

Diabetes mellitus: pegvisomant

7393

DM: diabetes mellitus

FPG: *fasting plasma glucose* (nuchtere glucosespiegel)

FPI: *fasting plasma insulin* (nuchtere insulinespiegel)

IGF-1: *insulin-like growth factor 1*

HOMA- β : *homeostatic model assessment of pancreatic β -cell function*

HOMA-I: *homeostatic model assessment of insulin resistance*

OGTT: orale glucosetolerantie test

SSA: somatostatine analogen

Datum literatuursearch: 03-09-2021

CONCLUSIE

Bij deze contra-indicatie is geen aanvullende actie nodig.

Pegvisomant is geregistreerd voor de behandeling van acromegalie (1). Dit is een aandoening die wordt gekenmerkt door een teveel aan groeihormoon, waardoor patiënten een verhoogd risico hebben op ontregeling van het glucosemetabolisme (Baroni 2016). Om deze reden vindt monitoring van het glucosemetabolisme bij deze aandoeningen en de behandeling hiervan plaats bij alle patiënten. Ook diabetespatiënten worden dus standaard gemonitord (Baroni 2016).

Bij behandeling met pegvisomant is verbetering van het glucosemetabolisme waargenomen (Baroni 2016, Brue 2019, Feola 2019). Uit een post-hoc analyse van een observationeel onderzoek bleek dat de glucosespiegel en HbA1c bij diabetespatiënten significant meer werd verlaagd dan bij patiënten zonder diabetes (Brue 2019).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Pegvisomant is een competitieve antagonist van de groeihormoonreceptor en voorkomt binding van endogeen groeihormoon aan de receptor. Hierdoor wordt er minder IGF-1 aangemaakt. IGF-1 is een belangrijk hormoon bij de regulatie van het glucosemetabolisme (Brue 2019, Feola 2019). Het is onduidelijk of het effect van pegvisomant op het glucosemetabolisme een direct effect van het geneesmiddel zelf is, of een indirect effect door het verbeteren van de groeihormoon/IGF-1 balans (Brue 2019, Feola 2019).

1. Informatorium Medicamentorum (geraadpleegd 06-09-2021)

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Pegvisomant
C(omparison / Control)	Placebo of patiënten 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 pegvisomant

Filter: human

(diabetes OR hyperglycemia OR hypoglycemia) AND pegvisomant

EMBASE: ('diabetes mellitus'/mj OR 'hyperglycemia'/mj OR 'hypoglycemia'/mj) AND pegvisomant

Dit is een herziening van een rapport uit 2004. Er is daarom gezocht vanaf 2004. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Brue T et al. Diabetes in patients with acromegaly treated with pegvisomant: observations from acrostudy. Endocrine 2019;63:563-572 Post-hoc analyse van post-marketingstudie	n = 510 <i>[aantal patiënten met diabetes mellitus dat pegvisomant gebruikt]</i>	Resultaten • Dit is een post-hoc analyse van de ACROSTUDY, een post-marketingstudie naar de lange termijneffecten van pegvisomant bij acromegalie. Voor deze analyse werden patiënten retrospectief ingedeeld in een DM-cohort (n = 510) en no-DM-cohort (n = 1252) en gedurende 4 jaar pegvisomantbehandeling gevolgd. DM werd bepaald door HbA1c $\geq 6,5\%$ of glucose >200 mg/dl volgens ADA-richtlijnen of gebruik van diabetesmedicatie voor de start van pegvisomant. • Diabetesmedicatie werd ingedeeld in 3 categorieën: 1) levensstijl of metformine en/of acarbose; 2) orale antidiabetica en/of GLP-1 agonisten; 3) insuline. • Patiënten in het DM-cohort waren vaker vrouw en ouder, hadden vaker een hoger BMI, hypertensie en een geschiedenis van hart- en vaatziekten. • De daling in glucose van baseline tot 1 jaar was van $132,8 \pm 50,2$ naar $116,5 \pm 41,1$ mg/dl in DM (n = 141) en van $95,7 \pm 16,4$ naar $90,6 \pm 17,1$ mg/dl in no-DM (n = 210). De daling was significant groter voor DM (p < 0,0001). Ook voor HbA1c was de daling in DM significant groter (p < 0,05). Deze daling was van $7,0 \pm 1,5$ naar $6,6 \pm 1,2\%$ in DM (n = 149) en van $5,7 \pm 0,45$ tot $5,5 \pm 0,45\%$ in no-DM. • De daling in glucose van baseline tot 4 jaar was van $136,3 \pm 49,9$ naar $116,1 \pm 39,2$ mg/dl voor DM (n = 109) en van $94,3 \pm 20,2$ naar $90,5 \pm 15,2$ mg/dl voor no-DM (n = 142). Ook hier was de daling voor DM significant groter (p < 0,0001). HbA1c daalde van $7,0 \pm 1,4$ naar $6,8 \pm 1,5\%$ voor DM (n = 127; NS). Ook voor no-DM was het verschil in HbA1c niet significant. • De categorie diabetesbehandeling veranderde niet in 87,2% van de DM-patiënten en 4,1% en 8,7% kwam in een lagere respectievelijk hogere categorie. Opmerkingen auteurs

		- De verbetering in glucosemetabolisme is waarschijnlijk toe te schrijven aan verminderde activatie van GH-receptoren en niet aan directe antidiabetische effecten van pegvisomant. - In de studie werd gezien dat DM-patiënten een hogere dosering pegvisomant nodig hadden dan no-DM-patiënten. Dit komt waarschijnlijk doordat hyperinsulinemie leidt tot expressie van meer GH-receptoren. - Deze post-marketingstudie is niet opgezet om de effecten op glucosemetabolisme te onderzoeken. Daardoor waren er veel ontbrekende data. Opmerkingen KNMP - In deze studie zijn ook patiënten geïnccludeerd die naast pegvisomant nog andere behandeling kregen, zoals dopamine-agonisten of somatostatine-analogen. Ook deze behandelingen kunnen invloed hebben op het glucosemetabolisme.
--	--	--

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er is slechts een studie gevonden die voldeed aan de PICO. Hieronder zijn publicaties opgenomen die het effect van pegvisomant op het glucosemetabolisme beschrijven.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Feola T et al. Pegvisomant improves glucose metabolism in acromegaly: a meta-analysis of prospective interventional studies. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:2892-2902 Meta-analyse	Resultaten - Deze meta-analyse includeerde prospectieve interventiestudies waarin patiënten met acromegalie werden behandeld met pegvisomant monotherapie of een combinatie van pegvisomant een somatostatine-analogen (SSA's). Uitkomstmaten waren FPG, HbA1c, OGTT, FPI, HOMA-I, HOMA-β en verschillende uitkomstmaten betreffende cholesterol en triglyceriden. De duur van follow-up was ten minste 6 maanden. - Voor monotherapie werden 13 studies geïnccludeerd, waarvan 2 RCT's. O.b.v. 9 studies (n = 347) werd een <i>mean difference</i> (MD) in FPG gevonden van -0,80 mmol/l (95%BI -1,06 tot -0,55 mmol/l; P = 0,000; I² 97,9%). O.b.v. 6 studies (n = 135) werd een MD in HbA1c gevonden van -0,43% (95%BI -0,56 tot -0,31%; P= 0,000; I² = 58,7). Ook voor FPI en HOMA-I werd een significante afname gevonden. Er werd geen significant verschil gevonden voor OGTT. - Voor combinatietherapie werd alleen een significant verschil gevonden voor FPI. Het verschil voor FPG was niet significant (MD = - 0,09 mmol/l; 95%BI -0,58 tot 0,40 mmol/l; n = 89) en het verschil voor HbA1c net niet significant (MD = - 0,12%; 95%BI -0,24 tot 0,00%; n = 103). Ook werd geen verschil gevonden voor HOMA-I en HOMA-β. - Er werd geen correlatie gevonden tussen de MD van IGF-1 en FPG of FPI (o.b.v. meta-regressie analyses).

	Opmerkingen auteurs • Behandeling met pegvisomant heeft een positief effect op het glucosemetabolisme bij acromegalie. Er kan echter niet worden uitgesloten dat dit tot stand komt door het staken van behandeling met SSA's. SSA's hebben namelijk een negatief effect op het glucosemetabolisme en pegvisomant is in de meeste studies ingezet als tweedelijsbehandeling na SSA. • Uit het feit dat er geen correlatie werd gezien tussen IGF-1 en FPI of FPG, concluderen de auteurs dat de invloed op het glucosemetabolisme door pegvisomant komt en niet door verbetering van acromegalie. • Bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie zou pegvisomant als optie overwogen moeten worden, vanwege de gunstige effecten op het glucosemetabolisme. Opmerkingen KNMP • Er is geen subgroepanalyse gedaan tussen patiënten met en zonder DM. Ook was er onvoldoende data om verschil in diabetesmedicatie voor en na start van pegvisomant te onderzoeken.
Baroni MG et al. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016;26(2):85-102 Systematische review / richtlijn	Resultaten • In deze richtlijn staan aanbeveling over de behandeling van hyperglykemie bij syndroom van Cushing (teveel corticosteroïden) of acromegalie (teveel groeihormoon). Bij >50% van de patiënten met acromegalie is sprake van gestoorde glucosetolerantie; de prevalentie van DM is 15-38%. • Bij acromegalie zorgt het overschot aan groeihormoon voor verhoogde insulineresistentie en insulinesecretie. Pegvisomant wordt gebruikt als behandeling van acromegalie. Conclusies bij acromegalie: ◦ Pegvisomant vermindert FPG en verbetert insulinegevoeligheid bij patiënten met acromegalie.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Geen relevante richtlijnen gevonden	-

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Somavert (26-02-2021)	Rubriek 4.4 Hypoglykemie De studie waarbij pegvisomant werd toegediend aan diabetische patiënten die of met insuline of met orale hypoglykemische geneesmiddelen werden behandeld, openbaarde een risico op hypoglykemie in deze populatie. Daarom kan het nodig zijn om bij acromegaliepatiënten met diabetes mellitus de dosis insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen te verlagen. Rubriek 4.8 Vaak: hyperglykemie, hypoglykemie.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	25 oktober 2021