurologische aandoening, waarbij in principe niets verandert aan het glucosemetabolisme. Misschien dat dat kan verklaren waarom er in deze studie geen hypoglykemie is gezien.
Bang P, Woelfle J, Perrot V, Sert C, Polak M. Effectiveness and safety of rhIGF1 therapy in patients with or without Laron syndrome. <i>Eur J Endocrinol</i>. 2021;184(2):267-276. doi:10.1530/EJE-20-0325 Prospectieve studie	Resultaten • 242 kinderen en jongvolwassenen werden geïnccludeerd die IGF-1 therapie kregen. Er werd onderscheid gemaakt tussen patiënten die al eerder IGF-1 of corticosteroïden hadden gehad, en patiënten die geen eerdere behandeling hebben gehad. • Deze groepen werden verder onderverdeeld in kinderen met het Laronsyndroom, of zonder Laronsyndroom. • Alleen de patiënten die niet eerder behandeld zijn, zijn opgenomen in de resultaten. • Er werd in totaal bij 93 patiënten (68,9%) hypoglykemie gemeld, waarvan bij 6 ernstig (2,5%) ○ In de niet-behandelde Laronsyndroomgroep (n=21) had 51% hypoglykemie ○ Bij de groep zonder Laronsyndroom (n=114) had 16% hypoglykemie. Opmerkingen auteurs • Hypoglykemie kan ook spontaan ontstaan bij patiënten met Laronsyndroom. • Hypoglykemie had een incidentie van 0,1 event per behandeljaar, ernstig hypoglykemie 0,01 per behandeljaar. Opmerkingen SHB • Er wordt nog een verdere opsplitsing gemaakt in responders en niet-responders. Deze analyse is niet uitgewerkt in dit rapport.
Martín-Rivada Á, Barrios V, Martínez Díaz-Guerra G, Pozo J, Martos-Moreno GÁ, Argente J. Adult height and long-term outcomes after rhIGF-1 therapy in two patients with PAPP-A2 deficiency. <i>Growth Horm IGF Res</i>. 2021;60-61:101419. doi:10.1016/j.ghir.2021.101419 Case report	Resultaten • Een broer en zus (resp. 6 en 10,5 jaar oud bij eerste presentatie) met een groeistoornis werden 2 keer per dag met mecasermine behandeld gedurende 6 jaar. • Beide patiënten hebben geen hypoglykemie ervaren. • Ze hadden wel basale, milde hyperinsulinemie, die erger werd tijdens de puberteit. Ook hadden ze insulineresistentie en glucose-intolerantie. Opmerkingen auteurs • De insulineresistentie en hyperinsulinemie komen waarschijnlijk doordat IGF-1 insuline-achtige effecten heeft. Opmerkingen SHB

	De zus kreeg ook triptoreline nadat ze de puberteit had bereikt. Triptoreline kan ook de bloedglucosespiegel ontregelen.
Latrech H, Simon A, Beltrand J, Souberbielle JC, Belmejdoub G, Polak M. Postprandial hyperglycemia corrected by IGF-I (Increlex®) in Laron syndrome. <i>Horm Res Paediatr.</i> 2012;78(3):193-200. doi:10.1159/000339158 Case-report	Resultaten Een 7-jarig Marrokaans meisje met het Laronsyndroom presenteerde zich met dwerggroei, hypoglykemie en truncale obesitas. Haar serum IGF-1 spiegel was ondetecteerbaar (<5 µg/l) en de GH-spiegel verhoogd (47 mIU/l, normaal 3mIU/l) . Continue glucosemonitoring liet asymptomatische hypoglykemie zien, met postprandiale hyperglykemie. Haar glucosespiegel was erg laag (1,8 mmol/l). Haar insulinespiegel was ondetecteerbaar (<0,2 mIU/l), het HbA1c was 5,4%. Postprandiaal steeg de glucosespiegel naar 14 mmol/l. Er waren geen afwijkingen qua voedingspatroon. Na mecasermine steeg het HbA1c naar 5,7%, haar glucoseprofiel normaliseerde.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. <i>Horm Res Paediatr.</i> 2016;86(6):361-397. doi:10.1159/000452150 NIEUW	7.5. We recommend administration of IGF-I 20 min after a carbohydrate-containing meal or snack, and education of patients/families on the symptoms and risk of hypoglycemia associated with IGF-I treatment. (Strong recommendation, ●●●●) Hypoglycemia has been reported as a side effect of IGF-I treatment in every study and is included in the package insert, citing an occurrence rate of 42% of patients during their course of therapy. Although most episodes were mild or moderate, severe hypoglycemic reactions including loss of consciousness and seizure also have occurred. Thus, an important aspect of patient safety is the education of patients/families about the symptoms, risks, and management of hypoglycemia associated with IGF-I treatment. The risk can be mitigated by administration of IGF-I 20 min after carbohydrate-containing meals or snacks, withholding an IGF-I dose if the patient is not going to eat, and being more vigilant during intercurrent illnesses, including home glucometer use. <u>While the risk of hypoglycemia has been attributed to the insulin-like actions of IGF-I (a notable difference from GH treatment, which decreases insulin sensitivity as described above in section 4.4), hypoglycemia also has been recognized as a common feature of Laron syndrome/ GHIS itself (attributed to the profound loss of GH action) [212, 248, 249]</u>

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Increlex ® (mecasermine). EMA 16/07/2017.	4.2 dosering INCRELEX dient kort vóór of na een maaltijd of tussendoortje te worden toegediend als subcutane injectie. Als bij aanbevolen doses ondanks gebruik van voldoende voedsel een hypoglykemie ontstaat, dan dient de dosis te worden verlaagd. 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen Het kan nodig zijn de dosis van insuline en/of andere glucoseverlagende geneesmiddelen te verlagen bij diabetespatiënten die dit geneesmiddel gebruiken. 4.5 Interacties Het is mogelijk dat de dosis insuline en/of andere hypoglykemische geneesmiddelen verminderd moet worden (zie rubriek 4.4). 4.8 bijwerkingen Hypoglykemie Van de 115 (28%) proefpersonen die één of meerdere episodes van hypoglykemie hadden, vertoonden 6 proefpersonen één- of meermaals een hypoglykemisch insult. Symptomatische hypoglykemie werd doorgaans vermeden door gebruik van een maaltijd of tussendoortje kort vóór of na toediening van INCRELEX.

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