

Diabetes mellitus: calcineurineremmers

1443

Afkorting:

PTDM: post-transplantatie diabetes mellitus

NODM: new-onset diabetes mellitus (oude terminologie van PTDM)

BMI: body mass index

CNI: calcineurine-inhibitor

DM: diabetes mellitus

Datum literatuursearch: 05-01-2022

CONCLUSIE

Niet bewaken.

Studies over het effect op diabetesparameters bij diabetespatiënten zijn er nauwelijks. In 1 studie worden DM-gerelateerde parameters vergeleken onder DM-1 patiënten voor en na starten met ciclosporine. Hier werden geen significante verschillen gezien (Schmekal 2004). In een andere studie wordt het risico op PTDM (bij patiënten die dus nog niet bekend waren met DM) tussen tacrolimus en belatacept vergeleken, waarbij belatacept een lager risico op PTDM heeft (Muller 2021). Verder zijn er voornamelijk studies gedaan onder transplantatiepatiënten waarbij tacrolimus vergeleken wordt met ciclosporine op het ontwikkelen van PTDM. Hierdoor is er niet goed een absoluut risico vast te stellen van één van beide calcineurineremmers. Deze studies lieten bovendien verschillende uitkomsten zien. Ook werden in deze studies vaak corticosteroïden gebruikt, waardoor diabetesparameters mogelijk zijn beïnvloed. Vanuit de literatuur is er daarom te weinig bewijs voor een daadwerkelijke contra-indicatie.

Hyperglykemie is wel een bijwerking van calcineurineremmers [SPC]. Glucose wordt echter geprotocolleerd gecontroleerd door alle specialismen die deze middelen voorschrijven.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Tacrolimus remt de insulinesynthese (in vitro en in vivo aangetoond) en ciclosporine vermindert de synthese van proinsuline (in vitro aangetoond). [1]

Door een overvloed aan hits zijn case-reports en studies die een vergelijking tussen hoog en laag gedoseerd calcineurineremmer maakte geëxcludeerd. Ook overige studies die tacrolimus vergeleken met ciclosporine en geen andere uitkomst (vaker PTDM of geen effect) lieten zien zijn geëxcludeerd. Deze vergelijking voegt immers niet veel toe wanneer beide middelen bekeken worden voor deze contra-indicatie. De incidentie van diabetes mellitus in de algemene populatie is 3,0 per 1.000 personen (0,3%). [2]

Beide CNI's worden toegepast bij transplantatie (studies over het gebruik bij andere indicaties is er weinig). Deze patiënten gebruiken bijna altijd ook corticosteroïden (soms periodiek in hoge dosering ter voorkoming van afstoting of als onderhoudsdosering). Corticosteroïden veroorzaken eveneens hyperglykemiën, wat het beeld bij het gebruik van CNI's kan vertekenen.

[1] Marchetti P et al. The metabolic effects of cyclosporin and tacrolimus. J Endocrinol 2000;23:482-90.

[2] Nielen M et al. Diabetes mellitus in Nederland. Nivel 2019

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Ciclosporine, tacrolimus
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 Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms])) AND ((ciclosporin[MeSH Terms]) OR (pimecrolimus) OR (tacrolimus[MeSH Terms])) NOT (review[Publication Type])

Filters: Human, Dutch, English, vanaf 2004 = 438 results

EMBASE:

('diabetes mellitus'/mj OR 'hyperglycemia'/mj OR 'hypoglycemia'/mj) AND ('tacrolimus'/mj OR 'pimecrolimus'/mj OR 'ciclosporine'/mj) NOT [review]/lim

Filters: Human, Dutch, English, vanaf 2004 = 147 results

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van calcineurineremmers op het ontstaan van diabetes mellitus.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Lawendy B, Srinathan S, Kotha S, Gomes C, Misra S, Yu J, Orchanian-Cheff A, Tomlinson G, Bhat M. Systematic review and meta-analysis of post-transplant diabetes mellitus in liver transplant recipients. Clin Transplant. 2021 Jul;35(7):e14340. doi: 10.1111/ctr.14340. Epub 2021 Jun 13. PMID: 34033142. Meta-analyse	Resultaten • Meta-analyse van 21 prospectieve studies over de incidentie van PTDM onder 79559 levertransplantatiepatiënten m.b.v. een random-effects model. • Na 1 jaar ontwikkelde 0.18% (95% CI 0.06-0.44) van de patiënten behandeld met ciclosporine PTDM (4 studies, n=3626). Dit was 0.11% (95% CI 0.04-0.24) bij behandeling met tacrolimus (5 studies, n=38984). • Na 2-3 jaar ontwikkelde 0,15% (95% CI 0.10-0.24) van de patiënten behandeld met ciclosporine PTDM (8 studies, n=1465). Dit was 0.23% (95% CI 0.14-0.36) bij behandeling met tacrolimus (7 studies, n=14342). • Risicofactoren voor het ontwikkelen van PTDM genoemd door geïnccludeerde studies waren o.a. leeftijd, mannelijk geslacht, hoog BMI en tacrolimusgebruik. Opmerking auteurs • Calcineurine is betrokken bij stimulatie van transcriptie van insuline. CNIs verminderen in vitro basaal en glucose-gestimuleerd insuline-afgifte. • Er zijn suggesties om HbA1C iedere 3, 6, 9 en 12 maanden en vervolgens jaarlijks te controleren bij transplantatiepatiënten. • Alle resultaten waren onderhevig aan heterogeniteit (hoge I² waarden). Mogelijk komt dit door een verandering aan criteria voor PTDM sinds 2014. Opmerking SHB • DM voorafgaand aan de transplantatie was een exclusiecriteria. • De incidentie van diabetes mellitus in Nederland is 0,3%, dus hoger dan in deze meta-analyse werd gezien.

Wissing KM, Abramowicz D, Weekers L, Budde K, Rath T, Witzke O, Broeders N, Kianda M, Kuypers DRJ. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. Am J Transplant. 2018 Jul;18(7):1726-1734. doi: 10.1111/ajt.14665. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29337426. RCT	Resultaten - Niertransplantatiepatiënten met PTDM die behandeld werden met tacrolimus werden overgezet op ciclosporine (n=41) of continueerden de tacrolimusbehandeling (n=39). Uitkomst was hoeveel patiënten door deze omzetting DM-vrij werden of zonder DM-medicatie konden. - Na 12 maanden: - DM-vrij: 34% (95% CI 19-49) ciclosporine-arm vs. 10% (95% CI 3-20) in de tacrolimus-arm (p=0.01). - Zonder DM-medicatie: 39% ciclosporine-arm vs. 13% in tacrolimus-arm (p=0.01). - HbA1c: HbA1c-waarden waren significant lager bij ciclosporinebehandeling vs. tacrolimusbehandeling (6.0 +/- 0.9% vs. 7.1 +/- 1.7%, p=0.002). Opmerking auteurs 12 maanden follow-up is niet voldoende om conclusies over langetermijneffecten op DM en andere bijwerkingen te trekken. - Ciclosporine is niet per se een goed alternatief voor tacrolimus, omdat ook aspecten van effectiviteit en andere bijwerkingen meespelen. Opmerking SHB - Ciclosporinespiegels waren aan de lage kant. - Er zijn vergelijkbare studies met vergelijkbare uitkomsten. Deze zijn niet opgenomen in dit rapport. - Calcineurineremmers worden onderling vergeleken waardoor je niet veel kan zeggen over het absolute risico van beide middelen.
Ozbay LA, Møller N, Juhl C, Bjerre M, Carstens J, Rungby J, Jørgensen KA. The impact of calcineurin inhibitors on insulin sensitivity and insulin secretion: a randomized crossover trial in uraemic patients. Diabet Med. 2012 Dec;29(12):e440-4. doi: 10.1111/dme.12028. PMID: 23003106. RCT	Resultaten 8 dialysepatiënten zonder DM werden 8-10 dagen voorbehandeld met ciclosporine, tacrolimus of placebo. Op de onderzoeksdag werden ze intraveneus behandeld met ciclosporine, tacrolimus of placebo. Iedere patiënt werd in een cross-over setting met alle opties behandeld. - Ciclosporine verminderde de insulinegevoeligheid met 22% (p=0.02), tacrolimus met 13% (p=0.048). - Acute insulinerespons en puls-insuline-afgifte werden niet significant beïnvloed. Opmerking auteurs - De dialysepatiënten hadden hoge ureumspiegels; mogelijk heeft dit invloed op het glucosemetabolisme. CNI's kunnen deze ureumspiegels verder verhogen en daarmee het glucosemetabolisme nog verder beïnvloeden. - Het patiëntenaantal was klein en de doseringen/spiegels van de CNI's waren hoger dan gebruikelijk net na een transplantatie.
Øzbay LA, Møller N, Juhl C, Bjerre M, Carstens J, Rungby J, Jørgensen KA. Calcineurin inhibitors acutely improve insulin sensitivity without affecting insulin secretion in healthy human volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2012 Apr;73(4):536-45. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04118.x. PMID: 21988494; PMCID: PMC3376430.	Resultaten 10 gezonde vrijwilligers werden in cross-over setting eenmalig behandeld met ciclosporine, tacrolimus of placebo. - Insulinegevoeligheid nam toe na ciclosporine (25%, p<0.0001) en tacrolimus behandeling (13%, p=0.047). - Acute insuline-afgifte en puls-insuline-afgifte werden niet significant beïnvloed. Opmerking auteurs - In studies die wel een negatief effect op de insulinegevoeligheid laten zien, worden bijna altijd corticosteroïden gebruikt, welke de daadwerkelijke invloed van de CNI kunnen beïnvloeden. Studies

RCT	met alleen CNI-behandeling laten dan ook geen diabetogeen effect zien. Hier werd alleen gekeken naar het directe effect van CNI's, terwijl andere studies vaak over een langere blootstelling gaan.
Levy G, Grazi GL, Sanjuan F, Wu Y, Mühlbacher F, Samuel D, Friman S, Jones R, Cantisani G, Villamil F, Cillo U, Clavien PA, Klintmalm G, Otto G, Pollard S, McCormick PA. 12-month follow-up analysis of a multicenter, randomized, prospective trial in de novo liver transplant recipients (LIS2T) comparing cyclosporine microemulsion (C2 monitoring) and tacrolimus. Liver Transpl. 2006 Oct;12(10):1464-72. doi: 10.1002/lt.20802. PMID: 17004259. RCT	Resultaten - Levertransplantatiepatiënten werden behandeld met ciclosporine (n=250) of tacrolimus (n=245). - Patiënten zonder DM voor transplantatie, behandeld met tacrolimus hadden na 12 maanden vaker antihyperglykemische therapie nodig dan patiënten die behandeld werden met ciclosporine (13% vs. 5%, p<0.01). - Patiënten die voor transplantatie al DM hadden en behandeld werden met tacrolimus, hadden vaker anti-diabetesmedicatie nodig na 12 maanden dan patiënten met DM en die behandeld werden met ciclosporine (70% vs. 49%, p=0.02). Opmerking auteurs - Het aantal DM type 1 patiënten was op alle momenten gelijk. Het verschil in aantal DM patiënten zijn dus patiënten met DM type 2.
van den Hoogen MW, van der Hoeven AM, Hilbrands LB. Insulin requirement after a renal transplant in patients with type 2 diabetes: the choice of calcineurin inhibitors. Exp Clin Transplant. 2013 Jun;11(3):234-8. doi: 10.6002/ect.2012.0221. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23432070. Klinische studie	Resultaten 16 niertransplantatiepatiënten met DM2 die geen insuline gebruikten voorafgaand aan de transplantatie werden behandeld met ciclosporine, MMF en corticosteroïden, 12 met tacrolimus. - Slechts 4/16 patiënten gebruikten na 1 jaar nog steeds géén insuline. Dit t.o.v. 2/12 patiënten die behandeld werden met tacrolimus. Dit verschil was niet significant verschillend (25% vs. 17%, p=0.67). - Het moment dat insuline gestart werd of de benodigde dosis verschilde eveneens niet tussen ciclosporine en tacrolimus behandeling. Opmerking auteurs - De studiepopulatie was klein en niet gerandomiseerd. - Ciclosporine is niet per se een beter alternatief dan tacrolimus. Ciclosporine is mogelijk minder effectief waardoor meer/vaker corticosteroïdkuren gegeven moeten worden. Ook zijn bloeddruk en lipidespectrum belangrijk voor transplantaat- en patiëntoverleving; mogelijk heeft tacrolimus hier een gunstiger effect op.
Sobel DO, Henzke A, Abbassi V. Cyclosporin and methotrexate therapy induces remission in type 1 diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2010 Sep;47(3):243-50. doi: 10.1007/s00592-010-0188-2. Epub 2010 May 4. PMID: 20440520. Klinische studie	Resultaten 7 net gediagnosticeerde kinderen met DM type 1 werden 1 jaar behandeld met lage dosering ciclosporine (4mg/kg/dag) en methotrexaat (MTX, 5mg/m2/week). 10 andere net gediagnosticeerde DM1 patiënten die deze therapie niet kregen dienden als controle. - HbA1c-waarden waren in de eerste 9 maanden vergelijkbaar, maar na 12 maanden significant lager bij de ciclosporine-MTX-patiënten. - Insulinebehoefte was na 3, 6, 9 en 12 maanden significant lager in de behandelde groep. 4/7 behandelde patiënten konden insuline (tijdelijk) staken. Aan het eind van de follow-up (12 maanden) hadden 3 van deze patiënten nog een volledige of gedeeltelijke remissie. Opmerking auteurs

	• Er zijn andere studies die ciclosporine i.c.m. MTX getest hebben. Hierbij waren het aantal remissies vaak lager en/of waren er bijwerkingen op de nier. • Dit was een pilotstudie, wat het kleine aantal patiënten verklaart. Opmerking SHB Effect van ciclosporine alleen is niet te bepalen omdat er altijd in combinatie met MTX is onderzocht.
Schmekal B, Biesenbach G, Janko O. Impact of kidney transplantation on glycemic control and cardiovascular risk factors in insulin-treated diabetic patients receiving cyclosporine: a longitudinal study. Transplant Proc. 2004 Dec;36(10):3012-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.10.083. PMID: 15686683. Klinische studie	Resultaten • 10 niertransplantatiepatiënten met DM type 1 werden na transplantatie behandeld met ciclosporine. • HbA1c-waarden verschilden 1 jaar na transplantatie en behandeling niet van waarden voor transplantatie. • Glucosewaarden (na vasten) verschilden eveneens niet significant. • Insulinebehoefte was eveneens gelijk voor en 1 jaar na transplantatie. Alleen de eerste week na transplantatie lag de insulinebehoefte significant hoger (14%, $p < 0.05$). Opmerking auteurs • Nierfunctiestoornis leidt tot insulineresistentie. Normalisatie van de nierfunctie na transplantatie verkort de klaring van insuline, waardoor tijdelijk de insulinebehoefte toeneemt. • Patiëntenaantal was klein.
van Duijnhoven EM, Christiaans MHL, Boots JMM, Nieman FHM, Wolffenbuttel BHR, van Hooff JP. Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. J Am Soc Nephrol. 2002 Jan;13(1):213-220. doi: 10.1681/ASN.V131213. PMID: 11752040. Klinische studie	Resultaten • 23 niertransplantatiepatiënten (geen diabetes mellitus) werden behandeld met ciclosporine ($n=12$) of tacrolimus ($n=11$). • Comedicatie bij alle patiënten: methylprednisolon (dag 0-1: 500 mg gevolgd door prednisolon (week 1: 20 mg, week 2-4: 15 mg, week 4-5: 10 mg, week 6: 5 mg). • 1 patiënt die behandeld werd met ciclosporine ontwikkelde PTDM. • Insulinesensitiviteit nam bij een derde van alle patiënten af. Vanaf week 3 tot maand 6 nam insulinesensitiviteit toe. • Hyperglykemie trad op bij alle patiënten in de eerste 24 uur na transplantatie (gemiddelde glucoseconcentratie: 17,8 mmol/l). 2 patiënten met tacrolimus en 1 met ciclosporine hadden hyperglykemie 7-14 dagen na transplantatie (glucoseconcentraties: 9,7/ 21,6 en 22,5 mmol/l resp.). • Na 6 maanden was er geen significant verschil meer in het glucosemetabolisme. Opmerking SHB • Alle patiënten kregen tegelijkertijd corticosteroïden en hyperglykemie vond vaak plaats ten tijde van stootkuren bij afstoting.
Müller MM, Schwaiger E, Kurnikowski A, Haidinger M, Ristl R, Tura A, Pacini G, Werzowa J, Hecking M. Glucose Metabolism After Kidney Transplantation: Insulin Release and Sensitivity With Tacrolimus- Versus Belatacept-Based Immunosuppression. Am J Kidney Dis. 2021 Mar;77(3):462-464. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.07.01	Resultaten • Cohortstudie onder niertransplantatiepatiënten die tacrolimus ($n=67$) of belatacept ($n=26$) gebruikten. • Orale glucosetolerantie test wees uit dat 11 (16%) tacrolimuspatiënten diabetes hadden en 24 (36%) prediabetes. Dit t.o.v. geen diabetes onder belataceptpatiënten en 2 (8%) prediabetespatiënten. Het risico op (pre)diabetes was bij belataceptpatiënten hierdoor lager (OR 0.08, 95% CI 0.02-0.35). • Patiënten behandeld met tacrolimus lieten een verminderde insuline-afgifte zien, maar een verhoogde insulinesensitiviteit. Opmerking auteurs • PTDM wordt mogelijk vooral door CNIs veroorzaakt door verstoorde insulineafgifte en niet door verminderde insulinesensitiviteit.

6. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32905816. Retrospectieve Cohortstudie	
Guad RM, Taylor-Robinson AW, Wu YS, Gan SH, Zaharan NL, Basu RC, Liew CSL, Wan Md Adnan WAH. Clinical and genetic risk factors for new-onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT) in major transplant centres in Malaysia. BMC Nephrol. 2020 Sep 7;21(1):388. doi: 10.1186/s12882-020-02052-9. PMID: 32894076; PMCID: PMC7487857. Retrospectieve cohortstudie	Resultaten • Studie onder 168 niertransplantatiepatiënten die voorafgaand aan de transplantatie geen DM hadden. Zij werden behandeld met tacrolimus en/of ciclosporine. • 17% van de patiënten ontwikkelde NODM. • Tacrolimus of combinatietherapie met tacrolimus en ciclosporine verhoogde het risico op NODM niet t.o.v. ciclosporinetherapie (adjHR 0.95, 95%CI 0.60-1.51 en 0.89, 95% CI 0.37-2.12). • Alleen de dosering van ciclosporine monotherapie liet een significant verhoogd risico zien bij een toenemende dosering (adjHR 1.01 per mg verhoging, 95% 1.00-1.01). • Een ander risicofactor voor NODM was leeftijd ten tijde van transplantatie. Opmerking auteurs • Data omtrent de dosering van CNI's was niet afkomstig van apotheekgegevens en kunnen dus onvolledig of niet geheel correct zijn. Opmerking SHB • Er was geen controlegroep zonder CNI-behandeling. Of ciclosporine dan wel tacrolimus het risico verhoogd t.o.v. geen CNI-behandeling valt hieruit niet op te maken. • Er zijn vergelijkbare studies met vergelijkbare uitkomsten. Deze zijn niet opgenomen in dit rapport.
Xu J, Xu L, Wei X, Li X, Cai M. Incidence and Risk Factors of Posttransplantation Diabetes Mellitus in Living Donor Kidney Transplantation: A Single-Center Retrospective Study in China. Transplant Proc. 2018 Dec;50(10):3381-3385. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.08.007. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30471834. Retrospectieve cohortstudie	Resultaten • 358 niertransplantatiepatiënten werden retrospectief bestudeerd op het ontstaan van PTDM. • 31% van de patiënten ontwikkelde PTDM. • Tacrolimusgebruik verhoogde het risico op PTDM significant t.o.v. ciclosporine (OR 1.95, 95%CI 1.17-3.26). Er was geen sprake van een dosis-respons relatie. Opmerking SHB • Er was geen controlegroep zonder CNI-behandeling. Of ciclosporine dan wel tacrolimus het risico verhoogd t.o.v. geen CNI-behandeling valt hieruit niet op te maken. • Er zijn vergelijkbare studies met vergelijkbare uitkomsten. Deze zijn niet opgenomen in dit rapport, zie ook Weng.
Rodriguez Cubillo B, Rodriguez B, Calvo M, de la Manzanara V, Bautista J, Perez-Flores I, Calvo N, Moreno A, Shabaka A, Delgado J, Sanchez-Fructuoso AI. Risk Factors of Recurrence of Diabetic Nephropathy in Renal Transplants. Transplant Proc. 2016 Nov;48(9):2956-2958. doi: 10.1016/	Resultaten • 95 patiënten met eindstadium nierziekten als gevolg van diabetische nefropathie ondergingen een niertransplantatie. Er werd retrospectief gekeken naar hoe vaak de diabetische nefropathie opnieuw optrad. • Heroptreden van diabetische nefropathie kwam bij 41/95 (43%) patiënten voor. • Tacrolimus zorgt voor een verhoogd risico op heroptreden van diabetische nefropathie t.o.v. ciclosporine (OR 4.27, 95%CI 1.75-5.13).

j.transproceed.2016.07.04 5. PMID: 27932117.	
Retrospectieve cohortstudie	
Weng LC, Chiang YJ, Lin MH, Hsieh CY, Lin SC, Wei TY, Chou HF. Association between use of FK506 and prevalence of post-transplantation diabetes mellitus in kidney transplant patients. Transplant Proc. 2014;46(2):529-31. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.11.141. PMID: 24656004.	Resultaten • 166 niertransplantatiepatiënten werden geïnccludeerd en werden behandeld met tacrolimus (n=93) of ciclosporine (n=73) en MMF en prednison. • In totaal ontwikkelden 49 patiënten PTDM; 34 van de 93 patiënten die tacrolimus gebruikten ontwikkelde PTDM (36.6%). • Tacrolimusgebruik verhoogde het risico op PTDM significant (OR 2.71, 95%CI 1.20-6.11) t.o.v. ciclosporine. • Patiënten die tacrolimus gebruikten hadden een niet-significant lagere insulinespiegel, insuline/glucose ratio en hoger HbA1c-spiegels dan patiënten die ciclosporine gebruikten. • Patiënten die tacrolimus gebruikten en PTDM ontwikkelden hadden een significant hoger HbA1c spiegel en net-niet-significant hogere insuline resistentie t.o.v. tacrolimusgebruikers zonder PTDM. Opmerking auteurs • Studiepopulatie was klein en de follow-upperiode slechts 2 jaar. Opmerking SHB • Er was geen controlegroep zonder CNI-behandeling. Of ciclosporine dan wel tacrolimus het risico verhoogd t.o.v. geen CNI-behandeling valt hieruit niet op te maken. • Er zijn vergelijkbare studies met vergelijkbare uitkomsten. Deze zijn niet opgenomen in dit rapport, zie ook Xu.
Retrospectief dossierreview	

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Protocolen UMCG – geraadpleegd via deskundige (ziekenhuisapotheker) 7-3-2022	Bij aandoeningen die worden behandeld met calcineurineremmers wordt het glucose gecontroleerd, omdat hyperglycemie een bekende bijwerking is.
Lucey, M.R., Terrault, N., Ojo, L., Hay, J.E., Neuberger, J., Blumberg, E. and Teperman, L.W. (2013), Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transpl, 19: 3-26.	In LT recipients followed beyond 1 year, estimates of the prevalence of NODM vary from 5% to 26%. Diabetogenic factors after LT include corticosteroids, CNIs (tacrolimus more than cyclosporine), HCV infection, and metabolic syndrome. NODM tends to remit over time, especially as corticosteroids are withdrawn and the tacrolimus dosage is reduced, and patients may go from insulin therapy to oral hypoglycemic agents to diet control only over the years. Long-Term Management of DM (New-Onset or Preexisting) After LT: Fasting plasma glucose: Every 3 months in the first year and then annually.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.	Changes in immunosuppressive medications that may reverse or ameliorate NODAT include: i) reducing the dose of tacrolimus, CsA or corticosteroids; ii) discontinuing tacrolimus, CsA or corticosteroids; iii) replacing tacrolimus with CsA, MMF or azathioprine; iv) replacing CsA with MMF or azathioprine.
Diabetes na transplantatie – UMC Utrecht, geraadpleegd 11-1-2021 https://www.umcutrecht.nl/ziekenhuis/ziekte/diabetes-na-transplantatie	Onderzoek en diagnose: Na een transplantatie meten wij regelmatig uw bloedsuikers. Dit gebeurt met een bloedonderzoek op de polikliniek en tijdens de 'check-up dag' na transplantatie met een glucose tolerantie test (GTT).

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Neoral (ciclosporine) 17/02/2021	4.8: hyperglykemie: vaak
SPC Prograft (tacrolimus) 14/10/2021	4.4: Gedurende de vroege posttransplantatieperiode dient controle van de volgende parameters routinematig te worden uitgevoerd: ... bloedglucoseconcentraties... 4.8: hyperglykemische condities, diabetes mellitus: zeer vaak Hypoglykemie: soms

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	7 april 2022