



Diabetes mellitus: Etanercept

7584

Afkortingen:

DAS, disease-activity score;
DM, diabetes mellitus;
DMARD, disease-modifying antirheumatic drug;
HbA1c, geglycosyleerd hemoglobine;
IQR, interkwartiel range;
MET, metformine;
MTX, methotrexaat;
NNT, number needed to treat;
RA, reumatoïde artritis;
TCZ, tocilizumab;
TNF, tumornecrosefactor;
TNFi, TNF- α -remmer;

Datum literatuursearch: 19-07-2022

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

Er zijn case-reports bekend waarbij aanhoudende hypoglykemieën optraden na start van etanercept. Ontregeling van diabetes mellitus is echter nog niet bevestigd in aanvullend (retrospectief) onderzoek. Daarom wordt voorsnog niet bewaakt op etanercept bij diabetes mellitus.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Diabetes mellitus is een veel voorkomende comorbiditeit bij inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis en psoriasis. Overproductie van TNF- α is niet alleen gezien in inflammatoire aandoeningen, maar ook in obesitas, metabool syndroom, atherosclerose en diabetes mellitus type 2. TNF- α -gemedieerde inflammatie zorgt voor verhoogde insulineresistentie door enerzijds een lagere glucose-opname in adipocyten en anderzijds verhoogde apoptose van β -cellen in de pancreas. Remming van TNF- α kan dus de insulineresistentie verlagen en leiden tot ontregeling van de glucosehuishouding in diabetespatiënten met actieve inflammatoire aandoeningen (Mantravadi 2020, Pfeifer 2017, Boulton 2007). Dit mechanisme zou van toepassing zijn op alle TNF- α -remmers (TNFi's). Echter, etanercept is de enige TNFi waarvoor een waarschuwing voor hypoglykemie is opgenomen in de SPC. In de SPC's van de overige TNFi's is niets vermeld over diabetes (certolizumab pegol en infliximab) of alleen hyperglykemie genoemd als bijwerking (adalimumab en golimumab).

In de literatuur zijn een aantal case-reports beschreven waarbij aanhoudende hypoglykemieën optraden nadat etanercept werd gestart in patiënten met diabetes mellitus, zelfs na verlaging van de diabetesbehandeling (Pfeifer 2017, Wambier 2009, Cheung 2009, Bonilla 2007, Boulton 2007). In onderzoeken waarin TNFi's werden vergeleken met andere immunosuppressiva zoals anakinra, methotrexaat of tocilizumab werd bij diabetespatiënten een vergelijkbare of minder grote daling in HbA1c gezien (Ruscitti 2019, Mantravadi 2020, Chen 2020, Otsuka 2018). In deze studies werden de resultaten niet uitgesplitst naar de individuele TNFi's.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Etanercept
C(omparison / Control)	Placebo of patiënt 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: etanercept AND ((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms]))

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

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen die TNF α -remmers vergeleken met andere immunosuppressiva bij patiënten met diabetes mellitus. Ook zijn er case-report opgenomen waarin effecten op diabetes mellitus werden gezien bij patiënten die behandeld werden met etanercept.

Bron	Resultaten/ opmerkingen				
<p>Ruscitti P et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. PLoS Med 2019;16(9): e1002901</p> <p>RCT</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> In deze open-label RCT werden patiënten met RA en DM gerandomiseerd naar behandeling met anakinra (n = 22) of TNFi (n = 17). Patiënten mochten corticosteroïden gebruiken in zo laag mogelijke dosering en niet hoger dan 7,5 mg prednisonequivalent per dag. HbA1c bij baseline moest 7-10% (~53-86 mmol/mol) zijn. Primair werd gekeken naar HbA1c-daling. Aangezien bij een interim analyse na 6 maanden een groot verschil werd gezien, werd de studie voortijdig gestopt. Voor TNFi werd geen significant verschil gezien tussen T=0 en na 3 maanden. De NNT om een HbA1c <7% (~53 mmol/mol) te krijgen met anakinra t.o.v. TNFi was 3. Voor de nuchtere glucosewaarden werd een vergelijkbare trend gezien. De daling in ziekte-activiteit van reuma was vergelijkbaar in beide groepen. Er werden geen gevallen van hypoglykemie gezien. <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Anakinra is een IL-1 receptorantagonist. IL-1 kan een mogelijke target zijn voor diabetesbehandeling. <p>Opmerkingen KNMP</p> <ul style="list-style-type: none"> De data zijn niet per TNFi weergegeven. Het aandeel etanercept was 17,6% (n = 3). 				
<p>Mantravadi S et al. Impact of tumor necrosis factor inhibitors and methotrexate on diabetes mellitus among patients with inflammatory arthritis. BMC Rheumatology 2020;4:39</p> <p>Retrospectief onderzoek</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> In dit retrospectief databaseonderzoek werden patiënten inflammatoire artritis en diabetes mellitus, die waren gestart met methotrexaat (MTX) of TNF-α-remmers (TNFi), geïdentificeerd. Voor deze patiënten werd gekeken wat het verschil in HbA1c was 3-12 maanden na start. Metformine werd als controle meegenomen. Per behandeling werden er twee cohorten onderscheiden: patiënten met een HbA1c >7% (= 53 mmol/mol) bij baseline en patiënten met ≥ 1 inpatient of ≥ 2 outpatient coderingen voor DM. Er was geen verschil in afname van HbA1c tussen MTX en TNFi (p = 0,46). De HbA1c-afname was significant hoger met metformine t.o.v. MTX en TNFi (p <0,001 voor beide vergelijkingen). Zie ook de tabel. <table border="1" data-bbox="563 1944 1394 1980"> <tr> <td></td> <td>MTX</td> <td>TNFi</td> <td>MET</td> </tr> </table>		MTX	TNFi	MET
	MTX	TNFi	MET		

	<table border="1"> <tr> <td>#pt met baseline HbA1c >7%</td> <td>361</td> <td>254</td> <td>2144</td> </tr> <tr> <td>Mediane verschil in HbA1c</td> <td>-0.40 (IQR - 1.20, 0.30)</td> <td>-0.35 (IQR - 1.10, 0.30)</td> <td>-0.80 (IQR - 1.60, -0.10)</td> </tr> <tr> <td>#pt met DM-codering</td> <td>821</td> <td>628</td> <td>3704</td> </tr> <tr> <td>Mediane verschil in HbA1c</td> <td>0 (IQR - 0.50, 0.40)</td> <td>0 (IQR - 0.50, 0.30)</td> <td>-0.30 (IQR - 1.0, 0.10)</td> </tr> </table> <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> De afname in HbA1c is vergelijkbaar voor MTX en TNFi. Bij een HbA1c >7% is de afname in HbA1c ongeveer 0,4% (~4 mmol/mol). De afname met metformine is 2x zo hoog. <p>Opmerkingen KNMP</p> <ul style="list-style-type: none"> De data zijn niet per TNFi weergegeven. Het aandeel etanercept is niet weergegeven. Een HbA1c-daling van 0,4% (4 mmol/mol) is klinisch relevant volgens het kader. De daling van de TNFi's was kleiner dan 0,4%. Er is niet gecorrigeerd voor corticosteroïdgebruik of aanpassingen in de diabetesmedicatie. 	#pt met baseline HbA1c >7%	361	254	2144	Mediane verschil in HbA1c	-0.40 (IQR - 1.20, 0.30)	-0.35 (IQR - 1.10, 0.30)	-0.80 (IQR - 1.60, -0.10)	#pt met DM-codering	821	628	3704	Mediane verschil in HbA1c	0 (IQR - 0.50, 0.40)	0 (IQR - 0.50, 0.30)	-0.30 (IQR - 1.0, 0.10)
#pt met baseline HbA1c >7%	361	254	2144														
Mediane verschil in HbA1c	-0.40 (IQR - 1.20, 0.30)	-0.35 (IQR - 1.10, 0.30)	-0.80 (IQR - 1.60, -0.10)														
#pt met DM-codering	821	628	3704														
Mediane verschil in HbA1c	0 (IQR - 0.50, 0.40)	0 (IQR - 0.50, 0.30)	-0.30 (IQR - 1.0, 0.10)														
<p>Chen SK et al. Use of biologic or targeted-synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs and risk of diabetes treatment intensification in patients with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. <i>Rheumatology Advances in Practice</i> 2020;4(2):1-11</p> <p>Retrospectief onderzoek</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> In deze studie werd in een Amerikaanse verzekeringsdatabase onderzocht hoe vaak aanpassing van de diabetesmedicatie nodig was na start van een biological (abatacept (n = 1785), TNFi (n = 5953), rituximab (n = 888) of tocilizumab (n = 759) of tofacitinib (n = 634). Abatacept werd als referentie gebruikt. Patiënten werden geïncludeerd als ze in de 365 dagen voor start van de DMARD of tofacitinib tenminste 2 diagnosecodes voor reuma hadden. Ook moest er tenminste 1 diagnosecode voor DM1 of DM2 zijn en tenminste 1 voorschrift van diabetesmedicatie. Primair werd gekeken naar intensivering van diabetesbehandeling (dus toevoeging van een nieuw middel). Secundair werd gekeken naar een switch in diabetesmedicatie, waarbij niet werd gekeken naar insuline. Er was geen verschil in primaire en secundaire uitkomstmaat voor TNFi, rituximab of tocilizumab in vergelijking met abatacept. Er werd gecorrigeerd voor veel verschillende factoren, waaronder leeftijd, geslacht, co-morbiditeiten, zorggebruik en gebruik van andere medicatie (waaronder corticosteroïden). <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Intensiveren van de diabetesmedicatie was bij tofacitinib minder vaak nodig dan bij abatacept. Voor de overige biological DMARD's werd geen verschil met abatacept gevonden. <p>Opmerkingen KNMP</p> <ul style="list-style-type: none"> De data zijn niet per TNFi weergegeven. In deze studie werd alleen gekeken naar verergering van DM, o.b.v. verandering van diabetesmedicatie. Er is niet gekeken naar het stoppen of verminderen van medicatie. 																
<p>Otsuka Y et al. Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> In deze retrospectieve cohortstudie werden patiënten met reumatoïde artritis die startten met een TNFi (n = 154, waaronder 41 etanercept) of tocilizumab (TCZ; n = 67) geïncludeerd. Voor 																

<p>levels in patients with rheumatoid arthritis; an observational study. PLoS ONE 2018;13(4):e0196368</p> <p>Retrospectief onderzoek</p>	<p>alle patiënten moest een HbA1c-waarde voor start van TNFi/TCZ en 3 maanden na start beschikbaar zijn. Het criterium voor diabetes mellitus was een HbA1c $\geq 6,5\%$ (~ 48 mmol/mol) of gebruik van diabetesmedicatie voor start van TNFi/TCZ.</p> <ul style="list-style-type: none"> De mediane HbA1c-waarde voor start was 6,2% (IQR 5,8-6,8%) voor TNFi en 6,2% (IQR 5,9-6,8%) voor TCZ ($p = 0,532$). Na 3 maanden was de mediane HbA1c-waarde voor beide groepen significant lager: 6,1% (5,7-6,65%; $p < 0,001$) voor TNFi en 5,8% (5,6-6,4%; $p < 0,001$) voor TCZ. De HbA1c-daling was significant groter voor TCZ dan voor TNFi ($p < 0,001$). Ook meer patiënten met TCZ bereikten een HbA1c-daling $\geq 0,5\%$ (47,8% vs. 19,5%; $p < 0,001$). Deze verschillen in TNFi en TCZ waren vergelijkbaar voor patiënten met en zonder diabetes. Voor diabetespatiënten was de baseline HbA1c en de afname in HbA1c echter iets groter dan voor patiënten zonder diabetes. In de multivariate logistische regressie gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, waren DM-diagnose, gebruik van diabetesmedicatie, hospitalisatie voor meer dan 2 dagen, reductie in glucocorticosteroïdgebruik, toename in diabetesmedicatie en gebruik van TCZ geassocieerd met een grotere daling in HbA1c. <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> De auteurs merken op dat de invloed van biologicals op het glucosemetabolisme bij RA-patiënten zo complex is dat je niet kunt concluderen dat de HbA1c-daling het gevolg is van TNFi of TCZ. Dit omdat een verbetering in RA mogelijk leidt tot minder inflammatie, een lagere dosis corticosteroiden en meer beweging. Een directe invloed van immunosuppressiva op de glucosehuishouding is daarmee lastig aan te tonen. <p>Opmerkingen KNMP</p> <ul style="list-style-type: none"> De data zijn niet per TNFi weergegeven. De auteurs melden zelf dat het groeperen van TNFi mogelijk niet terecht is, omdat het effect van etanercept en certolizumab pegol niet gelijk is aan de overige TNFi's. Dit wordt echter niet verder toegelicht. Een HbA1c-daling van 0,4% (4 mmol/mol) is klinisch relevant volgens het kader. De daling van de TNFi's was kleiner dan 0,4%.
<p>Pfeifer EC et al. Etanercept-Induced Hypoglycemia in a Patient With Psoriatic Arthritis and Diabetes. J. Investig. Med. High Impact Case Rep. 2017;5(3) doi: 10.1177/2324709617727760.</p> <p>Case-report</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> Een 57-jarige man met DM2 (gedurende 16 jaar, slecht onder controle), hepatitis C, verminderde nierfunctie, obesitas, astma, psoriasis, middelenmisbruik en posttraumatische stressstoornis werd opgenomen wegens zelfmoordgedachten. Oorzaak hiervoor waren pijnklachten en middelenmisbruik als gevolg hiervan. De patiënt gebruikte insuline glargine en aspart als behandeling voor DM2. Prednison (1dd 20 mg) en metformine (vanwege slechte instelling diabetes) werden gestart. Op dag 8 werd etanercept (1x per week 50 mg) toegevoegd. Op dag 15 trad een hypoglykemie op (bloedglucose 55 mg/dl = $\sim 3,1$ mmol/l) en insuline glargine werd verlaagd. Op dag 16-18 traden aanhoudende hypo's op, en werd zowel insuline aspart als glargine gestopt. In de opvolgende 3 weken traden intermitterende hypo's op en werd ook metformine afgebouwd en op dag 35 gestopt. De hypo's traden met name op na een nieuwe dosis etanercept.

	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c voor opname was 8,5% (~69 mmol/mol) en op dag 41 was de HbA1c 7,0% (~53 mmol/mol). Op dag 96 werd de patiënt ontslagen en 2 maanden later was de HbA1c 6,2% (~44 mmol/mol; zonder diabetesmedicatie). <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschillende oorzaken voor hypoglykemie werden uitgesloten, waardoor de auteurs concluderen dat de hypoglykemieën en verbetering van DM2 het gevolg zijn van etanercept.
<p>Cheung D et al. Persistent hypoglycemia in a patient with diabetes taking etanercept for the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2009;60(6):1032-1036</p> <p>Case-report</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Een 72-jarige man met psoriasis en DM2 startte met etanercept 25 mg 2x per week. De diabetesbehandeling bestond uit 51 eenheden insuline per dag verdeeld over langwerkend NPH (2dd) en kortwerkend (3dd na de maaltijd). HbA1c voor start etanercept was 7,0% (~53 mmol/mol) en nuchter bloedglucose gemiddeld 172 mg/dl (~9,6 mmol/l) met als laagst gemeten waarde 82 mg/dl (~4,6 mmol/l). • Binnen 1 maand na start ontwikkelde de patiënt 2-3 symptomatische hypoglykemieën per week, met glucosespiegels van 60 mg/dl (~3,3 mmol/l). Insuline werd verlaagd tot 22 eenheden per dag en rosiglitazon (2 mg/dag) en glipizide (2dd 5 mg) werd gestart. In de hierop volgende maanden hielden de hypoglykemieën aan, waarop de insulinedosering verder werd verlaagd. • Uiteindelijk is de insuline 16 maanden na start etanercept gestaakt en waren rosiglitazon (2dd 4 mg) en repaglinide (2 mg voor de maaltijd) in gebruik. Na 20 maanden was het HbA1c 6,6% (~49 mmol/mol) en nuchter bloedglucose gemiddeld 116 mg/dl (~6,4 mmol/l). De BMI en levensstijl van de patiënt was onveranderd. <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bij behandeling met etanercept bij diabetespatiënten dient de glucosespiegel gemonitord te worden.
<p>Wambier CG et al. Severe hypoglycemia after initiation of anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept in a patient with generalized pustular psoriasis and type 2 diabetes mellitus. J. Am. Acad. Dermatol. 2009;60(5):883-885</p> <p>Case-report</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Een 51-jarige vrouw met psoriasis werd in het ziekenhuis opgenomen met een exacerbatie van psoriasis. Ze had een BMI van 41, ongecontroleerde DM2 (HbA1c = 11,3% of 100 mmol/mol) waarvoor 50 eenheden NPH-insuline. Ze had hyperglykemische pieken, waarvoor aanvullend 2-8 eenheden insuline werden toegediend. Op dag 33 werd etanercept 50 mg gestart en 7 uur later had de patiënt haar eerste hypoglykemie (27 mg/dl). De volgende ochtend traden 4 uur na insuline convulsies op. De hypoglykemie werd behandeld met glucose en de insuline werd gestopt. Op dag 36 steeg het bloedglucose naar 200 mg/dl (~11,1 mmol/l), maar na toediening van etanercept daalde dit weer. Op dag 39 werd etanercept gestopt en 10 dagen later ontslagen. Na 8 dagen werd ze weer opgenomen met sepsis, hyperglykemie en een opvlamming van de psoriasis. Drie dagen later is de patiënt overleden. <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met inflammatoire aandoeningen hebben vaak hoge TNF waarden. Hierdoor kunnen patiënten hogere doses insuline nodig hebben, vanwege de verminderde gevoeligheid voor insuline door TNF.

<p>Bonilla E et al. Hypoglycaemia after initiation of treatment with etanercept in a patient with type 2 diabetes mellitus. Ann Rheum Dis 2007; 66(12):1688</p> <p>Case-report</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> Een 54-jarige vrouw met DM2 en reumatoïde artritis werd behandeld met methotrexaat, prednison (lage dosering) en Humalog (insuline lispro 75/ insuline lispro,protamine 25). Ze startte met etanercept (2x per week 25 mg) en had de volgende ochtend een daling in glucosespiegel van 40-50 mg/dl (~2,2-2,8 mmol/l). Haar insuline werd met 10 eenheden verlaagd op de ochtend na etanercept. De hypoglykemieën op de ochtend na etanercept bleven bestaan, dus werd insuline met nogmaals 35 eenheden verlaagd om het probleem te verhelpen. <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Deze vrouw had niet eerder hypoglykemieën.
<p>Boulton JG et al. Unstable diabetes in a patient receiving anti-TNF-alpha for rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2007;46(1):178-179</p> <p>Case-report</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> Een 55-jarige vrouw met stabiele DM1 en reumatoïde artritis werd in april 2003 gestart op etanercept (25 mg 2x per week). Ze had een DAS-score van 7,06. Binnen 3 weken ontregelde haar glucosespiegels en had ze een ernstige hypoglykemie. Na een aantal dagen ontstond wederom een ernstige hypoglykemie. Etanercept werd gestaakt. In oktober 2004 was haar DAS-score 6,8 en werd adalimumab gestart. Na 12 uur ontwikkelde ze wederom een ernstige hypoglykemie, met een recidief na 24 uur. Adalimumab werd gestaakt. In 2007 is uiteindelijk infliximab gestart, waarop ze na 3 infusies nog geen complicaties heeft gehad. <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> TNF-α speelt een rol in insulineresistentie. De TNFi's hebben mogelijk voor een verhoogde gevoeligheid voor insuline gezorgd. <p>Opmerkingen KNMP</p> <ul style="list-style-type: none"> De ernstige hypoglykemie is niet nader omschreven. Ook is de tijdsduur tussen etanercept en hypoglykemie niet beschreven.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
MDR Biologicals (2011)	<p>Operatieve ingrepen en biologicals</p> <p>Men kan bij operaties TNFa-blokkers perioperatief blijven gebruiken omdat geen sprake is van een duidelijk verhoogd risico op postoperatieve wondgenezingsstoornissen of infectie.</p> <p>In individuele gevallen (met name bij een comorbiditeit als diabetes mellitus of bij een mogelijk besmette operatie) kan overwogen worden toch te stoppen met TNFa-blokkers en/of antibiotica toe te dienen.</p>
MDR Reumatoïde artritis (2019)	Geen relevante informatie gevonden.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Enbrel (etanercept)16-06-22	<p>Rubriek 4.4</p> <p>Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiatie van Enbrel bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van anti-diabetische medicatie bij enkele van deze patiënten.</p>
SPC Humira (adalimumab) 02-08-2022*	<p>Rubriek 4.8</p> <p>Vaak: hyperglykemie</p>

SPC Cimzia (certolizumab pegol) 20-07-2022#	Geen relevante informatie
---	----------------------------------

* Vergelijkbare informatie in SPC Simponi (golimumab; 28-01-2022). # Vergelijkbare informatie in SPC Remicade (infliximab; 26-04-2022)

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	20 oktober 2022