

Diabetes mellitus type 1 zeldzame bijwerking pd-1-checkpointremmers

Lareb ontving acht meldingen bij gebruik nivolumab en pembrolizumab

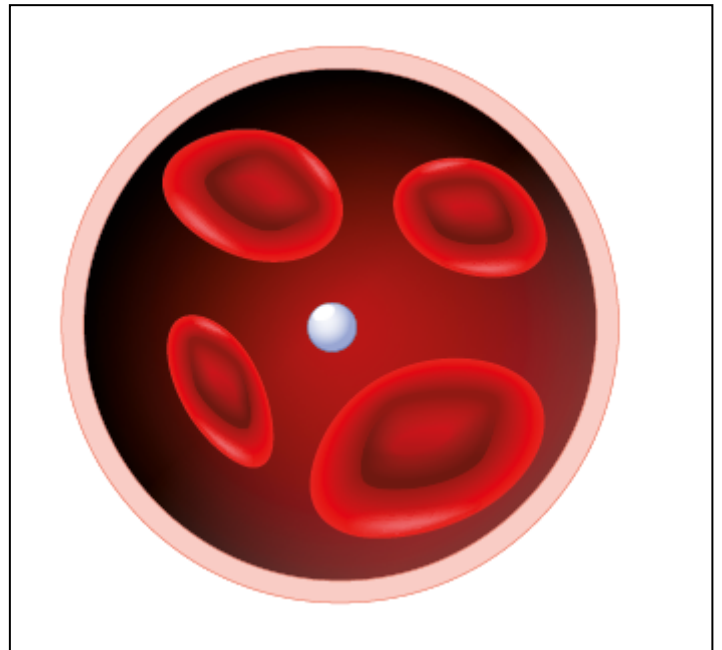
PW36 - 04-09-2020 | door Jenny Hartman, Jette van Lint en Leanne Kosse

Diabetes mellitus type 1 is een zeldzame bijwerking van een behandeling met PD-1-checkpointremmers. Een ketoacidose kan een eerste uiting hiervan zijn. Alertheid voor symptomen van een hyperglykemie is nodig om een ernstig beloop van deze bijwerking te voorkomen. Lareb ontving acht meldingen van diabetes mellitus bij nivolumab en pembrolizumab.

Monoklonale antilichamen krijgen een steeds belangrijkere plaats in de behandeling van diverse kankersoorten. Zo ook de geprogrammeerde celdood-1 (PD-1)-checkpointremmers nivolumab, pembrolizumab en cemiplimab. Deze worden onder meer ingezet bij melanomen, longcarcinomen en niercelcarcinomen. Bij deze middelen kunnen immuungerelateerde bijwerkingen voorkomen, zoals bijnierinsufficiëntie, colitis en thyroïditis. Ook kan diabetes mellitus (DM) type 1 ontstaan, wat zich kan presenteren met een levensbedreigende diabetische ketoacidose [1-3].

Het ontstaan van auto-immuun DM bij checkpointremmers is inherent aan het werkingsmechanisme. Op T-cellen bevinden zich PD-1-receptoren. PD-1-checkpointremmers binden zich aan deze receptoren en blokkeren daarmee de interactie met het geprogrammeerde celdood-ligand-1 (PD-L1), afkomstig van tumorcellen. Deze interactie zorgt normaalgesproken voor een verlaagde T-cel-respons tegen deze tumorcellen. Door blokkering wordt de anti-tumorrespons door T-cellen mogelijk gemaakt [4].

De bètacellen in de eilandjes van Langerhans brengen ook PD-L1 tot expressie die door een interactie met de PD-1-receptoren de activatie van autoreactieve T-cellen voorkomt [5]. Door ook deze interactie te blokkeren, worden de bètacellen in de eilandjes van Langerhans vernietigd door de T-cellen waardoor DM type 1 kan ontstaan [6,7].



Snel en heftig beloop

Bijwerkingencentrum Lareb ontving in de afgelopen vijf jaar zes meldingen van DM bij gebruik van nivolumab en twee meldingen bij pembrolizumab. Bij vier meldingen presenteerde de patiënt zich met een diabetische ketoacidose. De patiënten waren tussen de 42 en 74 jaar oud. Hun klachten ontstonden tussen de twee weken en zeven maanden na start van de behandeling met de checkpointremmers. Bij één melding ontstond de DM tijdens behandeling met ipilimumab die volgde op de nivolumab-behandeling. Bij nagenoeg alle meldingen werd beschreven dat de DM werd behandeld met insuline. Bij één melding werd de behandeling met de checkpointremmer voortgezet en bij twee meldingen werd deze gestaakt [8].

In de literatuur zijn diverse case reports en reviews te vinden over PD-1-checkpointremmer-geïnduceerde DM. Hierin valt een aantal zaken op die ook in de meldingen bij Lareb naar voren komen. De eerste uitingen ontstaan snel na start van de behandeling met PD-1-checkpointremmers. De mediane duur na start is ongeveer zeven weken met de meeste gevallen binnen drie maanden na start [6,9]. Vaak is sprake van een snel en heftig beloop. De HbA1c-waarde is daarom op het moment van constatering niet altijd verhoogd [7,10].

De leeftijd van de patiënten op het moment van diagnose is met een gemiddelde van rond de 60 jaar hoger dan bij niet-medicamenteus geïnduceerde DM type 1 (jonger dan 40 jaar). Hierdoor kan ten onrechte worden gedacht dat de patiënten DM type 2 hebben ontwikkeld [6,9]. Ook bij patiënten die al bekend zijn met DM type 2 kunnen de bètacellen afbreken onder invloed van PD-1-checkpointremmers. Als deze patiënten al een natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT-2)-remmer gebruiken kan een ketoacidose optreden zonder hyperglykemie: een euglykemische ketoacidose [7,10].

Levenslang insuline

Anders dan bij andere immuungerelateerde bijwerkingen is behandeling met corticosteroïden niet zinvol. Corticosteroïden hebben geen effect op de afbraak van bètacellen, aangezien dit een onomkeerbaar proces betreft [5]. Niet-medicamenteus geïnduceerde DM type 1 treedt op als 80-95% van de bètacellen zijn vernietigd. Het is aannemelijk dat dit ook het geval is bij PD-1-checkpointremmer-geïnduceerde DM [6]. Om die reden is het staken van de PD-1-checkpointremmer niet nodig en, gezien de indicatie, ook vaak ongewenst. Een tijdelijke pauze van de behandeling kan worden overwogen tot de DM onder controle is.

PD-1-checkpointremmer-geïnduceerde DM moet worden behandeld met levenslange insulinetherapie, zoals niet-medicamenteus-geïnduceerde DM type 1. Patiënten met een diabetische ketoacidose moeten eerst behandeld worden volgens het diabetische ketoacidose protocol [10,11].

DM type 1 is voornamelijk geassocieerd met PD-1- en PD-L1-checkpointremmers [12]. De PD-L1-checkpointremmers atezolizumab, avelumab en durvalumab kunnen DM type 1 veroorzaken volgens een vergelijkbaar mechanisme als de PD-1-checkpointremmers [13-15]. Bij de cytotoxische T-lymfocyt antigeen-4 (CTLA-4)-checkpointremmer ipilimumab is DM waargenomen bij combinatietherapie met nivolumab [16]. Daarnaast zijn er slechts enkele artikelen die het ontstaan van DM bij ipilimumab-monotherapie beschrijven. In de meeste gevallen werden patiënten eerder behandeld met een PD-1-checkpointremmer [17-20].

Herkenning hyperglykemie

Door het snelle beloop van PD-1-checkpointremmer-geïnduceerde DM type 1 lijkt het niet zinvol om routinematig HbA1c-waarden te controleren. Hetzelfde geldt voor routinematige controle van de glucosespiegels.

Informeer patiënten om alert te zijn op symptomen van hyperglykemie, zoals overmatig plassen en drinken. Bij het ontstaan van deze klachten moet direct contact worden opgenomen met een arts, zodat snelle behandeling met insuline mogelijk is. Daarmee kan een diabetische ketoacidose worden voorkomen of minder heftig verlopen.

Jenny Hartman, apotheker, Jette van Lint, apotheker en Leanne Kosse, medisch bioloog, zijn werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb.

CASUS: ACUTE IC-OPNAME

Een man van 68 jaar presenteerde zich twee weken na de start met nivolumab voor niet-kleincellig longcarcinoom op de spoedeisende eerste hulp met een diabetische ketoacidose. Hij werd opgenomen op de intensive care en de diagnose de novo diabetes mellitus type 1 werd gesteld. Diabetische ketoacidose is behandeld volgens het protocol in Het Acute Boekje, waarna behandeling met insuline werd voortgezet. De behandeling met nivolumab is gestaakt.

Literatuur

1. SmPC nivolumab (Opdivo) [Laatste versiedatum 15-05-2020]. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_nl.pdf.
2. SmPC pembrolizumab (Keytruda) [Laatste versiedatum 18-06-2020]. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_nl.pdf.
3. SmPC cemiplimab (Libtayo) [Laatste versiedatum 30-10-2019]. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_nl.pdf.
4. Godwin JL, Jaggi S, Sirisena I, Sharda P, Rao AD, Mehra R, et al. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. *J Immunother Cancer*. 2017;5:40.
5. Chae YK, Chiec L, Mohindra N, Gentzler R, Patel J, Giles F. A case of pembrolizumab-induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(1):25-32.
6. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3144-54.
7. Abdullah HMA, Elnair R, Khan UI, Omar M, Morey-Vargas OL. Rapid onset type-1 diabetes and diabetic ketoacidosis secondary to nivolumab immunotherapy: a review of existing literature. *BMJ Case Rep*. 2019;12(8).
8. Bijwerkingencentrum Lareb Database. Geraadpleegd op 08-06-2020.
9. Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoffecker L, Murad MH, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2019;36(9):1075-81.
10. Leentjens J, Olde Bekkink M, Koot R, Herbschleb KH, de Galan BE. Checkpointremmer geïnduceerde mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2019;163.
11. Richtlijn behandeling Diabetische keto-acidose (DKA) en Hyperosmolair hyperglykemisch non-ketotisch syndroom (HHS). Geraadpleegd op 20-07-2020. Beschikbaar via: https://www.hetacuteboekje.nl/hoofdstuk/endocrinologie/diabetische_keto-acidose_dka_en_hyperosmolair_hyperglykemisch_non-ketotisch_syndroom_hhs.html.
12. de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):145-56.
13. SmPC atezolizumab (Tecentriq) [Laatste versiedatum 13-07-2020]. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_nl.pdf.
14. SmPC avelumab (Bavencio) [Laatste versiedatum 04-11-2019]. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_nl.pdf.
15. SmPC durvalumab (Imfinzi) [Laatste versiedatum 11-06-2020]. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_nl.pdf.
16. SmPC ipilimumab (Yervoy) [Laatste versiedatum 11-06-2020]. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_nl.pdf.
17. Shiba M, Inaba H, Ariyasu H, Kawai S, Inagaki Y, Matsuno S, et al. Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Accompanied by Positive Conversion of Anti-insulin Antibody after the Administration of Anti-CTLA-4 Antibody Following the Discontinuation of Anti-PD-1 Antibody. *Intern Med*. 2018;57(14):2029-34.
18. Omodaka T, Kiniwa Y, Sato Y, Suwa M, Sato M, Yamaguchi T, et al. Type 1 diabetes in a melanoma patient treated with ipilimumab after nivolumab. *J Dermatol*. 2018;45(10):e289-e90.
19. Jorgensen LB, Yderstraede K. [Acutely induced diabetes mellitus in a 63-year-old female after treatment with ipilimumab for metastatic melanoma]. *Ugeskr Laeger*. 2017;179(37).
20. Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, Fukushima S, Uchi H, Shibagaki N, et al. Phase II study of ipilimumab monotherapy in Japanese patients with advanced melanoma. *Cancer Chemother*

Pharmacol. 2015;76(5):997-1004.