

Hypertensie: Calcineurineremmers (cicloporine, tacrolimus) 569

Datum literatuursearch: 19-01-2020

CONCLUSIE

Niet bewaken. Calcineurineremmers, en dan voornamelijk ciclosporine, kunnen zorgen voor een stijging van de bloeddruk. In een systematische review werd voor hoge doseringen ciclosporine een gemiddelde bloeddrukstijging gezien van 11 mmHg, dit is klinisch relevant volgens het kader. Voor tacrolimus werd in studies minder effect gezien op de bloeddruk.

Echter, bloeddrukcontrole wordt bij deze middelen al standaard geadviseerd en valt onder geprotocolleerde zorg. Daarom is bewaking niet nodig.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

(Nier)transplantatie, waarvoor calcineurineremmers vaak worden gebruikt, leidt vaak zelf ook al tot hypertensie. Er zijn meerdere factoren die voor een verhoogde bloeddruk kunnen zorgen, waar het gebruikt van immunosuppressieve middelen er één van is. (1)

Het exacte mechanisme waarop calcineurineremmers dit doen is nog niet opgehelderd. Mogelijk gaat dit via een effect dat ze hebben op meerdere fysiologische systemen die een rol spelen bij de bloeddrukregulatie zoals het RAAS systeem, de nervus sympathicus en het NO-systeem. (2)

1. Severova-Andreevska G, Danilovska I, Sikole A, Popov Z, Ivanovski N. Hypertension after kidney transplantation: clinical significance and therapeutical aspects. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2019. 7(7), 1241.
2. Hošková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiological research*. 2017. 66(2), 167.

Klinische relevantie

Tijdens het beoordelen van dit rapport is er gekeken naar de mate van bloeddrukverandering. Volgens het kader zijn stijgingen van 10 mmHg (SBP) en 5 mmHg (DBP) klinisch relevant. In risicogroepen kan een stijging van 5 mmHg al klinisch relevant zijn. Voor dalingen van de bloeddruk worden waarden van 20 mmHg (SBP) en 10 mmHg (DBP) aangehouden.

PICO

P(atient)	Patiënt met hypertensie
I(ntervention)	Calcineurineremmer
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Invloed op bloeddruk

Zoektermen:

PUBMED:

("Calcineurin Inhibitors"[Mesh]) AND ("Hypertension"[Mesh] OR "Blood Pressure"[Mesh])

Embase:

'calcineurin inhibitor' (filter: abstract/title) AND ('hypertension' OR 'blood pressure') (filter: title)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

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

Bron	Resultaten/ opmerkingen
N. Robert, G.W. Wong, J.M. Wright, Effect of cyclosporine on blood pressure, Cochrane Database Syst. Rev. (2010) CD007893. Systematische review	Resultaten • Uit 17 artikelen is een dosis range geëxtraheerd waarbij is gevonden dat er een duidelijk dosis-effect relatie van ciclosporine is met een stijging in bloeddruk. Lage doseringen van ciclosporine (1–4 mg/kg/d) leidt tot een toename van gemiddeld 5 mmHg en hoge doseringen (> 10 mg/kg/d) tot een toename van gemiddeld 11 mmHg. Opmerkingen SHB • Er is geen rekening gehouden met bestaande hypertensie.
K. Marienhagen, F. Lehner, J. Klemptner, H. Hecker, J. Borlak, Treatment of cyclosporine induced hypertension: results from a long-term observational study using different antihypertensive medications, Vasc. Pharmacol. (2019) Observationeel onderzoek	Resultaten • Observationeel onderzoek 204 niertransplantatie patiënten, waarvan 156 al hypertensie hadden. • Toename van therapeutische doseringen van ciclosporine (CsA) zijn geassocieerd met een toename in bloeddruk. Een dosering van 200 mg ciclosporine is geassocieerd met een toename in systolische bloeddruk van 9.2 mmHg. • Een toename van 10 mmHg in systolische bloeddruk is significant geassocieerd met transplantaatfalen en dood (HR 1.377, P<0.001). In multivariaat analyse was dit vooral terug te zien bij patiënten met graad 4 hypertensie. • Patiënten die al hypertensie hadden, hadden vaker verhoogde SBP (>130mmHg) vergeleken met post-transplantatie hypertensie patiënten. (p <0,046) Opmerkingen SHB • Er was geen controle met placebo.
R. Snanoudj, F. Kriaa, N. Arzouk, S. Beaudreuil, C. Hiesse, A. Durrbach, et al., Single-center experience with cyclosporine therapy for kidney transplantation: analysis of a twenty-year period in 1200 patients, Transplant. Proc. 36 (2004) 83S–88S. Retrospectief onderzoek	Resultaten • Retrospectief onderzoek met 1200 patiënten na niertransplantatie waarvan 56.7% al hypertensie had. • In deze studie hebben patiënten gedurende de follow-up vooral lage doseringen cyclosporine gebruikt (<6mg/kg/dag). • Hierdoor had maar 1/3 van de patiënten hypertensie 1 jaar na transplantatie. Geen duidelijke gegevens over werkelijke bloeddrukwaarden. Opmerkingen SHB • Er was geen controle met placebo.
Klein, I. H., Abrahams, A., van Ede, T., Hené, R. J., Koomans, H. A., & Ligtenberg, G. Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. <i>Transplantation</i>. 2002. 73(5), 732-736.	Resultaten • 8 mannelijke gezonde vrijwilligers met een leeftijd 24±6 jaar en gewicht van 77±13 kg. • Na 2 weken ciclosporine van 5mg/kg/dag in 2 doses werd er een toename gezien in bloeddruk van 93±8 mmHg naar 108±10 mmHg (P <0.01). • Twee weken gebruik van tacrolimus 0.1mg/kg/dag in 2 doses had geen effect op de bloeddruk. Opmerkingen SHB • In dit onderzoek waren er geen patiënten met hypertensie.
Higgins, R., Ramaiyan, K., Dasgupta, T., Kanji, H., Fletcher, S., Lam, F., &	Resultaten • Er waren in totaal 124 patiënten geïncludeerd waarvan 60 tacrolimus en 50 patiënten ciclosporine gebruikten.

Kashi, H. Hyponatraemia and hyperkalaemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences between cyclosporin and tacrolimus nephrotoxicities. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i>. 2004. 19(2), 444-450. Prospectieve gerandomiseerd gecontroleerde open-label multicenter onderzoek.	90 dagen na transplantatie gebruikten de patiënten in de tacrolimusgroep gemiddeld 1.43 stuks antihypertensiva en patiënten in de ciclosporinegroep 1.74 stuks antihypertensiva. Opmerkingen SHB - Er was geen controle met placebo.
Taylor, D. O., Barr, M. L., Radovancevic, B., Renlund, D. G., Mentzer Jr, R. M., Smart, F. W., ... & VanVeldhuisen, P. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. <i>The Journal of heart and lung transplantation</i>. 1999. 18(4), 336-345. Prospectief gerandomiseerd open-label multicenter onderzoek	Resultaten - Prospectieve gerandomiseerd open-label multicenter onderzoek - Onder 88 patiënten na harttransplantatie - Meer patiënten kregen new-onset hypertensie waarvoor farmacotherapie nodig was, na ciclosporine behandeling dan na tacrolimus behandeling (71% vs 48%, p = 0.05). Opmerkingen SHB - Er was geen controle met placebo.
Woo, M., Przepiorka, D., Ippoliti, C., Warkentin, D., Khouri, I., Fritsche, H., & Körbling, M. Toxicities of tacrolimus and cyclosporin A after allogeneic blood stem cell transplantation. <i>Bone marrow transplantation</i>. 1997. 20(12), 1095-1098.	Resultaten - Retrospectief onderzoek bij 87 patiënten na allogene beenmergtransplantatie. 40 patiënten werden behandeld met tacrolimus en 47 patiënten met ciclosporine. Minder patiënten uit de tacrolimusgroep (0.3mg/kg/dag) had behandeling met antihypertensiva nodig t.o.v. de ciclosporinegroep (3mg/kg/dag) (37% vs 59%, P = 0.022). Opmerkingen SHB - Het is niet bekend of deze patiënten voorafgaande aan de beenmergtransplantatie hypertensie hadden en er was geen controle met placebo.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Blood Press. 2018; 27 (6):314-40.	Middelen die mogelijk de bloeddruk kunnen verhogen zijn immunosuppressiva zoals: -Ciclosporine. -Tacrolimus (maar heeft een kleiner effect op de bloeddruk)
Leids universitair medisch centrum. Levertransplantatie- de periode na transplantatie. Augustus 2020.	Bijwerkingen van ciclosporine hoeven niet direct zichtbaar te zijn, zoals verhoogde bloeddruk en een verminderde werking van de nieren. Dit wordt goed door de arts in de gaten gehouden. Prograft (Tacrolimus) is een middel dat vaak in de plaats van ciclosporine gegeven wordt. Het heeft voor een deel hetzelfde type bijwerkingen op bijvoorbeeld nierfunctie en bloeddruk.
AMC. Niertransplantatie. Informatie voor tieners. 7-6-2016.	Het is belangrijk om goed in de gaten te houden hoe het met jou en je nieuwe nier gaat. Daarom moet je de rest van je leven regelmatig op de poli komen voor controle. In het begin is dit nog 2-3 keer per week maar na een jaar is dit ongeveer elke 2 maanden. Bij elke policontrol wordt je bloeddruk en gewicht gecontroleerd.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Neoral (ciclosporine) 27-02-2020	4.2 De bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden. 4.4 Hypertensie Tijdens de behandeling met Neoral moet de bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. Indien hypertensie optreedt, moet een toepasselijke behandeling met een antihypertensivum worden ingesteld. De voorkeur moet gegeven worden aan een antihypertensivum dat niet interfereert met de farmacokinetiek van ciclosporine, bv. Isradipine 4.8 Zeer vaak voorkomend: hypertensie
SPC Prograft (tacrolimus) 19-09-2019	4.4 Gedurende de vroege post-transplantatieperiode dient controle van de volgende parameters routinematig te worden uitgevoerd: bloeddruk, [...]. Indien klinisch relevante afwijkingen worden waargenomen, dient aanpassing van het immunosuppressieve schema te worden overwogen. 4.8 Zeer vaak voorkomend: hypertensie

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	9 maart 2021