



Diabetes mellitus: lenalidomide, pomalidomide, thalidomide 7591

RCC: metastatic renal cell carcinoma. MM: Multiple Myeloma. IGF: Insulin Like Growthfactor. PSA: prostate specific antigen. DM2: diabetes mellitus type 2.

Datum literatuursearch: 07-07-2022

CONCLUSIE

Niet bewaken. Vanuit de literatuur is onvoldoende bewijs dat de middelen lenalidomide, pomalidomide en thalidomide diabetes mellitus kunnen ontregelen. In 1 studie (Iqbal 2000) met diabetespatiënten werd wel een effect gezien op de glucose-houdhouding, echter gezien de kleine en specifieke studiepopulatie en onvoldoende resultaten op duidelijke eindpunten (hyper-, hypoglykemie, micro-macrovasculaire complicaties) geeft dit onvoldoende aanleiding tot bewaken. In twee studies onder patiënten zonder diabetes mellitus werd wel hyperglykemie gezien als bijwerking, echter in de placebogecontroleerde studie was dit vergelijkbaar met de placebogroep. (Figg 2009, Patel 2008).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Immunomodulatoren zoals lenalidomide en thalidomide kunnen theoretisch de insulineresistentie verminderen omdat zij de TNF-alfa productie remmen. TNF-alfa is namelijk geassocieerd met insuline resistentie. Echter, lenalidomide en thalidomide zijn juist geassocieerd met hyperglykemie. (Przybylski 2018) Het mechanisme is dus nog niet geheel duidelijk.

Studies waarin lenalidomide/pomalidomide/thalidomide samen met andere geneesmiddelen werden onderzocht (vaak corticosteroïden) zijn niet meegenomen, vanwege het mogelijke effect van die middelen op de glucosehuishouding.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Lenalidomide, thalidomide, pomalidomide
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 (((Lenalidomide) OR "pomalidomide") OR "Thalidomide")

EMBASE: ('diabetes mellitus'/mj OR 'hyperglycemia'/mj OR 'hypoglycemia'/mj) AND ('lenalidomide'/mj OR 'pomalidomide'/mj OR 'thalidomide'/mj)

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Iqbal N, Zayed M, Boden G. Thalidomide impairs insulin action on glucose uptake and glycogen synthesis in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000 Aug;23(8):1172-6. Placebo gecontroleerde cross-over studie	n = 6	Resultaten • 6 obese patiënten met DM2 kregen 3 weken lang thalidomide (150 mg dd) of 3 weken lang placebo. Daarna werden ze gewisscht naar de andere therapie • Er werd een clamptest uitgevoerd met een iso-glycemische-hyperinsulinemie infusie om de insulineactie te kwantificeren. • Thalidomide verminderde de glucose-opname met 21% vergeleken met placebo, en de glycogeen synthese met 40% ten opzichte van placebo. Opmerkingen auteurs • Thalidomide kan de insulineresistentie verhogen in obese patiënten met DM2 en deze patiënten zouden gemonitord moeten worden. • Onduidelijk of dit ook voor niet-obesen geldt. Opmerkingen SHB • Kleine studiepopulatie. • Eindpunten hyper- en hypoglykemie zijn niet onderzocht en onduidelijk of dit daadwerkelijk kan optreden.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van thalidomide/lenalidomide/pomalidomide op het ontstaan van hyperglykemie of hypoglykemie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Figg WD, Hussain MH, Gulley JL, Arlen PM, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Higano CS, Steinberg SM, Chatta GS, Parnes H, Wright JJ, Sartor O, Dahut WL. A double-blind randomized crossover study of oral thalidomide versus placebo for androgen dependent prostate cancer treated with intermittent androgen ablation. J Urol. 2009 Mar;181(3):1104-13 RCT	Resultaten • 159 patiënten met prostaatkanker werden gerandomiseerd tot 6 maanden behandeling met gonadotropine-releasing hormoon (GNRH) agonisten gevolgd door thalidomide óf placebo, totdat de PSA-waarde steeg en weer gonadotropine-releasing hormoon agonisten toegediend werden. • Na 6 maanden gonadotropine-releasing hormoon agonisten was er een cross-over, en kregen de patiënten die eerst thalidomide kregen nu placebo, en vice versa; 103 patiënten deden mee aan de cross-over. • Hyperglykemie (graad 2) trad op bij 3 patiënten in de thalidomide groep (2,4%), tegen 5 patiënten in de placebogroep (4,4%). • Hyperglykemie (graad 3) trad op bij 1 patiënt in de thalidomide groep en niet in de placebogroep (0,8%). Opmerkingen SHB • Onduidelijk of deze patiënten al DM hadden. • GNRH-agonisten kunnen ook leiden tot verslechterde diabetescontrole en kunnen ook effect hebben gehad op optreden hyperglykemie.

Patel PH, Kondagunta GV, Schwartz L, Ishill N, Bacik J, DeLuca J, Russo P, Motzer RJ. Phase II trial of lenalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. Invest New Drugs. 2008 Jun;26(3):273-6. Fase II klinische trial, niet placebo gecontroleerd.	Resultaten • 14 patiënten met nierkanker kregen 25 mg lenalidomide per dag, gedurende 21 dagen. • 4 patiënten hadden graad 3 toxiciteit hyperglykemie (29%) en 1 had graad 4 toxiciteit hyperglykemie (7%). Opmerkingen SHB • Onduidelijk of deze patiënten al DM hadden.
Przybylski DJ, Birhiray R, Reeves DJ. Severe Hypoglycemia Caused by Lenalidomide. Pharmacotherapy. 2018 Jan;38(1):e1-e6. Case-report	Resultaten • Een 74-jarige vrouw met DM2 en MM werd behandeld met lenalidomide als onderhoudstherapie. Zij gebruikte ook pravastatine, kaliumchloride, cyclobenzaprine, omeprazol en citalopram. • Na 3 jaar lenalidomidegebruik ontwikkelde zij hypoglykemie waarvoor ziekenhuisopname nodig was. • Lenalidomide werd gestopt tijdens de ziekenhuisopname en behandeling, en de hypoglykemie verdween. • 20 dagen na herstart met lenalidomide ontwikkelde zij weer hypoglykemie (bloedglucose 35 mg/dl). Voor deze opname waren haar glucosespiegels tussen de 50-80 mg/dl. • Hierna werd lenalidomide definitief gestopt, waarna de hypoglykemie niet weer terugkwam. Opmerkingen auteurs • IGF-levels van de patiënt waren verhoogd. IGF kan door tumors worden uitgescheiden en zorgen voor hypoglykemie. Aangezien de patiënt geen actieve tumoren had, zijn de verhoogde IGF-levels mogelijk te wijten aan het lenalidomide gebruik of fysiologische veranderingen door MM en diabetes. De mechanismen hierachter zijn nog onbekend. Opmerkingen SHB • Tijdspad vrij ruim voor bewezen relatie. • Angiogeneseremmers zijn in het algemeen meer geassocieerd met hyperglykemie dan met hypoglykemie.
Pathak RD, Jayaraj K, Blonde L. Thalidomide-associated hyperglycemia and diabetes: case report and review of literature. Diabetes Care. 2003 Apr;26(4):1322-3. Case-report	Resultaten • Een 70-jarige man met MM werd behandeld met thalidomide 400 mg/dag. Na 4 weken ontwikkelde hij een ernstige hyperglykemie (bloedglucose 612 mg/dl). • Na behandeling met insuline verbeterde de hyperglykemie. Hij kreeg hierna onderhoudsbehandeling met glipizide. • Thalidomide werd gecontinueerd en de hyperglykemie kwam niet terug. Opmerkingen auteurs • 4 jaar eerder had de patiënt stress-gerelateerde hyperglykemie ontwikkeld.

Yorke RA, Sutton WS, Kilshaw D, Taylor WH. Neuropathy, hypoglycaemia, and adrenal dysfunction during treatment with thalidomide. Br Med J. 1962 Aug 4;2(5300):306-7	• Een 31-jarige man werd behandeld met thalidomide 50mg voor slapeloosheid. • Hij ervoer tintelingen in zijn handen en tenen, duizeligheid en zweten. • Zijn bloedglucose (vastend) bleek laag te zijn (40 mg/dl). • Na stoppen met thalidomide ging zijn bloedglucosewaarde weer naar normaal.
Case-report	

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
HOVON werkgroep Multipel Myeloom. Concept richtlijn behandeling multipel myeloom. 2021.	Geen relevante resultaten

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Lenalidomide caps Grindeks 17-01-22 *	4.8 Zeer vaak: hyperglykemie, hypoglykemie Vaak: Diabetes Mellitus
Patiënt Informatie Folder thalidomide 50 mg tablet. DMB (Fagron)	Geen vermelding
*Vergelijkbare vermelding: SPC Imnovid (pomalidomide) caps. 10/01/2022	

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	20 oktober 2022