

Cardiovasculair risicomanagement na niertransplantatie: hypertensie en dyslipidemie

Concept richtlijnen namens het Landelijk Overleg Nier Transplantatie

Versie mei 2022

Auteurs:

Dr. F.E. Heenan-Vos, Internist-nefroloog, Southern District Health Board (New Zealand)

Drs. C.A. Jurgens, Internist-nefroloog, Dijklander Ziekenhuis Hoorn

Dr. A.P.J. de Vries, Internist-nefroloog, LUMC

Geen belangen verstrengeling

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken. De richtlijn is in eerste instantie als concept becommentarieerd en geaccordeerd door het LONT, de NVN en door de richtlijnencommissie NFN. Vervolgens is het concept ter becommentariëring voorgelegd aan de klinische leden van de NFN. De definitieve richtlijn is uiteindelijk tot stand gekomen na eventuele aanpassing n.a.v. het binnengekomen commentaar.

Colofon

CONCEPT RICHTLIJN cardiovasculair risicomanagement na niertransplantatie: hypertensie en dyslipidemie

© 2022

Landelijk Overleg Niertransplantatie (LONT) van de Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV)

Email: secretariaat@transplantatievereniging.nl

Inleiding:

Patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan hebben een fors verhoogde kans op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Er is sprake van meer ischemische cerebrale en cardiale events, maar ook meer hartfalen ten opzichte van de algemene populatie.^{1 2}

Met name in de jong volwassen transplantatiepopulatie is de incidentie van een cardiovasculair event tot 10 keer hoger dan in de algemene populatie van vergelijkbare leeftijd³. Dit komt door de hoge prevalentie van traditionele risicofactoren zoals diabetes en hypertensie, maar ook door specifieke oorzaken als het doormaken van een rejectie en delayed graft function^{4,5}. De Framingham risico score⁶ onderschat de kans op een cardiovasculair event in de transplantatiepopulatie. Dit blijkt met name te berusten op de toegenomen kans op een cardiovasculair event door de aanwezigheid van diabetes mellitus bij transplantatiepatiënten in vergelijking met de algemene populatie.⁷ Tevens dragen hypertensie, nierinsufficiëntie en hartfalen mee bij aan het mortaliteitsrisico.⁸

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat ook transplantatiepatiënten baat hebben bij het aanpakken van traditionele risicofactoren en dat dit de kans op cardiovasculaire events aanzienlijk verkleint.⁵



Inhoudsopgave:

	Blz
1. Posttransplantatie hypertensie	4
1.1 Inleiding	4
1.1.1 Epidemiologie, uitkomsten en gevolgen van hypertensie op transplantaat overleving	4
1.1.2 Pathofysiologie	5
1.2 Behandeling van hypertensie	6
1.2.1 Streefwaarde	6
1.2.2 Bloeddrukbeplating	6
1.2.3 Niet-medicamenteuze behandeling van hypertensie	7
1.2.4 Medicamenteuze behandeling van hypertensie	8
1.2.5 Transplantaat renale arterie stenose (TRAS)	9
1.2.6 Renale denervatie of nefrectomie van de natieve nieren	9
1.2.7 Persistierende arterioveneuze fistel na transplantatie	9
1.3 Achtergrond: antihypertensiva na niertransplantatie	10
1.4 Referenties	13
2. Dyslipidemie na niertransplantatie	17
2.1. Primaire preventie	18
2.2. Secundaire preventie	18
2.3. Dyslipidemie en de behandeling bij transplantatiepatiënten	19
2.4. Interacties tussen cholesterolverlagende medicatie en immunosuppressiva	20
2.5. Achtergrond	22
2.5.1. Statines in de transplantatiepopulatie	22
2.5.2. Pathofysiologie van dyslipidemie door immunosuppressiva	23
2.6. Referenties	24

1. Posttransplantatie hypertensie

Aanbevelingen:

1. De streefbloeddruk is $\leq 130/80$ mmHg.
2. De bloeddruk wordt bij elk polibezoek beoordeeld. De meting gebeurt bij voorkeur door de patiënt zelf in de thuissituatie met behulp van een gekalibreerde bloeddrukmeter.
3. Ook bij transplantatie patiënten met hypertensie is de eerste stap in de behandeling het geven van leefstijladviezen. Gezien het relatief hoge risico op hart- en vaatziekten van deze populatie dient hiernaast laagdrempelig te worden gestart met medicamenteuze therapie om spoedig de streefbloeddruk van $\leq 130/80$ mmHg te bereiken. Overbehandeling, met symptomatische hypotensie of achteruitgang van de nierfunctie tot gevolg, dient te worden vermeden.
4. Er zijn geen overtuigende data die voordeel tonen van een bepaald antihypertensivum bij niertransplantatie patiënten. Op basis van de beschikbare kennis gaat de voorkeur uit te starten met een calciumantagonist. Als alternatief kan een ACE-remmer (ACEi) of angiotensinereceptorblokker (ARB) worden overwogen, zeker in de aanwezigheid van proteïnurie. Een tot twee weken na het starten van een ACEi/ARB dient de nierfunctie te worden gecontroleerd. Een stijging tot 20% wordt geaccepteerd.
5. Hypertensie ten gevolge van een transplantatie renale nierarteriestenose (TRAS) wordt bij voorkeur medicamenteus behandeld. In individuele gevallen kan een operatieve ingreep worden overwogen.
6. Door het ontbreken van voldoende data kan in deze richtlijn geen aanbeveling worden gedaan over renale denervatie en bilaterale nefrectomie als behandeling van hypertensie.

1.1 Inleiding

Hypertensie komt frequent voor bij transplantatiepatiënten en is geassocieerd met een kortere transplantaatoverleving en verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Ondanks de toenemende aandacht hiervoor blijkt uit Nederlands onderzoek dat gemiddeld 5 jaar na niertransplantatie ruim driekwart van de transplantatiepatiënten een spreekkamer bloeddruk heeft boven de streefwaarde van 130/80mmHg.⁹ Het adequaat behandelen van hypertensie bij transplantatiepatiënten is van groot belang om de schadelijke effecten op lange termijn te voorkomen.

1.1.1 Epidemiologie, uitkomsten en gevolgen van hypertensie op transplantaat overleving

Hypertensie na transplantatie komt veel voor maar de prevalentie van hypertensie varieert naar gelang de gebruikte definitie in verschillende populaties. De gerapporteerde globale prevalentie, gedefinieerd als gebruik van een antihypertensivum met of zonder verhoogde bloeddruk, wordt geschat op 85%.¹⁰ Het wordt algemeen aangenomen dat een te hoge bloeddruk van negatieve invloed is op transplantatie uitkomsten. Toch is het exacte effect van post-transplantatie

bloeddruk op transplantaatoverleving moeilijk in te schatten daar hypertensie de nierfunctie verslechtert en de verslechterde nierfunctie zelf de bloeddruk doet verhogen. Enkele studies hebben de relatie tussen bloeddruk en transplantaat overleving onafhankelijk van nierfunctie in kaart proberen te brengen.

In een observationele studie (single-center) van postmortale donorniertransplantatie ontvangers was per 10 mmHg bloeddrukstijging 1 jaar na transplantatie de odds ratio op transplantaatfalen 1.15 voor de systolische bloeddruk (95% CI 1.02 – 1.30) en voor de diastolische bloeddruk 1.27 (95% CI 1.01 – 1.60z).¹¹ Vergelijkbaar is in een groep van levende donorniertransplantaat ontvangers een associatie tussen hypertensie en transplantaat overleving ongeacht de nierfunctie aangetoond.¹² In een multicenter studie werd in een groot cohort van bijna 30.000 niertransplantatie ontvangers een relatie tussen systolische en diastolische bloeddruk en transplantaatfalen aangetoond.¹³

Posttransplantatie hypertensie is ook geassocieerd met cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Elke 10 mmHg bloeddrukverhoging boven een systolische druk van 140 mmHg is geassocieerd met een hazard ratio op mortaliteit van 1.18 (95% CI 1.12 – 1.23), dit effect blijft bestaan na correctie voor transplantaatfunctie.¹⁰

1.1.2 Pathofysiologie

Er zijn meerdere, deels speculatieve, factoren die bijdragen aan het ontstaan van posttransplantatie hypertensie.

Enkele onafhankelijke donorfactoren zijn geassocieerd met het ontstaan van posttransplantatie hypertensie, waaronder pre-existente hypertensie, oudere (vaat)leeftijd van de donor, matige transplantaatkwaliteit en enkele genetische varianten (waaronder polymorfisme in het APOL1gen). Ook de niergrootte van de donor in relatie tot de omvang van de ontvanger speelt een rol in het ontstaan van hypertensie. Bij een relatief gering aantal nefronen is er maladaptieve hyperfiltratie, resulterend in glomerulaire hypertrofie en intraglomerulaire hypertensie.^{14,15}

Een ontvanger-specifieke factor die bijdraagt aan posttransplantatie hypertensie is een al langer bestaande verhoogde bloeddruk voor de transplantatie wat kan leiden tot stijfheid van vaten. Andere bijdragende factoren zijn het genetische profiel van de ontvanger, leeftijd, BMI en aanwezigheid van het slaap apneu syndroom. Secundaire oorzaken van hypertensie, zoals primair hyperaldosteronisme, kunnen al voor een transplantatie aanwezig zijn maar niet onderkend zijn. Zelfs met diuretica gebruik is hypokaliëmie bij een transplantatiepatiënt ongebruikelijk. Daarom moet bij moeilijk behandelbare hypertensie al dan niet in combinatie met hypokaliëmie worden gedacht aan hyperaldosteronisme.¹⁰

De meest voorkomende oorzaak van secundaire hypertensie na transplantatie is een transplantaat renale arterie stenose (TRAS). De gerapporteerde incidentie van TRAS na niertransplantatie is 1-23%, meest voorkomend ter plaatse van de anastomose, maar stenoses proximaal van de anastomose in de arteria iliaca komen ook voor.¹⁶ Stenoses ter plaatse van de anastomose worden vaker (en vroeger) gezien bij levende donorniertransplantatie, omdat de arterie zonder patch wordt ingehecht.

Schade aan de transplantaatnier kan leiden tot hypertensie of bestaande hypertensie verergeren. Mogelijke oorzaken zijn trombotische microangiopathie, acute en chronische rejectie, interstiële fibrose/ tubulaire atrofie, recidiverende transplantaat pyelonefritiden en recidief van de primaire glomerulaire ziekte. Het is dan ook noodzaak om bij hypertensie waakzaam te zijn voor onderliggende oorzaken en deze initieel te behandelen. Zo zal hypertensie geassocieerd met acute rejectie bijvoorbeeld goed reageren op de anti-rejectie behandeling.

Immunosuppressiva zijn geassocieerd met posttransplantatie hypertensie. Corticosteroiden hebben een dosis afhankelijk verhogend effect op de bloeddruk door volume en zoutretentie.¹⁷ Calcineurineremmers (CNI), en met name ciclosporine, zijn een welbekende oorzaak van hypertensie. De onderliggende pathofysiologie van ciclosporine geïnduceerde hypertensie wordt toegeschreven aan natriumretentie met als gevolg vasoconstrictie van de afferente glomerulaire arteriole. Tacrolimus activeert de renale natriumchloride cotransporter wat mogelijk in een zout-gevoelige hypertensie resulteert.¹⁸

1.2 Behandeling van hypertensie

1.2.1 Streefwaarde

Er ontbreken gerandomiseerde studies met niertransplantatiepatiënten waarin het effect van de bloeddruk op cardiovasculaire uitkomsten en transplantaatoverleving wordt onderzocht. Diverse observationele studies suggereren dat een lagere bloeddruk gunstig is voor transplantaat overleving, cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.^{1,13,19,20}

Aangezien bij het overgrote deel van de transplantatiepopulatie sprake is van chronische nierschade wordt conform de Nederlandse richtlijn 'Diagnostiek en Beleid bij volwassenen met Chronische Nierschade'²¹ en de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement²² een streefwaarde voor alle transplantatiepatiënten aangehouden van $\leq 130/80$ mmHg. Hiervan kan op individuele basis worden afgeweken, rekening houdend met onder andere de leeftijd en de comorbiditeit van de patiënt.

Bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie dient altijd rekening te worden gehouden met mogelijke overbehandeling. Een diastolische bloeddruk onder 70mmHg is geassocieerd met een toename van cardiovasculaire events.²³ Bij klachten van duizeligheid kan er sprake zijn van orthostatische hypotensie. Bij achteruitgang van de nierfunctie in combinatie met een (relatief) lage bloeddruk dient overbehandeling van de bloeddruk als mogelijke oorzaak te worden overwogen.

1.2.2 Bloeddrukbepaling

Het wordt aangeraden bij ieder zorgcontact de bloeddruk te beoordelen. Hoewel alle grote gerandomiseerde studies zijn gebaseerd op bloeddrukken gemeten in de spreekkamer, heeft een

thuismeting hierbij de voorkeur boven de spreekkamerbloeddruk. Ten eerste kan worden vastgesteld of er sprake is van witte-jassen-hypertensie of gemaskeerde hypertensie. Daarnaast kan een thuisgemeten bloeddruk meer inzicht geven in het verschil in bloeddruk over de dag en mogelijk symptomatische hypotensie. Verder is de patiënt meer betrokken bij de monitoring en behandeling van de bloeddruk en het effect van de ingestelde behandeling wat de eigen regie van patiënt stimuleert.

Hoewel minder praktisch in de dagelijkse praktijk, dient bij twijfel over de bloeddrukregulatie laagdrempelig een 24 uurs meting te worden overwogen. Verschillende studies tonen aan dat niertransplantatie patiënten relatief vaak kampen met nachtelijke hypertensie wat niet wordt opgemerkt in de spreekkamer.^{19,24,25} Ook is een 24 uurs bloeddrukmeting in vergelijking met andere meetmethodes het sterkst geassocieerd met cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.²⁶

Verschillende studies hebben de spreekkamerbloeddruk vergeleken met een 24-uurs meting of thuisgemeten bloeddruk. Op basis hiervan wordt geschat dat een spreekkamerbloeddruk van 140/90 mmHg en 130/80 mmHg gemiddeld overeenkomt met een thuisgemeten bloeddruk van respectievelijk 135/85 mmHg en 130/80 mmHg en een 24 uurs bloeddrukmeting van respectievelijk 130/80 mmHg en 125/75 mmHg (Tabel 1).²⁷⁻³⁰ De bloeddrukmeter van de patiënt dient regelmatig te worden vergeleken met de spreekkamermeting, die tot op heden nog altijd als gouden standaard wordt beschouwd.

Tabel 1. Corresponderende bloeddrukwaardes afhankelijk van meetmethode

Meetmethode	Corresponderende bloeddruk (mmHg)	
Spreekkamer	140/90	130/80
Thuismeting	135/85	130/80
24 uurs meting	130/80	125/75

Voor een uitgebreide vergelijking van de verschillende meettechnieken wordt naar de Nederlandse richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement verwezen.²²

1.2.3 Niet-medicamenteuze behandeling van hypertensie

Een gezonde leefstijl verlaagt de kans op hart- en vaatziekten. Bij patiënten met aangetoonde risicofactoren zoals hypertensie is het bespreken van leefstijladviezen dan ook de eerste stap in de behandeling. De adviezen voor transplantatiepatiënten komen overeen met de adviezen voor iedere volwassenen met een verhoogde kans op hart- en vaatziekten.

De nadruk ligt hierbij op een gezond voedingspatroon met een beperkte zoutinname, voldoende beweging en het stoppen met roken. De Nederlandse richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement en chronische nierschade gaan uitgebreid op deze adviezen in en kunnen dienen als leidraad.^{22,31}

1.2.4 Medicamenteuze behandeling van hypertensie

Van geen enkele groep antihypertensiva is een overtuigend voordeel aangetoond op overleving van patiënt en transplantaatfunctie in vergelijking met andere groepen. Cohort analyses laten zien dat het bereiken van de streefwaarde waarschijnlijk belangrijker is dan het gebruikte medicament.^{32,33} Calciumantagonisten worden gezien als een goede eerste keus vanwege de bewezen effectiviteit in de algemene populatie ondanks geslacht, leeftijd en zoutinname en met als bijkomend potentieel voordeel de tegengestelde werking op de CNI geïnduceerde vasoconstrictieve effecten.^{34,35} Ook beïnvloedt een calciumantagonist niet de kreatinewaarde in een periode waarin de nierfunctie nauwlettend wordt vervolgd met het oog op een mogelijke rejectie of medicatie toxiciteit. Dit in tegenstelling tot een ACEi/ARB. Gecombineerde data van meerdere in de achtergrond-sectie beschreven studies suggereren een voordelig effect van calciumantagonisten op het behoud van transplantaatfunctie. Waakzaamheid is geboden wegens de sterke interactie tussen non-dihydropyridine calciumantagonisten en calcineurineremmers. Men dient ook alert te zijn op het ontwikkelen van tandvleeshyperplasie als bekende bijwerking van ciclosporine, met name in combinatie met een calciumantagonist.

De klinische voordelen van RAAS-blokkade bij een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel, inclusief proteïnurie, zijn in de algemene populatie overduidelijk aangetoond. In de KDIGO transplantatierichtlijn uit 2009 worden ACEi/ARB dan ook geadviseerd als middel van eerste keuze bij transplantatiepatiënten.³⁶ Echter, studies in de transplantatiepopulatie die de lange termijn-effecten van ACEi/ARB op cardiovasculaire uitkomsten en transplantaat overleving hebben onderzocht zijn minder overtuigend.³⁵ Bij het ontbreken van significante data zijn er desondanks weinig overtuigende redenen om ACEi/ARB-therapie in transplantatie patiënten te vermijden. In de stabielere fase na transplantatie dienen ACEi/ARB, zeker in het geval van proteïnurie, overwogen te worden. Wel dient een tot twee weken na het starten van RAAS-blokkade de nierfunctie te worden gecontroleerd, mede wegens een de hoge incidentie van een TRAS. Een stijging van het kreatinine met 20% wordt geaccepteerd. Omgekeerd dient bij verslechtering van de nierfunctie na het starten van een ACEi/ARB verder onderzoek te worden gedaan naar een mogelijke TRAS.

Thiazidediuretica verhogen de natriurese. Op basis van dit biologische mechanisme zouden deze middelen voordelig kunnen werken bij milde hypertensie door CNI geïnduceerde zoutretentie via de voor thiazide gevoelige natriumchloride cotransporter. Echter overtuigende studies met een thiazide voor de behandeling van hypertensie na niertransplantatie ontbreken.

1.2.5 Transplantaat renale arterie stenose (TRAS)

Zoals reeds beschreven kan een stenose in de transplantaatarterie een hypertensie induceren danwel onderhouden. In de algemene hypertensieve populatie met een nierarteriestenose heeft percutane angioplastiek van de stenose weinig voordeel ten opzichte van medicamenteuze behandeling op nierfunctie, cardiovasculaire events en mortaliteit.³⁷ Echter na een niertransplantatie kan in individuele situaties een interventie van een stenose in de nierarterie een uitkomst zijn. De pathogenese van een stenose ter plaatste van de anastomose is ten slotte door de chirurgische interventie anders dan bij arteriosclerose alleen.

1.2.6 Renale denervatie of nefrectomie van de native nieren

Therapieresistente hypertensie komt relatief vaak voor na transplantatie vanwege overactivatie van het sympathische systeem door de native nieren. Renale denervatie van de native nieren is dan ook onderzocht als mogelijke behandeling van hypertensie. Echter, in de populatie met therapieresistente hypertensie zonder nierschade laat renale denervatie wisselende resultaten zien. In de meest recente gerandomiseerde trial in 535 patiënten laat renale denervatie geen positief effect op de bloeddruk zien.³⁸ Deze resultaten zijn mogelijk beïnvloed door incomplete ablatie. Renale denervatie bij niertransplantatie ontvangers kan overigens technisch lastig zijn door kleinere atrofische nierarteriën bij niet functionerende native nieren. In een kleine gerandomiseerde studie van totaal 18 transplantaatontvangers laat renale denervatie in vergelijking met medicamenteuze behandeling wel de spreekkamer bloeddruk, maar niet de gemiddelde 24 uurs bloeddruk dalen.³⁹

Een andere mogelijke behandeling van therapieresistente hypertensie is het uitvoeren van een bilaterale nefrectomie, als definitieve en complete renale denervatie. Dit wordt echter zelden voorafgaand aan transplantatie uitgevoerd vanwege de risicovolle ingreep en complicaties. Echter bij cystenieren (ADPKD) kan dit ook vanwege bijkomende factoren zoals mechanische bezwaren en/of infecties worden overwogen.

Een studie vergeleek de bloeddruk en linker ventrikelmassa tussen 32 patiënten met een bilaterale nefrectomie voor de transplantatie en 32 transplantatiepatiënten met native nieren nog in situ. De bloeddrukregulatie en de veranderingen in linker ventrikelmassa waren beter in de groep na bilaterale nefrectomie.⁴⁰ Door het ontbreken van meer data en over lange termijn uitkomsten kan in deze richtlijn geen aanbeveling worden gedaan over renale denervatie en een bilaterale nefrectomie.

1.2.7 Persistierende arterioveneuze fistel na transplantatie

Hemodynamische effecten van een persistierende arterioveneuze (AV) fistel na niertransplantatie hebben mogelijk nadelige gevolgen voor de linker ventrikel met als gevolg een verhoogd cardiovasculair risico. Linker ventrikel hypertrofie is een sterke onafhankelijke voorspeller voor morbiditeit en mortaliteit.⁴¹ Richtlijnen ten aanzien van behoud of ligatie van AV fistel na succesvolle transplantatie ontbreken. Recent is een eerste gerandomiseerde studie gepubliceerd waarbij in 33 patiënten een ligatie van AV fistel onderging vergeleken werd met 31 patiënten met

een persisterende AV fistel. Ligatie van de AV fistel leidt tot klinisch significante afname van linker ventrikel massa na 6 maanden⁴². Overige data van verschillende cohort studies^{41,43-46} tonen tegenstrijdige effecten van het behoud van AV fistels na transplantatie op linker ventrikel dimensies en op cardiovasculaire morbiditeit.

Bij gebrek aan voldoende gegevens en data op harde uitkomstmaten kan er geen aanbeveling worden gedaan over eventueel ligheren van een AV fistel na succesvolle transplantatie ter verbetering van de cardiale status.

1.3 Achtergrond: antihypertensiva na niertransplantatie

Zeer recent is er een systemische review gepubliceerd die de verschillende groepen antihypertensiva voor de behandeling van hypertensie na niertransplantatie met elkaar vergelijkt. Deze grote meta-analyse omvat 71 gerandomiseerde gecontroleerde studies met totaal 6832 niertransplantatie ontvangers.³⁵

Deze bevindingen zijn door de grote overlap in studies in overeenstemming met die van een Cochrane Database systematische review gepubliceerd in 2009. Deze omvatte 60 studies met 3802 niertransplantatie ontvangers.⁴⁷

26 studies vergeleken calciumantagonisten met placebo of geen behandeling. Calciumantagonisten, in vergelijking met placebo of geen behandeling, verminderden het risico op verlies van transplantaatfunctie (n= 1327; relatief risico, 0,58 %; 95 % CI, 0.38-0.89) en verbeterden de GFR (n = 2316; GFR; gemiddeld verschil 3.08 ml/min, 95 % CI 0.38 – 5.78). Zowel systolische als diastolische bloeddrukken waren significant lager met gebruik van een calciumantagonist. Tussen calciumantagonisten en placebo of geen behandeling zijn geen significante verschillen in mortaliteit, hart- en vaatziekten en aantal rejections aangetoond.

In 13 studies werden ACEi vergeleken met placebo of standaardbehandeling. Het risico op verlies van transplantaat was significant verminderd bij gebruik van ACEi (n = 424; relatief risico, 0.62, 95 % CI, 0.40 – 0.96). Niet onverwacht nam de nierfunctie gemiddeld met 5.8 ml/min af (95 % CI -9.9 tot - 1.7 ml/min, n= 409) en resulteerde ACEi gebruik in meer hyperkaliëmie. In deze vergelijking werd geen significant verschil gezien in mortaliteit, aantal rejections, afname van proteïnurie en bloeddruk.

Data voor ARB in vergelijking met placebo of geen behandeling (10 studies) waren niet eenduidig wat betreft de nierfunctie (MDRD – 8.1ml/min, 95% CI -18.6 – 2.4) en op bloeddrukverlagend effect. Er hier was geen significant verschil in mortaliteit en cardiovasculaire events, en ook geen risico verlagend effect op transplantaatverlies.

Bij het combineren van data van ACEi en ARB in vergelijking tot placebo of standaardbehandeling is het risico op transplantaatfalen significant verlaagd.

In directe vergelijking met calciumantagonisten was het gebruik van ACEi of ARB geassocieerd met een significante afname in GFR (- 11,1 ml/min), proteïnurie (- 0.28g/d) en hemoglobine (- 0,8 mmol/ml) met daarbij een verhoogd relatief risico op hyperkaliëmie. Data over het verlies van de transplantaatnier waren niet eenduidig (RR 7.4, 95% CI 0.4 – 140) en data over patiëntenoverleving en rejections waren zeer beperkt.^{35,47,48}

Het effect op de nierfunctie is het gevolg van de verschillende werkingsmechanismes van calciumantagonisten en ACEi/ARB op de glomerulaire hemodynamiek. Waar de calciumantagonist vasodilatatie geeft van de afferente arteriole met verhoging van de glomerulaire druk tot gevolg, geeft de ACEi/ARB door vasodilatatie van de efferente arteriole verlaging van de glomerulaire druk met afname van GFR en proteïnurie. Deze meta-analyse suggereert een voordeel voor calciumantagonisten in de behandeling van post transplantatie hypertensie die discutabel is door doordat de bevindingen ook te verklaren zijn door het effect van RAAS-blokkade op de glomerulaire druk. Het voordeel van ACEi/ARB op renale uitkomsten is aangetoond in patiënten met proteïnurische nefropathie. Of dit zelfde mechanisme met afname van proteïnurie voor behoud van niertransplantaatfunctie opgaat is onbekend.

Ook toont deze meta-analyse dat bij gebruik van calciumantagonisten het risico op verlies van transplantaatfunctie mogelijk meer afneemt en ook verbetering in GFR geeft in vergelijking met ACEi of geen behandeling. Dit suggereert dat calciumantagonisten een goede eerste keus behandeling kan zijn voor post transplantatie hypertensie. Hoewel robuuste data op lange termijn uitkomsten ontbreken zijn er meer studies met meer patiënten die het effect van calciumantagonisten evalueren dan elk andere groep antihypertensiva.

Geen enkele groep antihypertensiva toonde enig voordeel ten opzichte van elkaar en placebo op mortaliteit of cardiovasculaire events in patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan.^{35,47,48} Dit in tegenstelling tot grotere trials in niet getransplanteerde patiënten met nierschade waarbij bloeddrukverlagende medicatie een duidelijk positief effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.⁴⁹ Dit komt mogelijk doordat in veel studies de aanbevolen streefwaarde van bloeddruk $\leq 130/80$ mmHg niet werd gehaald

Er bestaan een aantal prospectieve gerandomiseerde studies die ACEi of ARB vergelijken met een andere groep antihypertensiva of placebo, maar die zijn vaak gelimiteerd door kleine aantallen en beperkte follow-up duur.⁵⁰⁻⁵²

In een recente grotere single center studie in 2684 niertransplantatieontvangers (tussen 1994-2010, met een nog functionerende transplantaat 6 maanden na transplantatie), werd het ACEi/ARB-gebruik retrospectief bekeken. Na een gemiddelde follow-up van 5,4 jaar kwam het verlies van de transplantaatnier 638 keer voor. Het gebruik van RAAS-blokkade was geassocieerd met een significante risicoreductie van 37% op verlies van transplantaatfunctie (adjusted hazard ratio (aHR), 0.63; 95% CI, 0.53 – 0,75), een risicoreductie van 31% op overlijden (aHR, 0.69; CI 0.55 – 0.86) en een 38% reductie in voor sterfte gecensureerd transplantaat verlies (aHR, 0.62; 95% CI, 0.49 – 0.78). Er is een sterkere associatie van RAAS-blokkade met een lager risico op mortaliteit en transplantaat verlies bij meer proteïnurie. RAAS-blokkade is geassocieerd met een tweemaal verhoogd risico op hyperkaliëmie.⁵³

Twee meta-analyses hebben de data van kleinere studies verzameld. Hiremath et al. identificeerde 21 gerandomiseerde studies met ACEi/ARB met een totaal van 1549 patiënten tussen 1966 – 2007. Het gebruik van ACEi/ARB was geassocieerd met significante reductie in GFR (- 5.8 ml/min), hematocriet (- 3,5%) en proteïnurie (- 0.47 g/d) zonder een significant effect op

het serum kalium. Door onvoldoende data konden de effecten op patiënt- en transplantaat-overleving niet worden onderzocht.⁵⁴

In een grotere prospectieve dubbelblinde studie werden 213 patiënten, > 3 maanden na transplantatie, eGFR \geq 20 ml/min per 1.73m² en proteïnurie \geq 200 mg/d, gerandomiseerd tussen behandeling met ramipril of placebo. Ramipril had geen effect op de primaire uitkomstmaat die bestond uit verdubbeling van serum kreatinine, nierfalen of overlijden. Ondanks > 4 jaar follow-up was het absolute verschil tussen de groepen slechts 0.5% (NS).⁵⁵ Bijwerkingen kwamen significant meer voor in de ramipril groep (38 % versus 22 %, P= 0.02).

Hoewel de prospectieve studies onvoldoende data toonden op 'harde' eindpunten zoals patiënt- en transplantaatoverleving, zijn er enkele grotere retrospectieve database analyses beschikbaar. In een single centrum retrospectieve studie met 2031 niertransplantatie patiënten (tussen 1990-2003) was enig gedocumenteerd gebruik van ACEi/ARB geassocieerd met een verbeterde 10-jaars overleving van patiënt (74 % versus 53 %, P < 0.001) en transplantaat (59 % versus 41 %, P= 0.002) in vergelijking met geen ACEi/ARB-gebruik.⁵⁶

Daarentegen toonde de Collaborative Transplant Study, met 17.209 transplantatie patiënten (tussen 1995 en 2004) geen verschil in transplantaat overleving na 6 jaar met of zonder ACEi/ARB-therapie (bij 1 jaar na transplantatie). Ook in subgroepen met patiënten met diabetes of verhoogd cardiovasculair risico werd geen verschil aangetoond.³³ Selectie bias, waarbij de patiënten met meer proteïnurie en daarmee een ongunstige prognose eerder ACEi/ARB behandeling kregen kan echter niet worden uitgesloten.

Recent is een meta-analyse met RAAS-blokkade en lange termijn uitkomsten van 8 gerandomiseerde gecontroleerde studies met een totaal van 1502 patiënten gepubliceerd. RAAS-blokkade had geen significant effect op 'all-cause' mortaliteit (risk ratio [RR], 0.96; 95 % CI, 0.62 – 1.51), op transplantaat falen (RR, 0.76; 95 % CI, 0.49 – 1.18) of het verdubbelen van het serum kreatinine (RR, 0.84; 95% CI, 0.51 – 1.39) in vergelijking met placebo. Ook in de subgroepen (ACEi of ARB, follow up >1 jaar, en proteïnurie bij inclusie) waren er geen significante verschillen tussen groepen. Hyperkaliëmie kwam significant vaker voor in de groep met RAAS-blokkade gebruik (RR, 2.44; 95 % CI, 1.53 – 3.90). Er dient wel opgemerkt te worden dat het aantal events relatief laag was (mortaliteit 71 en transplantaatfalen 72 in 8 trials) en de follow up relatief kort (slechts 2 studies follow up > 5 jaar).⁵⁴

Een Nederlandse prospectieve gerandomiseerde studie toonde een vergelijkbaar effect op de bloeddruk van chloorthalidon ten opzichte van amlodipine bij niertransplantatiepatiënten die worden behandeld met een CNI.⁵⁷ Het mogelijk voordeel zou theoretisch teniet gedaan kunnen worden door de diabetogene effecten van thiazidediuretica.^{36,58} Tevens blijkt uit verschillende observationele studies dat hydrochloorthiazide de kans op huidkanker, vooral plaveiselcelcarcinoom, vergroot.⁵⁹ Dit lijkt echter met name het geval bij hogere doseringen boven de 50mg per dag, hetgeen in de praktijk nauwelijks voorkomt.⁶⁰

1.4 Referenties

1. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1996;7:158-65.
2. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis* 2005;46:720-33.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-9.
4. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *American journal of transplantation* : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2010;10:338-53.
5. Kasiske BL. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplantation* 2001;72:S5-8.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
7. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2000;11:1735-43.
8. Oterdoom LH, de Vries AP, van Ree RM, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in renal transplant recipients versus the general population. *Transplantation* 2009;87:1562-70.
9. Dobrowolski LC, Bemelman FJ, van Donselaar-van der Pant KA, Hoitsma AJ, ten Berge IJ, Krediet CT. Treatment efficacy of hypertension in kidney transplant recipients in the Netherlands. *The Netherlands journal of medicine* 2014;72:258-63.
10. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2015;26:1248-60.
11. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *Jama* 2000;283:633-8.
12. Mange KC, Feldman HI, Joffe MM, Fa K, Bloom RD. Blood pressure and the survival of renal allografts from living donors. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2004;15:187-93.
13. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney international* 1998;53:217-22.
14. Brenner BM, Milford EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 1993;21:66-72.
15. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *The New England journal of medicine* 2002;346:913-23.
16. Beecroft JR, Rajan DK, Clark TW, Robinette M, Stavropoulos SW. Transplant renal artery stenosis: outcome after percutaneous intervention. *Journal of vascular and interventional radiology* : JVIR 2004;15:1407-13.
17. Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Current hypertension reports* 2017;19:39.
18. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nature medicine* 2011;17:1304-9.
19. Mallamaci F, D'Arrigo G, Tripepi R, et al. Office, standardized and 24-h ambulatory blood pressure and renal function loss in renal transplant patients. *Journal of hypertension* 2018;36:119-25.
20. Opelz G, Dohler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *American journal of transplantation* : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2005;5:2725-31.
21. Richtlijn diagnostiek en beleid bij volwassenen met chronische nierschade (CNS). 2018.

22. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement Utrecht: NHG, NIV, NVVC. 2019. At https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvrm/samenvatting_cvrm.html.)
23. Carpenter MA, John A, Weir MR, et al. BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2014;25:1554-62.
24. Ahmed J, Ozorio V, Farrant M, Van Der Merwe W. Ambulatory vs office blood pressure monitoring in renal transplant recipients. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)* 2015;17:46-50.
25. Stenehjem AE, Gudmundsdottir H, Os I. Office blood pressure measurements overestimate blood pressure control in renal transplant patients. *Blood pressure monitoring* 2006;11:125-33.
26. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *Jama* 2019;322:409-20.
27. Head GA, Mihailidou AS, Duggan KA, et al. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2010;340:c1104.
28. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, et al. Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2013;61:27-34.
29. Pickering TG, White WB. ASH Position Paper: Home and ambulatory blood pressure monitoring. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)* 2008;10:850-5.
30. Ravenell J, Shimbo D, Booth JN, 3rd, et al. Thresholds for Ambulatory Blood Pressure Among African Americans in the Jackson Heart Study. *Circulation* 2017;135:2470-80.
31. Chronische nierschade (CNS). 2018. at https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische_nierschade_cns/beleid_en_behandeling_bij_cns/medicamenteuze_behandeling_cardiovasculaire_en_renale_risicofactoren_cns/diabetes_mellitus_bij_chronische_nierschade.html.)
32. Opelz G, Dohler B. Cardiovascular death in kidney recipients treated with renin-angiotensin system blockers. *Transplantation* 2014;97:310-5.
33. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Dohler B. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006;17:3257-62.
34. Ruggenti P, Perico N, Mosconi L, et al. Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney international* 1993;43:706-11.
35. Pisano A, Bolignano D, Mallamaci F, et al. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:878-87.
36. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
37. Raman G, Adam GP, Halladay CW, Langberg VN, Azodo IA, Balk EM. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Renal Artery Stenosis: An Updated Systematic Review. *Annals of internal medicine* 2016;165:635-49.
38. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *The New England journal of medicine* 2014;370:1393-401.
39. Schneider S, Promny D, Sinnecker D, et al. Impact of sympathetic renal denervation: a randomized study in patients after renal transplantation (ISAR-denerve). *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1928-36.

40. Obremaska M, Boratynska M, Zysko D, et al. Beneficial effect of bilateral native nephrectomy as complete denervation on left ventricular mass and function in renal transplant recipients. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2016;126:58-67.
41. Gorgulu N, Caliskan Y, Yelken B, Akturk F, Turkmen A. Effects of arteriovenous fistula on clinical, laboratory and echocardiographic findings in renal allograft recipients. *The International journal of artificial organs* 2011;34:1024-30.
42. Rao NN, Stokes MB, Rajwani A, et al. Effects of Arteriovenous Fistula Ligation on Cardiac Structure and Function in Kidney Transplant Recipients. *Circulation* 2019;139:2809-18.
43. Cridlig J, Selton-Suty C, Alla F, et al. Cardiac impact of the arteriovenous fistula after kidney transplantation: a case-controlled, match-paired study. *Transpl Int* 2008;21:948-54.
44. Sheashaa H, Hassan N, Osman Y, Sabry A, Sobh M. Effect of spontaneous closure of arteriovenous fistula access on cardiac structure and function in renal transplant patients. *American journal of nephrology* 2004;24:432-7.
45. Van Duijnhoven EC, Cheriex EC, Tordoir JH, Kooman JP, van Hooff JP. Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:368-72.
46. Voorzaat BM, van Schaik J, Siebelink HM, Tordoir JH, Rotmans JI. The pros and cons of preserving a functioning arteriovenous fistula after kidney transplantation. *The journal of vascular access* 2016;17 Suppl 1:S16-22.
47. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'Connell PJ, Craig JC. Antihypertensive treatment for kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009:CD003598.
48. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'Connell P J, Craig JC. Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 2009;88:7-18.
49. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2016;387:435-43.
50. Ibrahim HN, Jackson S, Connaire J, et al. Angiotensin II blockade in kidney transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2013;24:320-7.
51. Philipp T, Martinez F, Geiger H, et al. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:967-76.
52. Suwelack B, Kobelt V, Erfmann M, et al. Long-term follow-up of ACE-inhibitor versus beta-blocker treatment and their effects on blood pressure and kidney function in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2003;16:313-20.
53. Shin JI, Palta M, Djamali A, Kaufman DB, Astor BC. The Association Between Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Outcomes in Renal Transplant Recipients: The Wisconsin Allograft Recipient Database (WisARD). *Transplantation* 2016;100:1541-9.
54. Hiremath S, Fergusson DA, Fergusson N, Bennett A, Knoll GA. Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* 2017;69:78-86.
55. Knoll GA, Fergusson D, Chasse M, et al. Ramipril versus placebo in kidney transplant patients with proteinuria: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:318-26.
56. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006;17:889-99.
57. Moes AD, Hesselink DA, van den Meiracker AH, Zietse R, Hoorn EJ. Chlorthalidone Versus Amlodipine for Hypertension in Kidney Transplant Recipients Treated With Tacrolimus: A Randomized Crossover Trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:796-804.

58. Conte C, Secchi A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta diabetologica* 2018;55:763-79.
59. Shin D, Lee ES, Kim J, Guerra L, Naik D, Prida X. Association Between the Use of Thiazide Diuretics and the Risk of Skin Cancers: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of clinical medicine research* 2019;11:247-55.
60. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Pottegard A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018;78:673-81.e9.

2. Dyslipidemie na niertransplantatie

Aanbevelingen:

1. Voor de behandeling van dyslipidemie en het voorschrijven van een statine in het kader van cardiovasculaire risicoreductie wordt verwezen naar de richtlijn Chronische Nierschade, met als belangrijke aanvulling dat bij transplantatie patiënten ook bij een eGFR < 30 ml/min/1.73m² een statine wordt geadviseerd. Het hebben van een niertransplantatie met gebruik van immunosuppressiva wordt beschouwd als extra risicofactor voor cardiovasculaire events waardoor bij vrijwel alle transplantatie patiënten een statine is geïndiceerd.
2. Bij patiënten jonger dan 50 jaar met een eGFR > 60 ml/min/1.73m², geen albuminurie, en een 10-jaars risico op een cardiovasculair event kleiner dan 10%, kan in overleg met patiënt worden afgezien van een statine. Ditzelfde geldt indien dit niet haalbaar is wegens intolerantie of interacties.
3. Wij adviseren eenmalig het lipidenprofiel ten tijde van de niertransplantatie te controleren om mogelijke behandelbare secundaire oorzaken van dyslipidemie op te sporen en indien mogelijk te behandelen. Overweeg een mogelijke secundaire oorzaak bij een nuchter LDL-C > 4,9 mmol/L of triglyceriden > 11,3 mmol/L.
4. Als de patiënt geen eerder cardiovasculair event heeft doorgemaakt zijn er geen LDL-streefwaardes. Routinematige controle van het lipidenprofiel wordt bij deze patiënten niet aanbevolen.
5. Bij transplantatie patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event wordt een LDL streefwaarde < 1,8 mmol/l aangehouden conform de richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement. Het medicament van voorkeur is een statine, eventueel aangevuld door een steroltransportblokker.
6. Controleer alvorens cholesterolverlagende therapie te starten de interacties met diverse immunosuppressiva. De combinatie van atorvastatine of simvastatine met ciclosporine dient te worden vermeden wegens de sterk verhoogde kans op rhabdomyolyse.

Specifieke onderzoeken naar het effect van statines op het cardiovasculair risico bij niertransplantatie patiënten zijn beperkt (zie Achtergrond hoofdstuk 3.5). Wij volgen dan ook grotendeels de aanbevelingen van de richtlijn 'Diagnostiek en Beleid bij Volwassenen met Chronische Nierschade', hoofdstuk 'dyslipidemie bij chronische nierschade'¹. In aanvulling hierop is in deze richtlijn aandacht voor transplantatie specifieke factoren zoals het verhoogd cardiovasculaire risico en diverse interacties tussen immunosuppressiva en cholesterolverlagende medicatie, met name statines.

2.1 Primaire preventie

Er is één gerandomiseerde studie verricht naar het gebruik van statines in de transplantatiepopulatie (de ALERT-trial)²⁻⁴. In dit onderzoek werden zowel niertransplantatie patiënten met en zonder doorgemaakte cardiovasculaire events geïncordeerd. Hoewel het verlagen van het LDL-cholesterol (LDL-C) geen effect had op renale uitkomsten en mortaliteit, verlaagde het gebruik van een statine (fluvastatine) wel de kans op een cardiovasculair event. Deze bevindingen komen overeen met die in de algemene populatie en suggereren dat ook de transplantatiepopulatie voordeel heeft van het gebruik van een statine bij een verhoogd cardiovasculair risico.

Een groot deel van de patiënten met chronische nierschade heeft reeds een verhoogd cardiovasculair risico (tabel 1). Het ondergaan van een niertransplantatie met behandeling met immunosuppressiva wordt beschouwd als extra risicofactor waardoor conform de richtlijn Chronische Nierschade bij vrijwel alle transplantatie patiënten behandeling met een statine is geïndiceerd. In tegenstelling tot de richtlijn Chronische nierschade adviseren wij ook een statine bij transplantatie patiënten met een eGFR < 30 ml/min/1.73m². Bij patiënten jonger dan 50 jaar met een eGFR > 60ml/min/1.73m², geen albuminurie, en een 10-jaars risico op een cardiovasculair event kleiner dan 10%, kan in overleg met patiënt worden afgezien van een statine. Ditzelfde geldt indien dit niet haalbaar is wegens intolerantie of interacties. Er is geen bewijs dat het nastreven van een bepaalde LDL-waarde een gunstiger effect heeft op het cardiovasculaire risico bij patiënten met chronische nierschade. Langdurig gebruik van statines heeft geen negatieve invloed op de nierfunctie en transplantaatoverleving.⁵

2.2 Secundaire preventie

Het streef LDL-cholesterol bij transplantatiepatiënten jonger dan 70 jaar met een doorgemaakte hart- en vaatziekte is 1,8mmol/l, zoals in de niet-transplantatie populatie. Zie hiervoor de Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement.⁶

Tabel 1: cardiovasculaire risicoschatting bij chronische nierschade

Bijlage: tabel

Nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73 m ²)			Albuminurie stadia (albumine/creatinine ratio in mg/mmol)		
			A1	A2	A3
Stadium	Beschrijving		Normaal	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
			< 3	3-30	> 30
G1	Normaal of hoog	≥ 90			
G2	Mild afgenomen	60-89			
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59			
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44			
G4	Ernstig afgenomen	15-29			
G5	Nierfalen	< 15			

Legenda	Risicoschatting	Prevalentie in de algemene bevolking
	Geen chronische nierschade	88%
	Mild verhoogd risico	9,2%
	Matig verhoogd risico	2,0%
	Sterk verhoogd risico	< 1%

2.3 Dyslipidemie en de behandeling bij transplantatiepatiënten

De geschatte incidentie van dyslipidemie het eerste jaar na niertransplantatie is meer dan 50%.⁷ Dit komt mede door de hoge pre-existente prevalentie van cardiovasculaire risicofactoren in de transplantatiepopulatie. Hiernaast veroorzaken verschillende immunosuppressiva dyslipidemie. Dit geldt met name voor ciclosporine (Zie achtergrond hoofdstuk 3.6). Of deze verhoogde cholesterolwaarden ook leiden tot meer cardiovasculaire events is onbekend. Van de MTOR-remmer sirolimus is wel aangetoond dat de veroorzaakte dyslipidemie niet geassocieerd is met meer cardiovasculaire events.⁸

Bij patiënten die niet eerder een cardiovasculair event hebben doorgemaakt is derhalve onvoldoende bewijs om het lipidenprofiel regelmatig te controleren en posttransplantatie dyslipidemie te behandelen, als de patiënt al wordt behandeld met een statine in het kader van primaire preventie.

Het wordt geadviseerd om het lipidenprofiel eenmalig te bepalen ten tijde van de niertransplantatie om al bestaande ernstige dyslipidemie op te sporen, wat kan wijzen op de aanwezigheid van een behandelbare secundaire oorzaak, zoals slecht gereguleerde diabetes, ernstige proteïnurie, alcoholabusus of zeldzamere oorzaken als een ernstige hypothyreoïdie. Bij een triglyceridewaarde >11.3mmol/l en/of een LDL-C >4.9 mmol/l wordt nadere diagnostiek naar een secundaire oorzaak aanbevolen.

Ook bij een doorgemaakt cardiovasculair event dient het lipidenprofiel te worden gecontroleerd om een streef LDL-C <1.8mmol/l te bereiken.

Behandeling geschiedt bij voorkeur met een statine. Bij een LDL-C boven streefwaarde kan ezetimibe hier veilig aan worden toegevoegd bij transplantatie patiënten.^{9,10}

Bij beide middelen dient rekening gehouden te worden met mogelijke interacties tussen cholesterolverlagende medicatie en immunosuppressiva (zie hoofdstuk 3.5).

Van het monoklonaal antilichaam proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9)-remmer is in twee grote RCT's aangetoond dat zij het LDL-cholesterol succesvol verlaagt bij patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event^{11,12}. Patiënten met respectievelijk een eGFR < 30ml/min/1.73m² en een eGFR < 20ml/min/1.73m² of een niertransplantatie waren geëxcludeerd van deze studies. In post hoc analyses van beide studies bleken deze middelen veilig en even effectief bij een verminderde nierfunctie (tot zover geïnccludeerd).^{13,14}

Het gebruik van PCSK-9 remmers in de niertransplantatie populatie is niet nader onderzocht. Wel is bekend dat er geen interacties worden gemeld tussen deze medicatie en de diverse immunosuppressiva. Recent zijn enkele kleine case series verschenen met patiënten met een harttransplantatie.¹⁵⁻¹⁸ PCSK-9 remmers reduceerden veilig het LDL-cholesterol zonder invloed op de transplantaatfunctie. Er was geen sprake van interacties met de diverse immunosuppressiva of invloed op de medicatiespiegels.

Op basis van de beschikbare data kan op individuele basis worden overwogen een PCSK-9 remmer voor te schrijven aan transplantatie patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event en een sterk verhoogd cardiovasculair risico, waarbij de LDL-cholesterol streefwaarde van <1,8mmol/l niet kan worden bereikt met de maximaal verdraagbare dosering statine en ezetimibe.

PCSK-9 remmers hebben momenteel geen rol in de primaire preventie van cardiovasculaire events bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico.

Er wordt geadviseerd hypertriglyceridemie te behandelen conform de behandeling van de algemene populatie. Terughoudendheid is geboden bij het starten van een fibraat gezien de interacties met statines. Indien wordt gestart met een fibraat is gemfibrozil het middel van eerste keus. Van andere fibraten wordt frequent een stijging van het kreatinine gemeld.¹⁹ Wat de oorzaak is van deze kreatinestijging is niet bekend.

2.4 Interacties tussen cholesterolverlagende medicatie en immunosuppressiva

Statines

Bij het voorschrijven van een statine dient rekening te worden gehouden met interacties tussen verschillende statines en immunosuppressiva (Tabel 2). Dit geldt met name voor ciclosporine. Ciclosporine vermindert de opname van statines in de lever via remming van het lever-specifieke polypeptide 1B1 (OATP1B1), wat de serumconcentratie van alle statines verhoogt.²⁰ Hiernaast

remt ciclosporine het CYP3A4-gemedieerde metabolisme van atorvastatine en simvastatine waardoor de concentratie van beide middelen tot 8x kan toenemen, met een hoog risico op myopathie en rhabdomyolyse tot gevolg.^{21,22} Hoewel ook ciclosporine zelf via het CYP3A4 enzym wordt gemetaboliseerd worden van ciclosporine nauwelijks concentratieveranderingen waargenomen na starten van simvastatine of atorvastatine.²³

Gezien bovenstaande interactie wordt aanbevolen het gebruik van simvastatine en atorvastatine te vermijden bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine. Indien toch wordt gestart dient patiënt zorgvuldig te worden vervolgd. De combinatie van ciclosporine, een statine en colchicine dient te allen tijde te worden vermeden wegens de grote kans op ernstige rhabdomyolyse. Wij adviseren de statine tijdelijk te staken zolang de patiënt colchicine gebruikt.

Hoewel tacrolimus theoretisch ook de concentratie van statines kan verhogen wordt dit in de praktijk weinig waargenomen, en kan met iedere statine worden gestart, met aandacht voor mogelijke bijwerkingen. Ditzelfde geldt voor mTOR remmers. Er zijn geen interacties te verwachten tussen statines en azathioprine of mycofenolaat mofetil.

Tabel 2: interactie tussen statines en immunosuppressiva

	Tacrolimus	Ciclosporine	mTOR remmers	Azathioprine	MMF
Fluvastatine	+/-	+	-	-	-
Pravastatine	+/-	+	-	-	-
Simvastatine	+/-	++	+/-	-	-
Atorvastatine	+/-	+++	+/-	-	-
Rosuvastatine	+/-	+	-	-	-

-: geen interactie +/-: milde interactie +: interactie, therapie monitoren. ++/+++ : ernstige interactie, combinatie vermijden.

mTOR: mammalian target of rapamycin MMF: mycofenolaat mofetil.

Steroltransportblokkers

Er zijn casus gemeld waarin de spiegels van zowel ezetimibe als ciclosporine significant werden verhoogd bij gelijktijdig gebruik.²⁴ Het mechanisme hiervan is onbekend. Nauwlettende controle van ciclosporinespiegels en bijwerkingen wordt geadviseerd, met zo nodig dosisverlaging van beide middelen.

Fibraten

In combinatie met ciclosporine wordt extra spiegelcontrole geadviseerd. Zowel stijging als daling van de ciclosporinespiegel na starten van een fibraat zijn gerapporteerd.

PCSK-9 remmers

Er zijn geen interacties bekend tussen PCSK-9 remmers en immuno suppressiva.

2.5 Achtergrond

2.5.1 Statines in de transplantatiepopulatie

Hoewel bekend is dat ook transplantatiepatiënten een verhoogde kans hebben op cardiovasculaire events^{25,26}, zijn de gunstige effecten van statines in deze specifieke populatie minder overtuigend aangetoond. Er is één gerandomiseerde studie verricht naar het gebruik van statines in de transplantatiepopulatie (de ALERT-trial). Hierin werd het effect van een statine op cardiale en renale eindpunten bij ruim 2000 niertransplantatiepatiënten onderzocht.^{2,3} In die studie zaten zowel patiënten met een normaal als een verhoogd totaal cholesterol. Een kleine minderheid had een cardiovasculair event doorgemaakt in het verleden. Allen gebruikten ciclosporine. Patiënten werden gerandomiseerd en kregen fluvastatine of een placebo gedurende ruim 5 jaar. Het LDL-C was significant verlaagd met 32% in de statinegroep. Er werd bij hen een vermindering in cardiale sterfte en niet-fatale hartinfarcten geconstateerd. Er werd echter geen effect gezien op het aantal coronaire interventies, beroertes en totale mortaliteit. Ook de theorie dat statines door hun anti-inflammatoire werking een mogelijk gunstig effect zouden hebben op transplantaatoverleving kon met deze goed opgezette studie niet worden bevestigd. Het verlagen van het LDL-cholesterol leidde niet tot minder transplantaatverlies en had geen effect op de nierfunctie en proteïnurie.⁴ Er was geen verschil in bijwerkingen tussen de twee groepen. Uit deze studie kan worden geconcludeerd dat de transplantatiepopulatie voordeel heeft van het gebruik van statines om cardiale events te voorkomen, zonder effect heeft op renale uitkomsten en mortaliteit. Of dit voordeel specifiek geldt voor patiënten met dyslipidemie of ook in het kader van primaire preventie is in deze studie niet onderzocht. Wel zijn enkele post-hoc analyses verricht om meer duidelijkheid te krijgen over de specifieke patiënten die met name baat hebben bij cholesterolverlagende therapie. Een analyse toonde dat transplantatiepatiënten met een metabool syndroom (gedefinieerd als een combinatie van dyslipidemie, hypertensie, hyperglycemie en centrale obesitas) significant meer cardiovasculaire events doormaakten en dat het gebruik van een statine het risico op een event met 53% verlaagde.²⁷ Het gebruik van een statine had in deze groep geen invloed op renale uitkomsten.²⁸ Uit een andere post-hoc analyse van de ALERT trial werd geconcludeerd dat leeftijd een onafhankelijke risicofactor is voor cardiovasculaire events bij niertransplantatiepatiënten, met een hazard ratio van 1,58 per decennium.²⁹ Er is niet specifiek onderzocht of oudere patiënten meer baat hebben bij het gebruik van een statine om cardiovasculaire events te voorkomen. Gezien het feit dat het gaat om een afname van het relatieve risico is dit wel aannemelijk. Deze informatie is echter onvoldoende om een leeftijdsgrens te adviseren vanaf welke een statine moet worden overwogen.

Naast de bovengenoemde ALERT-trial zijn meerdere kleinere studies verricht naar het effect van

een statine op cardiovasculaire mortaliteit bij niertransplantatie patiënten met en zonder doorgemaakte cardiovasculaire events. Deze zijn samen geanalyseerd in een in 2014 gepubliceerde meta-analyse.³⁰ 17 studies, met in totaal 3282 patiënten, werden geïncludeerd waarin het gebruik van een statine werd vergeleken met een placebo. Hierbij dient te worden vermeld dat twee derde van deze patiënten afkomstig waren uit de eerdergenoemde ALERT-trial. Het effect op majeure cardiovasculaire events en niet-fatale myocardinfarcten was alleen in deze trial onderzocht. Uit de meta-analyse blijkt een belangrijke maar niet significante trend in het voordeel van statines ten opzichte van de placebo. Er bleek geen effect op 'all cause' mortaliteit, beroertes, nierfunctie en resectie. Statines verlaagden wel significant het serum totaal cholesterol. Er waren onvoldoende gegevens over potentiële bijwerkingen. Of de voordelen op cardiale uitkomstmaten gerelateerd zijn aan het verlagen van het serum cholesterol werd niet duidelijk. Ook kon de vraag niet worden beantwoord of statines nu voordeel bieden in het kader van secundaire of ook primaire preventie. Opvallend is dat het positieve effect op cardiovasculaire events en mortaliteit consistent was tussen alle studies, wat suggereert dat het gunstige effect onafhankelijk is van een doorgemaakt event.

2.5.2 Pathofysiologie van dyslipidemie door immunosuppressiva

Met name ciclosporine veroorzaakt dyslipidemie. Hoewel het precieze mechanisme onduidelijk is, lijkt dit vooral te berusten op het remmen van 7-alfa-hydroxylase, welke van belang is voor het omzetten van cholesterol in galzuren.³¹ Ook zou de activiteit van lipoproteïnolipase zijn verminderd, wat de functie van Low Density Lipoprotein (LDL)-receptoren negatief beïnvloedt en opname van LDL-cholesterol (LDL-C) door de lever verstoort.³²

Corticosteroiden kunnen dyslipidemie veroorzaken door de lipidsynthese in de lever te stimuleren door toegenomen productie van acetyl-coenzym A en vrije vetzuur synthetase, en verminderde activiteit van de LDL-receptor, waardoor LDL-C opname in de lever wordt verminderd.³³ Daarnaast kan het gebruik van corticosteroiden het HDL-cholesterol juist doen toenemen door remming van cholesterylester transfer proteïn (CETP) activiteit.^{34,35} Hoewel mTOR remmers ook anti-atherosclerotische effecten hebben, zorgt het starten van een mTOR remmer voor verhoging van het LDL cholesterol en activatie van lipolyse.^{36,37} Dit effect is groter bij het gebruik van sirolimus dan bij everolimus. Van mTOR remmers is tevens aangetoond dat het de plasma triglyceridewaardes verhoogt door stimulatie van triglyceride- en VLDL-cholesterol-productie in de lever.^{38,39}

Ciclosporine en mTOR remmers hebben samen een synergistisch effect op de ontwikkeling van dyslipidemie bij transplantatiepatiënten. Tacrolimus, azathioprine en mycofenolaat mofetil veroorzaken over het algemeen geen significante verandering in het lipidenprofiel.

2.6 Referenties

1. Richtlijn Diagnostiek en Beleid bij Volwassenen met Chronische Nierschade. hoofdstuk Dyslipidemie bij Chronische Nierschade.
https://richtlijndatabasenl/richtlijn/chronische_nierschade_cns/beleid_en_behandeling_bij_cns/medicamenteuze_behandeling_cardiovasculaire_en_renale_risicofactoren_cns/dyslipidemie_bij_chronische_nierschade.html 2018.
2. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2003;361:2024-31.
3. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2005;5:2929-36.
4. Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney international* 2004;66:1549-55.
5. Fellstrom B, Abedini S, Holdaas H, Jardine AG, Staffler B, Gimpelewicz C. No detrimental effect on renal function during long-term use of fluvastatin in renal transplant recipients in the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) study. *Clinical transplantation* 2006;20:732-9.
6. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement Utrecht: NHG, NIV, NVVC. 2018.
7. Mathis AS, Dave N, Knipp GT, Friedman GS. Drug-related dyslipidemia after renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:565-85; quiz 86-7.
8. Chueh SC, Kahan BD. Dyslipidemia in renal transplant recipients treated with a sirolimus and cyclosporine-based immunosuppressive regimen: incidence, risk factors, progression, and prognosis. *Transplantation* 2003;76:375-82.
9. Savvidaki E, Koukoulaki M, Benou A, et al. Ezetimibe is effective in the treatment of persistent hyperlipidemia of renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2011;75:107-12.
10. Yoon HE, Song JC, Hyung BJ, et al. The efficacy and safety of ezetimibe and low-dose simvastatin as a primary treatment for dyslipidemia in renal transplant recipients. *Korean J Intern Med* 2009;24:233-7.
11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine* 2018;379:2097-107.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine* 2017;376:1713-22.
13. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney international* 2018;93:1397-408.
14. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:2961-70.
15. Kühl M, Binner C, Jozwiak J, et al. Treatment of hypercholesterolaemia with PCSK9 inhibitors in patients after cardiac transplantation. *PloS one* 2019;14:e0210373.
16. Moayed Y, Kozuszko S, Knowles JW, et al. Safety and Efficacy of PCSK9 Inhibitors After Heart Transplantation. *The Canadian journal of cardiology* 2019;35:104.e1-.e3.
17. Sandesara PB, Dhindsa D, Hirsh B, Jokhadar M, Cole RT, Sperling LS. PCSK9 inhibition in patients with heart transplantation: A case series. *Journal of clinical lipidology* 2019;13:721-4.
18. Jennings DL, Jackson R, Farr M. PCSK9 Inhibitor Use in Heart Transplant Recipients: A Case Series and Review of the Literature. *Transplantation* 2020;104:e38-e9.
19. Broeders N, Knoop C, Antoine M, Tielemans C, Abramowicz D. Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1993-9.
20. Amundsen R, Christensen H, Zabihyan B, Asberg A. Cyclosporine A, but not tacrolimus, shows relevant inhibition of organic anion-transporting protein 1B1-mediated transport of atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2010;38:1499-504.
21. Ichimaru N, Takahara S, Kokado Y, et al. Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. *Atherosclerosis* 2001;158:417-23.

22. Asberg A, Hartmann A, Fjeldsa E, Bergan S, Holdaas H. Bilateral pharmacokinetic interaction between cyclosporine A and atorvastatin in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2001;1:382-6.
23. Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003;63:367-78.
24. Koshman SL, Lalonde LD, Burton I, Tymchak WJ, Pearson GJ. Supratherapeutic response to ezetimibe administered with cyclosporine. *Ann Pharmacother* 2005;39:1561-5.
25. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet (London, England)* 2011;378:1419-27.
26. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1996;7:158-65.
27. Soveri I, Abedini S, Holdaas H, Jardine A, Eriksson N, Fellstrom B. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in renal transplant recipients: effects of statin treatment. *Clin Transplant* 2009;23:914-20.
28. Soveri I, Abedini S, Holdaas H, Jardine A, Eriksson N, Fellstrom B. Graft loss risk in renal transplant recipients with metabolic syndrome: subgroup analyses of the ALERT trial. *J Nephrol* 2012;25:245-54.
29. Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B, et al. fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004;4:988-95.
30. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:Cd005019.
31. De Groen PC. Cyclosporine, low-density lipoprotein, and cholesterol. *Mayo Clin Proc* 1988;63:1012-21.
32. Vaziri ND, Liang K, Azad H. Effect of cyclosporine on HMG-CoA reductase, cholesterol 7alpha-hydroxylase, LDL receptor, HDL receptor, VLDL receptor, and lipoprotein lipase expressions. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:778-83.
33. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997;63:331-8.
34. Zimmerman J, Fainaru M, Eisenberg S. The effects of prednisone therapy on plasma lipoproteins and apolipoproteins: a prospective study. *Metabolism* 1984;33:521-6.
35. Werumeus Buning J, Dimova LG, Perton FG, Tietge UJF, van Beek AP, Dullaart RPF. Downregulation of cholesteryl ester transfer protein by glucocorticoids: a randomised study on HDL. *Eur J Clin Invest* 2017;47:494-503.
36. Kurdi A, Martinet W, De Meyer GRY. mTOR Inhibition and Cardiovascular Diseases: Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Transplantation* 2018;102:S44-s6.
37. Tenderich G, Fuchs U, Zittermann A, Muckelbauer R, Berthold HK, Koerfer R. Comparison of sirolimus and everolimus in their effects on blood lipid profiles and haematological parameters in heart transplant recipients. *Clinical transplantation* 2007;21:536-43.
38. Massy ZA, De Bandt JP, Morelon E, Thevenin M, Lacour B, Kreis H. Hyperlipidaemia and post-heparin lipase activities in renal transplant recipients treated with sirolimus or cyclosporin A. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:928.
39. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, et al. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res* 2002;43:1170-80.