

## Diabetes mellitus: Atypische antipsychotica

1432

Afkorting:

AP= antipsychoticum/antipsychotica

FBG= nuchtere bloedglucosewaarde

aOR= adjusted Odds Ratio

aRR= adjusted Relative Risk

aHR= adjusted Hazard Ratio

DDD= daily defined dose

BI= betrouwbaarheidsinterval

MDR= multidisciplinaire richtlijn

Datum literatuursearch: 08-02-2022

### CONCLUSIE

Bewaken.

Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat behandeling met atypische AP kan zorgen voor verhoging van de bloedglucosewaarden en de HbA1c-waarden, vaak resulterend in new-onset diabetes. [Zhang et al.(2012); Bushe et al.(2007)] Bij patiënten met diabetes kan het gebruik van atypische AP gepaard gaan met verschillen in de glykemische controle en zelfs met ziekenhuisopnames als gevolg van hyperglykemie [Galler et al. (2015); van Keulen et al. (2015); Lipscombe et al. (2014); Lipscombe et al. 2009); Koller et al. (2003)] In deze studies is echter niet vergeleken met placebo, maar met geen behandeling of een andere behandeling, waardoor ze niet aan PICO voldoen. Daarentegen rapporteerde Xing et al. (2018) juist dat het gebruik van atypische AP niet geassocieerd was met een verhoogd risico op diabetesgerelateerde ziekenhuisopname of intensivering van diabetesgeneesmiddelen in vergelijking met andere antidepressiva bij patiënten met diabetes en depressie. In de studie van Grover et al. (2020) is zelfs verbetering van de diabetescontrole gezien bij gebruik van clozapine.

Het risico op ontregeling van de diabetes lijkt vooral in de eerste periode van de therapie met AP aanwezig te zijn [van Keulen et al. (2015); Lipscombe et al. (2009)] en nam toe bij hogere doseringen.[Van Keulen et al.(2015)]. In verband met wisselende resultaten in de studies, maar wel een potentieel risico op ernstige gevolgen voor de diabetespatiënt namelijk ziekenhuisopname, en een verklarend mechanisme is er besloten wel te bewaken.

### AANVULLENDE OPMERKINGEN

Atypische AP veroorzaken insulineresistentie door antagonisme van serotonine<sub>2a</sub>-receptoren, verhogen de voedselinname door antagonisme van serotonine<sub>1a</sub>-receptoren, veroorzaken gewichtstoename door antagonisme van histamine-<sub>1</sub>-receptoren en verminderen de insulinesecretie door antagonisme van muscarine-<sub>3</sub>-receptoren en serotonine-<sub>2a</sub>-receptoren.[Van Keulen et al.(2015)] Daarnaast hebben atypische AP hebben directe effecten op de  $\beta$ -cellen in de pancreas, waardoor de insulinesecretie wordt aangetast. Sommige atypische AP remmen de opname van glucose via interactie met glucosetransporteiwitten (zoals olanzapine) of hebben intracellulaire effecten (zoals risperidon).[Galler et al. (2015)]

Er is veel literatuur beschikbaar die het ontwikkelen van diabetes na starten van atypische AP rapporteren. Echter, vaak worden in deze studies patiënten met diabetes mellitus geëxcludeerd om een eenduidig effect van AP op bloedglucosewaarden te bestuderen. Om toch de veranderingen in de glykemische controle weer te geven, zijn er in dit rapport ook artikelen opgenomen die geen diabetespatiënten hebben geïnccludeerd.

De aandoening schizofrenie/psychose is ook geassocieerd met meer overgewicht, metabool syndroom en diabetes. Volgens de MDR schizofrenie is de RR voor het hebben van diabetes 2 t.o.v. de algemene bevolking.<sup>1</sup> Dit kan tot confounding by indication leiden in de studies.

## Literatuurlijst

[1] Trimbos Instituut. Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie, versie 2.0; 2012.

## PICO

|                        |                                                                                |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| P(atient)              | Patiënt met diabetes                                                           |
| I(ntervention)         | Atypische antipsychotica                                                       |
| 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:

Dit is een herziening van een rapport uit 2004. Er is daarom gezocht vanaf 2004. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

## PUBMED:

("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Hyperglycemia"[Mesh] OR "Hypoglycemia"[Mesh]) AND ("Aripiprazole"[Mesh] OR "brexpiprazole" [Supplementary Concept] OR "cariprazine" [Supplementary Concept] OR "Lurasidone Hydrochloride"[Mesh] OR "Paliperidone Palmitate"[Mesh] OR "Quetiapine Fumarate"[Mesh] OR "Risperidone"[Mesh] OR "sertindole" [Supplementary Concept] OR "Clozapine"[Mesh] OR "asenapine" [Supplementary Concept] OR "clothiapine" [Supplementary Concept])

*Filters: Humans, Dutch, English, vanaf 2004*

## EMBASE:

('diabetes mellitus'/mj OR 'hypoglycemia'/mj OR 'hyperglycemia'/mj) AND ('atypical antipsychotic agent'/mj OR 'aripiprazole'/mj OR 'brexpiprazole'/mj OR 'cariprazine'/mj OR 'lurasidone'/mj OR 'paliperidone'/mj OR 'quetiapine'/mj OR 'risperidone'/mj OR 'sertindole'/mj OR 'clozapine'/mj OR 'asenapine'/mj OR 'clotiapine'/mj)

*Filters: vanaf 2004, [embase]/lim OR [preprint]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim*

Hieronder volgt een opsomming van alle gevonden literatuur in tabelvorm, gezien de grote hoeveelheid studies met wisselende resultaten:

## Overzicht literatuur

| Wel bewaken              |       |                                                                                                                               |                                                |
|--------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Studie                   | n     | Resultaten                                                                                                                    | Opmerkingen                                    |
| Lipscombe et al. (2014)  | 92763 | Bij patiënten met diabetes was het aantal ziekenhuisopnamen hoger.                                                            | PICO                                           |
| Galler et al. (2015)     | 171   | Significant verschil in HbA1c, diabetische ketoacidose, hogere insulinedosis, vaker ernstige hypoglykemieën                   | Geen PICO, wel diabetespatiënten geïnccludeerd |
| Van Keulen et al. (2015) | 823   | Significant verhoogd risico op ziekenhuisopname wegens hypoglykemie                                                           | Geen PICO, wel diabetespatiënten geïnccludeerd |
| Lipscombe et al. (2009)  | 1504  | Significant hogere kans op hyperglykemie t.o.v. geen gebruik van AP, vooral in de eerste periode.<br>Kans op ziekenhuisopname | Geen PICO, wel diabetespatiënten geïnccludeerd |
| Zhang et al. (2012)      | 203   | Significant hogere FBG en HbA1c bij aripiprazol gebruikers.                                                                   | Geen PICO                                      |
| Koller et al. (2003)     |       | Risperidon zorgde voor hyperglykemie (n=131) en verergering van bestaande diabetes (n=46)                                     | Geen PICO                                      |

| <b>Niet bewaken</b>          |          |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 |
|------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Studie</b>                | <b>n</b> | <b>Resultaten</b>                                                                                                                                                                                                                              | <b>Opmerkingen</b>                              |
| Bushe et al. (2007)          | 6329     | Geen significante verschillen in bloedglucose                                                                                                                                                                                                  | Geen PICO                                       |
| Grover et al. (2020)         | 28       | Geen diabetesgerelateerde complicaties waargenomen, wel verbetering van de diabetescontrole                                                                                                                                                    | Geen PICO, wel diabetespatiënten geïnccludeerd  |
| Xing et al. (2018)           | 6625     | Gebruik van atypische AP was niet geassocieerd met een verhoogd risico op diabetesgerelateerde ziekenhuisopname of intensivering van diabetesgeneesmiddelen in vergelijking met andere antidepressiva bij patiënten met diabetes en depressie. | Geen PICO, wel diabetespatiënten geïnccludeerd. |
| Wu et al. (2016)             | 17629    | Regelmatig gebruik van AP in de afgelopen 6 maanden is geassocieerd met een lager risico op lange termijn diabetescomplicaties                                                                                                                 | Geen PICO.                                      |
| Perez-Iglesias et al. (2007) | 128      | Geen significante veranderingen in het glucosemetabolisme                                                                                                                                                                                      | Geen PICO                                       |
| Ostbye et al. (2005)         | 10265    | Patiënten die atypische AP gebruikten hadden geen hogere kans op diabetes in vergelijking met de andere middelen                                                                                                                               | Geen PICO                                       |

| <b>Bron</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Bewijs</b> | <b>Resultaten/ opmerkingen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Lipscombe LL, Austin PC, Alessi-Severini S, Blackburn DF, Blais L, Bresee L, Filion KB, Kawasumi Y, Kurdyak P, Platt RW, Tamim H, Paterson JM; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Atypical antipsychotics and hyperglycemic emergencies: multicentre, retrospective cohort study of administrative data. Schizophr Res. 2014 Apr;154(1-3):54-60.</p> <p><b>Retrospectieve multicenter cohortstudie</b></p> | n=92763       | <p><b>Resultaten</b></p> <p>In deze studie is het verband tussen het starten van atypische AP en het risico op hyperglykemische noodsituaties (ziekenhuisopname t.g.v. hyperglykemie, diabetische ketoacidose of hyperglykemische hyperosmolaire toestand) onderzocht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In totaal hadden 16793 patiënten tussen 18-65 jaar en 75970 patiënten ouder dan 65 jaar diabetes in de voorgeschiedenis.</li> <li>○ Bij patiënten met reeds bestaande diabetes in vergelijking met patiënten zonder diabetes, was het aantal ziekenhuisopnames na gebruik van een atypisch AP 8 keer hoger (6,64 versus 0,85 per 1000 persoonsjaren) bij oudere patiënten en 30 keer hoger (11,5 versus 0,39 per 1000 persoonsjaren) bij jongere patiënten.</li> <li>○ Voor risperidon was het aantal ziekenhuisopnames 9,45 per 1000 persoonsjaren</li> <li>○ Voor olanzapine 9,62 per 1000 persoonsjaren</li> <li>○ Voor de overige atypische AP (99% quetiapine) was het aantal ziekenhuisopnames 11,71 per 1000 persoonsjaren</li> <li>○ Er kon geen significante toename van het risico op hyperglykemische noodsituaties met olanzapine bij jongere of oudere patiënten aangetoond worden.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Er zijn geen glykemische waarden bekend.</li> <li>○ Het is niet bekend welke middelen er naast quetiapine in de categorie overige atypische AP vallen.</li> <li>○ De doseringen van de toegepaste atypische AP zijn niet bekend.</li> </ul> |

## OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen die kijken naar verergering van diabetes maar waarbij niet is vergeleken met placebo (en daardoor niet aan PICO voldoen) of de invloed van atypische AP op het ontstaan van diabetes.

| Bron                                                                                                                                                                                                                                                                | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p data-bbox="196 445 520 680">Bushe CJ, Leonard BE. Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials. J Clin Psychiatry. 2007 Nov;68(11):1682-90.</p> <p data-bbox="196 714 480 741"><b>Systematische review</b></p> | <p data-bbox="536 445 679 468"><b>Resultaten</b></p> <p data-bbox="536 472 1374 557">In deze systematische review worden de veranderingen in glucose als gevolg van de behandeling met AP bij 6329 patiënten (van 22 trials) met elkaar vergeleken.</p> <ul data-bbox="536 562 1382 680" style="list-style-type: none"><li>• De meeste patiënten gebruikten atypische AP: olanzapine (2417), aripiprazol (n=1480), ziprasidon (n=599), clozapine (n=598), haloperidol (n=362), quetiapine (n=197), risperidon (n=32). Enkelen klassieke AP: chloorpromazine (n=80), amisulpride (n=45)</li></ul> <p data-bbox="536 685 1382 770">Er zijn over het algemeen geen significante verschillen in bloedglucose gerapporteerd in de 22 trials, behalve in 3 onderzoeken. Deze onderzoeken zullen hieronder weergegeven worden:</p> <ul data-bbox="536 775 1382 1207" style="list-style-type: none"><li>• In de studie van Lindenmayer et al. (2003), een 14 weken durende RCT, vertoonde olanzapine (gemiddelde dosering=31,4 mg) een significante stijging (<math>p&lt;0,02</math>) t.o.v. baseline in gemiddelde glucosespiegels in tegenstelling tot haloperidol, clozapine en risperidon.</li><li>• In de studie van Emseley et al. (2005), een RCT van 52 weken, waren er geen verschillen tussen quetiapine en haloperidol in HbA1c-waarden; de uitgangswaarden namen echter significant af in het haloperidolcohort maar niet in het quetiapinecohort.</li><li>• In de studie van Kinon et al. (2006), een 24 weken durende RCT, werden olanzapine en ziprasidon vergeleken. Er was een significant toename (<math>p&lt;0,05</math>) in gemiddelde HbA1c-spiegels bij de groep die behandeld werd met olanzapine, maar er werden geen significante veranderingen waargenomen voor FBG.</li></ul> <p data-bbox="536 1240 815 1263"><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul data-bbox="536 1267 1382 1576" style="list-style-type: none"><li>• In het onderzoek van Lindenmayer et al. waren de doseringen veel hoger dan momenteel wordt aanbevolen.</li><li>• Hoewel niet expliciet vermeld in elke methodologie, is het waarschijnlijk dat patiënten met diabetes werden uitgesloten van randomisatie vanwege uitsluitingscriteria van het protocol.</li><li>• Glucosespiegels waren in geen van de 22 onderzoeken een primair eindpunt, waardoor relevante confounders die specifiek zijn voor glucose (bijvoorbeeld een positieve familiegeschiedenis van diabetes mellitus type 2) mogelijk niet behandeld zijn in het randomisatieproces.</li></ul> <p data-bbox="536 1610 775 1632"><b>Opmerkingen SHB</b></p> <ul data-bbox="536 1637 1382 1756" style="list-style-type: none"><li>• De doseringen van de toegepaste atypische AP zijn niet bekend.</li><li>• In de studies waar verschillen werden gevonden in de bloedglucose werd vergeleken tussen atypische AP, waardoor het absolute risico onbekend is.</li></ul> |
| <p data-bbox="196 1778 520 2040">Grover S, Verma M, Chakrabarti S. Safety of Use of Clozapine in Patients With Schizophrenia With Comorbid Diabetes Mellitus. J Clin Psychopharmacol. 2020 May/Jun;40(3):276-282.</p>                                               | <p data-bbox="536 1778 679 1800"><b>Resultaten</b></p> <p data-bbox="536 1805 1318 1890">In deze retrospectieve studie is het effect van clozapine (dosering gemiddeld 202,67 mg/dag) op diabetes onderzocht bij 28 diabetespatiënten.</p> <p data-bbox="536 1895 1374 1980">Voorafgaand aan het onderzoek is o.a. de nuchtere bloedglucose (FBG) gemeten en tijdens het onderzoek zijn de metabole parameters elke 3-6 maanden gemeten.</p> <ul data-bbox="536 1984 1350 2040" style="list-style-type: none"><li>• 20 patiënten hadden voor behandeling met clozapine ook ander een atypisch AP gekregen.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Retrospectieve studie</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tijdens de behandeling met clozapine werden geen diabetes gerelateerde complicaties gezien zoals ketoacidose, verslechterde nierfunctie of neuropathie.</li> <li>• Na start met clozapine en waar nodig antidiabetes medicatie, hadden 2 van de 28 patiënten geen bloedglucosespiegels binnen de streefwaarden,</li> <li>• Tijdens de behandeling met clozapine nam het aantal patiënten met verhoogde FBG (&gt;125 mg/dl) af van 15 patiënten vooraf naar 12 patiënten.</li> <li>• Er was geen significante verlaging in de HbA1c-spiegels (p=1,01)</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het gebruik van clozapine bij patiënten met diabetes wordt geassocieerd met verbetering van de diabetescontrole en verlaging van de bloeddruk.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Een deel van de onderzochte patiënten kreeg voorafgaand aan clozapine ook andere atypische AP, wat mogelijk ook van invloed is geweest op het ontwikkelen van diabetes.</li> <li>• De dosering van de toegepaste AP is niet bekend.</li> <li>• Voldoet niet aan PICO omdat patiënten met zichzelf zijn vergeleken en er geen vergelijking is gemaakt met placebo of met andere patiënten zonder diabetes.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Xing S, Kim S, Schumock GT, Touchette DR, Calip GS, Leow AD, Lee TA. Risk of Diabetes Hospitalization or Diabetes Drug Intensification in Patients With Depression and Diabetes Using Second-Generation Antipsychotics Compared to Other Depression Therapies. Prim Care Companion CNS Disord. 2018 May 10;20(3):17m02220.</p> <p><b>Retrospectieve cohortstudie</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <p>In deze retrospectieve studie is de behandeling van depressie met atypische AP, vergeleken met behandeling met antidepressiva. Er is gekeken naar het risico van ziekenhuisopname door diabetes of intensivering van de diabetesbehandeling bij volwassenen met bestaande diabetes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De gebruikte atypische AP in de groep: aripiprazol (n=3461), quetiapine (n=1977), risperidon (n=613), olanzapine (n=325), ziprasidon (n=134), lurasidon (n=60), asenapine (n=42), paliperidon (n=6), iloperidon (n=4) en brexpiprazol (n=3).</li> <li>• In de groep met atypische AP was het percentage diabetesgerelateerde ziekenhuisopnames of intensivering van de behandeling 47,9 per 100 persoonsjaren. Voor de antidepressiva was dit 43,5 per 100 persoonsjaren. Dit verschilde niet significant. (aHR=1,03; 95%BI: 0,96-1,11).</li> <li>• Quetiapine was geassocieerd met een 18% lager risico op voorvallen in vergelijking met mirtazapine (aHR = 0,82; 95%BI: 0,67-0,99)</li> <li>• Quetiapine was geassocieerd met een 16% lager risico op voorvallen in vergelijking met TCA's (aHR = 0,84; 95%BI: 0,72-0,98).</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mogelijk is er sprake van detectiebias, aangezien richtlijnen aanbevelen dat patiënten die atypische AP gebruiken nauwlettend moeten worden gecontroleerd op metabole veranderingen.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er zijn geen bloedglucosewaarden bekend.</li> <li>• Voldoet niet aan PICO omdat is vergeleken met antidepressiva. Hierdoor is weinig te zeggen over het absolute risico van atypische AP. Echter, antidepressiva worden momenteel niet bewaakt bij CI diabetes i.v.m. te weinig bewijs voor een CI.</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Wu CS, Gau SS.<br/>Association Between<br/>Antipsychotic Treatment<br/>and Advanced Diabetes<br/>Complications Among<br/>Schizophrenia Patients<br/>With Type 2 Diabetes<br/>Mellitus. Schizophr Bull.<br/>2016 May;42(3):703-11.</p> <p><b>Cohortstudie</b></p> | <p><b>Resultaten</b><br/>In deze studie is het verband tussen behandeling met AP en de lange termijn complicaties van diabetes onderzocht, inclusief macro- en microvasculaire complicaties, en mortaliteit door alle oorzaken bij patiënten met schizofrenie en new-onset diabetes (n=17629).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De AP zijn ingedeeld in hoge (clozapine en olanzapine), intermediaire (paliperidon, quetiapine, risperidon en zotepine) en lage metabole risicocategorieën (amisulpride, aripiprazol, sulpiride en ziprasidon). De hoge en intermediate groepen bevatten enkel atypische AP, de lage risicocategorie is een mix van klassieke en atypische AP.</li> <li>• Regelmatig gebruik van AP in de afgelopen 6 maanden is geassocieerd met een lager risico op lange termijn diabetescomplicaties (aHR=0,81; 95%BI: 0,69-0,95), macrovasculaire complicaties (aHR=0,80, 95%BI: 0,66-0,97), en mortaliteit door alle oorzaken (aHR=0,73, 95%BI= 0,62-0,85).</li> <li>• De aHR's voor lange termijn diabetescomplicaties bij regelmatig gebruik van AP met een hoog, gemiddeld en laag metabool risico waren 0,69 (95%BI: 0,53-0,91; p&lt;0,05), 0,82 (95%BI: 0,68-0,99; p&lt;0,05) en 0,85 (95%BI: 0,70-1,02), respectievelijk.</li> <li>• Daarnaast werd er voor AP met een hoog metabool risico (clozapine en olanzapine) een significant lager risico op microvasculaire complicaties gezien (aHR=0,61; 95%BI: 0,40–0,93; p&lt;0,05).</li> <li>• Behandeling met AP was significant geassocieerd met een verminderd risico op mortaliteit, ongeacht het niveau van de metabole risico's van AP.</li> <li>• Er waren geen statistisch significante verschillen in het risico op diabetescomplicaties tussen patiënten die van AP wisselden en degenen die bij dezelfde AP bleven.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandeling met AP kan het fysieke en psychosociale functioneren van de patiënt verbeteren; waardoor gezond gedrag wordt verbeterd en het risico op diabetescomplicaties wordt verminderd. Dergelijke voordelen zouden het metabolisch nadelige effect van AP tenietdoen.</li> <li>• AP met een hoog metabool risico hebben over het algemeen weinig extrapyramidale bijwerkingen. Door minder bewegingsbeperkingen zullen mensen die deze AP gebruiken een hoge mate van fysieke activiteit hebben wat het risico op diabetescomplicaties zou verminderen.</li> <li>• De resultaten kunnen vertekend zijn door confounding door indicatie, omdat aan patiënten met een slechte glykemische controle mogelijk AP met een laag metabool risico worden voorgeschreven.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er zijn geen glykemische waarden bekend.</li> <li>• De doseringen van de toegepaste atypische AP zijn niet bekend.</li> </ul> |
| <p>Galler A, Bollow E, Meusers M, Bartus B, Näke A, Haberland H, Schober E, Holl RW; German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) Competence Network Diabetes Mellitus. Comparison of glycemic and metabolic control in youth with type 1 diabetes</p>  | <p><b>Resultaten</b><br/>In deze studie zijn de effecten van atypische AP (n=171) op onder andere de glykemische waarden bij jongeren (gemiddelde leeftijd 17 jaar) met diabetes type 1 onderzocht. De resultaten werden vergeleken met jongeren (n=59871) die geen AP kregen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De gebruikte atypische AP waren: risperidon (n=122), quetiapine (n=19), sulpiride (n=10), olanzapine (n=9) en overige (n=11).</li> <li>• De regressieanalyse toonde een significant verschil in HbA1c tussen de groep met atypische AP en de groep zonder AP (8,7% vs. 8,4% [72 vs. 68 mmol/mol]; p=0,022).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>with and without antipsychotic medication: analysis from the nationwide German/Austrian Diabetes Survey (DPV). Diabetes Care. 2015 Jun;38(6):1051-7.</p> <p><b>Prospectieve, cross-sectionele studie</b></p>                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetische ketoacidose kwam bij de groep die behandeld werd met atypische AP vaker voor dan bij de groep zonder AP (0,12 vs. 0,05 per patiëntjaar; <math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>• De ongecorrigeerde insulinedosis was voor de groep met AP significant hoger (0,87 vs. 0,82 IU/kg; <math>p = 0,006</math>)</li> <li>• Binnen de groep met atypische AP kwamen per 1 patiëntjaar meer ernstige hypoglykemieën voor dan bij de groep zonder AP, maar dit verschil was niet significant (0,22 vs. 0,19; <math>p = 0,29</math>).</li> <li>• De glykemische controle was alleen bij jongeren die behandeld werden met atypische AP slechter, in vergelijking met de groep die behandeld werden met klassieke AP.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vanwege beperkte power van de studie was het niet mogelijk om zwakke associaties te tonen.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De studie is uitgevoerd bij jongere patiënten, die vaak minder AP gebruiken dan de oudere populatie.</li> <li>• Voldoet niet aan PICO want er is vergeleken met een populatie met DM1 die geen AP krijgt en dus (waarschijnlijk voor het grootste gedeelte) geen schizofrenie/psychose hebben.</li> <li>• Schizofrenie/psychose is zelf ook geassocieerd met diabetes waardoor het onduidelijk is of je naar het effect van de aandoening of de atypische AP kijkt.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>van Keulen K, van der Linden PD, Souverein PC, Heerdink ER, Egberts AC, Knol W. Risk of Hospitalization for Hypoglycemia in Older Patients with Diabetes Using Antipsychotic Drugs. Am J Geriatr Psychiatry. 2015 Nov;23(11):1144-53.</p> <p><b>Nested case-control studie</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <p>In deze studie is het verband tussen het gebruik van AP en ziekenhuisopname door hypoglykemie bij oudere patiënten (<math>\geq 65</math> jaar) met diabetes onderzocht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er werden 823 patiënten opgenomen met hypoglykemie.</li> <li>• Enkele atypische AP zijn apart bekeken (risperidon, quetiapine, olanzapine. Hier werd geen significant verhoogd risico gevonden op ziekenhuisopname.</li> <li>• Het risico op een ziekenhuisopname wegens hypoglykemie was significant verhoogd bij het gebruik van AP in het algemeen (aOR= 2,26; 95%BI: 1,45-3,52; <math>p &lt; 0,001</math>) t.o.v. geen gebruik van AP.</li> <li>• Het risico op ziekenhuisopname was significant het hoogst gedurende de eerste 30 dagen na start van het AP (aOR=7,65; 95%BI: 2,50-23,41; <math>p &lt; 0,001</math>) en nam niet significant af naarmate de behandeling werd voortgezet.</li> <li>• Het risico was significant hoger bij hogere geneesmiddeldoses (DDD <math>&gt; 0,25 \rightarrow</math> aOR= 8,20; <math>p = 0,048</math> vs. DDD <math>\leq 0,25 \rightarrow</math> aOR= 1,67; <math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het risico op hypoglykemie is in deze studie mogelijk onderschat, omdat de meeste patiënten met hypoglykemie poliklinisch worden behandeld en alleen patiënten met ernstige hypoglykemie of hypoglykemie gecompliceerd door aanvullende aandoeningen (zoals vallen of bewustzijnsverlies) opgenomen worden.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weinig data over specifiek atypische AP, meer over AP in het algemeen.</li> <li>• Er zijn geen glykemische waarden bekend.</li> <li>• Voldoet niet aan PICO in verband met vergelijking tussen wel en geen behandeling met AP. Hierdoor is er risico op confounding by indication.</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Lipscombe LL, Lévesque L, Gruneir A, Fischer HD, Juurlink DN, Gill SS, Herrmann N, Hux JE, Anderson GM, Rochon PA. Antipsychotic drugs and hyperglycemia in older patients with diabetes. Arch Intern Med. 2009 Jul 27;169(14):1282-9.</p> <p><b>Nested case-control studie</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <p>In deze geneste case-controlstudie wordt het verband tussen het gebruik van AP en ziekenhuisopname door hyperglykemie onderzocht bij oudere patiënten met diabetes. De diabetespatiënten werden onderverdeeld in een groep die insuline kreeg (n=470), een groep die orale antidiabetica kreeg (n=821) en een groep die geen behandeling kreeg (n=213).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er werden in totaal 1515 patiënten (11,0%) in het ziekenhuis opgenomen voor hyperglykemie en 5288 patiënten (38,3%) overleden.</li> <li>• Gebruik van atypische AP was geassocieerd met een significant hogere kans op hyperglykemie bij alle diabetespatiënten t.o.v. geen gebruik van AP (&gt;180 dagen geleden): <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Insulinebehandeling: aRR=1,40; 95%BI: 1,06-1,85;</li> <li>◦ Orale antidiabetica: aRR=1,37; 95%BI: 1,12-1,67</li> <li>◦ Geen diabetesbehandeling: aRR=2,37; 95%BI: 1,57-3,58;</li> </ul> </li> <li>• Het risico op hyperglykemie was het hoogst bij patiënten die pas gestart waren (1 recept vóór de indexdatum) met de behandeling met atypische AP: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Insulinebehandeling (n=47): aRR=16,0; 95%BI: 8,26-31,1</li> <li>◦ Orale antidiabetica (n=66): aRR=15,4; 95%BI: 9,08-26,0</li> <li>◦ Geen diabetesbehandeling (n=6): aRR=7,56; 95%BI: 1,95-29,3</li> </ul> </li> <li>• Aanhoudend (prevalent) gebruik van een atypisch AP was geassocieerd met een klein maar significant verhoogd risico op hyperglykemie in alle groepen: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Insulinebehandeling: aRR= 1,38; 95%BI: 1,04-1,82</li> <li>◦ Orale antidiabetica: aRR=1,35; 95%BI: 1,10-1,64</li> <li>◦ Geen diabetesbehandeling: aRR=2,24; 95%BI: 1,48-3,39</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er is mogelijk sprake van confounding door factoren die verband houden met zowel het gebruik van AP als hyperglykemie, zoals andere onderliggende risicofactoren voor hyperglykemie (acute psychiatrische stress, therapieontrouw voor diabetesbehandeling, comorbiditeiten).</li> </ul> <p><b>Opmerkingen SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De invloed van atypische AP op diabetes bij ouderen is mogelijk groter dan bij normale diabetespatiënten, omdat diabetes bij ouderen vaak slechter ingesteld is.</li> <li>• De doseringen van de toegepaste atypische AP zijn niet bekend.</li> <li>• Voldoet niet aan PICO in verband met geen vergelijking met placebo.</li> </ul> |
| <p>Zhang Y, Dai G. Efficacy and metabolic influence of paliperidone ER, aripiprazole and ziprasidone to patients with first-episode schizophrenia through 52 weeks follow-up in China. Hum Psychopharmacol. 2012 Nov;27(6):605-14.</p> <p><b>Gerandomiseerd klinisch onderzoek</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <p>In deze studie is de effectiviteit en metabole invloed van paliperidon extended release (ER), aripiprazol en ziprasidon bij patiënten (n=203) met eerste-episode schizofrenie in China onderzocht gedurende 52 weken.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De FBG en HbA1c waren in de groep die behandeld was met aripiprazol (n=71) significant hoger (<math>p&lt;0,05</math>) dan die van de baselinewaarden. <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ In deze3 groep is bij 14 patiënten (19,7%) een abnormaal hoge FBG (<math>&gt;6,1</math> mmol/l) gevonden.</li> <li>◦ Ook is bij 9 patiënten (12,7%) een abnormaal hoog HbA1c (<math>&gt;6,5\%</math>) waargenomen.</li> </ul> </li> <li>• In de groep die behandeld werd met paliperidon ER (n=63) werden geen veranderingen in het glucosemetabolisme waargenomen.</li> <li>• De ziprasidon-groep (n=69) had ook geen significante veranderingen in het glucosemetabolisme</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enkel ziprasidon kon worden beschouwd als een atypisch antipsychoticum zonder schade aan het metabolisme.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er zijn geen patiënten met diabetes geïnccludeerd in deze studie.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Amado JA, Garcia-Unzueta MT, Ramirez-Bonilla ML, Gonzalez-Blanch C, Martinez-Garcia O, Vazquez-Barquero JL. A 12-week randomized clinical trial to evaluate metabolic changes in drug-naïve, first-episode psychosis patients treated with haloperidol, olanzapine, or risperidone. J Clin Psychiatry. 2007 Nov;68(11):1733-40.</p> <p><b>Gerandomiseerd, open-label, prospectieve klinisch onderzoek</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <p>In deze studie zijn gedurende 12 weken de belangrijkste metabole bijwerkingen van AP (haloperidol, olanzapine en risperidon), waaronder het glucosemetabolisme, onderzocht bij patiënten die voor het eerst AP gebruikten (n=128).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er waren geen significante veranderingen in de parameters m.b.t. het glucosemetabolisme (FBG, insulinespiegels en HOMA-index) voor de onderzochte AP.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het ontbreken van positieve resultaten m.b.t. het glucosemetabolisme kan worden verklaard door de korte blootstellingsperiode en/of de vrij lage gemiddelde doses AP.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De geïnccludeerde patiënten hebben o.a. schizofrenie. Mogelijk is er sprake van confounding by indication.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>Østbye T, Curtis LH, Masselink LE, Hutchison S, Wright A, Dans PE, Schulman KA, Krishnan RR. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in a large outpatient population: a retrospective cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005 Jun;14(6):407-15.</p> <p><b>Retrospectieve studie</b></p>                                                                                                                                        | <p><b>Resultaten</b></p> <p>In deze retrospectieve studie is de incidentie van nieuwe diabetes vergeleken bij patiënten die atypische AP (n=10265), klassieke AP (n=4607) of antidepressiva krijgen (n=60856).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënten die atypische AP gebruikten hadden geen hogere kans op diabetes in vergelijking met de andere middelen.</li> <li>• De jaarlijkse ongecorrigeerde incidentie van diabetes (nieuwe gevallen per 1000 per jaar) was 7,5 voor atypische AP.</li> <li>• Er waren geen statistisch significante verschillen in uitkomst tussen de groepen met atypische AP, klassieke AP en antidepressiva.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het is niet bekend of de geneesmiddelen daadwerkelijk zijn gebruikt.</li> <li>• Mogelijk is de groep ondervertegenwoordigd voor ouderen en personen met een lagere sociaaleconomische status.</li> <li>• Waarschijnlijk zijn de schattingen van het optreden van diabetes onderschat, omdat er enkel gekeken is naar ernstige vorm van diabetes die behandeld werd met medicatie. Bij sommige patiënten die verminderde glucosetolerantie en mildere of voorbijgaande vorm van diabetes hebben ontwikkeld als gevolg van AP-gebruik, kunnen deze symptomen verholpen zijn door te stoppen met medicatie of door het volgen van een dieet.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De doseringen van de toegepaste atypische AP zijn niet bekend.</li> <li>• Er zijn geen bloedglucosewaarden bekend.</li> </ul> |
| <p>Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>131 patiënten met risperidon (0,5-12 mg/dag) ontwikkelden hyperglykemie. Bij 46 patiënten was er sprake van verergering van bestaande diabetes mellitus, bij 78 patiënten werd hyperglykemie voor het eerst gediagnosticeerd en bij 7 was het onduidelijk. Hyperglykemie trad in 68% van de gevallen binnen 6 maanden op. De meldingen varieerden van milde glucose intolerantie tot diabetische ketoacidose en</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                         |                                                                                             |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pharmacotherapy. 2003 Jun;23(6):735-44. | hyperosmolair coma. Bij 31 patiënten steeg de glucoseconcentratie tot boven de 27,8 mmol/l. |
| <b>Farmacovigilantiestudie</b>          |                                                                                             |

## RICHTLIJNEN

| Bron                                                        | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie, versie 2.0. 2012 | <p>Er wordt meerdere malen geduid op het risico op diabetes mellitus bij patiënten die schizofrenie hebben en bij het gebruik van antipsychotica:</p> <p>Mensen met schizofrenie hebben een verhoogd risico op somatische comorbiditeit, zoals obesitas, diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekten.</p> <p>Het gebruik van antipsychotica wordt geassocieerd met gewichtstoename, diabetes mellitus type ii en dyslipidemie. Uit studie van Osborn et al. (2008) komt naar voren dat personen met schizofrenie beduidend vaker diabetes mellitus (rr 1,87) en hypertensie (rr 1,17) hebben dan een dwarsdoorsnede van de bevolking. Het is belangrijk om zich te realiseren dat diabetes mellitus bij mensen met schizofrenie niet alleen vaker voorkomt, maar vooral ook al op jongere leeftijd. Een meta-analyse met medicatiënaïeve patiënten met schizofrenie heeft duidelijk aangetoond dat gebruik van antipsychotica gepaard gaat met een continue gewichtstoename: de gemiddelde bmi-waarde nam toe met 1,15 punt na acht weken antipsychoticagebruik, en was na twaalf weken met 1,80 punt en na 48 weken zelfs met 3,87 punten gestegen (Tarricone et al., 2010).</p> |
| KNMP-Richtlijn Diabetes Mellitus Type 2. September 2019.    | Antipsychotica, met name de atypische, kunnen insulineresistentie, hyperglykemie en gewichtstoename veroorzaken. Bij bestaande diabetespatiënten kan ontregeling optreden. De invloed op de bloedglucosespiegel is vermoedelijk het grootst bij clozapine en olanzapine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| NHG Standaard – Diabetes Mellitus typer 2. November 2021.   | <p>Schizofrenie</p> <p>Onder schizofreniepatiënten is de prevalentie van type 2-diabetes hoger dan in de algemene bevolking.</p> <p>Gebruik van atypische antipsychotica door schizofreniepatiënten is geassocieerd met verhoogde incidentie van type 2 diabetes, met name bij patiënten &lt; 40 jaar.<sup>103</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

**SPC**

| <b>Bron</b>                                              | <b>Resultaten/ opmerkingen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Productinformatie<br>Abilify® (aripiprazol). 14-12-2021* | <p><b>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</b><br/><u>Hyperglykemie en diabetes mellitus</u></p> <p>Hyperglykemie, in sommige gevallen extreem en gepaard gaand met ketoacidose, of hyperosmolair coma of overlijden, is gemeld bij patiënten die behandeld werden met atypische antipsychotica, waaronder aripiprazol. Risicofactoren die bij patiënten predisponeren voor ernstige complicaties zijn obesitas en familie-anamnese van diabetes. In klinische onderzoeken met aripiprazol waren er in vergelijking met placebo geen significante verschillen in de incidentie van aan hyperglykemie gerelateerde bijwerkingen (inclusief diabetes), of in afwijkende glykemische laboratoriumwaarden. Precieze risico-inschattingen om directe vergelijkingen toe te staan bij patiënten behandeld met aripiprazol en met andere atypische antipsychotica voor aan hyperglykemie gerelateerde bijwerkingen, zijn niet beschikbaar. Patiënten die behandeld worden met antipsychotica, inclusief aripiprazol, dienen te worden gecontroleerd op signalen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte), en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus dienen regelmatig te worden gecontroleerd op verslechtering van de glucosecontrole (zie rubriek 4.8).</p> <p><b>Rubriek 4.8 Bijwerkingen</b><br/>Vaak: Diabetes mellitus<br/>Soms: Hyperglykemie</p> |
| Productinformatie<br>Reagila® (cariprazine). 05-11-2021  | <p><b>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</b><br/><u>Hyperglykemie en diabetes mellitus</u></p> <p>Bij patiënten bij wie de diagnose diabetes mellitus is gesteld, of bij patiënten met risicofactoren voor diabetes mellitus (bijv. obesitas, familieanamnese met diabetes), dient de bloedglucosespiegel te worden gecontroleerd wanneer er bij hen met behandeling met atypische antipsychotica wordt begonnen. Er zijn in klinische onderzoeken bij cariprazine bijwerkingen in verband met de bloedglucose gemeld (zie rubriek 5.1)</p> <p><b>Rubriek 4.8 Bijwerkingen</b><br/>Soms: Verhoogde bloedglucose, Diabetes mellitus</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Productinformatie<br>Latuda® (lurasidon). 17-01-2022 **  | <p><b>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</b><br/><u>Hyperglykemie</u></p> <p>Zeldzame gevallen van glucosegerelateerde bijwerkingen, bijvoorbeeld toename van bloedglucose, zijn gemeld in klinische onderzoeken met lurasidon. Relevante klinische controle is raadzaam bij diabetici en bij patiënten met risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes mellitus.</p> <p><b>Rubriek 4.8 Bijwerkingen</b><br/>Soms: Bloedglucosewaarde verhoogd.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p><b>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</b><br/> <u>Hyperglykemie en diabetes</u><br/> Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes zijn tijdens behandeling met paliperidon gemeld. In sommige gevallen is een voorafgaande verhoging van het lichaamsgewicht gemeld, wat een predisponerende factor zou kunnen zijn. Een associatie met ketoacidose is zeer zelden gemeld en met diabetisch coma zelden. Conform de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, wordt gepaste klinische opvolging aanbevolen. Patiënten behandeld met een atypisch antipsychoticum, waaronder INVEGA, dienen te worden gecontroleerd op symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op verslechtering van de glucoseregulering.</p> <p><b>Rubriek 4.8 Bijwerkingen</b><br/> Soms: diabetes mellitus<sup>d</sup>, hyperglykemie.</p> <p>d: In placebogecontroleerde pivotal studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,05% van de met INVEGA behandelde personen, tegenover 0% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,14% bij alle personen behandeld met INVEGA.</p> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\* Productinformatie Rxulti® (brexpiprazol). 01-12-2021; SPC Leponex® (clozapine). 14-08-2019; Productinformatie Zyprexa Velotab® (olanzapine). 11-02-2021; Productinformatie Invega® (Paliperidon). 19-05-2021; SPC Seroquel® (quetiapine). 22-10-2021; SPC Risperdal® (risperidon). 09-04-2021.

\*\* SPC Serdolect® (sertindol). 23-04-2021

|            | <b>Contra-indicatie</b> | <b>Actie</b> | <b>Datum</b> |
|------------|-------------------------|--------------|--------------|
| Beslissing | Ja                      | Ja           | 07-04-2022   |