

Diabetes mellitus: (ro)(peg)interferon alfa

7583

Afkortingen

BMI: body mass index

DM: diabetes mellitus

GAD: glutamic acid decarboxylase;

HbA1c: geglycosyleerd hemoglobine

HCV: hepatitis C virus

IDDM: insuline-afhankelijke diabetes mellitus

IFN: interferon

IL-2: interleukine 2

MODY: maturity onset diabetes of the young

NIDDM: niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus

PDR: proliferatieve diabetische retinopathie

Datum literatuursearch: 26-07-2022

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

Hyperglykemie, diabetische ketoacidose en diabetes mellitus zijn bijwerkingen die kunnen ontstaan bij behandeling met (ro)(peg)interferon alfa voor aandoeningen anders dan hepatitis C. Zeer waarschijnlijk is dit het gevolg van auto-immuniteit. Er is niet aangetoond dat deze bijwerkingen vaker voorkomen bij patiënten met diabetes mellitus dan bij patiënten zonder diabetes. Ook is niet onomstotelijk bewezen dat diabetes verergert bij behandeling met (ro)(peg)interferon alfa.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het mechanisme waarmee interferon alfa diabetes mellitus kan veroorzaken berust op destructie van de β -cellen in de pancreas. Hoge intracellulaire concentraties van interferon alfa leidt tot apoptose van β -cellen. Daarnaast verhoogt interferon alfa de 'major histocompatibility complex' klasse I antigenen op celmembranen van β -cellen en zorgt het voor activatie van 'natural killer' cellen (1).

In dit rapport zijn studies naar de behandeling met (ro)(peg)interferon alfa voor hepatitis C niet opgenomen. Hepatitis C-infectie heeft namelijk ook invloed op de instelling van diabetespatiënten en de diabetescontrole valt daarom onder geprotocolleerde zorg. Daarnaast wordt hepatitis C bij voorkeur niet behandeld met interferon alfa (2).

1. Zornitzki T, Malnick S, Lysy L, Knobler H. Interferon therapy in hepatitis C leading to chronic type 1 diabetes. World J Gastroenterol 2015; 21(1): 233-239
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series(☆). J Hepatol, 2020. 73(5): p. 1170-1218.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Interferon alfa, peginterferon alfa, ropeginterferon alfa
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 ((interferon alfa) OR (peginterferon alfa) OR (ropeginterferon alfa))

EMBASE: ('diabetes mellitus'/mj OR 'hyperglycemia'/mj OR 'hypoglycemia'/mj) AND ('alpha interferon' OR 'peginterferon alpha' OR 'ropeginterferon alpha2b')

Interferon alfa 2b, interferon alfa 2b en peginterferon alfa 2a worden onder andere toegepast bij de behandeling van hepatitis C (HCV). Chronische HCV-infectie verhoogt het risico op (verergering van) DM2. Eradicatie van HCV verbetert de glykemische instelling. Daarom valt monitoring van diabetes bij patiënten met HCV onder geprotocolleerde zorg. Voorts wordt interferon alfa steeds minder toegepast bij HCV. Literatuur m.b.t. HCV is daarom geëxcludeerd uit dit rapport.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Skowsky WR et al. A pilot study of chronic recombinant interferon-alfa 2a for diabetic proliferative retinopathy: metabolic effects and ophthalmologic effects. J Diabetes Complications 1996;10:94-99 Prospectieve cohortstudie	n = 3 <i>[aantal patiënten met diabetes dat IFN-α gebruikt]</i>	Resultaten • Drie patiënten met proliferatieve diabetische retinopathie (PDR) en die bijna blind waren, werden gedurende 4 maanden behandeld met IFNα-2a om te bezien of de anti-angiogenetische eigenschappen van IFNα-2a PDR konden remmen. De leeftijd was 32-59 jaar en twee patiënten waren vrouw. Alle drie de patiënten gebruikten insuline (28-68 IE per dag) en de diabetesduur was 15-18 jaar. Een patiënt had insuline-afhankelijke DM (IDDM), een patiënt niet-insuline-afhankelijke DM (NIDDM) en een patiënt had 'maturity onset diabetes of the young' (MODY). • De dosis IFNα-2a was 3 miljoen IE om de dag in week 1, 3 miljoen IE gedurende 5 dagen in week 2 en 6 miljoen IE gedurende 5 dagen in week 3. De dosering werd daarna aangepast a.h.v. het aantal bloedcellen. • Insuline werd aangepast om de ingangswaarde te behouden, ongeacht de glykemische instelling. Bij aanvang was de HbA1c 7,5-8,2% (~58-62 mmol/mol). De toename t.o.v. baseline was 10,7-16,2% na 2 maanden en 9,8-12,5% na 4 maanden. De toename t.o.v. baseline voor insuline was 17,2-68,8% na 4 maanden en nam toe met toenemende dosering van IFNα-2a. • De retinopathie leek mogelijk te stabiliseren bij 2 patiënten en iets te verbeteren bij 1 patiënt. Binnen 6 weken na stoppen van IFNα-2a hadden alle drie de patiënten een retinale bloeding. Opmerkingen auteurs • Deze pilotstudie was klein en had geen placebogroep. Verder was er geen

		doseerschema bekend. Aanvullend onderzoek is nodig om de rol van IFNα-2a bij PDR vast te stellen. Opmerkingen KNMP • Inmiddels is bekend dat interferonen juist ernstige oogaandoeningen kunnen veroorzaken (zie SPC's hieronder) en worden ze ontraden bij PDR. • Er werd een toename in HbA1c gezien van ongeveer 10% na 4 maanden. De baseline was 7,5-8,2%, waardoor de absolute toename 0,7-0,8% was. Dit is klinisch relevant volgens het kader. • De diabetesinstelling van de geïnccludeerde patiënten liet te wensen over bij aanvang van de studie.
--	--	--

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er is slechts beperkte informatie gevonden over patiënten met diabetes mellitus die met (ro)(peg)interferon alfa behandeld werden. Hieronder zijn daarom case-reports opgenomen naar de invloed van (ro)(peg)interferon alfa op het ontstaan van diabetes mellitus.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Sossau, D et al. Type 1 diabetes mellitus caused by treatment with low-dose interferon-α in a melanoma patient. Melanoma Res. 2017;27:516-518 Case report	Resultaten • Een 59-jarige vrouw werd opgenomen met klachten van ernstige dorst, polyurie en toenemende vermoeidheid. Op haar 58^e was een melanoom bij haar vastgesteld, die chirurgisch was verwijderd. Vier maanden na diagnose werd een lage dosis IFN-α gestart volgens protocol. Na 15 maanden behandeling namen de nuchtere bloedglucosewaarden toe van 150 mg/dl (~8,3 mmol/l) naar 600 mg/dl (~33,3 mmol/l) en ontwikkelde ze klachten van polyurie en polydipsie. Er was geen (familiaire) voorgeschiedenis van DM1 of andere auto-immuunziekten en de patiënt was verder fit (BMI = 19,2 kg/m²). • Bij opname was haar nuchter bloedglucose 1126 mg/dl (~62,6 mmol/l) en de HbA1c 12,4% (~112 mmol/mol). De C-peptide spiegel was 0,64 ng/ml. De patiënt was negatief voor antistoffen tegen eilandjes van Langerhans en GAD-antilichamen. DM1 werd vastgesteld en insuline gestart. IFN-α werd gestopt. Een jaar na dato heeft deze patiënt nog steeds DM1 waarvoor insuline. Opmerkingen auteurs • Een bijwerking van IFN-α is de inductie van auto-immuunziekten, waaronder DM1. Deze bijwerking is echter voornamelijk gezien bij patiënten met hepatitis C, die al een hoger risico op auto-immuunziekten hebben. • Dit is de eerste casus waarbij een lage dosis IFN-α bij een patiënt met kanker DM1 veroorzaakt. Opmerkingen KNMP • Er is niet beschreven welke dosis IFN-α deze patiënt ontving.
Wang XL et al. Type 1 diabetes caused by interferon alpha-2alpha in	Resultaten • Een 59-jarige man zonder voorgeschiedenis van diabetes werd in oktober 1999 gediagnosticeerd met polycythemia vera. Zijn nuchter

polycythemia vera therapy. Diabetes Care 2010;33:e141 Case report	bloedglucose was 70,6 mg/dl en HbA1c 4,8%. IFNα-2α (om de dag 3 miljoen IE) werd gestart en 9 maanden later was er volledige respons. De patiënt ontwikkelde echter ook polydipsie, polyurie en gewichtsverlies. Uit labonderzoek bleek dat de patiënt ernstige hyperglykemie had, met een nuchter bloedglucose van 390,6 mg/dl, een HbA1c van 12,7% en een C-peptide van 0,9 mcg/l. DM1 werd vastgesteld en insuline gestart. - De patiënt testte 6 jaar later positief op insuline antilichamen, antistoffen tegen eilandjes van Langerhans en GAD-antilichamen. M.b.v. insuline bleef DM onder controle. Opmerkingen auteurs - Bij patiënten met genetische of immunologische risicofactoren of patiënten met bestaande DM2 dient bij behandeling met IFNα-2α gemonitord te worden op antistoffen tegen eilandjes van Langerhans en pancreasfunctie. Hiermee kan eventuele DM1 tijdig worden vastgesteld en kunnen levensbedreigende complicaties worden voorkomen.
Whitehead RP et al. Diabetes mellitus in cancer patients treated with combination interleukin 2 and alpha-interferon. Cancer Biother 1995;10:45-51 Case-report	Resultaten - In deze publicatie worden 3 case-reports beschreven van patiënten met kanker die behandeld werden met interleukine-2 (IL-2) en IFNα. Twee van de patiënten hadden een voorgeschiedenis van diabetes. - Een 52-jarige man werd behandeld voor uitgezaaide melanoom met IL-2 en IFNα-2b (volgens schema, 5-10 miljoen IE 2-3x per week). De man had DM2 waarvoor hij met dieet werd behandeld. Behandeling startte op 12 december 1989. Op 9 januari kwam de patiënt nog voor controle, waarbij geen glucosespiegels werden bepaald. Op 10 januari werd de patiënt dood aangetroffen in zijn huis. Post-mortem werd een bloedglucose gemeten van 1390 mg/dl (~77,2 mmol/l) en autolyse van de pancreas gezien. Oorzaak van overlijden was waarschijnlijk een hyperglykemisch coma. - Een 51-jarige man werd vanaf 9 november 1990 behandeld voor uitgezaaide nierkanker met IL-2 en IFNα. - Dosering IL-2: 4 miljoen IE per dag gedurende 4 dagen van de week; 4 weken aaneengesloten waarna 2 weken rust; - Dosering IFNα: 9 miljoen IE op dag 1 en 4 van iedere behandelcyclus. De patiënt had een voorgeschiedenis van DM2, waarvoor hij met dieet werd behandeld. Zijn moeder was op 52-jarige leeftijd overleden aan DM-complicaties. Ongeveer 10 dagen na de 2^e cyclus ontwikkelde de patiënt hoofdpijn, wazig zicht, polyurie en periorbitaal oedeem. Bloedglucose was 523 mg/dl (~29,1 mmol/l), terwijl dit eerder tijdens cyclus 1 en 2 varieerde tussen 132-177 mg/dl (7,3-9,8 mmol/l). NPH-insuline werd gestart. Daarnaast werd hypothyreoïdie vastgesteld, waarvoor schildklierhormoon werd gestart. De patiënt kon daarna de volledige 6 behandelcycli voltooien. - De derde patiënt had geen voorgeschiedenis van DM. Dit betrof een 53-jarige man met uitgezaaide nierkanker. Hij kreeg hetzelfde behandelprogramma als de patiënt hiervoor en startte hiermee op 22 januari 1990. Op 18 maart rapporteerde de patiënt tijdens een controle buikpijn. Een week later had hij verminderde eetlust en gewichtsverlies (2 lbs). Tijdens de volgende controle op 29 april rapporteerde de patiënt klachten van constante dorst, vaak urineren, gebrek aan energie en gewichtsverlies. Bloedglucose was

	1086 mg/dl (~60,3 mmol/l). Eerdere metingen waren: 93 mg/dl (~5,2 mmol/l) op 25-03, 103 mg/dl (~5,7 mmol/l) op 01-04, 209 mg/dl (~11,6 mmol/l) op 08-04 en 548 mg/dl (~30,4 mmol/l) op 15-04. Glipizide 2dd 5 mg werd gestart en IL-2 en IFNα werden gestaakt. Minder dan een maand later kon glipizide worden gestaakt. Opmerkingen auteurs Zowel IL-2 als IFNα kunnen auto-immuunziekten veroorzaken. De auteurs geven aan dat IFNα insulineresistentie kan verhogen, waardoor de pancreascellen worden geactiveerd en extra gevoelig zijn voor autodestructie. Bij IL-2 zijn vrijwel geen gevallen van DM gemeld, dus IFNα moet een belangrijke rol spelen.
Murakami M et al. Diabetes mellitus and interferon-alpha therapy. Ann Intern Med 1995;123:318 Case-report	Resultaten - Een 66-jarige man had linkszijdige nefrectomie ondergaan voor niercelcarcinoom. Zijn nuchter en postprandiaal bloedglucose waren 5,7 mmol/l en 6,5 mmol/l. Op 27 juli 1993 werd IFN-α (3x per week 5 miljoen IE) gestart. Van 2-16 mei 1994 werd IFN-α tijdelijk gestopt vanwege beenmergdepressie. Op 8 juni rapporteerde de patiënt vermoeidheid en op 13 juni buikpijn. Hij werd opgenomen in het ziekenhuis met een bloedglucose van 22,0 mmol/l, een HbA1c van 9,8% en diabetische ketoacidose. IFN-α werd gestaakt en insuline gestart. Op 16 juni was de metabole acidose verholpen. De patiënt testte positief op insuline antilichamen, maar niet op antistoffen tegen eilandjes van Langerhans. De patiënt had ten tijde van de publicatie nog 20 IE insuline nodig om de HbA1c op 7,7% te houden. Opmerkingen auteurs - Deze casus toont aan dat DM1 met ketoacidose kan ontstaan tijdens behandeling met IFN-α.
Gori A et al. Reversible diabetes in patient with AIDS-related Kaposi's sarcoma treated with interferon alpha-2a. Lancet 1995;345:1438-1439 Case-report	Resultaten - Een 54-jarige HIV-positieve man werd gediagnosticeerd met Kaposi sarcoma in juni 1993. In juli werd de patiënt behandeld met radiotherapie en zidovudine vanwege een daling in CD4-cellen. Vanaf december werd gestart met 3x per week 10 miljoen IE IFNα-2α subcutaan en 2x per week 5 miljoen IE intralesionaal vanwege een terugkeer van Kaposi sarcoma. - Na 10 dagen ontwikkelde de patiënt polyurie, polydipsie en vermoeidheid. Nuchter bloedglucose was 45 mmol/l en glycosurie 17,2 mmol/l. IFNα-2α en zidovudine werden gestaakt en een hypoglykemisch dieet werd gestart, zonder resultaat. De patiënt werd opgenomen en er werd gestart met 30 IE insuline en 15 IE Lente insuline. C-peptide was normaal en de patiënt was negatief voor antistoffen tegen eilandjes van Langerhans. Insuline-antilichamen waren net positief (10,52% en afkapwaarde is <10%). - Na 7 dagen werd de insulinedosering verlaagd. In juni 1994 werd insuline gestopt en glibenclamide 1dd 5 mg en phenformine 1dd 50 mg gestart. Dit werd gestopt in februari 1995 vanwege normoglykemie en afwezigheid van glycosurie. Insuline-antilichamen waren <10%. Na 12 maanden follow-up was er nog steeds sprake van normoglykemie. Opmerkingen auteurs

	In deze casus waren er geen markers van auto-immuniteit tegen β-cellen, waardoor de insuline-afhankelijke diabetes hier mogelijk niet door auto-immuniteit werd veroorzaakt. Mogelijk heeft IFN perifere insulineresistentie geïnduceerd.
Guerci AP et al. Onset of insulin-dependent diabetes mellitus after interferon-α therapy for hairy cell leukaemia. Lancet 1994;343:1167-1168 Case-report	Resultaten - Een 41-jarige vrouw werd in juni 1991 gediagnosticeerd met haarcelleukemie, waarvoor IFN-α werd gestart (3x per week 3 miljoen IE). In oktober 1992 ontwikkelde ze een schildklierstoornis en auto-immuniteit. In juli 1993 kreeg de patiënt last van polyurie en polydipsie. Nuchter bloedglucose was 23,6 mmol/l en HbA1c 11,7%. Diabetische ketoacidose werd vastgesteld. Na onderzoek werd een nuchter bloedglucose van 7,5 mmol/l gevonden en een C-peptidespiegel van 0,8 mmol/l. Insuline werd gestart in een dosering van 0,54 IE/kg en 4 maanden later werd IFN-α gestopt. Drie maanden na staken van IFN-α daalde de insulinebehoefte naar 0,18 IE/kg. - De patiënt was negatief op antistoffen tegen eilandjes van Langerhans voor start van IFN-α en 6 maanden na start, maar positief toen insuline-afhankelijke diabetes mellitus werd vastgesteld.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
HCV-richtsnoer (geraadpleegd 16-08-2022)	Geen relevante informatie.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Besremi (ropeginterferon alfa-2b) 11-10-2021*	Rubriek 4.4 Diabetes mellitus is waargenomen bij andere alfa-interferonen (zie rubriek 4.8). Patiënten met deze aandoening die niet effectief door geneesmiddelen kunnen worden gereguleerd, mogen niet met de behandeling met ropeginterferon alfa-2b beginnen. Patiënten die deze aandoening tijdens de behandeling ontwikkelen en niet door geneesmiddelen kunnen worden gereguleerd, dienen de behandeling met ropeginterferon alfa-2b te staken. Ernstige oogandoeningen, zoals retinopathie, retinale bloeding, retinale exsudaten, netvliesloslating en occlusie van de retinale arterie of vene die tot blindheid kunnen leiden, zijn zelden waargenomen bij patiënten die met interferon alfa behandeld werden (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen vóór en tijdens behandeling met ropeginterferon alfa-2b een oogonderzoek te ondergaan, met name patiënten met retinopathie-geassocieerde ziekte, zoals diabetes mellitus of hypertensie. Iedere patiënt die een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen of andere oogklachten rapporteert, moet onmiddellijk een oogonderzoek ondergaan. Het moet worden overwogen de behandeling met ropeginterferon alfa-2b te stoppen bij patiënten die nieuwe of erger wordende oogandoeningen ontwikkelen. Rubriek 4.8 Soms: diabetes mellitus

SPC IntronA (interferon alfa 2b) 06-07-2021	Rubriek 4.4 IntronA moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Oculaire bijwerkingen Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina, sereuze ablatio retinae en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met IntronA, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met IntronA worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met IntronA te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen. Rubriek 4.8 Zeer zelden: diabetes mellitus, verergerde diabetes mellitus
---	--

* Vergelijkbare informatie in SPC Pegasys (peginterferon alfa-2a) 05-01-2022

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	20 oktober 2022