



Diabetes Mellitus: (Hydroxy)chloroquine

7586

Afkortingen:

BI = BetrouwbaarheidsInterval

DM = Diabetes Mellitus

HCQ = Hydroxychloroquine

Pt = Patiënt

RCT = Randomized Controlled Trial

Sign = Significant

SU-derivaat = Sulfonylureum-derivaat

Datum literatuursearch: 29-08-2022

CONCLUSIE

Wel bewaken. De bloedglucosewaarde kan dalen tijdens het gebruik van HCQ.

De fabrikant heeft in de SPC een waarschuwing opgenomen over het optreden van hypoglykemie. Twee review-artikelen naar de effecten van HCQ op glykemische parameters bij diabetespatiënten laten zien dat tijdens het gebruik van HCQ de gemiddelde HbA1c-waarde en glucosewaarden significant dalen. (Mikkelsen 2022, Wondafrash 2020). Op basis hiervan en de farmacologische werking van HCQ is besloten om te bewaken.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

In direct vergelijkend onderzoek bleek HCQ effectiever in het verlagen van glykemische parameters dan de DPP-4-remmer teneligliptine (niet in Europa en Amerika in de handel). (Kumar 2019) Pioglitazon in voldoende hoge dosering bleek significant effectiever dan HCQ in het verlagen van HbA1c en glucosewaarden. HCQ bleek in diezelfde studie de glykemische parameters wel significant te verlagen. Een resultaat dat ook wordt gezien in placebogecontroleerd onderzoek naar de effecten van HCQ bij patiënten met DMII. (Hsia 2020, Chakravarti 2021)

Ook zijn in de review van Wondafrash cohorten patiënten met een immunologische aandoening gevolgd in de tijd op het ontstaan van diabetes. Gebruik van HCQ bleek een veelal significant beschermend effect te hebben op het ontstaan van DM.

Het bloedglucoseverlagend effect is mogelijk sterker bij hogere doseringen HCQ.

In de review van Infante et al wordt de werkingsmechanisme beschreven waarop HCQ antihyperglykemische effecten heeft. HCQ reguleert de glucose hemostase door de insulinesecretie te stimuleren, de insulinegevoeligheid te verbeteren, het verminderen van de hepatische insulineklaring en het verminderen van intracellulaire insuline en insuline-receptor complexdegradatie. Ook worden de hoeveelheden adiponectine verhoogd en de systemische ontsteking verminderd, waardoor insulineresistentie in vetcellen en skeletspieren afneemt. [1]

1, Infante M, Ricordi C, Fabbri A. Antihyperglycemic properties of hydroxychloroquine in patients with diabetes: Risks and benefits at the time of COVID-19 pandemic. J Diabetes. 2020 Sep;12(9):659-667.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Hydroxychloroquine
C(omparison / Control)	Placebo of patiënt 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:

PUBMED: ((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms])) AND hydroxychloroquine

EMBASE: 'diabetes mellitus'/exp AND 'hydroxychloroquine'/exp AND ('antidiabetic agent'/exp OR 'placebo'/exp) AND 'hypoglycemia'/exp

Dit is een herziening van een rapport uit 2017. Er is daarom gezocht naar literatuur vanaf 2017.

Studies naar de effectiviteit en effecten van (hydroxy)chloroquine bij patiënten met een COVID-19 infectie zijn niet opgenomen in dit rapport. Bij een infectie met COVID-19 gebruiken patiënten veelal een uitgebreid scala aan medicatie, waaronder corticosteroïden, die ook invloed kunnen hebben op de bloedglucosewaarden.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Wondafrash DZ, Desalegn TZ, Yimer EM, Tsige AG, Adamu BA, Zewdie KA. Potential Effect of Hydroxychloroquine in Diabetes Mellitus: A Systematic Review on Preclinical and Clinical Trial Studies. J Diabetes Res. 2020 Feb 27;2020:5214751. Review	n = 55.776 pt in 18 studies (3 experimentele en 15 klinische studies)	Resultaten - Een systematische review waarin data van 55.776 pt zijn geïnccludeerd. - In sommige geïnccludeerde studies werd HCQ ingezet als oraal antidiabeticum i.c.m. andere orale therapie of insuline om de bloedglucosewaarde effectief te kunnen verlagen. In andere cohort studies werden pt met een auto-immuun aandoening (Reumatoïde artritis, Sjogren, spondylitis ankylopoetica) die behandeld werden met of zonder immunosuppressiva met of zonder HCQ een aantal jaren opgevolgd op het ontstaan van DM. Deze pt hadden voor aanvang van de studie geen DM. - In diabetes patiënten werd een veelal significante verlaging van HbA1c en nuchter bloedglucose gezien bij behandeling van HCQ. Diabetes patiënten die insuline gebruikten, konden het aantal IE verlagen. - De glucoseverlagende effecten zouden optreden na 1 maand gebruik van HCQ en maximaal zijn na 6 maanden. - In de groepen patiënten met een auto-immuun aandoening, zonder DM, bleek behandeling met HCQ een veelal significant beschermend effect te hebben op het ontstaan van DM. - Ook werd in sommige studies een positief effect op het lipidenprofiel gezien. Opmerkingen KNMP - Niet alle geïnccludeerde studies voldoen aan de PICO, omdat niet overal een controlegroep is opgenomen en/of niet alle geïnccludeerde patiënten reeds bestaande DM hadden. - TNF-alfa remmers hebben ook een positief effect op het verlagen van de bloedglucosewaarden. In de studies met pt met een auto-immuun aandoening is niet altijd duidelijk wat het aandeel van TNF-alfa-remmers is in het significant verminderen van nieuw ontstane DM.
Chakravarti HN, Nag A. Efficacy and safety of hydroxychloroquine as add-on therapy in uncontrolled type 2 diabetes patients who were using two oral antidiabetic drugs. J Endocrinol Invest. 2021 Mar;44(3):481-492. Dubbelblinde RCT	n = 304	Resultaten - Patiënten met onvoldoende gecontroleerde DMII die glimepiride 4mg en metformine 500mg gebruikten. Deze werden dubbelblind ingedeeld in 4 groepen: HCQ 200mg/dag, 300 mg/dag, 400mg/dag of placebo. Dit werd toegevoegd aan de reeds bestaande behandeling met antidiabetica. - Primair eindpunt van deze dubbelblinde, placebogecontroleerde studie was het effect van HCQ op HbA1c na 12 weken. In alle met HCQ-behandelde groepen werd een significante daling van de gemiddelde HbA1c gezien. - Effecten op HbA1c na 12 weken waren als volgt: -HCQ 200mg: gemiddelde HbA1c: 7.05% ± 0.05 (uitgangswaarde HbA1c: 7.83% ±0.5) P<0.005 -HCQ 300mg: gemiddelde HbA1c: 6.98% ± 0.05 (uitgangswaarde HbA1c: 7.89% ± 0.05) P<0.001 -HCQ 400mg: gemiddelde HbA1c: 6.73% ± 0.05

		(uitgangswaarde HbA1c: $7.93\% \pm 0.05$) $P < 0.001$ -Placebo: $7.49\% \pm 0.02$ (uitgangswaarde: 7.72 ± 0.5) $P = 0.018$ -0.13% ($P < 0.005$) - Ook nuchtere en postprandiale bloedglucosewaarden daalden significant in de HCQ-behandelde groepen in vergelijking tot placebo. - Hypoglykemieën werden alleen gemeld in de HCQ 300mg (1,2%) en 400mg (2,1%) groep Opmerkingen auteurs - Het glykemisch effect van HCQ is dosisafhankelijk, waarbij hoge doseringen een sterker bloedglucoseverlagend effect geven. Opmerkingen KNMP - Ook bij lage doseringen HCQ van 200mg/dag werden significante effecten op HbA1c en nuchter en postprandiaal glucose gezien. De adviesdosering van HCQ bij RA in Nederland is startdosering 400mg/dag en later als onderhoudsdosering 200mg/dag of 200mg op de dag.
Kumar A, Prakash AS. Effectiveness and Safety of Hydroxychloroquine compared to Tenofovir in uncontrolled T2DM patients as add-on Therapy. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2019;34(1):87-91. Observationele studie	n = 180	Resultaten - Observationele studie met 2 studiegroepen: Groep 1: 90 pt met DMII krijgen HCQ 400mg/dag + metformine 1000mg/dag + glimepiride 2mg/dag Groep 2: 90 pt met DMII krijgen teneligliptine 20mg + metformine 1000mg/dag + glimepiride 2mg/dag - In de HCQ-groep was na 24 weken de HbA1c-waarde statistisch significant meer verlaagd t.o.v. de HbA1c-waarde in de teneligliptine groep ($P \leq 0.001$). HbA1c in HCQ-groep Uitgangswaarde: 8.1% ($=65 \text{ mmol/mol}$) ± 0.3 Na 6 maanden: 7% ($=53 \text{ mmol/mol}$) ± 0.3 ($P < 0.001$) HbA1c in teneligliptine-groep Uitgangswaarde: 8.2% ($=66 \text{ mmol/mol}$) ± 0.2 Na 6 maanden: 7.38% ($=57 \text{ mmol/mol}$) ± 0.3 ($P < 0.001$) - Ook nuchter en postprandiale bloedglucosewaarden waren significant verlaagd in beide groepen. Opmerkingen KNMP - Teneligliptine is een dipeptidyl peptidase-4-remmer (DPP-4-remmer) die o.a. in Japan en India op de markt is gebracht, niet in Europa en Amerika, wegens ontbreken van direct vergelijkende effectiviteitsstudies en veiligheidsstudies.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van HCQ op het ontstaan van diabetes bij patiënten met RA. Ook zijn studies opgenomen naar de invloed van HCQ op glykemische parameters bij patiënten met DMII, waarbij een controlegroep ontbreekt.

Bron

Mikkelsen RR, Hundahl MP, Torp CK, Rodríguez-Carrio J, Kjolby M, Bruun JM, Kragstrup TW. Immunomodulatory and immunosuppressive therapies in cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus: A bedside-to-bench approach. *Eur J Pharmacol.* 2022 Jun 15;925:174998.

Review**Resultaten/ opmerkingen****Resultaten**

- In deze review zijn 4 RCT's opgenomen waarin HCQ wordt vergeleken met placebo/ andere orale bloedglucoseverlagende therapie bij pt met DMII.

Onderzochte gnm	Onderzoeks populatie	Resultaten
HCQ (dosering tot 300mg 2dd) of placebo (Gerstein et al 2002)	135 pt met DMII en een HbA1C > 11% (97 mmol/mol <i>red</i>)	HCQ verlaagde HbA1c sign meer dan placebo. Na 6 mnd was deze verlaging 1.02% meer met een 95% BI van 0.24-1.81 (P=0.0041). Bij pt met een uitgangswaarde HbA1c > 13,5% was HCQ niet effectief.
HCQ (3dd 200 mg) of placebo. (Quatraro et al 1990)	38 pt met DMII die al behandeld werden met insuline of glibenclamide	In de HCQ-behandelde groepen werden significante verlagingen van glucoseprofiel en HbA1c gezien na 6 maanden. In de placebogroepen werd dit effect niet gezien. -HCQ + insuline: gemiddelde daling van HbA1C van 11.7 mmol/l (95% BI: -13.9 tot -9.5) -HCQ + glibenclamide gemiddelde daling HbA1c van 10.8 mmol/l (95% BI: -12.7 tot 8.9)
HCQ (400mg/dag) of pioglitazon (15 mg/dag) (Pareek et al 2014)	267 pt met slecht gecontroleerde DM II	Na 24 weken: -in beide groepen een sign reductie in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde. In de HCQ-groep daalde HbA1c gemiddeld van 9.03% (78 mmol/mol <i>red</i>) naar 8.18% (66 mmol/mol <i>red</i>) (P<0.0001) en in de pioglitazon-groep van 9.10% naar 8.19% (P<0.0001) -Ook nuchter en postprandiaal glucose daalde sign in beide behandel-groepen. -tussen de groepen werden geen sign verschillen gezien.
HCQ (400mg/dag) of pioglitazon (45 mg/dag) (Hsia et al 2020)	24 pt met DMII die reeds behandeld werden met metformine + SU-derivaat	Na 4 maanden: -in de HCQ-groep daalde HbA1c van 8.6% (70 mmol/mol <i>red</i>) naar 7.4% (57 mmol/mol <i>red</i>) (P<0.0001) -in de pioglitazon-groep daalde HbA1c van 9.1% (76 mmol/mol <i>red</i>) naar

				6.3% (45 mmol/mol red) (P<0.0001). HbAc1 daalde significant meer in de pioglitazon-groep in vergelijking tot de HCQ-groep. Ook daalde nuchter bloedglucose in beide groepen significant.																						
Hsia SH, Duran P, Lee ML, Davidson MB. Randomized controlled trial comparing hydroxychloroquine with pioglitazone as third-line agents in type 2 diabetic patients failing metformin plus a sulfonylurea: A pilot study. J Diabetes. 2020 Jan;12(1):91-94. RCT	Resultaten 15 pt kregen HCQ (400mg/dag) en 7 pt kregen pioglitazon (45 mg/dag). Het betrof pt met DMII die al maximale getolereerde dosering metformine + SU-derivaat gebruikten, met een HbA1c-waarde tussen 7,5% - 11,0% (58 - 97 mmol/mol red). - In de HCQ behandelde groep was de nuchtere bloedglucosewaarde significant verlaagd (P=0.01). - HCQ verlaagde de HbA1C-waarde significant met 1.2%. - Pioglitazon (PIO) verlaagde de HbA1c-waarde gemiddeld meer dan HCQ (P=0,001), ondanks dat er minder pioglitazon gebruikers waren. <table><tr><td></td><td>HCQ</td><td>PIO</td></tr><tr><td>HbA1c (T=0)</td><td>8.6 % (±1.0)</td><td>9.1 (±0.7)</td></tr><tr><td>HbA1c (T=2 mnd)</td><td>7.5 % (±0.9)</td><td>6.8 (±0.3)</td></tr><tr><td>HbA1C (T=4 mnd)</td><td>7.5 % (±0.9)</td><td>6.3 (±0.2)</td></tr><tr><td>Nuchter glucose (T=0)</td><td>179 ±53 mg/dl</td><td>170 ±50 mg/dl</td></tr><tr><td>Nuchter glucose (T=2 mnd)</td><td>146 ± 33 mg/dl</td><td>102 ±30 mg/dl</td></tr><tr><td>Nuchter glucose (T=4 mnd)</td><td>147 ±33 mg/dl</td><td>105 ±21 mg/dl</td></tr></table> HbA1C 8.6% = 70 mmol/mol , HbA1C 7.5% = 58 mmol.mol. Glucosewaarde 179 mg/dl = 9,9 mmol/l , glucosewaarde 147 mg/dl = 8,2 mmol/l , glucosewaarde 105 mg/dl = 5,8 mmol/l. - HCQ 400 mg/dag verlaagde de HbA1c waarde gemiddeld van 70 mmol/mol naar gemiddeld 58 mmol/mol, dit was een significante verlaging. Ook de nuchtere bloedglucosewaarde werd significant verlaagd in de groep pt die HCQ gebruikten (P=0,01). Opmerkingen auteurs - HCQ is een mogelijk goedkope alternatieve 3e behandeloptie voor pt met DMII, welke goed wordt verdragen.						HCQ	PIO	HbA1c (T=0)	8.6 % (±1.0)	9.1 (±0.7)	HbA1c (T=2 mnd)	7.5 % (±0.9)	6.8 (±0.3)	HbA1C (T=4 mnd)	7.5 % (±0.9)	6.3 (±0.2)	Nuchter glucose (T=0)	179 ±53 mg/dl	170 ±50 mg/dl	Nuchter glucose (T=2 mnd)	146 ± 33 mg/dl	102 ±30 mg/dl	Nuchter glucose (T=4 mnd)	147 ±33 mg/dl	105 ±21 mg/dl
	HCQ	PIO																								
HbA1c (T=0)	8.6 % (±1.0)	9.1 (±0.7)																								
HbA1c (T=2 mnd)	7.5 % (±0.9)	6.8 (±0.3)																								
HbA1C (T=4 mnd)	7.5 % (±0.9)	6.3 (±0.2)																								
Nuchter glucose (T=0)	179 ±53 mg/dl	170 ±50 mg/dl																								
Nuchter glucose (T=2 mnd)	146 ± 33 mg/dl	102 ±30 mg/dl																								
Nuchter glucose (T=4 mnd)	147 ±33 mg/dl	105 ±21 mg/dl																								
Toledo FGS, Miller RG, Helbling NL, Zhang Y, DeLany JP. The effects of hydroxychloroquine on insulin sensitivity, insulin clearance and inflammation in insulin-resistant adults: A randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2021 Jun;23(6):1252-1261. RCT	Resultaten 34 pt met RA die insulineresistent zijn, werden gerandomiseerd toegewezen aan behandeling met HCQ (400mg/dag) of placebo, gedurende 13 weken. <u>Pt met DM zijn uitgesloten van deze RCT.</u> (Insulineresistentie werd bepaald a.d.h.v. verschillende kenmerken, zoals verhoogd nuchter bloedglucose, verhoogde buikomvang etc). - HCQ had geen significant effect op de nuchtere bloedglucosewaarde in vergelijking tot placebo (P=0.21). - HCQ verhoogde de insulinegevoeligheid van skeletspieren significant met 26% (p=0.019). Ook werd de systemische glucoseklaring verhoogd (p=0.025). HCQ had geen effect op de insulineklaring en had geen effect op de insulinegevoeligheid van de lever.																									

	Opmerkingen KNMP Veranderingen in HbA1C-waarde na 13 weken behandeling zijn niet gemeten. Daarmee zijn de effect van HCQ op HbA1C-waarde niet bepaald.
Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, Avery M, Wolfe F, Michaud K. Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and statins in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017 May;76(5):848-854. Observationele studie	Resultaten 13.669 pt met RA die een DMARD gebruiken, werden gemiddeld 4,6 jaar gevolgd op het ontstaan van diabetes. - De incidentieratio voor het ontstaan van DM bij pt met RA is 1.37 (95% BI: 1.29-1.45). Dit is een hogere incidentie dan in de algemene Amerikaanse volwassenen populatie zonder RA. - Bij gebruik van HCQ bleek de aangepaste Hazard Ratio op het ontstaan van DM 0.67 (95% BI: 0.31-0.81). Gelijktijdig gebruik van glucocorticoiden veranderde de risicoreductie van HCQ niet. Het risico op het ontstaan van DM werd door gebruik van glucocorticoiden wel verhoogd met 1.31 (95% BI: 1.15-1.49). Opmerkingen auteurs - Bij pt met RA bestaat een verhoogd risico op het ontstaan van DM. Gebruik van HCQ is geassocieerd met een verlaagd risico op ontstaan van DM bij pt met RA. - Lage dosering HCQ (<400mg/dag) verlaagt ook het risico op ontstaan van DM na minstens 2 jaar behandeling. Mogelijk draagt de cumulatieve dosis HCQ bij aan een verlaging van het risico op DM. - Onderliggend mechanisme: verbeterde insulinegevoeligheid en verbeterde bèta-cel functie in de pancreas, welke onafhankelijk zijn van de anti-inflammatoire werking.
Gupta A. Real-World Clinical Effectiveness and Tolerability of Hydroxychloroquine 400 Mg in Uncontrolled Type 2 Diabetes Subjects who are not Willing to Initiate Insulin Therapy (HYQ-Real-World Study). Curr Diabetes Rev. 2019;15(6):510-519. Observationele single center studie ALLEEN ABSTRACT BESCHIKBAAR	Resultaten - Observationele studie met 250 pt met DMII die reeds meerdere orale bloedglucoseverlagende middelen gebruiken en waarbij de HbA1c boven de streefwaarde blijft (HbA1c $\geq 7\%$ en $<10.5\%$, dit is gelijk aan HbA1c ≥ 53 mmol/mol en <91 mmol/mol) of die een verhoogd nuchtere bloedglucosewaarde hebben i.c.m. een verhoogd BMI. - HCQ 400mg/dag wordt toegevoegd aan de bestaande diabetes behandeling. - Na 48 weken gebruik van HCQ konden bijna alle SGLT-2-remmers worden gestaakt, de metformine dosering worden verlaagd naar 1000mg/dag, glimepiride worden verlaagd naar 1mg/dag en dosering sitagliptine verlaagd naar 50 mg/dag. - Na 48 weken was gemiddelde HbA1c-waarde verlaagd van 8.83% (73 mmol/mol) naar 6.44% (46 mmol/mol). Nuchtere bloedglucosewaarde was gemiddeld gedaald met 40,78% en postprandiale glucosewaarde was gedaald met 58,95%. - De afname in glykemische parameters was significant ($P<0,0001$). Opmerkingen KNMP - De sterke daling in HbA1c-waarde na 48 weken behandeling met HCQ is veel groter dan die is waargenomen in andere studies. De resultaten zijn niet te raadplegen/ controleren omdat geen full-tekst beschikbaar is. Ook is niet duidelijk of starten van HCQ de enige interventie is die is uitgevoerd, wellicht dat ook andere (niet-)medicamenteuze interventies zijn ingezet om een dergelijke sterke daling in HbA1c te verkrijgen. Het eventuele effect daarvan is niet te controleren, omdat een controlegroep ontbreekt

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn Reumatoïde Artritis – Federatie Medisch Specialisten https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/reumato_de_artritis_ra/startpagina_-_reumatoide_artritis.html	Geen informatie opgenomen over controles van/ effect op bloedglucosewaarden bij het voorschrijven van hydroxychloroquine.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC [Plaquenil ®] 28-02-22 Rubriek 4.4, 4.5	Hydroxychloroquine kan ernstige hypoglykemie veroorzaken, zowel bij patiënten die antidiabetica gebruiken, als bij patiënten die deze niet gebruiken. Patiënten die hydroxychloroquine krijgen, moeten worden gewezen op het risico van hypoglykemie en de bijbehorende klinische tekenen en symptomen. Controleer de bloedglucosespiegel bij tekenen van hypoglykemie. Aangezien hydroxychloroquine het effect van een hypoglycemische behandeling versterkt, kan een verlaging van de dosering van insuline of andere anti-diabetische geneesmiddelen noodzakelijk zijn.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	20 oktober 2022