

Diabetes mellitus: gonadoreline-agonisten

7148

Busereline, gonadoreline, gosereline, leuproreline, nafareline, triptoreline

Gebruikte afkortingen:

AA: orale antiandrogeen

ADT: androgen deprivation therapy

GnRH-agonisten: gonadoreline-agonisten

Datum literatuursearch: 02-12-2021

CONCLUSIE

Wel bewaken. Gebruik van GnRH-agonisten in mannen met prostaatacarcinoom is geassocieerd met een verlaagde insulinegevoeligheid en een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 (DM2). In patiënten met een voorgeschiedenis van DM2, is in retrospectief onderzoek een verslechtering van de diabetescontrole gevonden. Een van de onderzoeken wijst zelfs op een mogelijke toename van complicaties ten gevolge van DM2. Extra controles van de diabetesinstelling zijn daarom aanbevolen.

Bij andere toepassingen voor GnRH-agonisten, zoals gecontroleerde ovariële hyperstimulatie, ovulatie-inductie, mammacarcinoom, endometriose en myomen van de uterus en pubertas praecox zijn geen studies met relatie tot diabetes gevonden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Er is een bestaande relatie tussen een laag testosterongehalte in mannen en het optreden van verminderde insulinegevoeligheid en DM2. GnRH-agonisten verlagen de testosteronspiegel alsook de oestrogeenspiegel, wat kan bijdragen aan de verslechtering van diabetescontrole.
- De geïncludeerde onderzoeken richten zich op *androgen deprivation therapy* (ADT), waaronder orchidectomie, GnRH-agonisten, GnRH-antagonisten en anti-androgenen vallen. De uitkomst is niet altijd per behandelarm uitgesplitst.
- Er zijn geen prospectieve onderzoeken, waardoor de bewijslast laag is.
- Alleen voor prostaatacarcinoom is verergering van DM2 door GnRH-agonisten onderzocht. Bij GnRH-agonisten die niet geregistreerd zijn voor deze toepassing, is in de SPC geen waarschuwing rondom diabetes opgenomen.

PICO

P(atient)	Patiënten met diabetes mellitus
I(ntervention)	Gebruik busereline, gonadoreline, gosereline, leuproreline, nafareline of triptoreline
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering diabetes mellitus

PUBMED

Zoekterm:

(gonadotropin-releasing hormone agonists OR buserelin OR gonadorelin OR goserelin OR leuprorelin OR nafarelin OR triptorelin) AND (diabetes or hyperglycaemia or hypoglycaemia) AND ("2019/01/01"[Date - Publication] : "2022/02/10"[Date - Publication])

Dit is een herziening van een rapport uit 2019. Er is daarom gezocht vanaf 2019. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Bradley MC et al. Risk of diabetes complications among those with diabetes receiving androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. <i>Cancer Causes & Control</i> 2018;29:785-791 Retrospectief cohortonderzoek	Resultaten • Retrospectief cohortonderzoek naar invloed van ADT op het optreden van diabetescomplicaties bij T2DM-patiënten met prostaatacarcinoom die hiervoor curatief behandeld waren middels radiotherapie of radicale prostatectomie. • ADT bestond uit GnRH-agonist of GnRH-antagonist met of zonder oraal anti-androgeen. • De onderzochte complicaties waren retinopathie, neuropathie, amputatie en cataract. • Diabetescomplicaties kwamen 12% vaker voor bij ADT dan zonder ADT (aHR = 1,12, 95% BI 1,03 – 1,23). Dit gold met name voor neuropathie (aHR = 1,14, 95% BI 1,02 – 1,28) en amputatie (aHR = 2,06, 95% BI 1,28 – 3,31). Opmerkingen auteurs • Er was een milde toename in diabetescomplicaties na ADT in vergelijking met patiënten die niet werden behandeld met ADT. • Er werd niet gecorrigeerd voor baseline HbA1c en diabetesduur. Opmerkingen KNMP • ADT bestond uit GnRH-agonisten of GnRH-antagonisten. In het onderzoek is niet gespecificeerd welke therapie werd gebruikt.
Keating NL et al. Androgen-deprivation therapy and diabetes control among diabetic men with prostate cancer. <i>European Urology</i> 2014;65:816-824 Retrospectief cohortonderzoek	Resultaten • Retrospectief onderzoek naar effect van ADT op HbA1c en gebruik van antidiabetesmedicatie bij bestaande diabetes met prostaatacarcinoom. • Controles middels propensity-matching waren diabetes met prostaatacarcinoom die geen ADT ontvingen. • In de ADT-groep steeg de HbA1c binnen 1 jaar van $7,24 \pm 0,05$ % naar $7,38 \pm 0,04$%. In de controlegroep daalde de HbA1c van $7,24 \pm 0,04$ % naar $7,14 \pm 0,04$%. Het verschil tussen beide groepen was 0,24% (p = 0,008). Het verschil na 2 jaar was vergelijkbaar (ΔHbA1c = 0,18%, p = 0,03). • ADT was geassocieerd met het toevoegen van (een nieuwe klasse) van antidiabetica (HR = 1,20, 95% BI 1,09 – 1,32; p <0,001). Opmerkingen auteurs • ADT leidt tot een verslechtering van diabetescontrole, ondanks intensivering van de medicatie voor diabetes. • De absolute gemiddelde toename in HbA1 is beperkt, echter elke 1% afname is geassocieerd met 21% afname op het risico op overlijden en 37% afname op het risico op microvasculaire complicaties. Opmerkingen KNMP • Niet gespecificeerd hoeveel mensen met GnRH-agonist en orchiëctomie zijn behandeld. Uit een eerdere publicatie van Keating et al (2010) blijkt dat 96% van de patiënten werd behandeld met GnRH-agonist. •

Derweesh IH et al. Risk of new-onset diabetes mellitus and worsening glycaemic variables for established diabetes in men undergoing androgen-deprivation therapy for prostate cancer. BJU International 2007;100:1060-5 Retrospectief cohortonderzoek	Resultaten • Retrospectief onderzoek naar effect van ADT op HbA1c en nuchter glucose bij bestaande diabetes met prostaatkarcinoom. • ADT bestond uit GnRH-agonisten met of zonder anti-androgeen (71 patiënten) of bilaterale orchiëctomie (6 patiënten). • HbA1c voor ADT was 7,14 (4,9 – 16,9) en na ADT 7,23 (2,8 – 12,7). Dit verschilde niet significant ($p = 0,29$). Bij 20% trad een stijging van 10% of meer op. • Nuchtere glucosespiegel voor ADT was 127,6 mg/dL (79,0 – 364,5) en na ADT 135,5 mg/dL (74,5 – 750,0). Deze stijging is statistisch significant ($p < 0,001$). Bij 29% trad een stijging van 10% of meer op. Opmerkingen auteurs • Monitoring van glucosespiegel en HbA1c in aangewezen in patiënten die worden behandeld met ADT. Opmerkingen KNMP • Geen controlegroep • Niet bekend hoe lang na de start van ADT de HbA1c bepaald is. De mediane follow-up was echter 60 maanden.
Haidar A et al. Effects of androgen deprivation on glycaemic control and on cardiovascular biochemical risk factors in men with advanced prostate cancer with diabetes. The Aging Male 2007;10(4):189-196 Retrospectief cohortonderzoek	Resultaten • Retrospectief onderzoek naar effect van ADT op HbA1c, nuchter glucose en insulinebehoefte bij bestaande type II diabetes met prostaatkarcinoom. Alle patiënten werden behandeld met insuline. • ADT bestond uit GnRH-agonist. • In alle patiënten was er verergering van diabetescontrole. HbA1c voor ADT was $6,3 \pm 1,045\%$ en na ADT $9,3 \pm 1,198\%$. De stijging is statistisch significant ($p = 0,000$). • Nuchtere glucosespiegel voor ADT was $143,2 \pm 26,823$ mg/dL en na ADT $187,3 \pm 30,229$ mg/dL. De stijging is statistisch significant ($p = 0,000$). • De insulinebehoefte voor ADT was $26,1 \pm 7,219$ eenheden en na ADT $48,2 \pm 9,948$ eenheden. De stijging is statistisch significant ($p = 0,000$). Opmerkingen auteurs • ADT is geassocieerd met een verslechtering van de diabetescontrole en een toegenomen insulinebehoefte. Opmerkingen KNMP • Patiëntaantal is klein en afkomstig uit één kliniek.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Drevinskaite M et al. Retrospective cohort study of androgen deprivation therapy and the risk of diabetes in men with prostate cancer in Lithuania. BMJ open. 2021; 11: 1-5. Retrospectief cohortonderzoek	Resultaten • Retrospectieve cohort studie waarbij het risico op DM2 vergeleken werd tussen patiënten met prostaatkanker die wel of geen androgeen deprivatie therapie (ADT) ontvingen • 13078 (47,4%) patiënten ontvingen ADT, waarvan 92,2% een GnRH agonist kreeg en 7,8% een orale antiandrogeen (AA). 14502 (52,6%) patiënten ontvingen geen ADT. • Tijdens de follow-up periode werden 1371 patiënten gediagnosticeerd met DM2. • Er werd een significant hoger risico op het ontwikkelen van DM2 gevonden bij ADT gebruikers vs non-ADT gebruikers (HR = 1,49, 95% BI 1,34-1,66). Na een correctie voor leeftijd en tumor stadium was er ook nog steeds sprake van een statistisch hoger risico voor het ontwikkelen van DM2 (aHR=1,47, 95% BI 1,32-1,64). • Het gebruik van GnRH agonisten was geassocieerd met een toegenomen risico op DM2 (HR=1,53, 95% BI 1,38-1,71), ook na correctie voor leeftijd en tumor stadium (aHR=1,51, 95% BI 1,35-1,69). • De gebruiksduur van GnRH agonisten liet geen significant verschil zien in risico op diabetes, maar de hoogste incidentie was na 3 jaar blootstelling (HR=1,77, 95% BI 1,44-2,18; aHR=1,76, 95% BI 1,42-2,17). Opmerkingen auteurs • Patiënten moesten minimaal 6 maanden ADT ontvangen om als ADT gebruiker gedefinieerd te worden. • follow-up periode was het moment van diagnose DM type 2, 31 december 2017 of datum van overlijden, welke zich als eerst voordeed) • De auteurs concluderen dat patiënten met prostaatkanker, behandeld met een GnRH agonist, een hogere susceptibiliteit hebben op het risico op DM2.
Crawley D et al. Does a prostate cancer diagnosis affect management of preexisting diabetes? Results from PCBaSe Sweden: a nationwide cohort study. BMJ Open 2018 Retrospectief cohortonderzoek	Resultaten • Retrospectief onderzoek naar invloed van prostaatcarcinoom en de behandeling hiervoor op de behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2). Patiënten die voor aanvang van de diagnose prostaatcarcinoom al insuline gebruikten, werden geëxcludeerd. • Van de 16778 diabetespatiënten, kregen er 962 de diagnose prostaatcarcinoom. • Diagnose van prostaatcarcinoom is geassocieerd met een hoger risico op twee aaneengesloten verandering in DM2-behandeling (HR 1,75, 95%BI 1,38 – 2,22). Dit risico was het hoogst bij behandeling met een GnRH-agonist (HR 3,08, 95%BI 2,14 – 4,40). Opmerkingen auteurs • Prostaatcarcinoom en de behandeling hiervan kan de diabetescontrole verslechteren. Opmerkingen KNMP • Er is niet vermeld hoeveel van de 962 patiënten met prostaatcarcinoom werden behandeld met een GnRH-agonist.
Mitsuzuka K et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and	Resultaten • Prospectief cohortonderzoek naar invloed van GnRH-agonist (+/- bicalutamide) op vet- en glucosemetabolisme in Japanse patiënten met prostaatkanker.

glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2016;19:57-62 Prospectief cohortonderzoek	• Van de 218 patiënten, werden 177 patiënten een jaar lang behandeld. • 32 patiënten (18,1%) had DM bij aanvang van de studie. • De nuchtere glucosespiegel was na 1 jaar 3,9% hoger, de stijging van HbA1c was 2,7%. • De stijging van HbA1c was 6,5% voor patiënten met DM t.o.v. 1,8% voor patiënten zonder DM (p = 0,009). Opmerkingen auteurs • Het glucosemetabolisme in Japanse patiënten met prostaatkanker verandert gedurende een jaar behandeling met GnRH-agonisten, vooral gedurende de eerste 3-6 maanden. Opmerkingen KNMP • Aantal patiënten met DM in de studie was laag (N = 32).
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
EAU. Prostate cancer (2019)	7.2.3.1.5. Monitoring of metabolic complications All patients should be screened for diabetes by checking fasting glucose and HbA1c (at baseline and regularly), in addition to checking blood lipid levels. Men with impaired glucose tolerance and/or diabetes should be referred for an endocrine consultation. Patients on ADT should be given advice on modifying their lifestyle (e.g. diet, exercise, smoking cessation, etc.) and should be treated for existing conditions, such as diabetes, hyperlipidaemia, and/or hypertension. 8.3.2.1. Guidelines for quality of life in men undergoing systemic treatments Advise men on androgen deprivation therapy to maintain a healthy weight and diet, to stop smoking and have yearly screening for diabetes and hypercholesterolemia.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Suprefact Depot (busereline) 12-11-2018 SPC Suprefact neusspray (busereline) 12-11-2018 Geraadpleegd op 26-8-2019	<i>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</i> In sommige patiënten die behandeld zijn met GnRH-agonisten, werd een verandering in de glucosetolerantie waargenomen (zie rubriek 4.8). Bij diabetespatiënten dient de bloedglucosespiegel regelmatig te worden bepaald (risico op verslechtering van de metabole regulatie).
SPC Lutrelef 0,1 mg/ml (gonaderoline) 3-5-2016 SPC Lutrelef 3,2 mg (gonaderoline) 29-3-2016 Geraadpleegd op 26-8-2019	Niets vermeld.
SPC Zoladex (gosereline) 20-11-2017	<i>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</i> Een afname van glucosetolerantie is aangetoond bij mannen die met LHRH-agonisten behandeld werden. Dit kan zich uiten als diabetes of verlies van glykemiecontrole bij patiënten die reeds diabetes mellitus

Geraadpleegd op 26-8-2019	hebben. Daarom dient het te worden overwogen om het glucosegehalte van het bloed te monitoren.
SPC Eligard (leuporeline) 8-1-2019 SPC Lucrin Depot (leuporeline) 15-5-2018 Geraadpleegd op 26-8-2019	<i>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</i> <u>Hyperglykemie en diabetes</u> : hyperglykemie en een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes zijn gemeld bij mannen die behandeld zijn met LHRH-agonisten. Hyperglykemie kan wijzen op een ontwikkeling van diabetes mellitus of een verslechtering van de glykemische controle bij patiënten met diabetes. Controleer periodiek de bloedglucosespiegel en/of het gehalte van geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) bij patiënten die behandeld worden met een LHRH-agonist en behandel volgens de huidige klinische praktijk voor hyperglykemie of diabetes.
SPC Leuproreline depot Sandoz 20-12-2014 Geraadpleegd op 26-8-2019	Niets vermeld.
SPC Synarel (nafareline) 13-7-2018 Geraadpleegd op 26-8-2019	Niets vermeld.
SPC Decapeptyl (triptoreline) 19-4-2018 SPC Triptofem (triptoreline) 23-2-2018 Geraadpleegd op 26-8-2019	Niets vermeld.
SPC Decapeptyl CR (triptoreline) 28-7-2015 SPC Gonapeptyl (triptoreline) 7-5-2015 SPC Pamorelin (triptoreline) 28-6-2017 SPC Salvacyl (triptoreline) 2-12-2016 Geraadpleegd op 26-8-2019	<i>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</i> Daarnaast is op basis van epidemiologische data waargenomen dat patiënten tijdens behandeling met androgeendeprivatie veranderingen in de stofwisseling kunnen ondervinden (zoals glucose-intolerantie) of een verhoogd risico op hart- en vaatziekte. Prospectieve data bevestigden echter niet het verband tussen behandeling met GnRH-analogen en een stijging van cardiovasculaire mortaliteit. Voorafgaand aan het instellen van de behandeling dienen patiënten met een verhoogd risico op metabole of cardiovasculaire ziekten zorgvuldig beoordeeld te worden en ze dienen tijdens de androgeendeprivatietherapie adequaat gecontroleerd te worden.

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	Prostaatkarcinoom
----------------	-------------------

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