



Diabetes mellitus – purine-antagonisten

7588

ALL: acute lymfatische leukemie

6-MP: 6 mercaptopurine

IBD: inflammatory bowel disease

Hypo: hypoglykemie

Datum literatuursearch: 23/05/2022

CONCLUSIE

Niet bewaken. Uit de studie van Halonen is gebleken dat ongeveer de helft van de kinderen met ALL die behandeld worden met 6-MP een verstoorde glucosecontrole heeft tijdens langere periodes van vasten. Dit wordt met een lagere incidentie ook in de praktijk gezien in de retrospectieve studies en case-reports. Het onderliggende mechanisme is onbekend. Voornamelijk kinderen <6 jaar met een laag BMI krijgen hypoglykemie met symptomen. Dit speelt echter bij iedere patiënt en is niet onderzocht bij patiënten met DM. Ook is niet met een gecontroleerde studie aangetoond dat het daadwerkelijk door 6-MP komt. Voor andere purine-antagonisten is geen enkel bewijs.

Ook de ziekte ALL zelf kan zorgen voor endocriene verstoringen, waardoor met name jongere kinderen een predispositie hebben voor hypoglykemieën. Het is daarom aannemelijk dat er bij deze patiëntengroep een combinatie van factoren speelt. Het gaat daarnaast om een specialistische behandeling bij kinderen die geprotocolleerd plaatsvindt.

Aangezien het bewijs mager is (enkel studies over 6-MP, geen studie onder patiënten DM, geen gecontroleerde studies), worden purine-antagonisten niet bewaakt.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Onder de purine-antagonisten vallen cladribine, clofarabine, fludarabine, mercaptopurine, nelarabine en tioguanine.

6-MP wordt gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet 6-tioguanine nucleotide (6-TGN) en 6-methylmercaptopurine (6-MMP). 6-MMP kan hepatotoxiciteit veroorzaken. Deze hepatotoxiciteit kan samen met het veranderd metabolisme bij kanker zorgen voor een verhoogd risico op hypo's. Allopurinol zou de hepatotoxiciteit van 6-MMP tegen kunnen gaan. [Rebello 2020]

Andere oorzaken voor hypoglykemie zouden een lage plasmaspiegel van alanine kunnen zijn, of verminderde hepatische glycogeenopslag/glycogenolyse. Ook een laag vetgehalte en jonge leeftijd werd geopperd als risicofactor. [Bay 2006] Bovendien komen endocriene verstoringen veelvuldig voor bij de chemotherapie die gebruikt wordt bij ALL, zowel tijdens, als jaren na de therapie. [Cho 2018] Hypo's werden het vaakst gezien bij kinderen <6 jaar. Zij zijn meer vatbaar voor hypo's omdat ze een lagere energiereserve hebben en vaak langere periodes vasten (>10 uur per nacht). 's Avonds koolhydraten eten zou het voorkomen van hypo's in de nacht tegen kunnen gaan. [Rebello 2020].

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Purine-antagonisten
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
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 OR hypoglycemia OR hyperglycemia AND tioguanine AND mercaptopurine AND cladribine OR clofarabine OR fludarabine OR nelarabine
Filters applied: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans, Dutch, English.

EMBASE:

('diabetes mellitus'/mj OR 'hypoglycemia'/mj OR 'hyperglycemia'/mj) AND ('tioguanine'/mj OR 'cladribine'/mj OR 'clofarabine'/mj OR 'fludarabine'/mj OR 'nelarabine'/mj OR 'mercaptopurine'/mj)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van purine antagonisten op het ontstaan van diabetes mellitus.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Halonen P, Salo MK, Mäkipernaa A. Fasting hypoglycemia is common during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr. 2001;138(3):428-431. doi:10.1067/mpd.2001.111.273 Klinische studie	Resultaten • 35 kinderen met ALL die onderhoudstherapie kregen werden gevolgd voor 3 jaar. Onderhoudstherapie bestond uit 6-MP (75 mg/m²/d) en methotrexaat (20 mg/m²/week). • Ook werden er afwisselend stootkuren gegeven van methotrexaat en prednisolon+vincristine. • Na gemiddeld 0,5 en na 2,1 jaar behandeling werd naar het ontwikkelen van hypoglykemie na vasten gekeken. • 19/35 kinderen (54%) ontwikkelden hypoglykemie na 11-16 uur vasten. 13 van deze 19 kinderen hadden ook symptomen. • De patiënten met hypo's waren jonger dan de patiënten met een normale bloedglucosespiegel. • De dosis 6-MP was niet significant verschillend bij kinderen met hypo's t.o.v. kinderen zonder hypo's. • 15/19 kinderen werden 3-4 maanden na stoppen van de onderhoudstherapie opnieuw onderzocht. Het bloedglucose na vasten was bij iedereen verbeterd. • 74% van de kinderen met hypo's was <6 jaar. Opmerkingen SHB • Het vasten werd in deze studie bewust verlengd tot 16 uur. Dit liet zien dat ongeveer de helft van de behandelde patiënten verstoorde vast-tolerantie heeft. Het is echter geen representatie van een normale vast-duur. • De hypoglykemie was van voorbijgaande aard.
Melachuri S, Gandrud L, Bostrom B. The association between fasting hypoglycemia and methylated mercaptopurine metabolites in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2014;61(6):1003-1006. doi:10.1002/pbc.24928 Retrospectieve studie / case series	Resultaten • Er werd retrospectief naar 3 kinderen met ALL die 6-MP gebruikten gekeken die hypo's hadden gekregen. • Na het toedienen van 6-MP in de ochtend i.p.v. de avond, daaldede spiegel van metaboliet 6-MMP waardoor bij 1 patiënt hypo's voorkwamen. • De spiegels van 6-TGN daalden bij ochtendinnname, maar herstelden snel weer. • Een patiënt had geen hypo's meer door de dosering op te splitsen naar 2 keer per dag.
Ziino O, Russo D, Orlando MA, Benigno V, Locatelli F, Aricò M. Symptomatic hypoglycemia in children	Resultaten • Er werd gekeken hoeveel kinderen met ALL symptomatische hypoglykemie kregen in de periode van 1995-1999.

receiving oral purine analogues for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol. 2002;39(1):32-34. doi:10.1002/mpo.10097 Retrospectieve studie	• Patiënten kregen methotrexaat en 6-MP tijdens de onderhoudsfase. Tijdens andere behandel fases kregen ze 6-MP en tioguanine. • 6/86 (6,9%) patiënten kregen in totaal 18 episodes van symptomatische hypoglykemie. 9 episodes gebeurden tijdens de onderhoudstherapie, de andere 9 tijdens andere behandel fases. • Alle kinderen met hypo's waren <6 jaar. Opmerkingen auteurs • De auteurs suggereren o.b.v. de resultaten van Halonen en de eigen resultaten dat het waarschijnlijker is dat hypo's veroorzaakt worden door purine-antagonisten en niet zozeer door combinatie van een purine-antagonist met MTX. De combinatie 6-MP en 6-TG veroorzaakte immers ook hypo's. • Het percentage van hypo's was lager (6,9%) t.o.v. Halonen (50%) omdat er hier een kortere periode van vasten werd aangehouden. Opmerkingen SHB • Enige studie waarbij ook in andere behandel fases werd gekeken naar het voorkomen van hypoglykemie. Geen andere studies die dit onderbouwen. Causaal verband ook onduidelijk.
Jacob, Adam M. DO1; Al Shabeeb, Reem Q. MD2; Dharia, Ishaan MD3; Chhabra, Kabir BA1; Borum, Marie L. MD, EdD, MPH1. A Rare Case of Hypoglycemia Following 6-Mercaptopurine Initiation in an Inflammatory Bowel Disease Patient. The American Journal of Gastroenterology: October 2021 - Volume 116 Case-report Alleen abstract beschikbaar	Resultaten • 33-jarige vrouw met IBD werd behandeld met 6-MP. Drie dagen na start van 6-MP kreeg ze last van overmatig zweten. Haar serumglucose was 54 mg/dl. Ze had geen historie met hypo's. • Haar glucosespiegels fluctueerden tussen de 40-50 mg/dl (=2,22-2,78 mmol/l), met dalen van 32 mg/dl (=1,78 mmol/l). • 6-MP werd gestopt, waarna haar symptomen volledig zijn verdwenen.
Rebello A, Oliveira J, Sousa C. Severe mercaptopurine-induced hypoglycemia in acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol. 2020;37(3):245-247. doi:10.1080/08880018.2020.1713940 Case-report	Resultaten • 7-jarig meisje met ALL kreeg als onderhoudsbehandeling methotrexaat en 6-MP. Bijna 24 uur na de laatste toediening werd ze wakker en had ze honger. Toen haar ouders eenmaal bij haar waren, was ze slaperig en werd ze niet wakker. • In het ziekenhuis bleek dat ze ernstige hypoglykemie had (bloedglucose 13 mg/dl; 0,7 mmol/L). ook had ze een metabole acidose. • Na een dextrose infuus en glucagon injectie was ze na een paar minuten bij bewustzijn. • Insulinespiegel was 95,34 mUI/ml). Opmerkingen auteurs • Hypo's zijn bij 6-MP hoogstwaarschijnlijk ondergerapporteerd. • Ook kunnen de symptomen vaak worden geassocieerd met de ziekte zelf in plaats van met hypoglykemie.
Eun Mi Cho, Jung Eun Moon, Soo Jung Lee, Cheol Woo Ko. Severe recurrent nocturnal hypoglycemia during chemotherapy with 6-	Resultaten • 8-jarige jongen met ALL kreeg onderhoudstherapie met dexamethason (3 mg/m² 2dd voor 5 dagen, elke 4 weken), 6-MP (75mg/m² per dag) en methotrexaat (20 mg/m² per week).

mercaptopurine in a child with acute lymphoblastic leukemia. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2018;23:226-228 Case-report	- De jongen klaagde enkele maanden over ongemak bij zijn borst, vermoeidheid en koud zweten in de vroege ochtend. Hij had hier vooral last van als hij die avond ervoor vroeg had gegeten. - Zijn bloedglucose daalde tot 37 mg/dl bij de aanwezigheid van deze symptomen. Na dextrose injectie verdwenen de symptomen. Zijn leverwaardes waren verhoogd.
Bay A, Oner AF, Cesur Y, Dogan M, Etlik O, Sanli F. Symptomatic hypoglycemia: an unusual side effect of oral purine analogues for treatment of ALL. Pediatr Blood Cancer. 2006;47(3):330-331. doi:10.1002/pbc.20582 Case-report	Resultaten 3-jarige jongen met ALL kreeg als onderhoudsbehandeling 6-MP (75 mg/m²/d) en methotrexaat (40 mg/m²/wk). - Ook kreeg de patiënt 8-wekelijks high-dose methotrexaat en vincristine+prednisolon 4-wekelijks. - Na 32 weken onderhoudstherapie kreeg de patiënt last van agitatie, tremor, misselijkheid, zweten, buikpijn en verhoogde eetlust voor zoet eten. - Zijn bloedglucose was 31 mg/dl, en na het drinken van iets zoets verdwenen de symptomen. De patiënt had ook ketonurie. Zijn insulinespiegel was onder de 2U/ml. - Tijdens de ziekenhuisopname van 10 dagen werd nog 4 keer een vroege ochtend hypo geconstateerd. - Er werd geadviseerd om koolhydraten te eten voor het slapen. Hierdoor werden de hypo's minder, maar verdwenen niet helemaal. Er werd daarom besloten om 6-MP te stoppen voor 30 dagen. - De hypo's verminderden en de laatste 20 dagen had hij geen hypo meer. 6-MP werd herstart met een gehalveerde dosis.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn acute lymfatische leukemie Diagnostiek en behandeling 16/06/2020 HOVON	Geen relevante informatie.
Prinses Máxima centrum ALL11-protocol. 19-03-2020	<u>6-mercaptopurine & 6-thioguanine</u> Individuele gevoeligheid: controleer TPMT deficiëntie igv sterke aplasie Toediening: avonddosis op 1 uur nuchtere maag. Niet innemen met melkproducten. Hepatotoxiciteit: zie opmerkingen bij onderhoudstherapie. Leucopenie: m.n. voor onderhoudstherapie 6-mercaptopurine. Voorkom te hoge / lage leucocytenwaarden: streefwaarden volgens protocol. VOD: bij 6-TG is er een verhoogde kans op het ontstaan van VOD. (Trias: pijnlijk vergrote lever, vochtretentie en icterus) Opmerkingen SHB Standaard glucosemeting wordt niet beschreven.
Ziekenhuisrichtlijnen-database UMCG	Er is geen richtlijn voor 6-MP/6-TG aanwezig, waardoor niet duidelijk is of er glucosecontroles worden gedaan bij deze behandelingen.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC thiosix® (tioguanine). CBG geneesmiddeleninformatie bank 21/03/2022. *	Geen informatie

SPC Puri Nethol® (mercaptopurine)	Sectie 4.4 Er zijn gevallen van symptomatische hypoglykemie gemeld bij kinderen met ALL die 6- mercaptopurine kregen toegediend (zie rubriek 4.8). De meeste van de gemelde gevallen vonden plaats bij kinderen jonger dan zes jaar of met een lage body mass index.
SPC Atriance® (nelarabine)	Sectie 4.8 Hypoglykemie kwam bij kinderen (n=84) vaak voor (6%; 650 mg/m2).

*geldt ook voor cladribine, clofarabine, fludarabine,

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	20 oktober 2022