

Diabetes Mellitus: mTOR-remmers

7303

Afkorting:

mTOR = mammalian target of rapamycin; everolimus, sirolimus en temsirolimus

DM = Diabetes Mellitus

BI = Betrouwbaarheids Interval

Graad1 hyperglykemie = serum glucose (nuchter) 4-8,9 mmol/l

Graad 2 hyperglykemie = serum glucose (nuchter) 8,9-13,9 mmol/l;

Graad 3 hyperglykemie = serum glucose (nuchter) 13,9-27,8 mmol/l;

Graad 4 hyperglykemie = serum glucose (nuchter) > 27,8 mmol/l of acidose.

Datum literatuursearch: 07-12-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken. De mTOR-remmers kunnen hyperglykemie veroorzaken, wat van invloed kan zijn op de instelling van diabetesmedicatie.

De mTOR-remmers hebben een duidelijk verhogend effect op de bloedglucosewaarde; remming van mTORC1 heeft tot gevolg dat de insulinesecretie afneemt. Hyperglykemie treedt op bij zowel patiënten met DM, als patiënten die voor aanvang van de therapie geen DM hadden. Hyperglykemie lijkt een bijwerking die voorkomt bij alle mTOR-remmers, al is er weinig beschreven ervaring met de mTOR-remmer temsirolimus.

Daarnaast lijkt ook de indicatie waarvoor mTOR-remmers worden toegepast een rol te kunnen spelen in de ontregeling van de glucosespiegel. mTOR-remmers worden ingezet bij twee verschillende toepassingen, te weten bij oncologische toepassing en na een orgaantransplantatie. In de behandeling bij kanker worden hogere doseringen gebruikt dan na orgaantransplantatie. In de meta-analyse van Xu (2016) blijkt dat het soort kanker van invloed kan zijn op het risico voor het ontwikkelen van hyperglykemie, met het grootste risico bij behandeling van een niercelcarcinoom. Ook na transplantatie treedt hyperglykemie op bij het gebruik van een mTOR-remmer, weliswaar in zeer wisselend beschreven incidenties.

Ook blijkt dat meerdere risicofactoren, zoals acute afstoting, of het hebben van hepatitis B of C, zijn aan te wijzen voor het ontwikkelen van hyperglykemie na een niertransplantatie [Xia 2021]. Dit zijn veelal risicofactoren die ook in de reguliere populatie een groter risico geven op DM, nog los van het gebruik van een mTOR-remmer.

Gezien hyperglykemie een bekende bijwerking van de mTOR-remmers is, luidt de aanbeveling van de fabrikanten van de diverse mTOR-remmers de bloedglucosewaarde regelmatig te controleren. Zeer waarschijnlijk worden alle patiënten intensief gemonitord tijdens de medicamenteuze therapie met een mTOR-remmer. Een signaal in de eerste lijn is daarom niet wenselijk.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het mechanisme waarop mTOR-remmers hyperglykemie kunnen veroorzaken, is redelijk goed onderbouwd. mTOR is een proteïne kinase die betrokken is bij het glucose- en vetmetabolisme in zowel gezond weefsel als kanker weefsel. We kennen twee subtypes van het mTOR complex: mTORC1 en mTORC2. Activatie van mTORC1 in bètacellen verhoogt de insulinesecretie, door zowel een toename van het aantal bètacellen, als door een toename in de grootte van de bètacellen. Remming van mTORC1 heeft tot gevolg dat de insulinesecretie afneemt en de glucosesecretie door de lever toeneemt.

Het is nog onduidelijk of hyperglykemie een dosisafhankelijke bijwerking is. In de meta-analyse van Xu (2016) werd wel een relatie gevonden tussen hogere dosering everolimus en een groter risico op

ernstigere hyperglykemie. Uit de review van Vergès (2018) blijkt een dosisafhankelijk effect nog onvoldoende duidelijk.

Omdat hyperglykemie een bekende bijwerking is van mTOR-remmers, zal er tijdens de behandeling geprotocolleerde controle van de glucosespiegel plaatsvinden. Echter is het goed om een patiënt die zelf het bloedglucose controleert, er op te wijzen dat de diabetesmedicatie mogelijk moet worden aangepast bij starten of stoppen.

Volgens de case reports ontstaat hyperglykemie na 3 weken tot 3 maanden. Het is daarom belangrijk dat de patiënt/POH dit ook weet.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	mTOR-remmer (everolimus, sirolimus of temsirolimus)
C(omparison / Control)	Placebo/ conventionele behandeling
O(utcome)	Ontregeling Diabetes Mellitus

Zoektermen:

PUBMED:

((diabetes mellitus) OR (hyperglycaemia OR hypoglycaemia)) AND (temsirolimus OR sirolimus OR everolimus) Filters: Humans

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Matias et al. Conversion to sirolimus in kidney-pancreas and pancreas transplantation. Transplantation proceedings. 2008; 40: 3601-3605 retrospectief onderzoek	n = 33	Resultaten - Een retrospectief onderzoek van medische status van patiënten met DM type 1 die een pancreastransplantatie hebben ondergaan en vanwege bijwerkingen van calcineurineremmers moeten switchen naar sirolimus als immunosuppressivum (n=33). - Van de 33 patiënten in deze studie, zijn er 4 patiënten overgegaan op sirolimus vanwege hyperglykemie als bijwerking op de initiële behandeling. De omzetting naar sirolimus bleek geen klinische verbetering te geven van de hyperglykemie. Opmerkingen auteurs - Dat de glucosewaarden niet verlagen na de switch naar sirolimus kan mogelijk verklaard worden door disfunctie van de getransplanteerde pancreas. Opmerkingen SHB - In het behandelprotocol met immunosuppressie wordt comedatie met steroïden genoemd als standaardbehandeling. Deze 4 patiënten gebruikten dus waarschijnlijk ook nog een corticosteroïd, wat een bekende potentiële veroorzaker van hyperglykemie is. - Gegevens over de hoogte van de bloedglucosewaarden zijn niet bekend.

Tanimura et al. The clinical course and potential underlying mechanisms of everolimus-induced hyperglycemia. Endocrine journal 2019;66(7): 615-620. serie van case-reports	n = 4	Resultaten • Casus 1 (man, 63 jaar): 5 weken na start everolimus (10 mg/dag) een sterke verhoging van de bloedglucosewaarde, met een plasma glucose > 18 mmol/l, HbA1C=77 mmol/mol. Voor start van de therapie met everolimus was HbA1C 50 mmol/mol. Everolimus werd gestopt en gewijzigd in therapie met een tirosinekinaseremmer, waarna HbA1C weer daalde naar 41 mmol/mol met enkel behandeling met metformine. Voorgeschiedenis: sinds 5 maanden bekend met DM2 en familiair belast met DM. • Casus 2 (vrouw, 69 jaar): HbA1C voordat everolimus (5mg/dag) werd gestart = 39 mmol/mol. Na 8 weken behandeling met everolimus : HbA1C=52 mmol/mol en glucosewaarde=10,9 mmol/l. Vervolgens is everolimus gestaakt en capecitabine gestart, waarna HbA1C daalde naar 39 mmol/mol. Sinds 3 maanden DM2 zonder medicamenteuze behandeling en een familiäre belasting. • Casus 3 (man, 66 jaar oud): 7 weken na start van everolimus (10 mg/dag) was HbA1C 66 mmol/mol en glucose na maaltijd:16,2 mmol/l. Dosering everolimus werd verlaagd naar 5 mg en geswitched naar axitinib, waarna bloedglucose daalde naar normaalwaarde zonder bloedglucoseverlagende medicatie. Sinds 10 maanden DM2, geen familiäre belasting met DM. • Casus 4 (vrouw, 57 jaar oud): na 3 weken behandeling met everolimus (10mg/dag) ontstond hyperglykemie (HbA1C: 56 mmol/mol en plasma glucose 13,7 mmol/l. Na switch van everolimus naar tamoxifen bereikte patient uiteindelijk normoglykemie zonder bloedglucoseverlagende medicatie (HbA1C: 36 mmol/mol). Geen DM in voorgeschiedenis, ook geen familiäre belasting. Opmerkingen auteurs • Hyperglykemie geïnduceerd door everolimus ontstond na 3-8 weken na start van de behandeling. BMI en aanwezigheid van DM bleken invloed te hebben. • Everolimus bleek geen invloed te hebben op de insulinegevoeligheid van de lever,
---	--------------	---

		skeletspieren of het vetweefsel. Wel verlaagt everolimus de insulinesecretie en verhoogt daarmee de basale productie van glucose door de lever. Dit gebeurt waarschijnlijk via remming van mTORC1. mTORC1 speelt een rol in het behoud van de functie van de bèta-cellen. De hyperglykemie die ontwikkelt, is reversibel. - Adequate glucosecontrole is aan te bevelen bij toepassing van everolimus bij kanker. Opmerkingen SHB - Deze serie van case-reports voldoet aan de PICO omdat 3 patiënten voor aanvang van de studie al diabetes hadden en na start van everolimus binnen een aantal weken hyperglykemie ontwikkelden.
Ferrer-Garcia et al. Everolimus resolving hypoglycemia, producing hyperglycemia, and necessitating insulin use in a patient with diabetes and nonresectable malignant insulinoma. Endocrine practice. 2011; 17:?? Case-report	n = 1	Resultaten - Case-report: man (78 jaar oud) met een voorgeschiedenis van DM type 2 sinds 32 jaar. Sinds een aantal maanden had de patiënt symptomatische hypoglykemiën. Na het staken van alle bloedglucoseverlagende medicatie bleven de hypoglykemiën aanhouden en bleek patiënt een maligne insulinoom met metastasen te hebben. - Behandeling met everolimus 10 mg/dag en dexamethason gaf na 3 maanden ernstige hyperglykemiën, waarna dexamethason werd gestaakt. Everolimus werd verlaagd naar 5 mg/dag en patiënt werd behandeld met insuline. - Na 6 maanden behandeling met everolimus 5 mg/dag en 10IE insuline glargine was de HbA1C waarde 8,5% (=69 mmol/mol), gemiddelde glucosewaardes varieerden tussen 180-250 mg/dl (=tussen 10 mmol/l – 13,9 mmol/l) Opmerkingen SHB - In deze case werd everolimus gestart om de hypoglykemie te behandelen. Bij hoge dosering everolimus werd de glucosewaarde zelfs te sterk verhoogd. Al is het onduidelijk welk aandeel de behandeling met dexamethason had in de ontwikkelde hyperglykemie. Meer zuiver was het geweest om de effecten van een aantal maanden everolimus 10 mg/dag op de glucosewaarde te meten.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van de mTOR-remmers op de bloedglucosewaarden. Het betreft hier in de meeste studies met patiëntengroepen die voor aanvang van de studie geen DM hadden.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Xu, Shameen, Wu. Risk of hyperglycemia attributable to everolimus in cancer patients: a meta-analysis. Acta Oncologica Foundation 2016; 55(9-10): 1196-1203. Meta-analyse	Resultaten • Meta-analyse van gerandomiseerde studies waarin wordt gefocust op het risico op hyperglykemie bij gebruik van everolimus bij kankerpatiënten met verschillende soorten tumoren. • 3879 patiënten zijn geïnccludeerd in de analyse. • 280 van de 2223 patiënten (12,6%) die behandeld werden met everolimus ontwikkelde hyperglykemie. 84 van de 2021 patiënten ontwikkelde een graad 3hyperglykemie. • Het relatieve risico op hyperglykemie was significant hoger in de groep die behandeld werd met everolimus in vergelijking tot de controlegroep. Voor hyperglykemie in alle graden geldt $RR=2,60$ (95% BI 2,03–3,31) $p<0.000$. Voor graad 3 hyperglykemie $p<0,0001$, $RR=3,0$, (95% BI 1,72–5,23). • Het risico op alle graden hyperglykemie bleek niet significant te verschillen voor de verschillende doseringen van everolimus. • Het risico op graad 3hyperglykemie veroorzaakt door gebruik van everolimus bleek dosis-afhankelijk te zijn, met een toenemend risico bij een hogere dosering : - everolimus 5 mg/dag = 0,6% risico op graad 3 hyperglykemie (95% BI= 0,2-1,8%) - everolimus 7,5 mg/dag = 2,0% risico op graad 3 hyperglykemie (95% BI= 1,0-4,1%) - everolimus 10 mg/dag = 5,8% risico op graad 3 hyperglykemie (95% BI= 4,4-7,4%) • Er was geen significant verschil in risico op hyperglykemie tussen monotherapie met everolimus t.o.v. everolimus in combinatie met andere oncolytica. • Tussen de patiënten met verschillende soorten tumoren bestaan grote verschillen in het risico op graad 3hyperglykemie bij gebruik van everolimus. In de groep patiënten met mammacarcinoom was het risico op graad 3hyperglykemie veroorzaakt door everolimus 1,2% (95% BI 0.3–4.0%). In de groep patiënten met niercelcarcinoom was dit risico 10.0% (95% BI 7.0–14.2%). Opmerkingen auteurs • Optimale controle van hoge bloedsuikers zal het risico op hyperglykemie en morbiditeit verlagen. Vooral patiënten met een niercelcarcinoom kunnen veel baat hebben bij nauwe monitoring van de bloedglucosewaarden. • Beperking van deze meta-analyse is dat niet alle kankersoorten even sterk vertegenwoordigd waren in de patiëntenpopulatie. Het aandeel patiënten met niercelcarcinoom was hoog (410 patiënten). Opmerkingen SHB • In de patiëntkarakteristieken staat niet omschreven of (een gedeelte van) deze patiënten voor aanvang van de studie al diabetes mellitus hadden. • De relevantie van de verschillende risico's op hyperglykemie bij gebruik van everolimus bij verschillende kankersoorten is

	onduidelijk. Mogelijk lijken de risico's groter bij niercelcarcinoom omdat deze patiënten zijn oververtegenwoordigd in de opgenomen studies.
Xia et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. Journal of diabetes investigation 2021; 12:109-122. Meta-analyse	Resultaten - Nieuw-ontstane diabetes na een niertransplantatie wordt gezien met een incidentie van 2-50%. Deze meta-analyse geeft een overzicht van 24 studies met 7140 geïncludeerde patiënten naar de risicofactoren voor nieuw-ontstane diabetes na een niertransplantatie. - De enige mTOR-remmer die is onderzocht is sirolimus: 558 patiënten ontwikkelden nieuw-ontstane diabetes en 1814 patiënten ontwikkelden geen nieuw-ontstane diabetes. Na diverse statistische tests bleek sirolimus gebruik geen significante risicofactor voor nieuw-ontstane diabetes na een niertransplantatie OR=0,91 (95% BI=0,63-1,31), P=0,61. - Steroïden gebruik bleek overigens ook geen statistisch significante risicofactor voor het ontwikkelen van nieuw-ontstane diabetes na een niertransplantatie. - Statistisch significante risicofactoren voor het ontwikkelen van nieuw-ontstane diabetes na een niertransplantatie zijn : - BMI - Tacrolimus gebruik - Acute afstoting - Infectie met het hepatitis-B virus - Infectie met het hepatitis-C virus - Hypertensie Bovenstaande risicofactoren zijn te modificeren. Statistisch significante risicofactoren die niet te modificeren zijn, zijn: - Hogere leeftijd - Positieve familieanamnese met DM type 2 - Preoperatief uitgebreide cystenieren Opmerkingen auteurs - Dat het gebruik van corticosteroïden en sirolimus geen significante risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van nieuw-ontstane diabetes, heeft mogelijk te maken met de korte observatietijd en/of de lage dosering in het geval van corticosteroïd gebruik. Opmerkingen SHB - Deze meta-analyse laat zien dat een verhoogd risico op nieuw-ontstane diabetes na een niertransplantatie veroorzaakt kan worden door vele factoren die in de patiëntkarakteristieken van de meeste studies niet duidelijk zijn opgenomen/ bekend zijn.
Vergès. mTOR and cardiovascular diseases: diabetes mellitus. Transplantation 2018;102:S47-S49. Review	Resultaten - Een review naar diabetes mellitus als grote metabole complicatie van de mTOR-remmers. - Na niertransplantatie bleek het 3-jaar cumulatieve risico op nieuw-ontstane diabetes 21,9% voor de groep patiënten die behandeld werden met sirolimus i.c.m. ciclosporine (n=800). Voor de groep patiënten die behandeld werd met sirolimus i.c.m. tacrolimus was dat 21,5% (n=1179). Van de calcineurineremmers is reeds bekend dat deze nieuw-ontstane diabetes kunnen induceren. In deze studie werd het gebruik van sirolimus onafhankelijk geassocieerd met een verhoogd risico op nieuw-ontstane diabetes. - In een kleine pilotstudie werd het directe effect van sirolimus op de glucosespiegel duidelijker zichtbaar. 41 transplantatiepatiënten

	stapten over van een calcineurineremmer naar sirolimus. Bij 4 patiënten werd nieuw-ontstane diabetes geconstateerd na de switch. Een 30% verhoging in incidentie van verhoogde glucosetolerantie werd gezien na de overstap op sirolimus. • In een review van 12 gerandomiseerde trials bleek de incidentie van nieuw-ontstane diabetes te variëren tussen 11,0 en 27,6% in de groep patiënten die behandeld werden met sirolimus + lage dosering tacrolimus en 17,8% - 38,1% in de groep patiënten behandeld met everolimus + lage dosering tacrolimus. • Tegenstrijdig wordt in sommige RCT's met everolimus + lage dosering ciclosporine na niertransplantatie een lage incidentie van nieuw-ontstane diabetes gezien ($\leq 5\%$). • Wanneer mTOR-remmers worden ingezet als oncolyticum wordt eenzelfde effect op de glucose homeostase gezien. In een meta-analyse die 24 klinische trials bevat met everolimus of temsirolimus (n=4261) was de "incidence rate ratio" van alle grades hyperglykemie bij de patiënten die een mTOR-remmer kregen in vergelijking tot placebo 2,95 (95% BI: 2,14-4,05). Voor grade 3 en 4 hyperglykemie was dat 5,25 (95% BI: 3,07-9,00). Opmerkingen auteurs • Of het risico op hyperglykemie bij gebruik van de mTOR-remmers dosisafhankelijk is, is nog weinig duidelijk. Nader onderzoek moet hier meer uitsluitsel over geven. Bij everolimus gebruik na orgaantransplantatie (lagere dosering) lijkt het risico op hyperglykemie lager dan bij everolimus gebruikt als oncolyticum (hogere dosering). • mTOR is een proteïne kinase dat een sleutelrol speelt in de regulatie van de celgroei en in het vet-en glucosemetabolisme. mTOR bestaat uit mTOR complex 1 (mTORC1) en complex 2 (mTORC2). Activatie van mTORC1 in bètacellen verhoogd de insulinesecretie, door zowel een toename van het aantal bètacellen, als een toename in de grootte van de bètacellen. Remming van mTOR met een mTOR-remmer heeft als gevolg dat de insulinesecretie afneemt en hyperglykemie ontstaat. Opmerkingen SHB • Overige patiëntkarakteristieken zijn niet benoemd in deze review. We hebben geen informatie over leeftijd, familieanamnese, hepatitis infecties etc. Die informatie zou mogelijk de grote verschillen in incidentie van nieuw-ontstane diabetes tussen de verschillende groepen kunnen verklaren.
Bono, et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma who develop everolimus-related hyperglycemia and hypercholesterolemia: combined subgroup analyses of the RECORD-1 and REACT Trials. Clin Genitourin cancer. 2016; 14(5): 406-414. Gecombineerde subgroep analyse.	Resultaten • In deze publicatie zijn de resultaten van 2 studies opgenomen, te weten de RECORD-1 studie (n=277) en de REACT-studie (n=1367). De auteurs hebben gekeken naar ontwikkelde hyperglykemie en hypercholesterolemie die gerelateerd kan worden aan het gebruik van everolimus bij gemetastaseerd niercel carcinoom. • RECORD-1: 33 van de 277 patiënten (12%) ontwikkelt hyperglykemie : Graad 1=7 patiënten Graad 2=9 patiënten Graad 3=17 patiënten

	• Gemiddelde toename in serum glucose was 2,0 mmol/l aan het einde van de behandeling. • REACT:78 van de 1367 (5,7%) ontwikkelde hyperglykemie • 63% van de patiënten die hyperglykemie ontwikkelden gedurende de studie had al DM bij aanvang van de RECORD-1 studie en gebruikte daarvoor bloedglucose verlagende medicatie. Een onbekend percentage van de patiënten in de REACT-studie die hyperglykemie ontwikkelden, was bij aanvang van de studie al bekend met diabetes mellitus. 31% gebruikte metformine, 27% een sulfonylureum derivaat en/of 54% insuline. Opmerkingen auteurs • Hyperglykemie werd slechts gezien bij een klein aantal patiënten die worden behandeld met everolimus, dit leidt niet tot staken van de therapie van everolimus. • Hyperglykemie en hypercholesterolemie zijn groepseffecten van mTOR-remmers. Opmerkingen SHB • Patiënten met ongecontroleerde diabetes waren uit beide studies geëxcludeerd. • De gemiddelde stijging van bloedglucosewaarden bij patiënten die hyperglykemie ontwikkelden tijdens de studie zijn vertekend, omdat een groot deel van de patiënten met hyperglykemie behandeld werd met bloedglucose verlagende medicatie. En de bloedglucosewaarde dus gecorrigeerd wordt.
Aravinthan. The impact of preexisting and post-transplant diabetes mellitus on outcomes following liver transplantation 2019; 103:2523-2530. Retrospectieve analyse	Resultaten • Doel van de studie is het bepalen van de impact van reeds bestaande diabetes en nieuw-ontstane diabetes op de lange termijn uitkomsten van patiënten na een levertransplantatie. Primaire uitkomst is overleving, secundaire uitkomsten zijn divers (o.a. nogmaals een levertransplantatie en nieuw ontstane kanker). • 1911 geïncludeerde patiënten hadden geen DM voorafgaand aan de levertransplantatie. Van deze groep ontwikkelde 362 patiënten (19%) diabetes na de levertransplantatie. Waarvan 87% in het eerste jaar na de levertransplantatie. • Het gebruik van sirolimus na transplantatie kon onafhankelijk geassocieerd worden met het ontwikkelen van DM na transplantatie. Met een odds-ratio van 2,72 (95% BI 1,67 – 4,42), met bijbehorende $P < 0,001$. • Andere significante risicofactoren zijn: mannelijk geslacht, oudere leeftijd, hoger BMI. • Diabetes is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van leverziekten, leverkanker en uiteindelijk de noodzaak voor een levertransplantatie. Bovendien verhoogt de aanwezigheid van DM het risico op dood bij patiënten met een leverziekte. Opmerkingen auteurs • Nieuw-ontstane diabetes lijkt een klinische manifestatie van een subklinische prediabetes die reeds aanwezig is voor transplantatie. Vooral omdat diabetes vrij snel na de levertransplantatie al geconstateerd werd.

	Opmerkingen SHB - De groep patiënten die sirolimus gebruikt is klein, 7% van alle patiënten (n=2209). - De daadwerkelijk gemeten verhoogde glucosewaarden worden niet vermeld in deze studie. Dat is ook geen directe uitkomstmaat van de studie. - Corticosteroïden hebben een bekend verhogend effect op de bloedglucosewaarden. In de posttransplantatiegroep die nieuw-ontstane diabetes ontwikkelde, gebruikten 20% van de patiënten prednison. Dat percentage was even hoog in de groep die na transplantatie geen diabetes ontwikkelde. De invloed van prednison op de glucosewaarden lijkt daarmee gecorrigeerd.
Veroux et al. Conversion to sirolimus therapy in kidney transplant recipients with new onset diabetes mellitus after transplantation. Clinical and developmental immunology 2013: 1-7. retrospectief onderzoek	Resultaten - Een retrospectief onderzoek naar nieuw- ontstane DM onder 344 patiënten die na een niertransplantatie met tacrolimus of cyclosporine worden behandeld. 29 patiënten werden gediagnosticeerd met nieuw-ontstane DM. 8 Patiënten bleven doorbehandeld worden met de initiële behandeling in een lagere dosering (groep A) en voor 21 patiënten werd een conversieprotocol naar sirolimus toegepast (groep B). Bij 3 patiënten (37,5%) in groep A was na 5 jaar follow-up geen sprake meer van diabetes, in groep B was dat bij 17 patiënten (80%). Opmerkingen auteurs - Conversie naar sirolimus gaf snel een lagere behoefte aan insuline in vergelijking tot continueren van de initiële behandeling in lagere dosering. - Op basis van deze resultaten is het standaard protocol bij nieuw-ontstane DM bij gebruik van een calcineurineremmer aangepast naar een switch naar sirolimus i.p.v. een dosisverlaging van de calcineurineremmer, met uitstekende resultaten.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC [Afinitor ®] * 02-09-2019	Hyperglykemie is gemeld als bijwerking (vaak gemeld = kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen). Aanbevolen wordt om de nuchtere serumglucose vóór de start van de behandeling met Afinitor en daarna regelmatig te controleren.
SPC [Rapamune ®] 13-03-2011	Wanneer Rapamune ® wordt toegepast om orgaanafstoting bij niertransplantatie te voorkomen, wordt de bijwerking hyperglykemie gemeld bij > 10% van de patiënten.
SPC [Torisel®] 06-11-2020	Patiënten moeten erop worden geattendeerd dat temsirolimus de bloedglucosespiegel kan verhogen bij diabetici en bij niet-diabetici. Attendeer patiënten op de symptomen van diabetes. In de registratiestudies kwam hyperglykemie voor als bijwerking bij tenminste 20% van de patiënten.
SPC [Certican®] 24-09-2020	Het is aangetoond dat Certican het risico op het ontstaan van diabetes mellitus verhoogt na transplantatie. Bloedglucoseconcentraties dienen nauwgezet gecontroleerd te worden bij patiënten behandeld met Certican.

*SPC Vortubia bevat dezelfde informatie

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	07/04/2022