

Diabetes mellitus: HIV-proteaseremmers

1471

Afkorting:

DM: diabetes mellitus

IRR: incidence risk rate

BI of CI: betrouwbaarheidsinterval

HIV: human immunodeficiency virus

ALT: alanine aminotransferase

GTT: glucose tolerantie test

GLUT: glucosetransporter

NODM: new onset diabetes mellitus

Datum literatuursearch: 22-12-2021

CONCLUSIE

In de literatuur is er tegenstrijdig bewijs gevonden voor de associatie tussen proteaseremmers en het ontstaan van diabetes. Zo vond Chinaeke et al. (2020) een significant verhoogd risico van 1,76 op het ontwikkelen van NODM, terwijl Hammer (1997), Yoon (2004) en Echecopar (2018) geen significant verschil vonden. Bovendien is er sprake van veel heterogeniteit en kleine studie-aantallen. Wel zouden proteaseremmers het risico op een metabool syndroom verhogen. [Echecopar 2018]

Als wordt gekeken naar de invloed van proteaseremmers op glucosewaarden, werd er een significant hogere glucosespiegel gezien bij Walli (1998), Salehian (2005), Dever (2000) en Tsiodras (2000). Behrens (1999) en Carr (1999) vonden echter geen significant hogere glucosespiegels.

Er zijn zeer weinig studies die patiënten met DM hebben geïnccludeerd. De DM-patiënten die wel geïnccludeerd waren, kregen hyperglykemie tijdens de studie. [Carr 1998, Walli 1998] Één DM-patiënt had 70% meer insuline nodig na het starten van een proteaseremmer. [Carr 1998].

Ook bleek uit studies dat er meer insulineresistentie is bij gebruik van een proteaseremmer. [Carr 1998, Walli 1998] De mate van insulineresistentie verschilt echter veel per persoon. Er zou mogelijk ook een verschil zitten tussen de proteaseremmers. Zo zou atazanavir geen effect hebben op insulineresistentie, terwijl indinavir een acuut effect heeft [4]

Een DM-richtlijn uit Amerika adviseert om patiënten met DM andere antiretrovirale therapie te geven dan proteaseremmers, vanwege het verhoogde risico op hyperglykemie en ontregeling van de diabetes. [Schambelan 2002] In Nederland wordt glucosemeting door de HIV-behandelaar minimaal 1 keer per jaar aangeraden.

Omdat er nauwelijks DM-patiënten geïnccludeerd zijn in de studies, is het onduidelijk wat het effect van proteaseremmers op DM is. De overige studies spreken elkaar tegen wat betreft het ontstaan van DM. Omdat er in veel studies wel een effect wordt gezien op de glucosewaarden en DM-patiënten een grote rol spelen in de behandeling, is een waarschuwing voor ontregeling van de glucosewaarden gewenst. De combinatie DM – proteaseremmers zal daarom bewaakt worden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Onder de proteaseremmers vallen atazanavir, darunavir, fosamprenavir, ritonavir en saquinavir. [2] Indinavir is ook een proteaseremmer, maar momenteel niet meer in de handel.

Proteaseremmers leiden tot glucoseintolerantie door het veroorzaken van insulineresistentie. [4] Dit komt door remming van de GLUT4 en onvoldoende bètacelcompensatie. [Soepnel 2017] Er wordt minder glucose opgenomen in spier- en vetweefsel, waardoor er meer vetzuren worden afgegeven. Dit stimuleert de lever om glucose af te geven, waardoor er meer insuline wordt afgegeven, wat hyperinsulinemie verergert. [Yoon 2004] Proteaseremmers lijken ook adiponecine te activeren, wat

juist weer is geassocieerd met insulinegevoeligheid. Dit zou kunnen verklaren waarom er vaak wel een acuut effect gezien wordt op de glucosespiegel, maar na bijv. 4 weken niet meer. [4]
DM ontstaat pas als er sprake is van insulineresistentie en een verstoorde insulinesecretie. Dit zou kunnen verklaren waarom verstoringen in lipiden vaker voorkomen dan hyperglykemie en/of DM. [Carr 1998]

In 1997 heeft de FDA een waarschuwing afgegeven voor een mogelijk risico op het ontwikkelen van diabetes bij gebruik van proteaseremmers. De incidentie zou rond de 1% zijn. [1] Sinds de waarschuwing van de FDA zijn er veel studies gedaan die dit willen bevestigen. De incidentie van DM in studies blijft echter laag met 2-2,5%. De incidentie van DM2 in Nederland zou rond de 6% liggen. [3]

De causaliteit tussen proteaseremmers en het ontstaan van diabetes is lastig vast te stellen. In veel studies worden andere medicijnen gebruikt die mogelijk ook van invloed zijn, waar deels voor gecorrigeerd kan worden door matching van cases aan controles, of met statistiek. Daarnaast zou het hebben van HIV en andere risicofactoren zoals een hoog BMI, virale load, pentamidinegebruik of diabetes in de familie ook kunnen bijdragen aan het ontstaan van DM. [Grundy 2018]

[1] Protease inhibitors: FDA warns doctors of diabetes risk. Food and Drug Administration. *AIDS Treat News*. 1997;(No 273):5-6.

[2] HIV proteaseremmers. Farmacotherapeutisch Kompas. Geraadpleegd op 29/12/2021.

[3] Nielen, M., Poos, R., Korevaar, J. Diabetes mellitus in Nederland. Prevalentie en incidentie: heden, verleden en toekomst. Utrecht: Nivel, 2020.

[4] Lee GA, Rao MN, Grunfeld C. The effects of HIV protease inhibitors on carbohydrate and lipid metabolism. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2005;2(1):39-50. doi:10.1007/s11904-996-0008-z

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes
I(ntervention)	HIV-proteaseremmers
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder diabetes)
O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus, toename micro- of macrovasculaire complicaties*

* Verandering in glucosespiegel of HbA1c, wijziging in diabetesmedicatie, toename hyper- of hypoglykemieën

Zoektermen:

PUBMED:

diabetes mellitus OR hyperglycemia OR hypoglycemia AND HIV protease inhibitors

Filter: meta-analyse, RCT, systematic review, case-controle studie

((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms])) AND (HIV protease inhibitors OR atazanavir OR darunavir OR fosamprenavir OR lopinavir OR ritonavir OR ombitasvir OR paritaprevir OR saquinavir)

Filter: human, English, dutch, 2004/01/01

EMBASE:

('diabetes mellitus'/mj OR 'hyperglycemia'/mj OR 'hypoglycemia'/mj) AND ('human immunodeficiency virus proteinase inhibitor'/mj OR 'atazanavir'/mj OR 'darunavir'/mj OR 'fosamprenavir'/mj OR 'lopinavir'/mj OR 'ritonavir'/mj OR 'ombitasvir'/mj OR 'paritaprevir'/mj OR 'saquinavir'/mj) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van proteaseremmers op het ontstaan van DM.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Protease inhibitor exposure and the risk of developing diabetes mellitus in treated HIV seropositive patients: a systematic review and meta-analysis. E. E. E. Chinaeke Value in Health 22:S196 International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 2019 1098-3015 Meta-analyse (Alleen abstract beschikbaar)	Resultaten • Doel van de meta-analyse was om te onderzoeken of proteaseremmers een verhoogd risico op DM geven. • 16 studies werden geïnccludeerd. • Gepoolde risk ratio liet zien dat proteaseremmers een verhoogd risico geven op DM: n=10; [RR: 1.25; 95 % CI: 1.07- 1.45]; p-value = 0.006, I² =57.0 • Gepoolde hazard ratio vond echter geen significante associatie: n=6; [HR: 1.16; 95 CI: 0.88 – 1.53]; p-value= 0.296, I²=39.9 Opmerkingen SHB • De resultaten spreken elkaar tegen. Lastig om hier een conclusie uit te trekken.
Echecopar-Sabogal J, D'Angelo-Piaggio L, Chanamé-Baca DM, Ugarte-Gil C. Association between the use of protease inhibitors in highly active antiretroviral therapy and incidence of diabetes mellitus and/or metabolic syndrome in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J STD AIDS</i>. 2018;29(5):443-452. Meta-analyse	Resultaten • Doel was om het verband tussen proteaseremmers en de incidentie van diabetes en/of metabool syndroom te onderzoeken. • De associatie tussen het gebruik van proteaseremmers en het metabool syndroom had een gepoold relatief risico van 2,11 (95%BI: 1,29-3,48. P=0,003). De studies hadden een lage heterogeniteit (I²=0). • In de studies die naar de incidentie van DM keken, was er sprake van een heterogeniteit van 74%. De gepoolde HR was 1,23 (95%BI: 0,66-2,30, p=0,51). • Bij het relatief risico was er een heterogeniteit van 15%. Het relatieve risico was 1,25 (95%BI 0,99-1,58, p=0,06). Opmerkingen auteurs • Mensen met metabool syndroom hebben een verhoogd risico op het krijgen van diabetes. • De follow-up in de studies was vrij kort (<4 jaar in de meeste), waardoor cases die later DM ontwikkelden gemist zijn. • Oudere proteaseremmers zouden een verhoogd risico hebben op insulineresistentie t.o.v. nieuwere. Opmerkingen SHB • Hoge mate van heterogeniteit.
de Araújo PS, de Alencar Ximenes RA, Lopes CF, Duarte JY, da Silva MM, Carneiro EM. Antiretroviral treatment for HIV infection/AIDS and the risk of developing hyperglycemia and hyperlipidemia. <i>Rev Inst Med Trop Sao Paulo</i>. 2007;49(2):73-78. RCT	Resultaten • Het doel was om de glucose-, lipide en totaal cholesterol waarden te vergelijken in patiënten met HIV zonder antiretrovirale therapie (ART), met proteaseremmers, en ART maar geen proteaseremmers. • Er werden 372 patiënten geïnccludeerd. 136 patiënten gebruikten proteaseremmers. De studieduur was 6 maanden. • In totaal hadden 10 patiënten (2,8%) afwijkende glucosespiegels. Binnen de proteaseremmergroep was dit 1,5%, bij gebruik van een andere ART was dit 6,4% en bij geen ART-gebruik was dit 0,9%. • 70% van de patiënten die een verhoogd glucose hadden, gebruikten geen proteaseremmers. Er waren echter te weinig patiënten om een statistische analyse te doen.

	• Er werd geen verband gevonden in geslacht of leeftijd en glucosespiegels. • In de proteaseremmergroep kreeg 27,2% hypercholesterolemie en 41,5% hypertriglyceridemie ($p < 0,001$). Opmerkingen auteurs • Een metabole verandering kan ook aan ART in het algemeen liggen, in plaats van alleen aan proteaseremmers. De resultaten ondersteunen dit. • Het verband tussen proteaseremmers en hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie is wel aangetoond. • Monitoring van proteaseremmer-gebruikers op metabole afwijkingen is belangrijk. Opmerkingen SHB • In het interview werd gevraagd of ze ooit waren blootgesteld aan ART of proteaseremmers. Onduidelijk of ze het tijdens de studie ook daadwerkelijk gebruikten. • Geen statistische analyse gedaan op de invloed op glucosespiegel. Onduidelijk wat het verband is, vooral omdat er maar 10 cases van hyperglykemie waren. • Studieduur was vrij kort en diabetes was een exclusie criterium
Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. <i>AIDS</i>. 1998;12(15):F167-F173. RCT	Resultaten • Het doel was om het effect van proteaseremmers op insulinegevoeligheid, orale glucosetolerantie en serum lipiden te onderzoeken in patiënten met HIV. • 67 patiënten met een proteaseremmer, 13 therapie naïeve patiënten en 18 HIV-negatieve controles werden geïnccludeerd. • De insulinegevoeligheid in de therapie-naïeve patiënten was gelijk aan die van HIV-negatieve controles. Hierdoor kan gezegd worden dat HIV geen insulineresistentie veroorzaakt. • De insulinegevoeligheid was in de proteaseremmergroep lager dan in de therapie-naïeve HIV-patiënten ($p < 0,001$) • 61% van de proteaseremmergroep had perifere insulineresistentie. Ook waren basale glucose en insulinespiegels significant hoger ($p = 0,014$ en $p = 0,021$, resp.) • 24/67 patiënten die een proteaseremmer gebruikten ondergingen een GTT. Bij 11 (46%) patiënten was de glucosetolerantie normaal. 9 hadden DM en 4 een verstoorde glucosetolerantie. • Er was ook een significant verschil tussen de insulinegevoeligheid voor mensen met een normale of verstoorde GTT (55 en 121 $\mu\text{mol/l/min}$, $p < 0,001$). • Alle patiënten met een verstoorde GTT hadden perifere insulineresistentie terwijl maar 4 (36%) van de normale GTT perifere insulineresistentie hadden. • De behandelduur van de proteaseremmers was langer in de 11 patiënten met normale GTT (14 t.o.v. 10 maanden, $p = 0,0241$). • De insulinegevoeligheid was lager bij indinavir (59 $\mu\text{mol/l/min}$) t.o.v. nelfinavir en saquinavir (75 en 105 $\mu\text{mol/l/min}$), maar niet significant. • Ook triglyceriden en totaal cholesterol was verhoogd in de proteaseremmer-groep. Opmerkingen auteurs • De mate van insulineresistentie bij proteaseremmers verschilt veel per persoon. • De verminderde insulinegevoeligheid kan ook komen door reverse transcriptaseremmers. Er waren voor de start van de

	proteaseremmers echter geen meldingen van hyperglykemie of DM. • Kleine verslechtingen van de insulinegevoeligheid kan gecompenseerd worden, wat leidt tot normale glucosetolerantie • Grotere verslechtingen leiden tot verminderde glucosetolerantie en soms zelfs DM. • 4 patiënten van de 9 die diabetes hadden, hadden dit al voor start van de studie en waren bewust geïncubeerd. Dit vertekent de incidentie van diabetes.
Carr A et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 proteaseinhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus. <i>Lancet</i> 1999;353:2093-9. RCT	Resultaten • Diabetes mellitus trad op bij 2% van de patiënten (HIV, geen diabetes mellitus, n=141) na gemiddeld 21 maanden van de behandeling met proteaseremmers (indinavir (n=76), ritonavir/saquinavir (n=24), nelfinavir/saquinavir (n=8), nelfinavir (n=4), saquinavir (n=1)). • Gestoorde glucosetolerantie trad bij 7% op, deze patiënten hadden een hogere insulineresistentie t.o.v. de patiënten zonder proteaseremmers (n=28). • Hyperglykemie trad niet op en er trad geen significant verschil in insulinesecretie op. Opmerkingen SHB • Zelfde studiepopulatie als Carr 1998, maar follow-up van 21 maanden in plaats van 13.
Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. <i>AIDS</i>. 1998;12(7):F51-F58. RCT	Resultaten • Het doel was om te kijken naar de invloed van proteaseremmers op lipodystrofie (oa. Insulineresistentie) • 116 patiënten ontvingen een proteaseremmer, 32 patiënten kregen een andere therapie, en 47 deelnemers waren gezonde mannen. • Er werden metabole labwaarden verzameld, o.a. glucose en insulineresistentie. • 3 patiënten met proteaseremmers (2%) hadden een verslechting van DM (n=1) of new onset DM (n=2). ○ De patiënt die al DM (type 1) had, moest 70% meer insuline gebruiken. ○ Een van de nieuwe DM-patiënten had na 4 weken indinavir hyperglykemie waarvoor insuline gebruikt moest worden. Toen begon ook de lipodystrofie ○ De andere patiënt had asymptomatische hyperglykemie na 4 weken na switchen van indinavir naar ritonavir-saquinavir. Er was geen behandeling nodig. Opmerkingen auteurs • Secundair diabetes is echter zeldzaam en gebeurde vaker bij ritonavir-saquinavir dan bij indinavir. Dit komt waarschijnlijk doordat proteaseremmers in verschillende mate een metabool syndroom veroorzaken. Of door een combinatie van 2 proteaseremmers. • HIV heeft ook invloed op de insulinegevoeligheid, omdat de patiënten met HIV zonder proteaseremmer meer insulineresistentie hadden t.o.v. de gezonde controles.
Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less.	Resultaten • RCT die kijkt naar het additionele effect van indinavir in combinatie met zidovudine en lamivudine. • 577 patiënten zaten in de indinavirgroep, 579 in de controlegroep. De gemiddelde follow-up was 38 weken. • Er werden 5 (0,4%) nieuwe DM-diagnoses gesteld. 2 (0,3%) in de controlegroep en 3 (0,5%) in de indinavirgroep. • 2% van beide behandelgroepen had hyperglykemie.

AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. <i>N Engl J Med</i>. 1997;337(11):725-733. RCT	Opmerkingen SHB • Zelfde incidentie van DM en hyperglykemie in beide groepen. • Follow-up van 38 weken is niet heel lang, vooral omdat DM vaak pas na een langere tijd ontwikkelt.
Chinaeke EE, Li M, Bookstaver B, et al. Management of infection among Medicare beneficiaries with HIV/AIDS: risk of diabetes with protease inhibitors and associated racial disparities using big data approach [published online ahead of print, 2020 Nov 11]. <i>AIDS Care</i>. 2020;1-9. Observationele case-controlle databasestudie	Resultaten • Het doel van het onderzoek was om de kans op het krijgen van DM2 bij proteaseremmer gebruikers te vergelijken met niet-gebruikers. Ook werd er gekeken naar etnische verschillen. • Patiënten met DM voor de start van de studie werden uitgesloten. • Er werden 484 patiënten gematcht met proteaseremmer vs. Non-proteaseremmer, en 490 met non-ART. • De kans op het krijgen van DM was groter in de proteaseremmergroep ten opzichte van de niet-proteaseremmergroep (adjusted OR 1,76; 95%BI: 1,14-2,64, p=0,0066). • Als de proteaseremmergroep werd vergeleken met geen antiretrovirale behandeling, was de adjusted OR 1,87 (95%BI 1,25-2,81, p=0,0025). • Bij controle op confounders (zoals etniciteit) bleken geen significante verschillen te zitten. Opmerkingen auteurs • Er is weinig data over confounders, zoals beweging, dieet, leefstijl, etc. Ook was er geen HIV-gerelateerde data zoals de hoeveelheid CD4. • Virale load en CD4 count kan een keuze voor een bepaalde antiretrovirale therapie beïnvloeden. Het kan zijn dat dit ook van invloed is op het krijgen van DM.
Salehian B, Bilas J, Bazargan M, Abbasian M. Prevalence and incidence of diabetes in HIV-infected minority patients on protease inhibitors. <i>J Natl Med Assoc</i>. 2005;97(8):1088-1092. Observationele cohortstudie	Resultaten • Patiënten met HIV werden gevolgd voor 3 jaar. Op baseline en na 3 jaar werd in het EPD gekeken of een patiënt DM had (en andere karakteristieken). • Na follow-up waren er 15 patiënten die geen proteaseremmers gebruikten, en 86 patiënten met proteaseremmers. • Patiënten die proteaseremmers gebruikten hadden significant langer HIV en een hoger plasmagluucose (109 +/- 6,88 mg/dl vs. 81,1 +/- 3,8 mg/dl, p=0,007) t.o.v. de controlegroep. Ook hadden deze patiënten al significant vaker diabetes (12 vs. 0 patiënten, p<0.05). • In de patiënten die proteaseremmers kregen, steeg het bloedglucose van 109 +/- 4,5 mg/dl naar 123 +/- 7,5 mg/dl (p=0,03). Bij patiënten die geen proteaseremmer gebruikte was er een niet-significante stijging. • 4 patiënten met proteaseremmers hadden DM gekregen. Uiteindelijk waren er 14/68 (20,5%) patiënten met DM in de proteaseremmergroep. In de controlegroep was ook na 3 jaar geen DM ontwikkeld. • 6 andere patiënten hadden aan het eind van de studie hyperglykemie (tussen 127-199 mg/dl), terwijl ze een normale glucosespiegel hadden bij de start. In de controlegroep waren geen gevallen van hyperglykemie. Opmerkingen auteurs • Alle patiënten die DM kregen waren Afro-Amerikaans. In deze bevolkingsgroep is DM sowieso prevalenter dan bij kaukasiërs. Dit kan de hogere incidentie verklaren t.o.v. andere studies.

	Opmerkingen SHB Kleine controlegroep t.o.v. de proteaseremmer-groep.
Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. <i>AIDS</i>. 1999;13(10):F63-F70. Prospectieve cross-sectionele studie	Resultaten 38 HIV-patiënten die tenminste een proteaseremmer hebben gebruikt werden vergeleken met 17 patiënten die dat niet hadden gedaan. Er werd daarnaast ook andere HIV-therapie gebruikt. - Er werd een orale GTT gedaan. 18 (46%) patiënten uit de proteaseremmergroep hadden een verstoorde orale glucosetolerantie, 5 (13%) hadden diabetes. - Uit de controlegroep hadden 4 (24%) patiënten glucose-intolerantie, maar niemand had diabetes. - De insulinerespons was vertraagd in de proteaseremmergroep (784.5 +/- 693.6 vs. 540.9 +/- 428.6 pmol/l) - Ook C-peptide en proinsuline waren verhoogd. ($p < 0.003$ en $p = 0.006$) - Glucose was niet significant verhoogd, het nuchter glucose was 5,5 +/- 1,7 mmol/l in de proteaseremmergroep, t.o.v. 4,8 +/- 0,6 mmol/l in de controlegroep. Opmerkingen auteurs - Nuchtere spiegels en secretie-respons van insuline, proinsuline en C-peptide waren significant verhoogd na inname van glucose. Dit suggereert betacel disfunctie en perifere insulineresistentie. - Proteaseremmers zouden invloed kunnen hebben op de omzetting van proinsuline naar insuline. - De proteaseremmergroep had vaker diabetes, een verstoorde glucosetolerantie, hyperinsulinemie en hypersecretie van pro-insuline.
Yoon C, Gulick RM, Hoover DR, Vaamonde CM, Glesby MJ. Case-control study of diabetes mellitus in HIV-infected patients. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i>. 2004;37(4):1464-1469. Retrospectieve case-controle studie	Resultaten - Het doel was om te onderzoeken wat voor factoren gelinkt zijn aan de ontwikkeling van DM in patiënten met HIV. - Cases (n=49) waren patiënten die op 2 metingen glucose >200 mg/dl hadden, nuchter glucose 2 keer >126 mg/dl, en behandeld werden met orale antidiabetica of insuline. Patiënten werden gematcht met 2 controles op leeftijd, geslacht, etniciteit en follow-up-duur (n=98). - Patiënten die overleden waren werden geëxcludeerd. Ook patiënten die andere medicatie gebruikten die mogelijk hyperglykemie zou veroorzaken werden geëxcludeerd. - De gemiddelde follow-up tijd tot de diagnose DM was 21 maanden. - Cases hadden vaker een familiegeschiedenis met diabetes (50% vs. 29%, OR = 3.30, 95% CI: 1.34–8.09; P = 0.009) - Ook gebruikten cases vaker proteaseremmers dan de controles: 71% vs. 58%; OR = 2.75, 95% CI: 0.80-9.47; P = 0,110). Dit was niet statistisch significant Opmerkingen auteurs - Dat de associatie tussen proteaseremmers en DM niet significant was, kan komen door een te lage power of heterogeniteit. - Het was een retrospectieve studie, waardoor niet alle labwaarden even nauwkeurig waren. - Het ontwikkelen van hyperglykemie is een cascade van metabole disbalans, beginnend met insulineresistentie. Dit kan getriggerd worden door de HIV-infectie op zichzelf, of medicamenteuze therapie.

	Opmerkingen SHB In de studie van Carr et al. (1998) is geconcludeerd dat HIV wel meer insulineresistentie geeft, maar geen hyperglykemie of diabetes.
Dever LL, Oruwari PA, Figueroa WE, O'Donovan CA, Eng RH. Hyperglycemia associated with protease inhibitors in an urban HIV-infected minority patient population. <i>Ann Pharmacother.</i> 2000;34(5):580-584. Retrospectieve studie	Resultaten - Het doel was om het effect van proteaseremmers op serum glucose te onderzoeken in minderheden. - Alle patiënten die geen DM in de voorgeschiedenis hadden en proteaseremmers gebruikten werden geïncludeerd. Dit waren er 117. 96 patiënten kregen indinavir, 24 saquinavir, en 1 ritonavir. Er werden geen combinaties gebruikt. 7 patiënten (6%) ontwikkelden DM, 8 anderen hadden op ten minste 1 meting een serum glucose van >150 mg/dl. Over het algemeen was de glucosespiegel tijdens de behandeling 100 mg/dl, terwijl het daarvoor gemiddeld 95 mg/dl was. Dit verschil was significant (p-waarde niet genoemd). - Polyurie en polydipsie waren de meest gemelde symptomen. - Er werden ook andere ART's gebruikt voor het ontwikkelen van hyperglykemie: ze kregen allemaal ook lamivudine en zidovudine of stavudine. Twee patiënten kregen ook megestrol acetaat voordat ze hyperglykemie kregen. - Er werden geen andere medicijnen gebruikt die hyperglykemie hadden kunnen veroorzaken. 2 patiënten moesten worden opgenomen in hyperosmolaire staat. Twee andere patiënten hadden een verhoogd HbA1c van 8,3 en 13,9%. - Ook hadden alle patiënten verhoogde triglyceriden. Gemiddeld 638 mg/dl: voor start therapie was het 226 mg/dl. - Er werd geen verband gevonden in de stijgende glucosespiegels en de tijd na de behandeling. Opmerkingen auteurs 2 patiënten hadden al een verhoogd >150 mg/dl glucose voor de start van proteaseremmer indinavir. Het kan zijn dat zij al prediabetes hadden. 2 andere patiënten kregen ook megestrol acetaat, wat ook geassocieerd is met DM. Ook als deze patiënten werden geëxcludeerd, zou er nog wel een significant verschil zijn tussen proteaseremmers (4%) en geen proteaseremmer (1% DM). 2 van de 7 patiënten waren kaukasisch. Afro-Amerikaanse en Spaanse etniciteit is geassocieerd met een verhoogd risico op DM. Dit kan een eventuele confounder zijn. - Ook hadden de patiënten in deze studie een historie van alcohol- en/of drugsmisbruik, waarvan het effect op het krijgen van DM onbekend is. - Andere studies rapporteren een DM-incidentie van 2-3%. Als er ook wordt gekeken naar verstoord glucosemetabolisme zijn de percentages veel hoger. - Het is goed om een baseline en vervolg- glucosespiegel te meten bij therapie met proteaseremmers. Opmerkingen SHB - Kleine hoeveelheid die daadwerkelijk DM of glucoseafwijkingen ontwikkelde. Lastig te zeggen wat de daadwerkelijke invloed is van proteaseremmers en wat van andere medicatie zoals megestrol, of andere factoren.

Paparizos VA, Kyriakis KP, Botsis C, Papastamopoulos V, Hadjivassiliou M, Stavrianeas NG. Protease inhibitor therapy-associated lipodystrophy, hypertriglyceridaemia and diabetes mellitus. <i>AIDS</i>. 2000;14(7):903-905. Retrospectieve studie	Resultaten • Doel van de studie was om de relatie tussen indinavir, ritonavir en saquinavir en het metabool syndroom te onderzoeken. • 324 patiënten die 2 reverse transcriptase remmers en een proteaseremmer gebruikten werden geïnccludeerd. • Patiënten met DM werden geëxcludeerd. • Bij indinavir kreeg 14,5% diabetes, bij ritonavir 10,7% en saquinavir 3,6%. Gemiddeld ontstond het 5,5 maand na start van de proteaseremmer. • De ziekte-ernst was mild bij alle subgroepen, met een gemiddeld glucose van 130,8 mg/dl. Het werd behandeld met dieet. • Alle patiënten met diabetes hadden ook hypertriglyceridemie.
Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. <i>Arch Intern Med</i>. 2000;160(13):2050-2056. Retrospectieve cohortstudie	Resultaten • Het doel van de studie was om de tijdelijke trends in glucose- en lipidespiegel te onderzoeken na start van proteaseremmer. Daarnaast werd gekeken om risicofactoren vast te stellen voor het ontwikkelen van hyperglykemie, hyperlipidemie en lipodystrofie. • Er werden 221 patiënten geïnccludeerd en er werd gekeken naar een periode van 5 jaar. 176 patiënten kregen een proteaseremmer. • Therapie met een proteaseremmer gaf een 2,8 keer hoger risico op hypercholesterolemie, en een 6 keer hoger risico op hypertriglyceridemie. • Alle proteaseremmers hadden hetzelfde effect op hypercholesterolemie en hyperglykemie. • 25 patiënten (11%) hadden serum glucosespiegels hoger dan 140 mg/dl tijdens 2 of meer metingen. 8 van deze patiënten hadden voor start van de proteaseremmer al diabetes. • Bij 8 patiënten ontstond de DM na start van de proteaseremmer-therapie en hadden dus NODM. • Proteaseremmers werden geassocieerd met een 5-voudige toename in hyperglykemie incidentie (adjusted IRR: 5,0 95%BI: 1,3-19,4). • Ook hogere leeftijd en pentamidinegebruik waren risicofactoren voor hyperglykemie. • Voorbijgaande hyperglykemie kwam veelvuldig voor: 27 andere patiënten hadden een eenmalige glucosemeting >140 mg/dl tijdens follow-up Opmerkingen auteurs • Lastig te onderscheiden of een effect primair door de proteaseremmer komt of door een secundair effect (virale load, etc.) • De metabole stoornis komt niet door een verbetering van de HIV-status. • De invloed van proteaseremmers op triglyceriden en cholesterol is veel frequenter en duidelijker dan de invloed op glucose. • Sinds de waarschuwing van de FDA voor proteaseremmers zijn er studies geweest die deze waarschuwing willen bevestigen. Er blijft echter een lage incidentie van DM gevonden worden in studies. • Een andere studie noemt een risico van 7% op het krijgen van DM.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. DHHS guideline. 18/12/2019	People with HIV are at an increased risk of HIV- and ART-related comorbidities, including cardiovascular disease, diabetes, metabolic syndrome, osteoporosis, and neurocognitive impairment. Diabetes mellitus and insulin resistance adverse effect of PI's.

Nationale hiv behandelrichtlijn. NVHB, 23/12/2021	Controle van mensen met anti-retrovirale therapie: Minimaal een keer per jaar: Glucose;
Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 25;73(24):3234-3237]. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2019;73(24):3168-3209.	Diabetes richtlijn HIV wordt genoemd als risicofactor voor het ontwikkelen van diabetes.
EACS guideline for management of people living with HIV in Europe version 11.0.	HbA1c values in treated PLWH, particularly when on ABC, tend to underestimate type 2 diabetes. Both IGT and IFG increase CVD morbidity and mortality and increase the risk of developing diabetes by 4-6-fold. These persons should be targeted for lifestyle intervention, and their CVD risk factors must be evaluated and treated Options for ART modification include: (1) Replace with NNRTI, INSTI or <u>another PI/r known to cause less metabolic disturbances</u> and/or lower CVD risks Er wordt verder geen frequentie van labwaardes prikken genoemd.
Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al.: Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2002, 31:257–275	Een panel van de International AIDS society uit de V.S. adviseert om het glucose te monitoren voor- en tijdens de behandeling. Bij patiënten met DM in de familie of verstoord glucose voor start van de behandeling wordt geadviseerd om te switchen naar andere ART.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Inivirase® (saquinavir). EMA 04/10/2006	Diabetes mellitus wordt genoemd als bijwerking (graad 3 of 4). Er wordt niets genoemd in sectie 4.3 of 4.4 *

*Idem voor de andere proteaseremmers.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	20-10-2022