

Diabetes mellitus – tyrosinekinaseremmers

7213

Gebruikte afkortingen.

DM: diabetes mellitus

TKIs: tyrosinekinaseremmers

Datum literatuursearch: 22 november 2022

CONCLUSIE

De fabrikanten van sunitinib, sorafenib, ceritinib, lorlatinib en brigatinib hebben in de SPC een waarschuwing (rubriek 4.4) opgenomen over het optreden van hyper- of hypoglykemie. Bij cabozantinib, cobimetinib, dabrafenib, imatinib, nilotinib, ponatinib, trametinib, vandetanib en midostaurin melden de fabrikanten in rubriek 4.8 *Bijwerkingen* dat hyper- of hypoglykemie kan optreden. De fabrikant van dasatinib meldt in rubriek 4.8 *Bijwerkingen* dat diabetes mellitus zelden optreedt.

Er is in verschillende cases en enkele retrospectieve studies ontregeling van de glucosespiegel gezien bij ceritinib, dasatinib, imatinib, nilotinib en sunitinib. Voor ceritinib en nilotinib is in de literatuur met name hyperglykemie gerapporteerd. Voor imatinib, dasatinib en sunitinib is verbetering van de diabetes in de vorm van verlaging van HbA1c waargenomen, maar ook is (ernstige) hypoglykemie gerapporteerd. Het effect van deze middelen op de glucosespiegel kan niet volledig verklaard worden vanuit het aangrijpingspunt; tyrosinekinaseremmers (TKIs) hebben vaak ook meerdere aangrijpingspunten. Ondanks dat de tyrosinekinaseremmers onder de geprotocolleerde zorg vallen, is het zinvol om de patiënt die zelf zijn insuline controleert, extra te wijzen op de mogelijkheid dat zijn glucosespiegel ontregeld kan worden.

Op basis van de beschikbare literatuur, een niet opgehelderd mechanisme en omdat er geen duidelijke aanwijzingen zijn voor een groepseffect wordt er bewaakt op de middelen waar in de SPC een bewaking voor is opgenomen in rubriek 4.3, 4.4 of 4.8. Dat geldt voor de volgende middelen: dasatinib, sorafenib, imatinib, nilotinib, sunitinib, ceritinib, lorlatinib en brigatinib.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Om een zo goed mogelijk onderbouwde uitspraak te doen is het opnemen van meer artikelen dan de afkapsneden nodig geweest, aangezien verschillende TKI's afzonderlijk in studies behandeld zijn. Voor dit rapport geldt daarom geen afkapsneden.
- Zowel hypoglykemie als hyperglykemie wordt beschreven na gebruik van een tyrosinekinaseremmer. Mechanisme is niet opgehelderd, mogelijk speelt het aangrijpingspunt van de tyrosinekinaseremmer een rol; verschillende mechanismes die gesuggereerd worden zijn: c-Abl, PDGFR, c-Kit, VEGFR2 of EGFR. Dit kan per geneesmiddel verschillen.
- Onduidelijk of er sprake is van een groepseffect. Mogelijk speelt het aangrijpingspunt van een tyrosinekinaseremmer een rol in de ontregeling van de glucosespiegel.
- In de uitwerking is ervoor gekozen om de middelen waarbij de fabrikant in de SPC een waarschuwing over het optreden van hyper- of hypoglykemie heeft opgenomen, verder uit te zoeken. Bij meerdere maar niet alle geneesmiddelen uit deze groep waarschuwt de fabrikant namelijk voor het optreden van hypo- of hyperglykemie.
- De werkgroep (14-11-2019) besluit dat er alleen in de apotheek actie (extra controle bloedglucose) nodig is bij deze bewaking.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Gebruik tyrosinekinaseremmers
C(omparison / Control)	Geen tyrosinekinaseremmers
O(utcome)	Ontregeling glucosespiegel

Zoekterm Pubmed:

(cabozantinib OR cobimetinib OR dabrafenib OR imatinib OR nilotinib OR ponatinib OR sunitinib OR trametinib OR vandetanib OR midostaurin OR ceritinib OR lorlatinib OR brigatinib) AND (diabetes OR glucose OR hyperglycemia OR hypoglycemia)

Dit is een herziening van een rapport uit 2018. Er is daarom gezocht vanaf 2018. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Saglio G. et al. Efficacy and safety of nilotinib in chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) patients (Pts) with type 2 diabetes in the ENESTnd trial. Blood 2010;116: [abstract] 3430 [citation tracking Ito, 2013] Klinische trial	Resultaten - Fase-3 klinische studie met in totaal 836 patiënten waarvan 57 patiënten met DM type 2. - Patiënten kregen nilotinib 300mg 2dd, 400mg 2dd of imatinib 400 mg 4dd. - In de hele onderzoekspopulatie trad hyperglykemie op bij 38%, 42% en 22% resp. bij nilotinib 300mg 2dd, nilotinib 400mg 2dd en imatinib. - Onder de patiënten met diabetes (subset analyse) is een minimale verandering gezien van de nuchtere bloedglucosespiegel t.o.v. baseline: - Nilotinib 300 mg 2dd: 0,8 (-4,8 tot 4,7) - Nilotinib 400 mg: 0,8 (-4,3 tot 10,5) - Imatinib: -0,25 (-3,4 tot 2,6) - Bij 74% van de diabetespatiënten was aanpassing van antidiabetica niet nodig. Opmerkingen SHB: - Alleen abstract beschikbaar, studie is gesponsord vanuit Novartis. Onduidelijk of meer of minder hyperglykemie is gezien onder de diabetespatiënten versus de patiënten zonder diabetes.
Racil Z. et al. Insulin resistance is an underlying mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy. Am J Hematol. 2018 October; 93(10): 342-345 Prospectieve studie	Resultaten - Prospectieve studie waarbij 51 patienten met CML zonder voorgeschiedenis van DM nilotinib ontvingen, 28 patienten, imatinib en 15 dasatinib. De laatste twee groepen dienden als controlegroepen. - Nilotinib: - Glucose nuchter nam bij 74,5% van de patienten significant toe na 3 en 12 maanden. - Glucose nuchter mediaan bij start: 5,3 mmol/L (2,1-7,1) - Glucose nuchter mediaan na 3 maanden: 5,7 mmol/L (4,5-8,3), $p < 0,001$ - Glucose nuchter mediaan na 12 maanden: 5,6 mmol/L (4,5-7,8), $p < 0,002$ - Bij start voldeed 21,6% van de patienten (11/51) aan de diagnosestelling DM/pre-DM. Na 3 maanden was dit 90,9% (10/11) en na 12 maanden 63,6% (7/11). Een additionele 17,6% van de patienten (9/51) ontwikkelde na 3 maanden DM/pre-DM en nog eens 8/42 (19%) bij 12 maanden. Na 3 maanden was een verslechterde glucose metabolisme bij 37,3% van de patiënten die nilotinib ontvingen gedetecteerd en na 12 maanden bij 42,9% na 12 maanden ($p = 0,021$ en $p = 0,022$ vergeleken met baseline).

	- Significante toename in nuchtere insuline na 3 maanden welke persisteerde tot 12 maanden. Insuline resistentie nam significant toe bij 70,6% van de patiënten en insuline sensitiviteit nam significant af bij 85,1% van de patiënten. Opmerkingen - Controlegroep imatinib toonde ook een toename in nuchtere glucosewaarde na 3 en 12 maanden. Volgens de auteurs is hier geen duidelijke verklaring voor, maar zou het een positieve rol op het glucose metabolisme reflecteren aangezien imatinib geen invloed had op de nuchtere insuline waarde of de insuline resistentie. Ook was er een significante toename van de insuline sensitiviteit zichtbaar (welke mogelijk grotendeels verklaard wordt door de significante toename van adiponectine concentratie).
Fujita et al. Ceritinib associated hyperglycemia in the Japanese adverse drug event report database. J diabetes investig. 2020 May; 11(3):726-730. Database studie	Resultaten - Een disproportionaliteitsanalyse uitgevoerd over de farmacovigilantie data afkomstig van de Japanse Adverse Drug Events database van tussen april 2004 – november 2018. 7837 gevallen van hyperglykemie en andere hyperglykemie-gerelateerde events werden gevonden in 887636 rapportages van bijwerkingen. - Tussen ceritinib, crizotinib en alectinib liet enkel ceritinib een significante verhoogde gerapporteerde odds ratio zien voor hyperglykemie (ROR): - ROR ceritinib = 2,25 (95% BI 1,24-4,08) - ROR crizotinib = 0,07 (95% BI 0,01-0,40) - ROR alectinib = 0,94 (95% BI 0,30-2,94) - Wanneer diabetes medicatie geëxcludeerd werd van de data werden er 4744 gevallen van hyperglykemie gerelateerde events gevonden in 814273 rapportages van bijwerkingen. Wederom was enkel bij ceritinib de ROR significant - ROR ceritinib = 2,54, 95% BI 1,27-5,12. - ROR crizotinib = 0,092 (95% BI 0,013-0,65) - ROR alectinib = 1,61 (95% BI 0,52-5,02) 11 gevallen van hyperglykemie waren vermoedelijk geassocieerd met ceritinib die ze allen voor niet kleincellig longcarcinoom kregen. 8 van deze patiënten hadden diabetes als comorbiditeit en drie hiervan kregen insuline therapie. Opmerkingen KNMP - Type diabetes. (gemiddelde) bloedglucosewaarde en de definitie van hyperglykemie of hyperglykemie gerelateerde events werden niet gespecificeerd. - Betrekking op de Japanse bevolking.
Ismail, A & Yassin M. Nilotinib-Induced Diabetes Mellitus in a Young Female with Chronic Myeloid Leukemia. Cureus. 2020 sep; 12(9): 1-6. Case report	Resultaten - Case report over Chinese vrouw, 45 jaar. CML werd behandeld met nilotinib. Na 1,5 jaar ontwikkelde zij DM type 2. - Gemeten bloedglucose 20 mmol/L. Opmerkingen auteurs De auteurs hebben het over nilotinib geïnduceerde diabetes. Zij benoemen twee mechanismen die mogelijk veroorzaakt kunnen worden door nilotinib

	• Ontwikkeling van insuline resistentie met de mogelijke rol van nilotinib geïnduceerde adipokine alteraties) • Verslechtering van insuline secretie met de mogelijke rol van nilotinib geïnduceerde perturbatie van incretine secretie)
Ito Y, et al. Nilotinib exacerbates diabetes mellitus by decreasing secretion of endogenous insulin. Int J Hematol. 2013 Jan;97(1):135-8. doi: 10.1007/s12185-012-1222-7. Epub 2012 Nov 23. [citation tracking Malek, 2016] Case report	Resultaten • Case report 74 jaar, bekend met diabetes mellitus (DM) type 2 waarvoor pioglitazon, gebruikt voglibose en glibenclamide • In december 2011 was de gemeten glucosespiegel 300 mg/dl. Insuline werd gestart om de bloedglucosespiegel te verlagen waarna nilotinib werd gestart. • 10 dagen na starten van nilotinib werd insuline geleidelijk verhoogd (van 15 IE/dag naar 26 IE/dag). • Op dag 31 werd nilotinib gestopt waarna de nuchtere glucosespiegel gestaag daalde. • 12 dagen na staken nilotinb werd een nuchtere glucosespiegel van 113 mg/dl gemeten en werd insuline verlaagd naar 12 IE/dag.

OVERIG - Ontkrachtend bewijs

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Gitelman et al. Imatinib therapy for patients with recent-onset type 1 diabetes: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 aug; 9(8):502-514. RCT	Resultaten • In deze gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde fase 2 trial ontvingen patiënten met type 1 diabetes 4 dd 100 mg imatinib tabletten (n=43) of placebo (n=21) voor 26 weken. • Uit de verkennende analyse van data afkomstig uit de mixed meal tolerance test (MMTT) bleek de nuchtere glucose waarde en insuline secretie vergelijkbaar te zijn tussen de imatinib en placebogroep. • De post-maaltijd resultaten van de MMTT lieten echter verschillen zien voor de 2-uurs-glucose concentratie die afgenomen was voor de imatinib groep bij 3 maanden (gemiddeld verschil -2,75 mmol/L 95% BI -1,17 tot -4,07) en 6 maanden (gemiddeld verschil -4,10 mmol/L 95% BI -2,30 tot -5,62). De 2-uurs-insuline secretiewaarde was vergelijkbaar tussen beide groepen tijdens de actieve behandelperiode en tot 24 maanden na start. • In beide behandelgroepen was er 1 patiënt waarbij een ernstige hypoglykemie ontstond. In de placebogroep ontstond bij 1 patiënt een hyperglykemie. Opmerkingen auteurs • De auteurs concluderen dat behandeling met imatinib voor 26 weken de beta-cel functie preserveert tot aan 12 maanden bij volwassenen met beginnende DM type 1. Opmerkingen KNMP • Een hyperglykemisch event werd gedefinieerd als een event resulterend in diabetische ketoacidose. • Een hypoglykemische event werd gedefinieerd als een event resulterend in bewustzijnsverlies of benodigde assistentie wegens een veranderde staat van bewustzijn.

Samano M, et al. Effect of imatinib on plasma glucose concentration in subjects with chronic myeloid leukemia and gastrointestinal stromal tumor. BMC Endocr Disord. 2018 November; 18(1):1-8.

Retrospectieve cohort studie

Resultaten

- Het effect van imatinib op de nuchtere glucose werd bepaald voor patiënten met CML of gastrointestinale stroma tumoren met een normale nuchtere glucose (<100 mg/dL, $n=76$), aangedane nuchtere glucose (≥ 100 mg/dL en <126 mg/dL, $n=19$) en patiënten met DM type 2 (≥ 126 mg/dL, $n=11$).
- Er werd een significante toename in nuchtere glucose concentratie waargenomen in de normale groep na 1 maand ($87,6 \pm 8,3$ mg/dL) en 6 maanden ($93,4 \pm 10,5$ mg/dL), $p=0,048$. En een significante afname in de diabetes groep, $p=0,042$. In de groep met aangedane nuchtere glucose werd er een trend waargenomen waarbij er sprake was van een afname in de nuchtere glucose waarde, $p=0,076$.
- 2/11 DM type 2 patiënten (18,2%) toonden na 1 maand imatinib gebruik een toename in de nuchtere glucosewaarde, voor 1/11 was er onvoldoende follow-up data en de resterende 8/11 toonden een afname in de nuchtere glucosewaarde. Na 6 maanden had 1 patiënt een toename in glucose concentratie en 7 patiënten een afname, drie met onvoldoende data.
- Voor de DM type 2 patiënten nam de HbA1c af van $7,48 (\pm 1,82)$ naar $6,2 (\pm 0,57)$ met een significante reductie 6 maanden na start met imatinib ($p=0,04$).
- 4/11 DM type 2 patiënten behielden dezelfde diabetes therapie, bij 2/11 was er sprake van een dosisverlaging, 1/11 staakte met de metformine behandeling, 1/11 startte insulinebehandeling, 2/11 hadden niet genoeg follow-up data na 6 maanden.

Opmerkingen auteurs

- De auteurs concluderen dat patiënten met CML of gastrointestinale stroma tumoren met DM type 2 een significante reductie in nuchtere glucosewaarde en HbA1c hadden 1 en 6 maanden na gebruik van imatinib.

Opmerkingen KNMP

- Patiënten waren enkel van Spaanse/Latijns-Amerikaanse afkomst.
- Het effect na staken was niet beoordeeld.
- Nuchtere glucosewaarden in mg/dL uitgedrukt. In tabel omgerekend naar mmol/L (gedeeld door 18,0182)
- DM type 2 gedefinieerd als nuchtere glucosewaarde >7 mmol/L

Oudard S., Eisen T., Szczylik C., Siebels M., Negrier S., Chevreau C., Cihon F., Bukowski R.M., Escudier B. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced clear-cell renal cell carcinoma (RCC) with diabetes: Results from the phase III TARGET study. Journal of Clinical Oncology 2009 27:15 (e16099) SUPPL. 1 RCT Alleen abstract beschikbaar	Resultaten • RCT waar sorafenib 400mg 2dd of placebo werd gegeven aan patiënten met nierkanker. • Er werd geen verschil in incidentie gezien in de bijwerking hyperglykemie bij DM-patiënten bij sorafenib t.o.v. placebo. Opmerkingen auteurs • Het veiligheidsprofiel in patiënten met diabetes was vergelijkbaar met die zonder DM. • Er zijn maar weinig patiënten met DM geïnccludeerd. Opmerkingen SHB Er is niet gekeken naar hypoglykemie, terwijl uit andere studies blijkt dat dat juist hetgeen is wat sorafenib kan veroorzaken.
Agostino NM, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. J Oncol Pharm Pract. 2011 Sep;17(3):197-202. Retrospectieve cohort studie	Resultaten • Retrospectief observationeel onderzoek naar de bloedglucose van patiënten met DM 2 versus patiënten zonder DM die behandeld werden met imatinib, dasatinib, sunitinib of sorafenib. • Er zijn in totaal 17 diabetespatiënten en 61 patiënten zonder DM geïnccludeerd. • Bij alle patiënten (zowel met als zonder diabetes mellitus) is er een afname van de bloedglucosewaarde gezien gedurende de behandeling met een tyrosinekinaseremmer. En steeg de bloedglucosewaarde bij het discontinueren van de tyrosinekinaseremmer. • De grootte van het effect van een tyrosinekinaseremmer op de glucosespiegel was vergelijkbaar tussen de patiënten met en zonder diabetes mellitus. • Bij 47% van de diabetespatiënten was discontinueren van antidiabetica mogelijk gedurende behandeling met een tyrosinekinaseremmer. • Hypoglykemie door een tyrosinekinaseremmer kan optreden gedurende de behandeling. Opmerkingen auteurs • Zorgverleners dienen bedacht te zijn dat antidiabetica mogelijk bijgesteld moeten worden. • De bloedglucosewaarden die zijn gemeten bij de patiënten zijn hoogstwaarschijnlijk geen nuchtere waardes. Opmerkingen KNMP De gemiddelde bloedglucosespiegels voor behandeling met tyrosinekinaseremmer verschilt onderling tussen de groepen. Daarnaast is de kans groot dat het hier gaat om niet nuchtere bloedglucosewaarden waardoor de meerwaarde van de studie beperkt is.

Oh JJ et al. Impact of sunitinib treatment on blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2012 Apr;42(4):314-7. Retrospectieve studie	Resultaten • Retrospectieve studie waarin data van 48 patiënten waarvan 10 met DM 2 zijn geanalyseerd. • De baseline bloedglucosespiegel bij diabetespatiënten was gemiddeld 185.2±52.8 mg/dl. • Vier weken na starten van sunitinib is een gemiddelde daling van de bloedglucosespiegel gezien met 76,1±29,0 mg/dl (P= 0,002). • In de rustperiode (2 weken) van de kuur werd een stijging van de bloedglucosespiegel waargenomen met 21,9±6.3 mg/dl; P=0,038. Deze trend (afname en vervolgens stijging) bleef aanhouden. • Na drie kuren kon bij 1 patiënt behandeling met glimepiride worden gestaakt • Bij drie andere patiënten kon na 2 tot 4 kuren met sunitinib de dosering van antidiabetica worden verlaagd. • Ook bij de overige patiënten zonder diabetes mellitus is een daling van de bloedglucosespiegel waargenomen na de eerste vier weken. Opmerkingen auteurs • Een beperking is de aard van de studie, mogelijk is er sprake van zowel nuchtere en niet-nuchtere bloedglucosespiegels die samen zijn genomen. Opmerkingen SHB Er zijn blijkbaar ook niet nuchtere bloedglucosespiegels meegenomen, deze kunnen de resultaten hebben vertekend.
Billemont B et al. Blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. Br J Cancer. 2008 Nov 4;99(9):1380-2 Retrospectieve studie	Resultaten • Retrospectieve studie met 19 patiënten met DM 2. • De gemiddelde nuchtere bloedglucosespiegel bij baseline is 8,26 mmol/L. • Sunitinib werd kuursgewijs gegeven gedurende 4 weken en daarna twee weken niet. • Na 4 weken behandeling met sunitinib werd bij alle 19 patiënten een significante afname van de bloedglucosespiegel met gemidd. 1,77 mmol/L waargenomen, gevolgd door stijging van de glucosespiegel in de stopperiode met gemidd. 0,93 mmol/L. • Na twee cycli konden twee patiënten stoppen met de antidiabetica gedurende de behandeling met sunitinib, in de stopperiode werd antidiabetica opnieuw gestart. Bij vijf andere patiënten normaliseerde glucosespiegel. Er zijn geen gevallen van hypoglykemie waargenomen. In de controlegroep (patiënten zonder diabetes mellitus) is er een niet significante afname van de gemiddelde glucosespiegel gezien, en is er geen variatie in de stopperiode gezien.

Fountas A, Diamantopoulos LN, Tsatsoulis A. Tyrosine Kinase Inhibitors and Diabetes: A Novel Treatment Paradigm? Trends Endocrinol Metab. 2015 Nov;26(11):643-656. Review	Resultaten - Review waarin imatinib, dasatinib, sunitinib, sorafenib en erlotinib zijn meegenomen. Opmerkingen auteurs Er is voldoende bewijs uit klinische studies dat tyrosinekinaseremmers de verschijnselen van diabetes verbeteren of voorkomen. Opmerkingen SHB - De relevante studies uit de review zijn afzonderlijk bekeken en opgenomen in het rapport.
Imarisio I, Paglino C, Ganini C, Magnani L, Caccialanza R, Porta C. The effect of sorafenib treatment on the diabetic status of patients with renal cell or hepatocellular carcinoma. Future Oncol. 2012 Aug;8(8):1051-7. doi: 10.2217/fon.12.74. PMID: 22894676. Klinische studie	Resultaten 80 patiënten met een niercelcarcinoom (RCC) of hepatocellulair carcinoom (HCC) waarvan er 22 DM, en 3 pre-DM hadden, kregen 2dd 400 mg sorafenib voor 5-8 maanden. - Één patiënt met RCC ontwikkelde DM na 6 maanden. Deze patiënt had echter ook complicaties in de pancreas. - In de groep met pre-DM ontwikkelde 1 van de 3 patiënten de novo DM na 5 maanden. - Bij de 12 patiënten met DM die orale antidiabetica gebruikten switchte 1 patiënt van orale antidiabetica naar insuline na 11 maanden behandeling. - Van de 10 patiënten die al insuline gebruikten had niemand een dosisverhoging nodig. 4/10 patiënten konden minder insuline gebruiken. Bij drie van hen kwam dit door anorexie. - Er werd geen verstoorde glykemische controle gemeld die leidde tot een dosisaanpassing van sorafenib. Opmerkingen auteurs Sorafenib is een veilige optie voor patiënten met DM zolang er glucosemonitoring wordt gedaan.
Lee SW, Lee EK, Yun T, Won YW, Ko EJ, Choi M, Choi SI, Park SS, Hong EK. Recurrent hypoglycemia triggered by sorafenib therapy in a patient with hemangiopericytoma. Endocrinol Metab (Seoul). 2014 Jun;29(2):202-5. doi: 10.3803/EnM.2014.29.2.202. Epub 2014 Jun 26. PMID: 25031894; PMCID: PMC4091496. Case-report	Resultaten - Een 32-jarige vrouw met gemetastaseerd hemangiopericytoma presenteerde zich met nonhyperinsulinemische hypoglykemie. Ze was vlak daarvoor gestart met sorafenib 400 mg 2dd. De baseline glucosespiegel was 105 mg/dl (5,8 mmol/l). - Na starten van sorafenib kreeg ze honger, palpitaties en diaforese. Acht dagen na start raakte ze bewusteloos. Bij presentatie in het ziekenhuis was haar plasmaglucose 3 mg/dl (0,17 mmol/l) en HbA1c 5,0%. - Andere oorzaken voor hypoglykemie werden uitgesloten. Na staken van sorafenib verdween de hypoglykemie. 2 maanden later overleed de patiënt. Opmerkingen auteurs - De tumor zelf kan ook invloed hebben op de glykemische controle. Het kan zijn dat sorafenib dit heeft getriggerd. Controle op hypoglykemie is belangrijk bij behandelingen met sorafenib.

Breccia M et al. Imatinib mesylate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph+ chronic myelogenous leukemia patients responsive to treatment. J Clin Oncol. 2004 Nov 15;22(22):4653-5. Case series	Resultaten • 7 patiënten met DM type 2 kregen imatinib 400 mg/dag voor CML. • De gemiddelde nuchtere glucosespiegel voor starten met imatinib was 220 mg/dL (range 162 - 305 mg/dL). • Na drie maanden behandeld te zijn met imatinib werd bij 6 patiënten verbetering van de nuchtere bloedglucose waargenomen en kon de dosering antidiabetica worden verlaagd.
Ono K. et al. Rapid amelioration of hyperglycemia facilitated by dasatinib in a chronic myeloid leukemia patient with type 2 diabetes mellitus. Intern Med. 2012;51(19):2763-6 Case-report	Resultaten • Case-report, man van 57 jaar met stabiele postprandiale bloedglucosewaarden van 130-160 mg/dL. En HbA1c van 6,2-6,6%. • Bij opname werd een nuchtere bloedglucosespiegel van 299 mg/dL en een HbA1c van 12.0% gemeten. • Behandeling met insuline werd gestart. Na drie weken werd dasatinib 1dd 50mg gestart vanwege progressieve basofiele leukocytose. • Twee weken na starten dasatinib verbeterde de nuchtere bloedglucosespiegel en HbA1c. • Na 5 weken na opname werd insuline gestaakt. • Glimepiride 1dd 1mg werd gestart vanwege hoge postprandiale glucosespiegel na het stoppen van insuline. • Postprandiale glucosespiegel (145 mg/dL) en HbA1c (6,4%) bleven daarna stabiel.
Breccia, M. et al. Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib. Leuk. (2008) Res. 32, 1626–1640 Case-report	Resultaten • Case report, vrouw 66 jaar met diabetes mellitus 2 met gemiddelde nuchtere bloedglucosespiegel van 180 mg/dl (range 140–220). • In juni 2001 werd imatinib gestart in dosering 600mg/dag, de patiënt gebruikte toen insuline in dosering 45 E/dag en nuchtere bloedglucosespiegel was 292 mg/dl met een HbA1c van 8%. • Gedurende behandeling met imatinib was verhoging van insuline nodig. • In oktober 2005 werd nilotinib gestart en was de nuchtere bloedglucosespiegel 225 mg/dl (range 210–300), gedurende de behandeling met nilotinib steeg de nuchtere bloedglucosespiegel naar 315 mg/dl (range 250–360). • In maart 2007 werd dasatinib gestart. Na een maand werd 's ochtends een gemiddelde nuchtere bloedglucosespiegel van 140 mg/dl gemeten. De patiënt ondervond twee keer een episode van hypoglykemie.
Templeton et al. Remission of diabetes while on sunitinib treatment for renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2008 Apr;19(4):824-5 Case-report	Resultaten • Case-report. Man van 64 jaar met DM type 1 waarvoor insuline gebruikt wordt. HbA1c en plasmaglucose waren bij het vaststellen van de diagnose van DM resp. 11,5% en 36,8 mmol/l. • In januari 2006 werd sunitinib gestart; in de periode tot september kon de insulinedosering verlaagd worden en kon deze gestopt worden vanaf september. • Vanwege progressie van renaalcelcarcinoom werd sunitinib in februari 2007 gestopt. De postprandiale bloedglucosespiegel bleef binnen de normale range en herstarten van antidiabetica was niet nodig.

Demirci A, Bal O, Durnali A, Ekinçi AŞ, Eşbah O, Alkiş N, Oksüzoğlu B. Sunitinib-induced severe hypoglycemia in a diabetic patient. J Oncol Pharm Pract. 2014 Dec;20(6):469-72. doi: 10.1177/1078155213508441. Epub 2013 Oct 24. Case-report	Resultaten • Case report. Man van 60 jaar. Bekend met DM type 2 waarvoor glimepiride 2 mg werd gebruikt. Bij opname was de gemeten nuchtere bloedglucosespiegel 7,10 (3.88–5.55) mmol/L. • Twee weken na starten van sunitinib traden hypoglycemische episodes op. Sunitinib en glimepiride werden gestopt. 5 dagen later werd een glucosespiegel gemeten van 2,33 mmol/L. • De hypoglycemische periodes namen geleidelijk in twee weken af. Sunitinib werd na 28 dagen weer herstart. Antidiabetica waren niet meer nodig.
Tyrrell HEJ, et al. Sunitinib and improved diabetes control. BMJ Case Rep 2014. doi:10.1136/bcr-2014-207521 Case-report	Resultaten • Case report. Man van 61 jaar, bekend DM type 2. • In april 2009 werd gestart met sunitinib 1dd 50mg. • Voor het starten van sunitinib was zijn gemeten HbA1c 55mmol/mol. • 4 maanden na starten van sunitinib (juli 2009) daalde zijn HbA1c naar 49 mmol/mol. • In september 2010 werd de sunitinib dosis verlaagd vanwege bijwerkingen, na de dosisreductie van sunitinib steeg de HbA1c naar 52 mmol/mol. De gemeten HbA1c voor dosisreductie lag tussen 43–48 mmol/mol. • In december 2012 werd sunitinib weer verlaagd, de gemeten HbA1c lag tussen 54–55 mmol/mol. • Begin 2013 werd sunitinib gestopt en werd een stijging van de HbA1c naar 68 mmol/mol waargenomen,
Huda, M.S. et al. (2014) Tyrosine kinase inhibitor sunitinib allows insulin independence in long-standing type 1 diabetes. Diabetes Care 37, e87–e88 Case-report	Resultaten • Case report. Vrouw van 48 jaar met DM type 1. • In juni 2011 werd sunitinib 50mg/dag gestart, en vervolgens verlaagd naar 25mg/dag. • Binnen 2 maanden na starten van sunitinib werd insuline verlaagd van 7E 2dd naar 1E 2dd vanwege hypoglykemie. Na 3 maanden kon de insuline worden gestaakt. • De HbA1c waarde voorafgaand behandeling met sunitinib was 7.9% (62.8 mmol/mol) en daalde na 5 maanden naar 6,7% (49 mmol/mol)
Veneri D. et al. Imatinib and regression of type 2 diabetes. N Engl J Med. 2005; 10;352(10):1049-50 Case-report	Resultaten • Case-report. Vrouw van 70 jaar met DM type 2 waarvoor insuline werd gebruikt. • In maart 2004 werd imatinib (1dd 400mg) gestart vanwege leukemie. • Gedurende de behandeling met imatinib daalde de bloedglucosespiegel gestaag en kon de insulinedosering worden verlaagd. • In juli 2004 werd insuline gestopt vanwege genormaliseerde bloedglucosespiegel.

Salaroli, A. (2012) Fasting glucose level reduction induced by imatinib in chronic myeloproliferative disease with TELPDGFRb rearrangement and type 1 diabetes. Ann. Hematol. 91, 1823–1824 Case-report	Resultaten • Case report. Man van 27 jaar met DM type 1 waarvoor insuline 66 E/dag werd gebruikt. • In de 7^e week na het starten van imatinib trad symptomatische hypoglykemie op en was de glucosespiegel 45 mg/dL. Insuline werd daarop bijgesteld naar 29 E/dag. • De gemiddeld nuchtere bloedglucosespiegel daalde tijdens behandeling met imatinib van 182 mg/dl (voor starten imatinib) naar 138 mg/dl. HBA1c daalde gedurende deze periode van 7,2% naar 5 %.
--	---

RICHTLIJNEN

-

Ontkrachtend bewijs

Romero-Ventosa EY. et al. Effect of tyrosine kinase inhibitors on the glucose levels in diabetic and nondiabetic patients. Indian J Cancer 2017;54:136-43. Retrospectieve observationele studie	Resultaten • Retrospectief observationele studie met 112 patiënten waarvan 18 met DM type 2, de rest heeft geen DM. • Nuchtere glucosespiegels werden gedurende 1 jaar gemeten op 0, 1, 2, 3, 6, 9 en 12 maanden. • Diabetespatiënten hebben bij start een hoger gemiddelde glucosespiegel (129.6 mg/dL) dan de patiënten zonder diabetes mellitus (99.8 mg/dL) • Er zijn geen veranderingen op de gemiddelde glucosespiegel gezien gedurende de behandeling met een proteïnekinaseremmer (nilotinib, dasatinib, sorafenib en sunitinib). Opmerkingen auteurs Aantal patiënten gebruikten voor aanvang van deze studie andere proteïnekinaseremmers waardoor de glucosespiegel mogelijk al beïnvloed is. Niet alle patiënten gebruikten de standaard dosis proteïnekinaseremmer, dit kan het effect op de bloedglucosespiegel hebben beïnvloed.
--	---

SPC

Bron

Resultaten/ opmerkingen

SPC Sutent (sunitinib) Geraadpleegd 31 juli 2018	Rubriek 4.4 waarschuwingen Hypoglykemie Verlagingen van bloedglucose, in sommige gevallen met klinische symptomen waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk is vanwege bewustzijnsverlies, zijn gemeld tijdens behandeling met sunitinib. In het geval van symptomatische hypoglykemie dient de toediening van sunitinib tijdelijk te worden onderbroken. Bloedglucosespiegels bij diabetische patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd om te bepalen of de dosering van diabetes-geneesmiddelen aangepast dient te worden ter vermindering van de kans op hypoglykemie (zie rubriek 4.8). Rubriek 4.8 Bijwerkingen Hypoglykemie: vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$
---	--

SPC Zykadia (ceritinib) Geraadpleegd 31 juli 2018	Rubriek 4.4 waarschuwingen Hyperglykemie In klinische onderzoeken zijn bij minder dan 10% van de met ceritinib behandelde patiënten gevallen van hyperglykemie (alle graden) gemeld; graad 3-4 hyperglykemie werd bij 5,4% van de patiënten gemeld. Het risico op hyperglykemie was hoger bij patiënten met diabetes mellitus en/of gelijktijdig gebruik van steroïden.
EPAR - Public assessment report Zykadia	Gepoolde data uit vier studies laten zien dat hyperglykemie optrad bij 41 patiënten (7,8%) en diabetes is gezien in 17 (3,2%) patiënten. Opmerking SHB: het is niet duidelijk hoeveel patiënten zijn geïnccludeerd met diabetes.
SPC cabozantinib Geraadpleegd 31 juli 2018	Rubriek 4.8 bijwerkingen Zeer vaak hypoglykemie
SPC Caprelsa (vandetanib), Cotellic (cobimetinib), Iclusig (ponatinib), Mekinist (trametinib), Tafinlar (dabrafenib)	Rubriek 4.8 bijwerkingen Vaak hyperglykemie
SPC Glivec (Imatinib)	Rubriek 4.8 bijwerkingen Soms Hyperglykemie
SPC Sprycell (dasatinib)	Rubriek 4.8 bijwerkingen Zelden Diabetes mellitus
SPC Tasigna (nilotinib)	Rubriek 4.8 bijwerkingen Vaak diabetes mellitus, hyperglykemie. Niet bekend hypoglykemie.
SPC Alunbrig (brigatinib) Geraadpleegd op 15 december 2021	Rubriek 4.4 Waarschuwingen Hyperglykemie Verhogingen van bloedsuikerspiegels zijn opgetreden bij patiënten die met Alunbrig werden behandeld. De nuchtere bloedsuikerspiegel moet worden bepaald voordat Alunbrig wordt geïnitieerd en vervolgens moet deze regelmatig worden gemonitord. Zo nodig moet een antihyperglykemische behandeling worden geïnitieerd of geoptimaliseerd. Indien hyperglykemie niet met een optimaal medicatieregime onder controle kan worden gehouden, moet Alunbrig worden onderbroken tot de hyperglykemie op adequate wijze onder controle is. Na herstel moet worden overwogen de dosis te verlagen volgens tabel 1 of de behandeling met Alunbrig te stoppen. Rubriek 4.8 Bijwerkingen Zeer vaak (alle graden) Hyperglykemie Vaak (graad 3-4) Hyperglykemie Hyperglykemie 61% van de patiënten ervoer hyperglykemie. Hyperglykemie van graad 3 trad op bij 6,6% van de patiënten. Bij geen enkele patiënt werd de dosis verlaagd vanwege hyperglykemie.

SPC Lorviqua (lorlatinib) Geraadpleegd op 15 december 2021	Rubriek 4.4 Waarschuwingen Hyperglykemie Hyperglykemie is voorgekomen bij patiënten die lorlatinib kregen (zie rubriek 4.8). Voor aanvang van het gebruik van lorlatinib dienen nuchtere serumglucosewaarden te worden bepaald en deze waarden dienen vervolgens periodiek te worden gecontroleerd volgens nationale richtlijnen. Het gebruik van lorlatinib dient te worden gestaakt en, afhankelijk van de ernst, ofwel met een verlaagde dosis te worden hervat of permanent te worden gestopt (zie rubriek 4.2). Rubriek 4.8 Bijwerkingen Vaak Hyperglykemie Hyperglykemie Hyperglykemie werd als bijwerking gemeld bij 9,2% van de patiënten van onderzoek A en CROWN (B7461006). Van deze bijwerkingen trad lichte of matige hyperglykemie op bij 6,1% van de patiënten (zie rubriek 4.4). De mediane tijd tot optreden van hyperglykemie was 145 dagen (spreiding: 1 tot 1.058 dagen). De mediane duur van hyperglykemie was 113 dagen.
SPC Rydapt (midostaurin) Geraadpleegd op 15 december 2021	Rubriek 4.8 Bijwerkingen Zeer vaak Hyperglykemie
SPC sorafenib 29/12/2021	Rubriek 4.4 Waarschuwingen Hypoglykemie Verlagingen van de bloedglucosespiegel, in enkele gevallen klinisch symptomatisch en met hospitalisatie vanwege het verlies van bewustzijn, zijn gemeld gedurende behandeling met sorafenib. In geval van symptomatische hypoglykemie moet de behandeling met sorafenib tijdelijk worden onderbroken. <u>Bloedglucosespiegels van diabetespatiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd om te bepalen of de dosis van de antidiabetica moet worden aangepast.</u>

* Geen diabetes, hyper- of hypoglykemie gemeld voor acalabrutinib, afatinib, alectinib, axitinib, binimetinib, bosutinib, crizotinib, erlotinib, gefitinib, ibrutinib, lapatinib, lenvatinib, nintedanib, osimertinib, pazopanib, palbociclib regorafenib, ribociclib, ruxolitinib, , tivozanib, vemurafenib.

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