

# **HYPERTENSIE EN CIRCADIANE BLOEDDRUKVARIATIE BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN NA LEVERTRANSPLANTATIE ONDER BEHANDELING MET TACROLIMUS**

**Eline Braekman**

Stamnummer: 01805072

Promotor: Prof. dr. Agnieszka Prytula

Copromotor: Prof. dr. Ruth De Bruyne

Masterproef voorgelegd in het kader tot het behalen van de graad Master of Medicine in de Geneeskunde

Academiejaar: 2022 - 2023





## Voorwoord

Het thema “Hypertensie en circadiane bloeddrukvariatie bij kinderen en adolescenten na levertransplantatie onder behandeling met tacrolimus” sprak mij onmiddellijk aan bij het kiezen van een masterproefonderwerp. Mijn belangstelling werd gewekt door de betrokkenheid van verschillende orgaansystemen, het farmacotherapeutisch aspect en de pediatrische studipopulatie. Aangezien er steeds meer mogelijkheden zijn om levertransplantatie veilig en precies uit te voeren op jonge leeftijd en de procedure gevolgd wordt door levenslange immunosuppressieve therapie ben ik tevreden dat ik me in dit relevante onderwerp kon verdiepen.

Langs deze weg wens ik een aantal personen te bedanken die bijgedragen hebben tot de verwezenlijking van deze masterproef.

Eerst en vooral gaat mijn oprechte dank uit naar mijn promotor, prof. dr. Agnieszka Prytula, en mijn copromotor, prof. dr. Ruth De Bruyne. Hun professionele begeleiding, waardevolle adviezen, bereidheid alle vragen te beantwoorden en uitgebreide kritische feedback vormden een belangrijke meerwaarde voor de kwaliteit van mijn masterproef. Het was bijzonder aangenaam en boeiend om samen dit project te realiseren en ik heb heel wat bijgeleerd, zowel wat de huidige thesis als mijn toekomstige carrière als arts/wetenschapper betreft. Daarnaast zou ik mevr. Katty Van Cauwenberghe willen bedanken voor de praktische ondersteuning bij de verzameling van de resultaten van de 24-uursbloeddrukmetingen. Ik bedank ook graag de verpleegkundigen en administratieve medewerkers die mij steeds vriendelijk onthaalden op de dienst pediatrie.

Ten slotte wens ik mijn familie en vrienden te bedanken voor hun steun, aanmoediging en intervisie bij de realisatie van mijn masterproef.

## Inhoudstafel

ABSTRACT .....	1
1. INLEIDING .....	3
1.1. Pediatrische levertransplantatie.....	3
1.1.1. <i>Van experiment tot standaardprocedure</i> .....	3
1.1.2. <i>Indicaties en contra-indicaties</i> .....	3
1.1.3. <i>Soorten levertransplantatie</i> .....	4
1.1.4. <i>Resultaat</i> .....	4
1.2. Immunosuppressie na pediatrische levertransplantatie.....	5
1.2.1. <i>Noodzaak en specifieke uitdagingen</i> .....	5
1.2.2. <i>Immunosuppressieve therapie</i> .....	5
1.2.3. <i>Tacrolimus als immunosuppressieve therapie</i> .....	6
1.3. Cardiovasculaire effecten van tacrolimus .....	8
1.3.1. <i>Cardiotoxiciteit</i> .....	8
1.3.2. <i>Hypertensie</i> .....	8
1.4. Tacrolimusgeïnduceerde hypertensie in de praktijk .....	12
1.4.1. <i>Monitoring van hypertensie</i> .....	12
1.4.2. <i>Risicofactoren voor hypertensie</i> .....	12
1.4.3. <i>Klinisch belang van diastolische hypertensie</i> .....	13
1.4.4. <i>Behandeling van hypertensie</i> .....	14
1.5. Doelstellingen van de studie.....	15
2. METHODOLOGIE .....	16
2.1. Studiepopulatie en dataverzameling.....	16
2.2. Immunosuppressief beleid.....	18
2.3. Bloeddrukmonitoring, definities en behandeling van hypertensie .....	18
2.4. Evaluatie van de evolutie van bloeddrukprofielen .....	20
2.5. Vergelijkende analyses van bloeddrukparameters en bloeddrukprofielen .....	20
2.6. Vergelijkende analyses van karakteristieken van therapeutische subgroepen .....	20

2.7. Factoren geassocieerd met hypertensie, met ongecontroleerde hypertensie, met afwezige, positieve en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel en met escalatie van antihypertensief beleid .....	21
2.8. Statistische analyse .....	22
3. RESULTATEN.....	22
3.1. Longitudinale evolutie van bloeddrukprofielen en vergelijking van verschillende bloeddrukparameters.....	24
3.1.1. <i>Systolische en diastolische bloeddruk</i> .....	26
3.1.2. <i>Systolische bloeddrukload</i> .....	30
3.1.3. <i>Nachtelijke systolische bloeddruk dip</i> .....	31
3.2. Vergelijking van bloeddrukprofielen en patiëntenkarakteristieken van therapeutische subgroepen.....	31
3.2.1. <i>Vergelijking bloeddrukprofielen</i> .....	31
3.2.2. <i>Vergelijking patiëntenkarakteristieken</i> .....	35
3.3. Factoren geassocieerd met hypertensie overdag en 's nachts .....	35
3.4. Factoren geassocieerd met ongecontroleerde hypertensie overdag en 's nachts .....	38
3.5. Factoren geassocieerd met afwezigheid van evolutie in bloeddrukprofiel .....	38
3.6. Factoren geassocieerd met positieve en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel .....	39
3.7. Factoren geassocieerd met escalatie van antihypertensief beleid .....	39
4. DISCUSSIE.....	39
4.1. Longitudinale evolutie van bloeddrukprofielen en vergelijking van verschillende bloeddrukparameters.....	40
4.1.1. <i>Systolische en diastolische bloeddruk</i> .....	40
4.1.2. <i>Systolische bloeddrukload</i> .....	40
4.1.3. <i>Nachtelijke systolische bloeddruk dip</i> .....	41
4.2. Vergelijking van bloeddrukprofielen en patiëntenkarakteristieken van therapeutische subgroepen.....	41
4.2.1. <i>Vergelijking bloeddrukprofielen</i> .....	41
4.2.2. <i>Vergelijking patiëntenkarakteristieken</i> .....	42
4.3. Vergelijking met bestaande literatuur .....	42

4.3.1. Systolische en diastolische bloeddruk .....	42
4.3.2. Systolische bloeddrukload .....	43
4.3.3. Nachtelijke systolische bloeddruk dip .....	43
4.3.4. Gebruik van antihypertensiva.....	43
4.4. Factoren geassocieerd met hypertensie overdag en 's nachts .....	43
4.5. Factoren geassocieerd met ongecontroleerde hypertensie overdag en 's nachts .....	44
4.6. Factoren geassocieerd met afwezige, positieve en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel .....	45
4.7. Factoren geassocieerd met escalatie van antihypertensief beleid .....	45
4.8. Sterktes en beperkingen van de studie .....	45
4.9. Klinische implicaties en maatschappelijke relevantie .....	46
4.10. Suggesties voor verder onderzoek .....	47
4.11. Conclusie .....	48
5. REFERENTIES .....	48
APPENDIX .....	I

## ABSTRACT

**ACHTERGROND:** Hypertensie en afvlakking van de nachtelijke bloeddruk dip treden frequent op als nevenwerkingen van immunosuppressieve therapie (hoofdzakelijk tacrolimus) na pediatrische levertransplantatie. Hoewel het belang van gestructureerde monitoring en adequate behandeling duidelijk wordt erkend, zijn concrete richtlijnen voor opsporing en aanpak van posttransplant hypertensie nauwelijks in de literatuur te vinden. Het UZ Gent stelde in 2017 een *standard-of-care*-protocol op om bloeddrukproblemen vroegtijdig te detecteren en beter onder controle te krijgen. Deze studie had als doel het effect van het nieuwe protocol op het bloeddrukprofiel te bestuderen. Men stelde de hypothese dat het in 2017 ingevoerde protocol het bloeddrukprofiel gunstig beïnvloedt. Daarnaast ging men na welke elementen van het protocol precies zorgden voor een goede bloeddrukcontrole en wat nog voor verbetering vatbaar is. Onderzoek naar patiëntenkenmerken geassocieerd met verschillende therapeutische uitkomstmaten werd verricht met als objectief het protocol verder te verfijnen.

**METHODOLOGIE:** De studiepopulatie van deze prospectieve studie omvatte 32 patiënten die tussen juli 2003 en augustus 2018 pediatrische levertransplantatie ondergingen en op regelmatige basis opgevolgd werden in het UZ Gent. Patiënten van wie minstens één 24-uursbloeddrukmeting in de periode van januari 2017 tot en met april 2022 beschikbaar was, werden geïnccludeerd in het onderzoek. Het totale aantal ambulante bloeddrukmetingen bedroeg 113 en het aantal bloeddrukmetingen per patiënt varieerde van 1 tot 7. Dertig patiënten (94%) gebruikten tacrolimus. De bloeddrukprofielen werden geanalyseerd aan de hand van z-scores voor systolische en diastolische bloeddruk over 24 uur, overdag en 's nachts, systolische bloeddrukload overdag en 's nachts en nachtelijke systolische bloeddruk dip. Volgende elementen werden getest in binair logistische regressiemodellen om een eventuele associatie met therapeutische uitkomstmaten (hypertensie, afwezige, positieve en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel en escalatie van antihypertensief beleid) te identificeren: leeftijd bij levertransplantatie, primaire ziekte, eGFR, verstreken tijd sinds levertransplantatie, tacrolimusdalspiegel, variatiecoëfficiënt van de tacrolimusdalspiegels, dagdosis tacrolimus, aantal dagelijkse giften tacrolimus, geslacht, leeftijd bij bloeddrukmeting, z-score voor BMI, percentage gemiste consultaties en (voor evolutie in bloeddrukprofiel en escalatie van antihypertensief beleid) gebruik van antihypertensiva.

**RESULTATEN:** Bij *baseline* en *follow-up* na 1, 2, 3 en 4 jaar bedroegen de mediane systolische z-scores respectievelijk -0.2285; -0.0349; -0.2595; -0.8396 en -1.0780 overdag en -0.0286; 0.1202; 0.2128; 0.0000 en -0.5424 's nachts. Op dezelfde meetmomenten waren de mediane diastolische z-scores -0.2435; 0.4810; -0.0783; 0.7741 en 1.6284 overdag en 0.1649; 0.3889; 0.4592; 1.3154 en 2.5533 's nachts. Er werd een mediane systolische

bloeddrukload gemeten van respectievelijk 8.0%; 10.8%; 8.3%; 9.8% en 3.4% overdag en 5.0%; 0.0%; 0.0%; 9.5% en 8.3% 's nachts. Er vond er een nachtelijke systolische bloeddruk dip plaats met mediane waarden van 11.8%; 8.6%; 8.9%; 9.2% en 10.6%.

De z-scores voor diastolische bloeddruk lagen telkens hoger dan de systolische equivalenten met significante verschillen bij *baseline* en *follow-up 2, 3 en 4* overdag en bij *baseline* en *follow-up 3 en 4* 's nachts. De z-scores voor systolische bloeddruk waren bij *follow-up 1, 2 en 3* significant hoger gedurende de nacht dan overdag en de diastolische z-scores waren bij *follow-up 1 en 2* significant hoger gedurende de nacht dan overdag.

Er werden geen factoren geïdentificeerd die geassocieerd waren met hypertensie overdag en 's nachts en met afwezige, positieve en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel. Gebruik van antihypertensiva verhoogde in univariate analyse de kans op escalatie van antihypertensief beleid significant, maar dit effect kon niet bevestigd worden in multivariate analyse.

CONCLUSIE: Het pediatrisch team binnen het UZ Gent slaagt er dankzij het nieuwe *standard-of-care*-protocol reeds vrij goed in bloeddrukproblemen na pediatrische levertransplantatie onder controle te krijgen. Dit geldt zowel voor hypertensie overdag als voor hypertensie 's nachts, maar het voordelig effect is minder uitgesproken voor diastolische dan voor systolische hypertensie. De studie onderbouwt het diagnostisch belang van 24-uursbloeddrukmetingen op regelmatige basis en de therapeutische meerwaarde van amlodipine en lisinopril. Adequate bloeddrukcontrole berust naast biologische factoren ook op nauwe en gedisciplineerde samenwerking tussen zorgpersoneel, de patiënt en zijn omgeving. Onderzoek om het protocol verder te verfijnen en te optimaliseren naargelang individuele noden is gewenst. Wanneer men de huidige en toekomstige bevindingen in rekening brengt in het beleid, zal dit de cardiovasculaire gezondheid, levenskwaliteit en levensverwachting van pediatrische levertransplantpatiënten ten goede komen.

*Voor deze masterproef verwezenlijkte Eline Braekman volgende aspecten: goedkeuringsaanvraag voor de scriptie bij het Ethisch Comité, literatuurstudie, dataverzameling, statistische analyse en schrijven van de thesis onder professionele begeleiding van promotor prof. dr. Agnieszka Prytula en copromotor prof. dr. Ruth De Bruyne.*



## 1. INLEIDING

### 1.1. Pediatrische levertransplantatie

#### *1.1.1. Van experiment tot standaardprocedure*

Orthotope levertransplantatie werd voor het eerst uitgevoerd in 1963 door de Amerikaan Thomas Earl Starzl bij een driejarige patiënt met biliare atresie (1, 2). Sindsdien is deze operatie door toenemende ervaring en verbetering van chirurgische technieken, intensieve zorgen en immunosuppressieve therapie uitgegroeid tot een standaardprocedure (1). Momenteel bedraagt de langetermijnoverleving na pediatrische levertransplantatie maar liefst 90% waarbij meer dan 80% van de donororganen functioneel blijven (1, 3).

#### *1.1.2. Indicaties en contra-indicaties*

Algemeen stelt men dat levertransplantatie aangewezen is wanneer het risico op overlijden ten gevolge van een leveraandoening groter is dan het risico verbonden aan de transplantatie in se (3). De mogelijke indicaties voor levertransplantatie bij kinderen en adolescenten zijn zeer divers en verschillen sterk van de indicaties bij volwassen patiënten (1). Ze kunnen onderverdeeld worden in volgende groepen (1-5):

- 1) chronische leverziekten,
- 2) acuut leverfalen,
- 3) stofwisselingsziekten gepaard gaand met levercirrose,
- 4) stofwisselingsziekten zonder levercirrose,
- 5) primaire levertumoren.

Biliaire atresie, behorend tot de groep van chronische leverziekten, is met 40 à 50% de meest voorkomende diagnose waarvoor pediatrische levertransplantatie wordt verricht (1-5).

Daarnaast dient men een aantal absolute contra-indicaties in acht te nemen bij het overwegen van een levertransplantatie (2-4):

- 1) ernstige ongecontroleerde systemische infectie of sepsis,
- 2) niet-reseceerbare extrahepatische maligniteit,
- 3) terminale aandoening die niet zal verbeteren met levertransplantatie,
- 4) ernstige irreversibele neurologische schade.

Bovendien halen Tiao et al. (4) enkele relatieve contra-indicaties aan waarbij de voor- en nadelen van levertransplantatie op individuele basis worden afgewogen:

- 1) gevorderde of slechts gedeeltelijk behandelde systemische infectie,
- 2) HIV-infectie,
- 3) extrahepatische maligniteit met levermetastasen,
- 4) hepatische encefalopathie graad 4 (hepatisch coma),
- 5) uitgesproken psychosociale problemen.

### 1.1.3. Soorten levertransplantatie

Er bestaan verschillende manieren om leverpathologie te behandelen door middel van levertransplantatie. Aangezien het aanbod aan donororganen (zowel algemeen als specifiek van pediatrische donoren) beperkt is en het bij kinderen omwille van hun kleine gestalte niet steeds mogelijk is een orthotopie transplantatie van een volledige volwassen lever uit te voeren, opteert men frequent voor een split-levertransplantatie (1, 2, 4, 5). Daarbij wordt bij een overleden of *living related* (levende verwante) donor een deel van de lever weggehaald om de zieke lever van de patiënt te vervangen (1-5). Tijdens deze procedure wordt het donororgaan meestal gesplitst langsheen het ligamentum falciforme, waarna de uitwendige linker leverkwab, samengesteld uit leversegment 2 en 3, gebruikt wordt voor levertransplantatie bij kinderen. Voor adolescenten of volwassenen wordt de uitwendige rechter leverkwab, die bestaat uit segment 1 en segment 4 tot 8, aangewend (1-4). Het is essentieel rekening te houden met het feit dat hepatocyten verloren gaan tijdens de ischemietijd van het donororgaan. Dit fenomeen is meer uitgesproken bij overleden donoren. Idealiter bedraagt de massa van het donororgaan 1 tot 3% van het gewicht van de acceptor opdat er voldoende functionele levermassa voorhanden zou zijn (3).

Hoewel de pathologische lever meestal in zijn geheel wordt verwijderd, kan in geselecteerde gevallen gekozen worden voor een auxiliaire partiële orthotopie levertransplantatie, waarbij de lever van de patiënt geheel of gedeeltelijk ter plaatse blijft (1, 5). De techniek wordt onder meer toegepast bij acuut leverfalen. Bij deze diagnose bestaat namelijk de mogelijkheid dat de leverfunctie van de patiënt zich later herstelt. Bijgevolg kan de immunosuppressieve behandeling dan worden beëindigd, wat resulteert in atrofie van de donorlever (1). Metabole leveraandoeningen zonder cirrose of primaire hepatocellulaire dysfunctie vormen een andere indicatie voor auxiliaire levertransplantatie. Wanneer het donororgaan, dat de bij de patiënt ontbrekende enzymfunctie vervult, het op termijn zou begeven, kan de lever van de patiënt de algemene functies onderhouden (1, 5). Auxiliaire levertransplantatie is echter moeilijker uit te voeren en gaat frequenter gepaard met complicaties dan operaties waarbij de lever van de patiënt in toto wordt weggenomen (1).

### 1.1.4. Resultaat

Levertransplantatie houdt een risico in op een aantal ernstige verwikkelingen zoals nabloeding, primair niet-functioneren van de donorlever, biliaire complicaties, vasculaire complicaties, acute resectie, chronische resectie en postoperatieve infecties. Toch zijn de langetermijntuitkomsten voor het merendeel van de patiënten positief (1-5). Zoals eerder vermeld kennen 90% van de transplantpatiënten een langdurige overleving waarbij meer dan 80% van de donororganen functioneel blijven (1, 3). Pediatrische levertransplantatie is vandaag de dag dus een zeer succesvolle procedure die voor kinderen en adolescenten met

ernstige en gevorderde leveraandoeningen perspectief biedt op genezing en als het ware een nieuw leven.

## 1.2. Immunosuppressie na pediatrische levertransplantatie

### 1.2.1. Noodzaak en specifieke uitdagingen

Patiënten die een levertransplantatie ondergingen, dienen nadien levenslang immunosuppressieve medicatie in te nemen om acute en chronische afstoting van het donororgaan te voorkomen (1, 2). Deze behandeling gaat bij kinderen en adolescenten gepaard met een aantal specifieke moeilijkheden en uitdagingen (6). Ten eerste is de farmacokinetiek van medicatie in deze subpopulatie opmerkelijk verschillend van de volwassen farmacokinetiek. Dit impliceert dat immunosuppressiva na pediatrische levertransplantatie ongeveer 2.5 tot 4.5 keer hoger gedoseerd moeten worden per kilogram lichaamsgewicht dan bij volwassen patiënten om eenzelfde serumconcentratie te bekomen (6). Daarnaast bestaat er grote variabiliteit tussen individuen ten gevolge van genetische polymorfismen in het enzymstelsel cytochroom P450, dat verantwoordelijk is voor de metabolisatie van courant voorgeschreven immunosuppressiva. Individueel bepaalde dosering en opvolging aan de hand van therapeutische drugmonitoring genieten daarom de voorkeur (6, 7). Medicatie in tabletvorm innemen vormt een probleem voor jonge kinderen. Andere formuleringen zijn dan ook aangewezen. Deze zijn niet altijd commercieel voorhanden en dienen soms magistraal bereid te worden. Dit kan invloed hebben op de kostprijs en verhoogt ook de kans op bereidings- en toedieningsfouten (6). Aangezien kinderen voor correcte en consequente medicatietoediening afhankelijk zijn van hun ouders en/of verzorgers is inlichting en ondersteuning van deze personen cruciaal. Inzicht in het belang van de medicatie is het startpunt van adequate therapie. Verder dient men aandacht te hebben voor interacties tussen medicatie, supplementen, voeding etc. en moeten risicofactoren voor insufficiënte medicatietoediening, zoals angst, twijfel, problemen bij medicatietoediening en familiale instabiliteit, worden bevraagd (6). De adolescentie vormt tevens een uitdagende fase die vaak gepaard gaat met verminderde compliantie voor de therapie met risico op complicaties of verlies van de donorlever. Bovendien houden bijwerkingen van immunosuppressiva, en esthetische bijwerkingen bij uitstek, risico in op gebrekkige adherentie (1, 6). Deze nevenwerkingen komen verder in deze masterproef uitgebreid aan bod.

### 1.2.2. Immunosuppressieve therapie

De allereerste pogingen om rejectie van transplantorganen te voorkomen bestonden uit vernietiging van het immuunsysteem van de acceptor via totale lichaamsbestraling. Aangezien dergelijke behandelingen gevaarlijk en zelden succesvol waren, startten onderzoekers de ontwikkeling van chemische immunosuppressieve agentia.

Immunosuppressie werd vervolgens bekomen door azathioprine en steroïden, al dan niet in combinatie met anti-lymfocyt immunoglobulines. Later werden calcineurine-inhibitoren (cyclosporine en tacrolimus), mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*, zoogdierdoelwit van rapamycine)-inhibitoren (sirolimus [synoniem: rapamycine] en everolimus) en mycofenolaat mofetil ontdekt. Ook monoclonale immunoglobulines, gericht tegen verschillende componenten van het immuunsysteem, maken deel uit van de beschikbare farmacologische agentia (8).

De huidige protocollen voor immunosuppressieve therapie na pediatrische levertransplantatie maken een onderscheid tussen inductietherapie en onderhoudstherapie (1). Aangezien het hoogste risico op rejectie zich onmiddellijk na de transplantatie situeert, dient de onderdrukking van het immuunsysteem in deze periode het sterkst te zijn (1). Dit wordt verwezenlijkt door gebruik van steroïden en/of monoclonale antilichamen tegen de IL2 (interleukine 2)-receptor (1, 5). Calcineurine-inhibitoren (cyclosporine en tacrolimus) vormen de basis van de onderhoudstherapie (1, 2, 6, 7, 9-14). Andere medicijnen die aangewend worden in de onderhoudstherapie zijn sirolimus, everolimus, mycofenolaat mofetil en in enkele centra ook azathioprine (1, 2, 6, 8, 13). Soms worden steroïden in lage dosis blijvend gebruikt als adjuvante immunosuppressie (1, 2, 5, 6, 8, 13), maar omwille van typische nevenwerkingen streeft men er zo veel mogelijk naar deze farmaca na de inductieperiode achterwege te laten (1, 2, 5, 8).

### 1.2.3. Tacrolimus als immunosuppressieve therapie

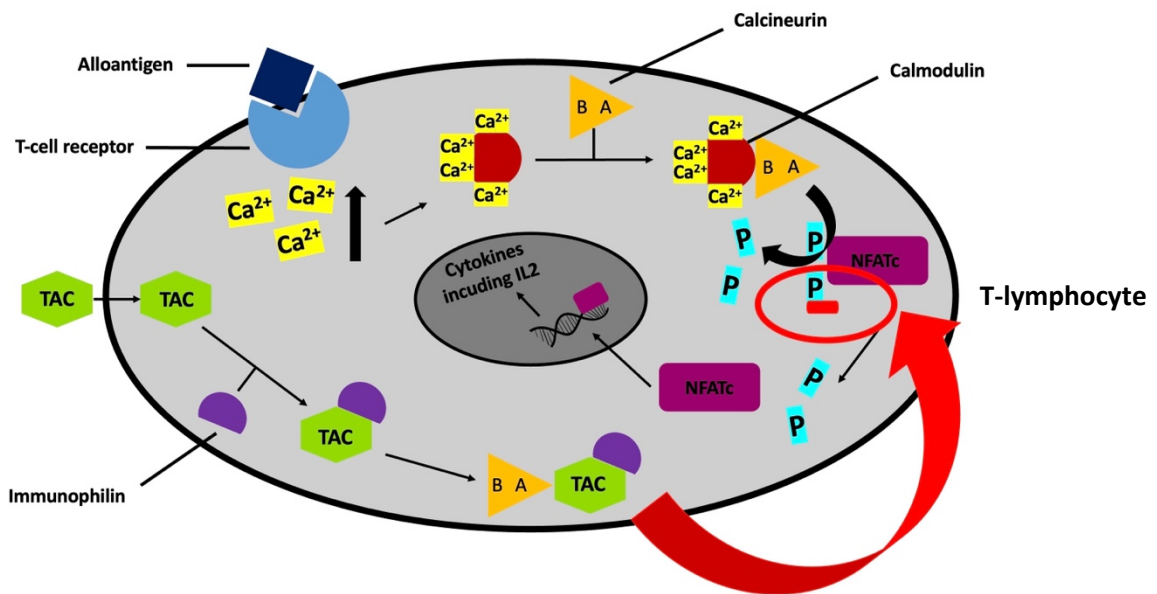
#### 1.2.3.1. Werkingsmechanisme

Tacrolimus (FK506) werd in 1984 in Japan geïsoleerd uit de bacterie *Streptomyces tsukubaensis*. Sinds de introductie als immunosuppressivum in de klinische praktijk in de jaren 1990 heeft het medicijn sterk aan belang gewonnen (15).

Tacrolimus behoort net zoals cyclosporine tot de familie van de calcineurine-inhibitoren. De voornaamste functie van calcineurine bestaat erin T-lymfocyten te activeren en aan te zetten tot proliferatie door productie van IL2. Dat proces, dat ook betrokken is bij transplantorgaanrejectie, wordt weergegeven in figuur 1 en verloopt als volgt (2, 7, 8, 15, 16). Bij binding van een alloantigeen aan de specifieke receptor van een T-lymfocyt wordt calcineurine geactiveerd. Calcineurine defosforyleert vervolgens de cytoplasmatisch gelokaliseerde transcriptiefactor NFATc (*Nuclear Factor of Activated T-cells*, nucleaire factor van geactiveerde T-cellen). Stroomafwaarts in de signaalcascade ontstaan cytokines en costimulatorische moleculen die noodzakelijk zijn om T-lymfocyten te activeren en aan te zetten tot proliferatie.

De manier waarop tacrolimus interfereert met deze signaalweg is tevens zichtbaar in figuur 1. Het medicijn wordt opgenomen in de T-cel en bindt vervolgens aan een immunophiline. Het gevormde complex verhindert de fosfataseactiviteit van calcineurine. Zo ontstaat een

sterke inhibitie van de productie van factoren voor activatie en proliferatie van T-lymfocyten. Deze processen worden bijgevolg geremd door tacrolimus (2, 7, 8, 15).



**Figuur 1.** Immunosuppressief werkingsmechanisme van calcineurine-inhibitor tacrolimus.

Bij binding van een alloantigeen aan de specifieke receptor van een T-lymfocyt stijgt de intracellulaire calciumconcentratie. Bijgevolg ontstaat een calcium-calmodulinecomplex dat het B-domein van calcineurine bindt en activeert. Daardoor verwerft het calcineurine-A-domein fosfataseactiviteit. Calcineurine defosforyleert de cytoplasmatisch gelokaliseerde transcriptiefactor NFATc (*Nuclear Factor of Activated T-cells*, nucleaire factor van geactiveerde T-cellen). NFATc ondergaat vervolgens translocatie naar de nucleus om daar te binden aan promotorsequenties van talrijke genen. Dit leidt tot transcriptie van cytokines (onder andere IL2) en costimulatorische moleculen die noodzakelijk zijn om T-lymfocyten te activeren en aan te zetten tot proliferatie.

Tacrolimus (TAC) interfereert met deze signaalweg als volgt. Het medicijn wordt opgenomen in de T-cel en bindt vervolgens aan een immunophiline, namelijk FKBP12 (*FK506 Binding Protein 12*, KF506-bindend proteïne 12) of FKBP12.6. Het gevormde complex verhindert de fosfataseactiviteit van calcineurine. Zo ontstaat een sterke inhibitie van de productie van factoren voor activatie en proliferatie van T-lymfocyten. Deze processen worden bijgevolg geremd door tacrolimus (2, 7, 8, 15).

#### 1.2.3.2. Nevenwerkingen

Hoewel tacrolimus de hoeksteen vormt van de meeste immunosuppressieve schema's na pediatrische levertransplantatie, heeft dit medicijn diverse nevenwerkingen (6, 7, 9, 11-36). Deze effecten vormen bij kinderen en adolescenten een bijkomende uitdaging gezien het gebruik van immunosuppressiva in deze subpopulatie zich uitstrekt over meerdere decennia (1, 30, 31).

Nevenwerkingen van tacrolimus kunnen onderverdeeld worden naargelang het orgaansysteem dat beïnvloed wordt. Aangezien de focus van deze masterproef op cardiovasculaire effecten van tacrolimus ligt, vallen volgende effecten buiten het bestek ervan (6, 7, 14, 15, 18, 20, 25, 30, 33):

- 1) infecties en maligniteiten door onderdrukking van het immuunsysteem,
- 2) neurotoxiciteit,

- 3) gastro-intestinale bijwerkingen, vb. constipatie, nausea en diarree,
- 4) metabole bijwerkingen, vb. diabetes en dyslipidemie,
- 5) hematologische bijwerkingen, vb. anemie en trombocytopenie,
- 6) gonadale bijwerkingen, vb. testiculaire toxiciteit,
- 7) dermatologische en esthetische bijwerkingen, vb. alopecie, pruritus, fotosensitiviteit,
- 8) elektrolytenstoornissen, vb. hyperkaliëmie en hypomagnesiëmie.

Nefrotoxiciteit door tacrolimus wordt verder wel besproken omdat renale en cardiovasculaire effecten nauw verband met elkaar houden.

### 1.3. Cardiovasculaire effecten van tacrolimus

#### 1.3.1. Cardiotoxiciteit

Wat cardiovasculaire effecten betreft, kan aan tacrolimus directe cardiotoxiciteit worden toegeschreven. Dit fenomeen, dat bijna uitsluitend wordt gezien bij pediatrische patiënten (12), uit zich als linkerventrikelhypertrofie, asymmetrische hypertrofie van het interventriculair septum, hypertrofische cardiomyopathie en/of outflowobstructie van het linkerventrikel (6, 7, 11, 12, 16, 19, 24, 32). Chang et al. (11) suggereren dat hypertrofische cardiomyopathie zich reeds vroeg na start van immunosuppressieve behandeling met tacrolimus instelt en later spontaan regresseert. De genoemde echocardiografische complicaties worden door Nakata et al. (24) beschreven als dosisgerelateerd, maar mogelijks is dit enkel het geval bij hoge suprathérapeutische concentraties (16).

Uit electrocardiografische waarnemingen kan men afleiden dat tacrolimus de hartfrequentie verhoogt en het voor hartfrequentie gecorrigeerde QT-interval (QTc-interval) verlengt, wat gepaard kan gaan met torsade de pointes, een levensbedreigende ventriculaire tachyarritmie (7, 23).

#### 1.3.2. Hypertensie

##### 1.3.2.1. Mechanisme

Hypertensie is daarenboven een gekende bijwerking van tacrolimus die tot meer dan 50% van de gebruikers treft (6, 7, 9, 12, 13, 15-18, 20-22, 26-28, 30-38). Er bestaat uitgebreide literatuur omtrent mogelijke onderliggende mechanismen van tacrolimusgeïnduceerde hypertensie (9, 13, 15, 21, 22, 26-28). Huidige opvattingen aanvaarden een complex samenspel van factoren als verklaring voor verhoogde bloeddrukwaarden als gevolg van immunosuppressieve therapie. De fysiologische signaalwegen die door tacrolimus beïnvloed worden en de gevolgen van deze interacties zijn samengevat in tabel 1.

**Tabel 1.** Mechanisme van tacrolimusgeïnduceerde hypertensie.

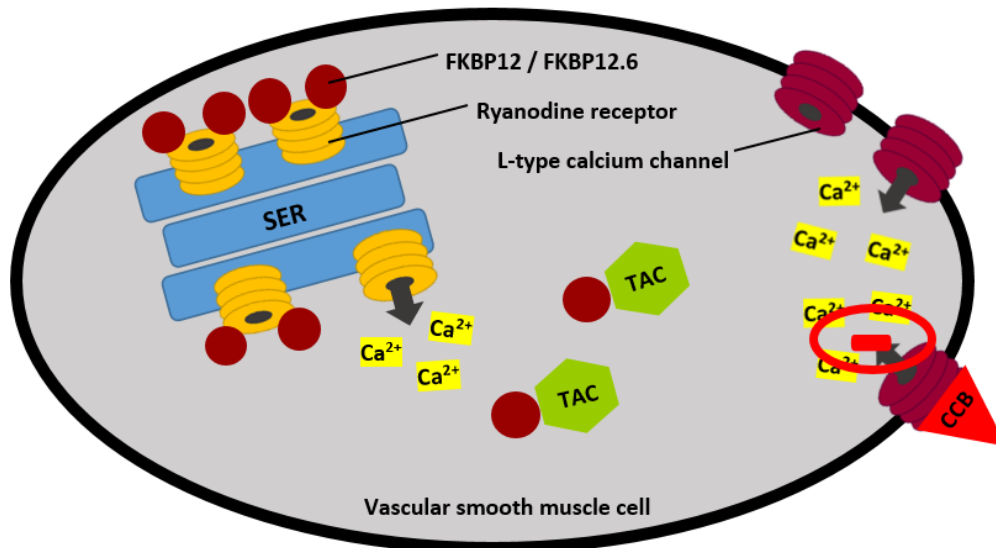
Fysiologische signaalweg	Effect van tacrolimus	Gevolg
Stikstofmonoxide (NO)	↓	Vasoconstrictie (13, 15, 21, 22, 28)
Thromboxane	↑	Vasoconstrictie (13, 15, 22)
Endotheline	↑	Vasoconstrictie (13, 15, 22)
Vrije zuurstofradicalen	↑	Endotheliale dysfunctie (15)
TGFβ	↑	Endotheliale dysfunctie (15)
Pro-inflammatoire Th17-cellen	↑	Endotheliale dysfunctie, hypertensie (28)
Sympathisch zenuwstelsel	↑	(13, 15, 22, 28)
Renine-angiotensine-aldosteronsysteem	↑	(13, 15, 22, 28)
Intracellulaire [Ca <sup>2+</sup> ] in vasculaire gladde spiercellen	↑	Contractie → systemische vasoconstrictie (9, 21, 22, 28)
Nierfunctie	Directe nefropathie en indirecte nefrotoxiciteit	↓ GFR, hypertensie (6, 7, 13-15, 22, 25, 29)
Fosforylatie en activiteit van NaCl-cotransporters in distale nefron	↑	Zout- en vochtretentie (15, 26, 28)
Matrixmetalloproteasen in bloedvatwand	Δ	Hypertensie (27)

Afkortingen: TGFβ – *Transforming Growth Factor β* (transformerende groeifactor β)

GFR – *Glomerular Filtration Rate* (glomerulaire filtratiesnelheid)

De verklaring voor de gestegen intracellulaire calciumconcentratie in vasculaire gladde spiercellen is meerderlei. Zoals reeds vermeld, vormt tacrolimus een intracellulair complex met immunophilinen FKBP12 of FKBP12.6. In normale omstandigheden zijn de immunophilinen gebonden aan ryanodinereceptoren. Deze calciumkanalen, die zich bevinden in de membraan van het sarcoplasmatisch reticulum, zorgen bij opening voor transport van calciumionen vanuit het sarcoplasmatisch reticulum naar het cytoplasma. Verwijdering van FKBP12 en FKBP12.6 van de ryanodinereceptoren na binding met tacrolimus leidt tot langere en frequentere opening van deze kanalen. Daardoor neemt de calciumconcentratie in de vasculaire gladde spiercel toe (21, 28). Calcineurine-inhibitoren

oefenen tevens een stimulerend effect uit op calciumkanalen in het sarcolemma. Een argument hiervoor is het feit dat hypertensie tegengewerkt kan worden door calciumantagonisten nifedipine en diltiazem, die L-type calciumkanalen in de celmembranen inhiberen (9). De effecten van tacrolimus op de calciumhuishouding in vasculaire gladde spiercellen worden gevisualiseerd in figuur 2.



**Figuur 2.** Verklaring voor de gestegen intracellulaire calciumconcentratie in vasculaire gladde spiercellen onder invloed van tacrolimus. Effect van calciumantagonisten.

Afkortingen: SER – *Smooth Endoplasmic Reticulum* (zacht endoplasmatisch reticulum)

FKBP12 – *FK506 Binding Protein 12* (FK506-bindend proteïne 12)

TAC – tacrolimus

CCB – *Calcium Channel Blocker* (calciumkanaalblokker)

Renale effecten van tacrolimus hangen nauw samen met het ontstaan van hypertensie. Enerzijds is er sprake van directe nefropathie die zich progressief instelt en gekenmerkt wordt door een geleidelijke afname van de GFR (6, 7, 14, 25, 29). Anderzijds kan aan tacrolimus indirecte nefrotoxiciteit worden toegeschreven door renale vasoconstrictie (13, 15, 22) en TGF $\beta$ -gemedieerde fibrose (15). Beide vormen van nefrotoxiciteit dragen bij tot verhoging van de bloeddruk. Bovendien zorgt tacrolimus voor toegenomen fosforylatie en activiteit van natriumchloridecotransporters in het distale nefron. Retentie van zout en vocht is hiervan het eindresultaat (15, 26, 28). Tacrolimusgeïnduceerde hypertensie kan dus gedefinieerd worden als zoutgevoelige hypertensie met overvulling (13, 22).

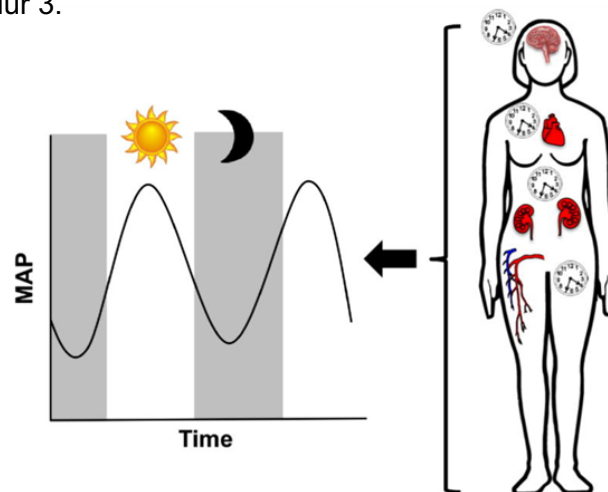
Of calcineurine-inhibitie in se een rol speelt in tacrolimusgeïnduceerde hypertensie is voorwerp van discussie (21, 22). Hoewel calcineurine niet ter sprake komt in de hierboven beschreven mechanismen, suggereren Curtis et al. (22) dat inhibitie van calcineurine wél



belangrijk is in het ontstaan van hypertensie. Argumenten hiervoor zijn te vinden in de vergelijking van tacrolimus met andere immunosuppressiva. Cyclosporine, een calcineurine-inhibitor die aan het immunophiline cyclophiline bindt, lokt net als tacrolimus hypertensie uit. mTOR-inhibitor sirolimus daarentegen bindt aan dezelfde immunophilines als tacrolimus zonder calcineurine te inhiberen en veroorzaakt geen hypertensie. Verder onderzoek is nodig om de eventuele rol van calcineurine-inhibitie in bloeddrukverhoging te bepalen (22).

#### 1.3.2.2. Klinische presentatie en manifestaties

Het bloeddrukverloop over 24 uur vertoont normaliter circadiane variatie die tot stand gebracht wordt door regelmechanismen van het zenuwstelsel, de nieren, het hart en de bloedvaten. Bij gezonde individuen vindt 's nachts een bloeddrukdip plaats van 10 tot 20% (39). Het normale circadiane ritme van de bloeddruk en de beïnvloedende factoren worden gevisualiseerd in figuur 3.



**Figuur 3.** Circadiane variatie van de bloeddruk bij gezonde individuen en beïnvloedende factoren.

Afkortingen: MAP – *Mean Arterial blood Pressure* (gemiddelde arteriële bloeddruk)

[Overgenomen, aangepast en vertaald uit (39), E.B.].

Een bijzondere eigenschap van hypertensie door tacrolimusgebruik is afvlakking van het circadiaan ritme waarbij de nachtelijke bloeddrukdip te klein of afwezig is (13, 33-35, 37). Dit kenmerk wordt toegeschreven aan een combinatie van adrenerge, hemodynamische en hormonale factoren (33). Bij ongeveer de helft van de patiënten normaliseert het circadiaan bloeddrukpatroon echter na één à twee jaar (33).

Tacrolimusgeïnduceerde hypertensie is zowel bij kinderen en adolescenten als bij volwassenen een belangrijke bron van langetermijnmorbiditeit en -mortaliteit na levertransplantatie (13, 31, 33-36, 38, 40). Hoge bloeddrukwaarden kunnen namelijk schade veroorzaken ter hoogte van verschillende eindorganen. Hypertensie is geassocieerd met slechtere functie van de leverallograft en gestegen risico op rejectie (36). Persisterende hoge bloeddruk kan tevens bijdragen tot (verergering van) tacrolimusgeïnduceerde nefrotoxiciteit,

wat opnieuw een nadelig effect heeft op de bloeddruk (13, 17, 29, 31, 41). Op die manier ontstaat als het ware een vicieuze cirkel. Bovendien kan visusdaling optreden als resultaat van retinopathie (41). Ook het cardiovasculair stelsel is bijzonder gevoelig voor de gevolgen van hypertensie. Manifestaties kunnen zich uiten ter hoogte van het hart in de vorm van linkerventrikelhypertrofie en op langere termijn hartfalen (13, 16, 17, 32, 41, 42). Hypertensie zorgt overigens voor het versneld optreden van atherosclerose (13, 17, 32, 41), wat bijkomend versterkt wordt door metabole effecten van tacrolimus zoals hyperlipidemie en diabetes mellitus (13). Bij volwassen levertransplantpatiënten is dit gegeven verantwoordelijk voor een belangrijke *burden of disease* (ziektelast) wat cardiovasculaire problemen betreft. Zowel bij personen met als zonder vooraf bestaand cardiovasculair lijden stelt men een duidelijke toename van symptomatische cardiovasculaire aandoeningen vast na levertransplantatie (40). Meer dan 30% van de transplantpatiënten hebben een cardiovasculair event doorgemaakt in een langdurige follow-upstudie uitgevoerd door Fussner et al. (40). Hoewel overeenkomstige data voor pediatrische levertransplantatieontvangers bijzonder schaars zijn, neemt men aan dat hypertensie tijdens de kindertijd en adolescentie bijdraagt tot het cardiovasculaire risicoprofiel op volwassen leeftijd (17, 31, 41). Cardiovasculaire aandoeningen worden momenteel beschouwd als één van de belangrijkste doodsoorzaken op lange termijn na pediatrische en volwassen orgaantransplantatie (17, 31, 36, 40). Het is aannemelijk dat de beschreven verwickelingen meer prevalent en/of ernstiger zijn bij patiënten met een gereduceerde of afwezige nachtelijke bloeddruk dip aangezien de organen voortdurend blootgesteld worden aan hoge bloeddrukwaarden (35).

## 1.4. Tacrolimusgeïnduceerde hypertensie in de praktijk

### 1.4.1. Monitoring van hypertensie

Intensieve bloeddrukmonitoring is noodzakelijk om posttransplant hypertensie tijdig te diagnosticeren en vervolgens een adequate behandeling in te stellen (16, 31, 33, 36). 24-uursbloeddrukmetingen vormen een belangrijke aanvulling op reguliere bloeddrukmetingen tijdens consultaties aangezien ze toelaten *white coat hypertension* (witte jashypertensie) uit te sluiten, gemaskeerde hypertensie (vb. geïsoleerde nachtelijke hypertensie) op te sporen en het circadiaan bloeddrukpatroon in kaart te brengen (16, 33-36, 41, 43, 44).

### 1.4.2. Risicofactoren voor hypertensie

Prytula et al. (16) gingen aan de hand van een multivariate binair logistische regressieanalyse na of leeftijd bij 24-uursbloeddrukmeting, tacrolimusdalspiegel en dosis tacrolimus in mg/kg/dag geassocieerd zijn met systolische hypertensie en of leeftijd bij 24-uursbloeddrukmeting en tacrolimusdalspiegel geassocieerd zijn met diastolische hypertensie. Enkel tacrolimusdalspiegel werd geïdentificeerd als significante risicofactor voor

systolische en diastolische hypertensie, waarbij het risico toeneemt naarmate de dalspiegel hoger ligt. Er werd bovendien een verschil vastgesteld in mediane tacrolimusdalspiegel tussen kinderen met en zonder hypertensie. Kinderen zonder systolische of diastolische hypertensie hadden namelijk een lagere tacrolimusdalspiegel (16).

De verstreken tijd sinds levertransplantatie, gebruikt als surrogaatmerker voor de cumulatieve ingenomen dosis tacrolimus, was in univariate analyse niet geassocieerd met hypertensie. Deze bevindingen suggereren dat eerder de huidige tacrolimusdalspiegel dan de cumulatieve blootstelling aan tacrolimus verband houdt met hypertensie (16).

Daarnaast was de mediane tacrolimusdalspiegel, gemeten bij de jaarlijkse posttransplant onderzoeken, hoger dan de streefwaarde. Dit werd toegeschreven aan tijdelijke betere therapietrouw in de periode van de jaarlijkse opvolging. Het is aldus aannemelijk dat de intrapatiëntvariabiliteit in tacrolimusdalspiegels groot is (16). Of die intrapatiëntvariabiliteit een rol speelt bij het ontstaan van hypertensie en circadiane abnormaliteiten zal in deze thesis worden onderzocht.

De hypothese dat verminderde nierfunctie geassocieerd is met hypertensie kon niet worden bevestigd in univariate analyse, mogelijks door een te klein verschil in eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid) tussen de studiedeelnemers (16).

McLin et al. (31) verrichtten tevens multivariaat binair regressieonderzoek naar risicofactoren voor verhoogde bloeddruk. Van de onderzochte variabelen, namelijk leeftijd bij levertransplantatie, reden voor levertransplantatie, tijd sinds levertransplantatie, leeftijd bij 24-uursbloeddrukmeting, eGFR, gebruik van steroïden en Afrikaans-Amerikaanse etniciteit, waren er drie statistisch significant. Levertransplantatie vanaf de leeftijd van 5 jaar tot 8 jaar leidde tot een groter risico op hoge bloeddruk dan transplantatie in het eerste levensjaar. Waarschijnlijk was hierbij sprake van een artefact veroorzaakt door ongelijke patiëntenaantallen in de verschillende leeftijdsgroepen. Er werd gesuggereerd dat kinderen die in hun eerste levensjaar levertransplantatie ondergingen eerder gespaard blijven van hypertensie dan kinderen die op latere leeftijd getransplanteerd werden. Ook verminderde nierfunctie (eGFR < 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) en ten slotte inname van steroïden waren geassocieerd met hoge bloeddruk (31).

#### *1.4.3. Klinisch belang van diastolische hypertensie*

Hoewel men zich oorspronkelijk voornamelijk baseerde op systolische bloeddrukwaarden bij de aanpak van hypertensie, wordt diastolische bloeddruk meer en meer erkend als cardiovasculaire risicofactor (45-47). Geïsoleerde diastolische hypertensie is namelijk een predictor voor het eindpunt samengesteld uit fatale en niet-fatale cardiovasculaire, cardiale en coronaire events (45). Dit geldt voornamelijk voor jongere personen (45, 46), terwijl

geïsoleerde systolische en gecombineerde hypertensie de belangrijkste risicofactoren zijn bij personen vanaf 50 jaar (45). Door inductie van vroegtijdige veranderingen in de vasculaire compliantie lijkt diastolische hypertensie bovendien een precursor te zijn van systolische en gecombineerde hypertensie (47). De meeste studies die het belang van diastolische bloeddruk onderzoeken, zijn gebaseerd op een volwassen studiepoulatie. Daardoor blijven de impact en noodzaak tot behandeling van diastolische hypertensie bij kinderen en adolescenten nog onduidelijk en dienen deze aspecten door toekomstig onderzoek belicht te worden (46, 47). Overigens is de accurateheid van oscillometrische ambulante bloeddrukmetingen minder goed voor diastolische dan voor systolische bloeddruk (46, 48).

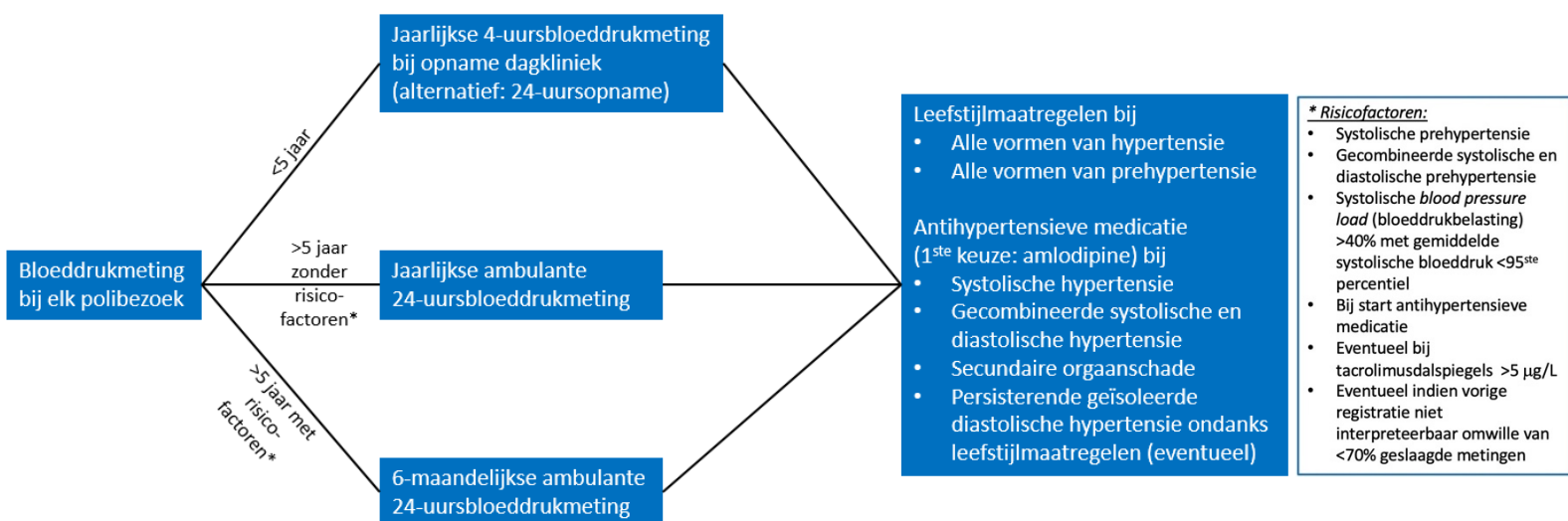
#### 1.4.4. *Behandeling van hypertensie*

De behandeling van hypertensie na pediatrische levertransplantatie omvat twee belangrijke pijlers. Enerzijds worden conservatieve maatregelen, namelijk levensstijlaanpassingen, toegepast bij hypertensie of prehypertensie. Het gaat meer bepaald om zoutbeperking, voldoende fysieke activiteit en het promoten van een rookvrije leefomgeving (16, 36). Anderzijds kan farmacotherapie worden gestart bij hypertensie van het systolische of gecombineerde systolische en diastolische type of wanneer er sprake is van secundaire schade aan hart, nieren of ogen (16). Zoals hierboven beschreven, bestaat er nog onvoldoende evidentie omtrent de klinische relevantie en noodzaak tot behandeling van geïsoleerde diastolische hypertensie bij kinderen en adolescenten (46, 47). Daarom pakt men geïsoleerde diastolische hypertensie aanvankelijk meestal aan met conservatieve maatregelen die bij persisteren aangevuld kunnen worden met farmacotherapie (16). Gezien de eerder toegelichte onderliggende mechanismen van calciumdependente hyperactiviteit van vasculaire gladde spiercellen en veralgemeende vasoconstrictie wordt als eerste keuze antihypertensivum een calciumkanaalblokker voorgeschreven (9, 13, 16, 37, 38). Meer specifiek wordt amlodipine verkozen omwille van minste interactie met het cytochroom P450-enzym CYP3A4 en bijgevolg minimale beïnvloeding van tacrolimusmetabolisatie en -concentratie (16, 37). Bij intolerantie of bij onvoldoende effect kunnen  $\beta$ -blokkers gebruikt worden als alternatief (37). Ze geven echter aanleiding tot een gedaald inspanningsvermogen, wat nadelig is in pediatrische populaties. Aangezien de reninespiegels gedurende het eerste jaar na levertransplantatie doorgaans laag zijn en pas nadien stijgen, genieten ACE (*Angiotensine Converting Enzyme*, angiotensineconverteerend enzym)-inhibitoren en angiotensinereceptorblokkers (sartanen) in die periode niet de voorkeur. Nadien zijn ze wel bruikbaar, in het bijzonder bij patiënten met nierlijden omwille van hun gunstig effect op proteïnurie (37, 38). Hoewel thiazidediuretica water- en zoutretentie door tacrolimus tegenwerken, worden deze farmaca doorgaans voorgeschreven in combinatie met andere middelen (37).

Naast conservatieve en medicamenteuze maatregelen om tacrolimusgeïnduceerde hypertensie tegen te gaan, bestaat ook de optie immunosuppressieve therapie met tacrolimus te staken. Uiteraard dient men een dergelijke keuze grondig af te wegen tegenover mogelijke complicaties, met name rejectie. Er kan dan overgeschakeld worden naar een ander immunosuppressivum, vb. mTOR-inhibitor sirolimus, wat gepaard gaat met een daling van de gemiddelde bloeddruk over 24 uur en een toename van de nachtelijke bloeddrukdip (34).

### 1.5. Doelstellingen van de studie

Levertransplantatie bij kinderen en adolescenten wordt momenteel beschouwd als een standaardbehandeling voor ernstige en vergevorderde leveraandoeningen (1-5). Nu de procedure zeer gunstige uitkomsten kent op korte en lange termijn, richt de medische aandacht zich meer en meer op preventie van langetermijncomplicaties die heel vaak het gevolg zijn van de chronische immunosuppressieve therapie (1-4, 16). Zo is hypertensie een frequent optredende nevenwerking van behandeling met calcineurine-inhibitoren (6, 7, 9, 12, 13, 15-18, 20-22, 26-28, 30-38) en een niet te verwaarlozen risicofactor voor posttransplant morbiditeit en mortaliteit (13, 31, 33-36, 38, 40). Afvlakking van de circadiane bloeddrukvariatie waarbij de nachtelijke bloeddrukdip te klein of afwezig is, treedt bovendien frequent op (13, 33-35, 37). Om zowel levenskwaliteit als levensverwachting van pediatrie levertransplantpatiënten verder te verbeteren zijn intensieve en gestructureerde monitoring en indien nodig adequate behandeling van verhoogde bloeddruk essentieel (16, 31, 33, 36). Hoewel het belang daarvan duidelijk wordt erkend, zijn concrete richtlijnen voor opsporing en aanpak van posttransplant hypertensie nauwelijks in de literatuur te vinden. Het UZ Gent verving in 2017 de individuele patiëntbenadering door een algemeen protocol, inclusief geïntensifieerde opvolging van patiënten met risicofactoren, met als objectief bloeddrukproblemen vroegtijdig te detecteren en beter onder controle te krijgen. Het protocol wordt weergegeven in figuur 4.



**Figuur 4.** Protocol van het UZ Gent voor diagnostiek en behandeling van hypertensie bij kinderen en adolescenten na levertransplantatie.

Deze masterproef heeft als doel de incidentie van hypertensie en stoornissen in de circadiane bloeddrukvariatie na pediatrische levertransplantatie in kaart te brengen en het effect van het in 2017 aangepaste *standard-of-care* (zorgstandaard)-protocol van het UZ Gent op het bloeddrukprofiel te bestuderen. Resultaten van 24-uurs-bloeddrukmetingen vormen daarbij het uitgangspunt en worden vergeleken met bloeddrukmetingen bij consultaties. Men gaat na wat de krachtigste elementen van het protocol zijn en wat nog voor verbetering vatbaar is. Er vindt tevens een vergelijking plaats tussen de huidige gegevens en historische data van een eerder uitgevoerde retrospectieve studie (16).

Men stelt in deze thesis de hypothese dat het nieuwe *standard-of-care*-protocol een gunstig effect heeft op het bloeddrukprofiel na pediatrische levertransplantatie.

Daarnaast tracht men factoren te identificeren die geassocieerd zijn met hypertensie overdag en 's nachts bij *baseline* en met ongecontroleerde hypertensie overdag en 's nachts bij *baseline*. Men gaat bovendien op zoek naar factoren geassocieerd met afwezigheid, positieve en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel tussen *baseline* en *follow-up* na 1 jaar en factoren geassocieerd met escalatie van antihypertensief beleid in de loop van de studie.

Deze materie kent een hoge maatschappelijke relevantie aangezien de bevindingen kunnen bijdragen tot aanbevelingen voor optimale bloeddrukmonitoring en behandeling van hypertensie bij pediatrische levertransplantatieontvangers, wat uiteindelijk hun levenskwaliteit en levensverwachting ten goede zal komen (31).

## 2. METHODOLOGIE

Deze studie met prospectief design werd uitgevoerd in het Universitair Ziekenhuis te Gent conform de ICH/GCP-richtlijnen en de verklaring van Helsinki. Het onderzoek werd goedgekeurd door het Ethisch Comité verbonden aan het Universitair Ziekenhuis te Gent (ref. EC/2017/1067, B.U.N. B6702021000340).

### 2.1. Studiepopulatie en dataverzameling

De studiepoulatie omvat 32 patiënten die tussen juli 2003 en augustus 2018 pediatrische levertransplantatie ondergingen en op regelmatige basis opgevolgd worden in het Universitair Ziekenhuis te Gent. Hun ouders gaven schriftelijke toestemming voor gegevensverwerking in het kader van deze studie via een *informed consent* (geïnformeerde toestemming)-formulier. Aan patiënten van 12 jaar en ouder werd tevens akkoord gevraagd via een aangepast *informed consent*-formulier. Patiënten van wie minstens één 24-uursbloeddrukmeting in de periode van januari 2017 tot en met april 2022 beschikbaar was, werden geïncludeerd in het onderzoek. Dergelijke bloeddrukmetingen worden minimum één

jaar na transplantatie uitgevoerd vanaf de leeftijd van vijf jaar. Een verklaring voor deze leeftijdsgrens is te vinden in het feit dat referentiewaarden voor interpretatie van 24-uursbloeddrukmetingen beschikbaar zijn voor kinderen van 5 jaar en ouder (16, 43, 44). Daarnaast vormt de manchetmaat van de 24-uursbloeddrukmeter een praktische drempel voor uitvoering van ambulante bloeddrukmetingen bij jongere kinderen. Patiënten in *follow-up* (opvolging) na gecombineerde lever- en niertransplantatie werden geëxcludeerd.

*Baseline* (uitgangstoestand) werd gedefinieerd als de eerste 24-uursbloeddrukmeting. Een lijst met de data die verzameld werden uit elektronische patiëntendossiers en de berekende afgeleide variabelen is te vinden in de appendix van deze thesis.

Bij het bepalen van standaarddeviatiescores voor biometrische kenmerken werden normatieve groeicurves gebruikt (<http://www.vub.ac.be/groeicurven>).

eGFR-berekening gebeurde volgens de herziene formule van Schwartz (49, 50):

$$\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 0.413 * [\text{gestalte (cm)} / \text{serumcreatinine (mg/dL)}]$$

Tacrolimusdalspiegels werden gemeten aan de hand van de *chemiluminescent microparticle immunoassay* (chemiluminescent micropartikel immunoanalyse) op het ABBOTT Architect i2000sr-toestel. Tacrolimusdalspiegels bij *baseline* en bij de vier voorafgaande polibezoeken werden verzameld en genormaliseerd voor dosis en gewicht. Dalspiegelbepalingen gedurende het eerste jaar na levertransplantatie en gedurende hospitalisatie werden geëxcludeerd aangezien deze periodes doorgaans met sterke variabiliteit gepaard gaan. Intrapatiëntvariabiliteit in tacrolimusdalspiegels werd uitgedrukt als de *coefficient of variation* (variatiecoëfficiënt, CV) van de genormaliseerde tacrolimusdalspiegels (TACn) (51). Berekeningen gebeurden op basis van onderstaande formules.

$$\text{TACn (}[\mu\text{g/L}] / [\text{mg/kg/dag}]) = \text{TAC0} / \text{DTAC}$$

Hierbij staan TAC0 en DTAC respectievelijk voor de gemeten tacrolimusdalspiegel ( $\mu\text{g/L}$ ) en de dosis tacrolimus in mg per kg per dag.

$$\text{CV(TACn) (\%)} = [s(\text{TACn}) * 100] / \bar{x}(\text{TACn})$$

Hierbij staan  $s(\text{TACn})$  en  $\bar{x}(\text{TACn})$  respectievelijk voor de standaarddeviatie en het gemiddelde van de genormaliseerde tacrolimusdalspiegels.

Voor de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk over 24 uur werden z-scores of standaarddeviatiescores (SDS) berekend aan de hand van volgende formule (43):

$$\text{SDS} = [(Y / M(t))^{L(t)} - 1] / (L(t) * S(t))$$

Hierbij stelt Y de gemeten systolische of diastolische bloeddruk in mmHg voor en zijn L(t), M(t) en S(t) specifieke referentiewaarden op basis van geslacht en gestalte (43).

## 2.2. Immunosuppressief beleid

In het UZ Gent wordt calcineurine-inhibitor tacrolimus doorgaans voorgeschreven als onderhoudsimmunosuppressivum onder de vorm Prograf<sup>®</sup> (formulering: capsule, tweemaal daags), Advagraf<sup>®</sup> (formulering: capsule met geregleerde afgifte, eenmaal daags) of magistraal bereide tacrolimussuspensie (formulering: siroop, tweemaal daags). Dosering wordt individueel bepaald op basis van de gemeten dalspiegels. De beoogde dalspiegels gedurende de eerste drie maanden na transplantatie, tussen drie en zes maanden na transplantatie en tussen zes en twaalf maanden na transplantatie bedragen respectievelijk 10-12 µg/L, 8-10 µg/L en 5-8 µg/L. Nadien liggen de streefwaarden lager, mede in functie van de individuele voorgeschiedenis (o.a. voorafgaande of bestaande problemen met afstoting, aanwezigheid van nierinsufficiëntie, toediening van concomitante medicijnen zoals mycofenolaat mofetil etc.). Combinatietherapie van tacrolimus en mycofenolaat mofetil wordt voorgeschreven om de dosis tacrolimus te beperken bij patiënten met verminderde nierfunctie. Mycofenolaat mofetil wordt toegevoegd aan de onderhoudsbehandeling met tacrolimus bij patiënten met recurrenente acute cellulaire rejectie of chronische rejectie. Bij refractaire acute cellulaire rejectie of chronische rejectie wordt ook sirolimus gebruikt als adjuvans. Corticosteroiden maken enkel deel uit van de onderhoudsbehandeling indien er voor of na levertransplantatie sprake was/is van auto-immune leverziekte.

## 2.3. Bloeddrukmonitoring, definities en behandeling van hypertensie

Bij elk polibezoek na levertransplantatie in het UZ Gent wordt de bloeddruk oscillometrisch gemeten met een aangepast manchet. Aangezien de kans op het optreden van *white coat hypertension* hierbij reëel is (16, 41, 43, 44), wordt de bloeddruk idealiter driemaal gemeten tijdens de consultatie. Bij beschikbaarheid van drie meetresultaten wordt het gemiddelde van de tweede en derde waarde gerapporteerd (16). Wanneer de systolische of diastolische bloeddruk hoger is dan de waarde van het 95<sup>ste</sup> percentiel voor geslacht, leeftijd en gestalte is er sprake van systolische of diastolische hypertensie (44).

Aanvullend op deze bloeddrukbeoordelingen wordt jaarlijks een ambulante 24-uursbloeddrukmeting verricht vanaf de leeftijd van 5 jaar. Sinds 2017 is de monitoring geïntensifieerd naar een zesmaandelijks 24-uursbloeddrukmeting bij aanwezigheid van minstens één van volgende risicofactoren: systolische prehypertensie, gecombineerde systolische en diastolische prehypertensie, systolische *blood pressure load* (bloeddrukbelasting) groter dan 40% met gemiddelde systolische bloeddruk kleiner dan het 95<sup>ste</sup> percentiel en/of bij start van antihypertensieve medicatie. Bovendien wordt overwogen de 24-uursbloeddrukmetingen zesmaandelijks te verrichten bij patiënten ouder dan vijf jaar van wie de tacrolimusdalspiegels meer dan 5 µg/L bedragen of indien de vorige registratie niet interpreteerbaar was omwille van een te laag percentage (<70%) geslaagde metingen.



De praktische aspecten van 24-uursbloeddrukmetingen kunnen als volgt samengevat worden. Het oscillometrisch Tonoport V-toestel (GE Healthcare, Little Chalfort, Buckinghamshire) wordt geprogrammeerd om iedere 30 minuten de bloeddruk te registreren tussen 7u en 22u en iedere 60 minuten tussen 22u en 7u. Om een onderscheid te kunnen maken tussen bloeddrukwaarden overdag en 's nachts wordt aan de ouders van de patiënt gevraagd het tijdstip van in slaap vallen en ontwaken te noteren. Indien deze gegevens niet beschikbaar zijn, wordt de periode tussen 8u en 20u als dag beschouwd en de periode tussen 0u en 6u als nacht. Bij een percentage succesvolle metingen vanaf 70 werden de bloeddrukwaarden geïnccludeerd in de analyse. Indien enkel overdag of enkel 's nachts voldoende succesvolle metingen gebeurden, werden uitsluitend de resultaten van respectievelijk dag of nacht weerhouden in de analyse.

Systolische of diastolische hypertensie wordt gedefinieerd als een gemiddelde systolische of diastolische bloeddruk hoger dan de waarde van het 95<sup>ste</sup> percentiel voor geslacht en gestalte. Wanneer de gemiddelde systolische of diastolische bloeddruk hoger is dan het 90<sup>ste</sup> percentiel en lager dan of gelijk aan het 95<sup>ste</sup> percentiel voor geslacht en gestalte is er sprake van prehypertensie (43, 44). Het percentage succesvolle metingen hoger dan de waarde van het 95<sup>ste</sup> percentiel wordt de *blood pressure load* genoemd. De *load* is verhoogd indien deze meer dan 30% bedraagt (52). Een normale nachtelijke bloeddruk dip houdt een daling in systolische en diastolische bloeddruk in van minstens 10% (44).

Wanneer de diagnose van hypertensie wordt gesteld, werkt men de onderliggende oorzaak verder uit. Daarnaast wordt proteïnurie zesmaandelijks getest en vinden er jaarlijks een echo van hart en nieren en een consultatie bij de oogarts plaats om eventuele secundaire orgaanschade tijdig op te sporen.

Zoals eerder beschreven, worden levensstijlaanpassingen toegepast bij hypertensie of prehypertensie. Farmacotherapie wordt gestart bij hypertensie van het systolische of gecombineerde systolische en diastolische type of wanneer er sprake is van secundaire schade aan hart, nieren of ogen. Geïsoleerde diastolische hypertensie wordt aangepakt met conservatieve maatregelen die bij persisteren aangevuld kunnen worden met farmacotherapie. Calciumkanaalblokker amlodipine wordt als eerste keuze antihypertensivum voorgeschreven. Bij het optreden van nevenwerkingen of indien er nood is aan geïntensifieerde therapie opteert de nefroloog bijvoorbeeld voor (combinatie met) een ACE-inhibitor of thiazidediureticum. Bij patiënten die antihypertensieve medicatie nemen, wordt gestreefd naar een bloeddrukwaarde lager dan het 50<sup>ste</sup> percentiel. Ongecontroleerde hypertensie wordt gedefinieerd als hypertensie bij 24-uursbloeddrukmeting ondanks het gebruik van antihypertensieve medicatie.

#### 2.4. Evaluatie van de evolutie van bloeddrukprofielen

Om het effect van het in 2017 aangepaste *standard-of-care*-protocol van het UZ Gent op het bloeddrukprofiel te bestuderen werd de longitudinale evolutie van volgende elementen na in voege treden van het protocol geëvalueerd:

- 1) gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk over 24 uur, overdag en 's nachts, vervolgens uitgedrukt als z-score,
- 2) systolische bloeddrukload overdag en 's nachts gedefinieerd als percentage metingen overdag of 's nachts hoger dan de waarde van het 95<sup>ste</sup> percentiel voor geslacht en gestalte,
- 3) nachtelijke systolische bloeddruk dip in procent,
- 4) de incidentie van systolische en diastolische hypertensie gedefinieerd als gemiddelde systolische of diastolische bloeddruk hoger dan de waarde van het 95<sup>ste</sup> percentiel voor geslacht en gestalte,
- 5) de incidentie van systolische en diastolische prehypertensie gedefinieerd als gemiddelde systolische of diastolische bloeddruk hoger dan het 90<sup>ste</sup> percentiel en lager dan of gelijk aan het 95<sup>ste</sup> percentiel voor geslacht en gestalte,
- 6) het aantal patiënten onder antihypertensieve therapie, vervolgens soort en aantal middelen.

Kinderen en adolescenten onder antihypertensieve therapie werden indien van toepassing in de analyses beschouwd als patiënten met hypertensie.

#### 2.5. Vergelijkende analyses van bloeddrukparameters en bloeddrukprofielen

Op de verschillende meetmomenten werd nagegaan of er een verschil bestond tussen standaarddeviatiescores overdag en 's nachts en tussen standaarddeviatiescores voor systolische en diastolische bloeddruk.

Vervolgens werden de patiënten bij ieder meetmoment opgesplitst in twee groepen naargelang het al dan niet innemen van antihypertensieve medicatie om de standaarddeviatiescores voor systolische bloeddruk, zowel overdag als 's nachts, te vergelijken.

Ten slotte werden de patiënten in twee groepen onderverdeeld naargelang het al dan niet veranderen van het antihypertensief beleid gedurende de studie om de standaarddeviatiescores voor systolische bloeddruk, zowel overdag als 's nachts, te vergelijken.

#### 2.6. Vergelijkende analyses van karakteristieken van therapeutische subgroepen

Voor onderstaande *baseline*-elementen ging men na of er een verschil bestond tussen patiënten die wel en geen antihypertensiva namen bij *baseline* en tussen patiënten bij wie het antihypertensief beleid wel en niet veranderde gedurende de studie.

- 1) leeftijd bij levertransplantatie,
- 2) reden voor levertransplantatie (primaire ziekte),

- 3) nierfunctie uitgedrukt als eGFR,
- 4) cumulatief ingenomen dosis tacrolimus sinds levertransplantatie,
 

*Bij gebrek aan data in verband met de cumulatief ingenomen dosis tacrolimus sinds levertransplantatie werd de verstreken tijd sinds transplantatie gebruikt als surrogaat-merker voor de cumulatieve blootstelling aan tacrolimus.*
- 5) tacrolimusdalspiegel gemeten voor inname van de ochtenddosis tacrolimus,
- 6) intrapatiëntvariabiliteit in tacrolimusdalspiegels uitgedrukt als de variatiecoëfficiënt van vijf opeenvolgende genormaliseerde tacrolimusdalspiegels,
- 7) dosis tacrolimus in mg/kg/dag,
- 8) aantal giften tacrolimus per dag,
- 9) geslacht,
- 10) leeftijd bij bloeddrukmeting,
- 11) BMI (*Body Mass Index*) uitgedrukt als z-score,
- 12) gebrekkige naleving van de voorgeschreven leefstijlmaatregelen en eventuele medicamenteuze therapie om hypertensie tegen te gaan.

*Gebrekkige naleving van de voorgeschreven leefstijlmaatregelen en eventuele medicamenteuze therapie werd uitgedrukt aan de hand van een surrogaatmerker, namelijk het percentage gemiste controleafspraken bij de kindergastro-enteroloog tussen baseline en de laatste follow-up.*

## 2.7. Factoren geassocieerd met hypertensie, met ongecontroleerde hypertensie, met afwezige, positieve en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel en met escalatie van antihypertensief beleid

De *baseline*-elementen uit 2.6. werden ook opgenomen in statistische testen met als doel factoren te identificeren die geassocieerd zijn met hypertensie overdag en 's nachts (op basis van ambulante bloeddrukmeting en/of gebruik van antihypertensieve medicatie) bij *baseline*, met ongecontroleerde hypertensie overdag en 's nachts bij *baseline*, met afwezige evolutie, positieve evolutie en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel tussen *baseline* en *follow-up* na één jaar en met escalatie van antihypertensief beleid gedurende de studie. Met escalatie van antihypertensief beleid worden volgende scenario's bedoeld: opstart van een antihypertensivum, dosisverhoging van een antihypertensivum en toevoeging van een extra antihypertensivum aan reeds ingestelde antihypertensieve therapie. In de analyses met betrekking tot evolutie in bloeddrukprofiel en escalatie van antihypertensief beleid werd nog een bijkomende variabele toegevoegd, namelijk gebruik van antihypertensiva.

## 2.8. Statistische analyse

Statistische analyse werd uitgevoerd met het softwarepakket SPSS Statistics nr. 28.

Wat de karakteristieken van de studiepopulatie bij *baseline* betreft, werden voor categorische variabelen het aantal patiënten en het overeenkomstige percentage van het totale aantal patiënten weergegeven. Voor continue variabelen werd de distributie nagegaan aan de hand van histogram, QQ-plot en Shapiro-Wilktest. Bij normaal verdeelde variabelen werden gemiddelde en standaarddeviatie gerapporteerd. Bij een niet-normale verdeling werden mediaan en interkwartielafstand weerhouden.

Voor beoordeling van de longitudinale evolutie van z-scores voor systolische en diastolische bloeddruk, van systolische bloeddrukload en van nachtelijke systolische bloeddruk dip werden Friedmantests gebruikt. Vergelijkende analyses van bloeddruk overdag en 's nachts en van systolische en diastolische bloeddruk gebeurden aan de hand van Wilcoxon matched-pairs signed-ranktests. Vergelijking van de bloeddrukprofielen van verschillende therapeutische subgroepen gebeurde met Mann-Whitney U-tests. Onderzoek naar verschillen in karakteristieken tussen therapeutische subgroepen gebeurde door middel van chi-kwadraattests of Fisher's exacttests voor categorische variabelen, Mann-Whitney U-tests voor niet-normaal verdeelde continue variabelen en ongepaarde Student's t-tests of tests van Welch voor normaal verdeelde continue variabelen. Fisher's exacttests en tests van Welch werden gebruikt als alternatief voor respectievelijk chi-kwadraattests en ongepaarde Student's t-test indien niet voldaan werd aan de voorwaarden voor de laatstgenoemde tests. Om factoren geassocieerd met hypertensie overdag en 's nachts, met ongecontroleerde hypertensie overdag en 's nachts, met afwezige, positieve en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel en met escalatie van antihypertensief beleid te identificeren, werden univariate en multivariate binair logistische regressiemodellen opgesteld. Variabelen die in univariate analyse een p-waarde kleiner dan 0.2 bereikten, werden via de entermethode in het multivariaat regressieonderzoek opgenomen.

Bij alle statistische testen werd er tweezijdig getoetst met significantieniveau  $\alpha = 0.05$ .

## 3. RESULTATEN

De karakteristieken van de studiepopulatie bij *baseline*, overeenkomend met de eerste 24-uursbloeddrukmeting, zijn weergegeven in tabel 2. De patiënten ondergingen levertransplantatie omwille van volgende primaire aandoeningen:

- |  |  |
|--|--|
| 1) extrahepatische galwegatresie (n=10; 31.3%),  | 5) intrahepatische galweghypoplasie (n=2; 6.3%),           |
| 2) acuut leverfalen (n=7; 21.9%),  | 6) scleroserende cholangitis (n=2; 6.3%),                  |
| 3) <i>inborn error of metabolism</i> (aangeboren afwijking in het metabolisme) (n=6; 18.8%), | 7) maligne levertumor (n=2; 6.3%),                         |
| 4) progressieve familiale intrahepatische cholestase (n=2; 6.3%),                            | 8) extra- en intrahepatische galweghypoplasie (n=1; 3.1%). |

**Tabel 2.** Karakteristieken van de studiepopulatie bij *baseline*.

Karakteristiek	Aantal (totaal = 32)	% van het totaal
<b>Algemeen</b>		
▪ Geslacht (jongen)	21	65.6
<b>Levertransplantatie</b>		
▪ Aard van de transplantatie (split-levertransplantatie)	23	71.9
▪ Aard van de donor (overleden donor)	23	71.9
▪ Retransplantatie	6	18.8
<b>Immunosuppressieve medicatie</b>		
▪ Tacrolimus	23	71.9
▪ Sirolimus	1	3.1
▪ Tacrolimus + sirolimus	2	6.3
▪ Tacrolimus + mycofenolaat mofetil	2	6.3
▪ Tacrolimus + sirolimus + steroïden	1	3.1
▪ Tacrolimus + mycofenolaat mofetil + steroïden	2	6.3
▪ Geen immunosuppressiva	1	3.1
<b>Antihypertensieve medicatie</b>		
▪ Geen antihypertensiva	24	75
▪ Amlodipine	6	18.8
▪ Lisinopril	2	6.3
Karakteristiek		
<b>Biometrie</b>		
▪ Leeftijd, jaren (mediaan, IQR)	9.3	6.71
▪ Lengte, cm (mediaan, IQR)	134.0	46.95
▪ Lengte, z-score (gemiddelde, SD)	-0.564	1.2248
▪ Gewicht, kg (mediaan, IQR)	29.10	32.350
▪ Gewicht, z-score (mediaan, IQR)	-0.385	1.4200
▪ BMI, kg/m <sup>2</sup> (mediaan, IQR)	16.65	3.257
▪ BMI, z-score (gemiddelde, SD)	-0.109	1.1888
<b>Levertransplantatie</b>		
▪ Leeftijd bij transplantatie, maanden (mediaan, IQR)	18.5	47.75
▪ Tijd sinds transplantatie, maanden (gemiddelde, SD)	89.5	44.81
<b>Laboresultaten</b>		
▪ Creatinine, mg/dL (mediaan, IQR)	0.505	0.1625
▪ eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup> (gemiddelde, SD)	86.532	11.6863
▪ Cholesterol, mg/dL (gemiddelde, SD)	142.9	23.88
▪ Triglyceriden, mg/dL (gemiddelde, SD)	69.1	26.34
▪ TAC C0, µg/L (gemiddelde, SD)	3.03	1.603

Afkortingen: IQR – *InterQuartile Range* (interkwartielafstand)

SD – *StandaardDeviatie*

BMI – *Body Mass Index*

eGFR – *estimated Glomerular Filtration Rate* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)

TAC C0 – *tacrolimusdalspiegel*

Het aantal patiënten bij *baseline* en bij *follow-up* na 1, 2, 3 en 4 jaar bedroeg respectievelijk 32, 28, 25, 18 en 7. Resultaten van 113 ambulante bloeddrukmetingen met voldoende succesvolle bepalingen (70% of meer) werden verzameld. Het merendeel van de patiënten (27; 84.4%) onderging deze bloeddrukmetingen eenmaal per jaar. Slechts bij 5 patiënten (15.6%) werden één of meerdere halfjaarlijkse evaluaties verricht. Het aantal 24-uursbloeddrukmetingen per patiënt varieerde van 1 tot 7. Bij 104 metingen (92%) was een correct ingevuld slaapdagboek aanwezig.

Het aantal patiënten met hypertensie over 24 uur (op basis van ambulante bloeddrukmeting en/of gebruik van antihypertensieve medicatie) bij *baseline* en bij *follow-up* na 1, 2, 3 en 4 jaar bedroeg respectievelijk 12 (37.5%), 11 (40.7%), 8 (33.3%), 10 (55.6%) en 4 (57.1%). Volgens dezelfde criteria werd bij respectievelijk 12 (40%), 9 (34.6%), 8 (33.3%), 10 (55.6%) en 5 (71.4%) patiënten hypertensie overdag vastgesteld en bij respectievelijk 9 (31%), 12 (46.2%), 10 (41.7%), 12 (70.6%) en 4 (57.1%) patiënten hypertensie 's nachts. Op dezelfde tijdstippen gebruikten respectievelijk 8 (25%), 8 (28.6%), 8 (32%), 6 (33.3%) en 4 (57.1%) patiënten antihypertensieve medicatie.

Respectievelijk 1 (3.1%), 1 (3.8%), 1 (4.3%), 2 (11.8%) en 0 (0%) patiënten (met geldige ambulante bloeddrukmeting) vertoonden hypertensie bij *baseline*- en vervolgfafspraken na 1, 2, 3 en 4 jaar op de polikliniek. Het ging telkens om *white coat hypertension*, behalve bij *follow-up* 3. De twee patiënten met hypertensie op de polikliniek hadden dan ook hypertensie bij 24-uursbloeddrukmeting. Daarnaast stelde men bij respectievelijk 5 (15.6%); 6 (23.1%); 3 (13%); 9 (52.9%) en 5 (71.4%) patiënten gemaskeerde hypertensie vast.

Gedetailleerde gegevens met betrekking tot bloeddruk en antihypertensieve medicatie zijn weergegeven in tabel 3.

### 3.1. Longitudinale evolutie van bloeddrukprofielen en vergelijking van verschillende bloeddrukparameters

Onderstaande tabel toont de evolutie van de bloeddrukprofielen van de studiepopulatie, alsook de inname van antihypertensieve medicatie over het verloop van de studie.

**Tabel 3.** Evolutie van hypertensie (gedefinieerd als bloeddruk > 95<sup>ste</sup> percentiel voor geslacht en gestalte), prehypertensie (gedefinieerd als bloeddruk > 90<sup>ste</sup> percentiel en ≤ 95<sup>ste</sup> percentiel voor geslacht en gestalte) en antihypertensieve medicatie in de studiepopulatie.

	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up 1</i>	<i>Follow-up 2</i>	<i>Follow-up 3</i>	<i>Follow-up 4</i>
Aantal patiënten	32	28	25	18	7
Aantal geldige ABDM	32	26	23	17	7
<b>Hypertensie bij ABDM</b>					
- Over 24 uur (n) (%)	5 (15.6)	4 (15.4)	1 (4.3)	5 (29.4)	4 (57.1)
Syst. + diast. (n) (%)	1 (3.1)	2 (7.7)	0	0	2 (28.6)
Syst. (n) (%)	0	1 (3.8)	0	0	0
Diast. (n) (%)	4 (12.5)	1 (3.8)	1 (4.3)	5 (29.4)	2 (28.6)
- Overdag (n) (%)	5 (15.6)	1 (3.8)	0	5 (29.4)	4 (57.1)
Syst. + diast. (n) (%)	1 (3.1)	1 (3.8)	0	0	2 (28.6)
Syst. (n) (%)	0	0	0	0	0
Diast. (n) (%)	4 (12.5)	0	0	5 (29.4)	2 (28.6)
- 's Nachts (n) (%)	1 (3.1)	5 (19.2)	3 (13)	7 (41.2)	4 (57.1)
Syst. + diast. (n) (%)	0	2 (7.7)	2 (8.7)	0	1 (14.3)
Syst. (n) (%)	0	0	0	0	0
Diast. (n) (%)	1 (3.1)	3 (11.5)	1 (4.3)	7 (41.2)	3 (42.9)
<b>Prehypertensie over 24 uur bij ABDM (n) (%)</b>	1 (3.1)	2 (7.7)	1 (4.3)	2 (11.8)	0
- Syst. + Diast. (n) (%)	1 (3.1)	1 (3.8)	0	0	0
- Syst. (n) (%)	0	0	0	0	0
- Diast. (n) (%)	0	1 (3.8)	1 (4.3)	2 (11.8)	0
<b>Hypertensie bij polibezoek (n) (%)</b>	1 (3.1)	1 (3.8)	1 (4.3)	2 (11.8)	0
- Syst. + Diast. (n) (%)	0	1 (3.8)	0	0	0
- Syst. (n) (%)	1 (3)	0	0	0	0
- Diast. (n) (%)	0	0	1 (4.3)	2 (11.8)	0
<b>White coat hypertension (n) (%)</b>	1 (3.1)	1 (3.8)	1 (4.3)	0	0
<b>Gemaskeerde hypertensie (n) (%)</b>	5 (15.6)	6 (23.1)	3 (13)	9 (52.9)	5 (71.4)
<b>Antihypertensieve medicatie</b>	8 (25)	8 (28.6)	8 (32)	6 (33.3)	4 (57.1)
- Am. (n) (%)	6 (18.8)	5 (17.9)	4 (16)	4 (22.2)	4 (57.1)
- Li. (n) (%)	2 (6.3)	3 (10.7)	3 (12)	1 (5.6)	0
- AmLi. (n) (%)	0	0	1 (4)	0	0
- AmLiFu. (n) (%)	0	0	0	1 (5.6)	0

Afkortingen: ABDM – Ambulante BloedDrukMeting

Syst. + Diast. – gecombineerd systolisch en diastolisch

Syst. – geïsoleerd systolisch

Diast. – geïsoleerd diastolisch

Am. – amlodipine

Li. – lisinopril

AmLi. – amlodipine + lisinopril

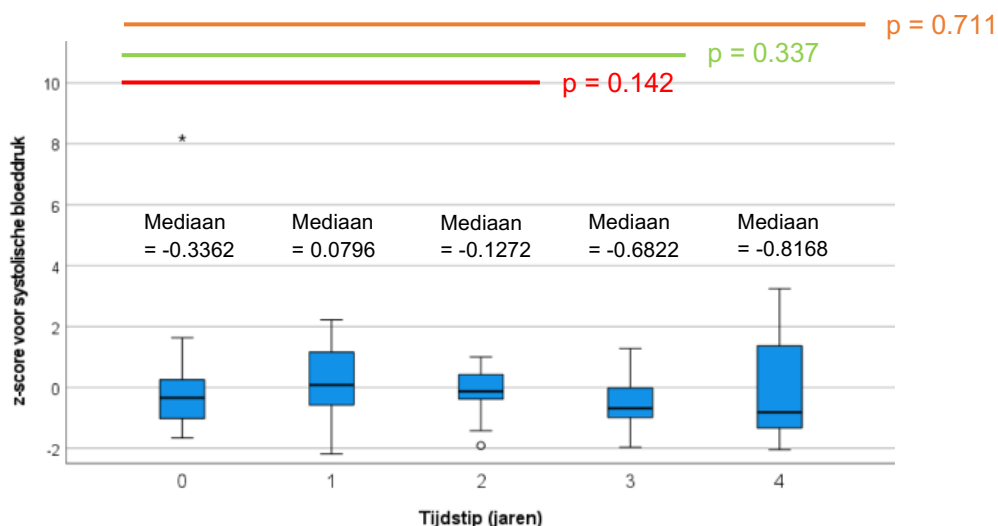
AmLiFu. – amlodipine + lisinopril + furosemide

### 3.1.1. Systolische en diastolische bloeddruk

Zoals weergegeven in figuur 5 bedroegen de mediane standaarddeviatiescores voor systolische bloeddruk over 24 uur -0.3362; 0.0796; -0.1272; -0.6822 en -0.8168 bij *baseline* en *follow-up* na 1, 2, 3 en 4 jaar respectievelijk. De evolutie van deze scores werd afzonderlijk getest bij patiënten met 5,  $\geq 4$  en  $\geq 3$  jaarlijkse metingen. In geen van de drie groepen was er sprake van een significante evolutie. De p-waarden waren respectievelijk 0.711; 0.337 en 0.142.

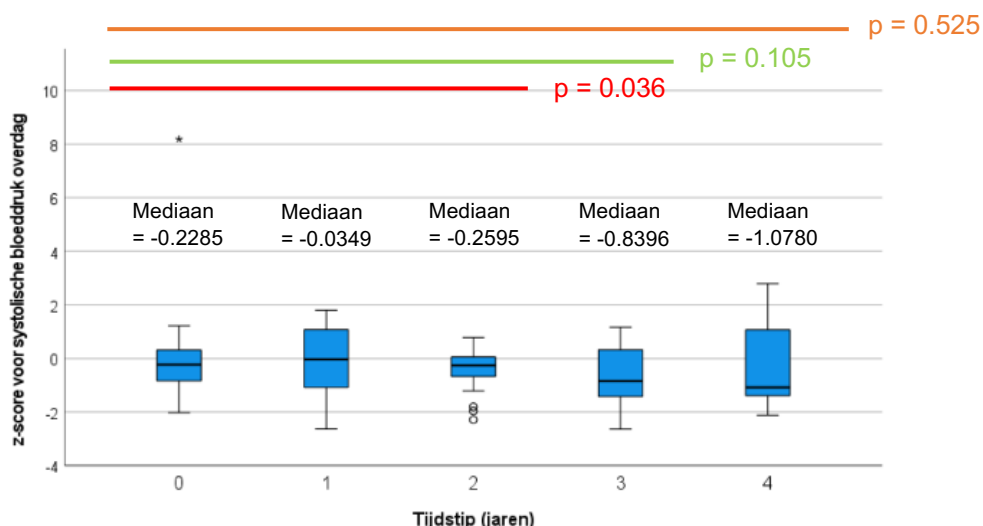
Zoals weergegeven in figuur 6 bedroegen de mediane standaarddeviatiescores voor systolische bloeddruk overdag -0.2285; -0.0349; -0.2595; -0.8396 en -1.0780 bij *baseline* en *follow-up* na 1, 2, 3 en 4 jaar respectievelijk. De evolutie was niet significant bij patiënten met 5 ( $p=0.525$ ) en  $\geq 4$  ( $p=0.105$ ) jaarlijkse metingen. Bij patiënten met  $\geq 3$  jaarlijkse metingen werd wel een significant resultaat gevonden ( $p=0.036$ ). De z-scores voor systolische bloeddruk overdag waren in deze groep significant hoger bij *follow-up* 2 dan bij *follow-up* 1 (teststatistiek=0.789;  $p=0.045$  met Bonferronicorrectie).

Zoals weergegeven in figuur 7 bedroegen de mediane standaarddeviatiescores voor systolische bloeddruk 's nachts -0.0286; 0.1202; 0.2128; 0.0000 en -0.5424 bij *baseline* en *follow-up* na 1, 2, 3 en 4 jaar respectievelijk. Zowel bij patiënten met 5 jaarlijkse metingen ( $p=0.551$ ) als bij patiënten met  $\geq 4$  ( $p=0.774$ ) en  $\geq 3$  ( $p=0.819$ ) jaarlijkse metingen was de evolutie niet significant.

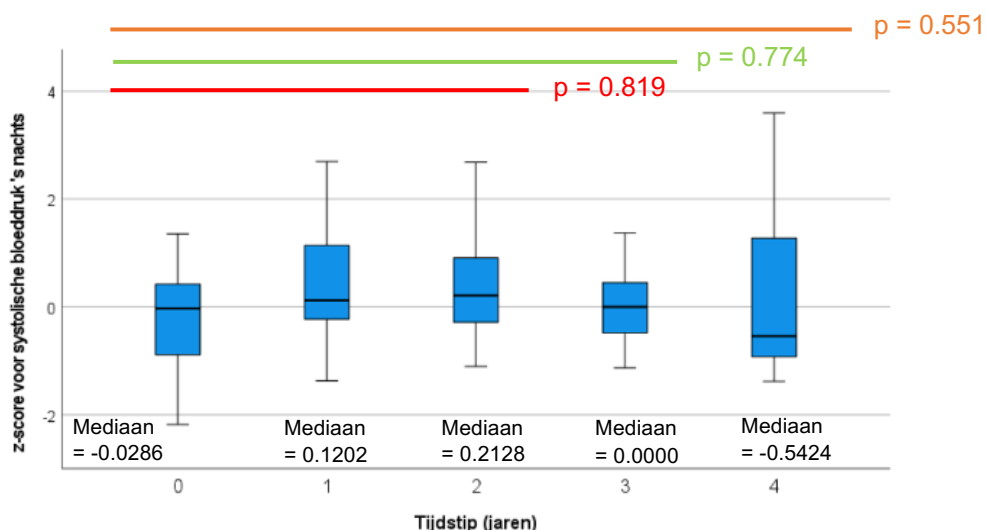


**Figuur 5.** Verdeling en evolutie van z-scores voor systolische bloeddruk over 24 uur gedurende de studie (n = 32; 26; 23; 17; 7). P-waarden gelden voor patiënten met 5 (n = 6),  $\geq 4$  (n = 16) en  $\geq 3$  (n = 22) jaarlijkse metingen.





**Figuur 6.** Verdeling en evolutie van z-scores voor systolische bloeddruk overdag gedurende de studie (n = 28; 24; 23; 16; 7). P-waarden gelden voor patiënten met 5 (n = 5),  $\geq 4$  (n = 13) en  $\geq 3$  (n = 19) jaarlijkse metingen.

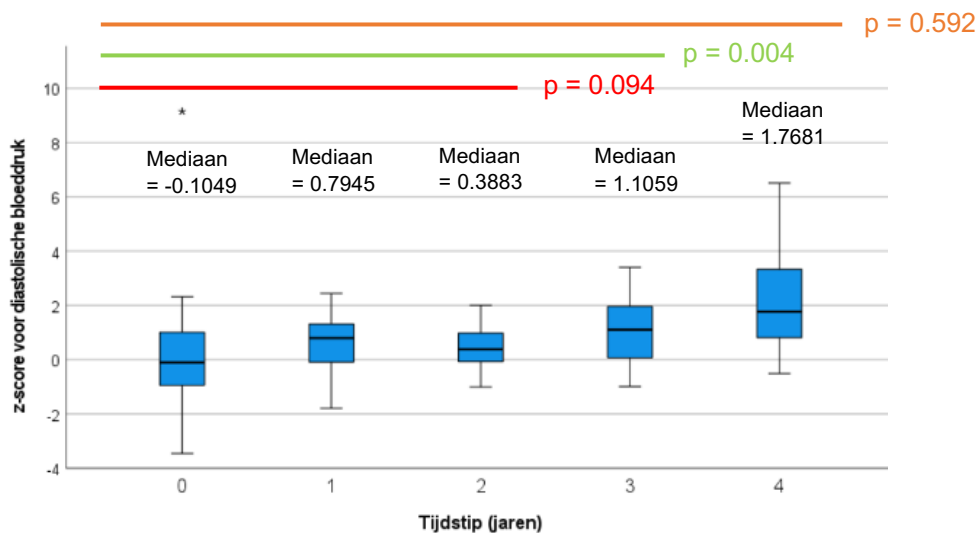


**Figuur 7.** Verdeling en evolutie van z-scores voor systolische bloeddruk 's nachts gedurende de studie (n = 29; 24; 23; 16; 7). P-waarden gelden voor patiënten met 5 (n = 5),  $\geq 4$  (n = 14) en  $\geq 3$  (n = 20) jaarlijkse metingen.

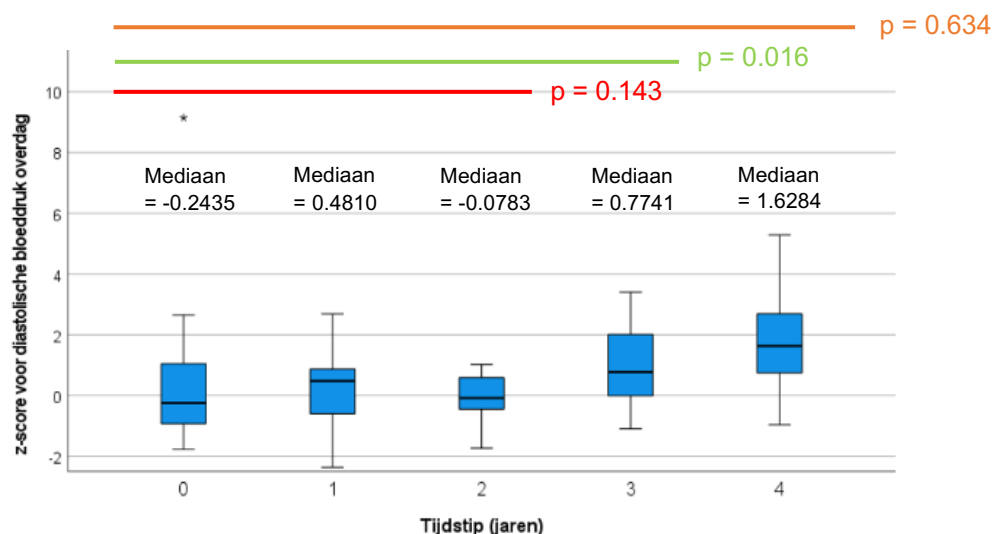
Zoals weergegeven in figuur 8 bedroegen de mediane standaarddeviatiescores voor diastolische bloeddruk over 24 uur -0.1049; 0.7945; 0.3883; 1.1059 en 1.7681 bij *baseline* en *follow-up* na 1, 2, 3 en 4 jaar respectievelijk. De evolutie was niet significant bij patiënten met 5 jaarlijkse metingen (p=0.592) en bij patiënten met  $\geq 3$  jaarlijkse metingen (p=0.094). De evolutie bij patiënten met  $\geq 4$  jaarlijkse metingen was daarentegen wel significant (p=0.004). De standaarddeviatiescores voor diastolische bloeddruk waren in de laatstgenoemde groep 3 jaar na *baseline* significant hoger dan bij *baseline* (teststatistiek=1.625; p=0.002 met Bonferronicorrectie).

Zoals weergegeven in figuur 9 bedroegen de mediane standaarddeviatiescores voor diastolische bloeddruk overdag -0.2435; 0.4810; -0.0783; 0.7741 en 1.6284 bij *baseline* en *follow-up* na 1, 2, 3 en 4 jaar respectievelijk. De evolutie was niet significant bij patiënten met 5 jaarlijkse metingen ( $p=0.634$ ) en bij patiënten met  $\geq 3$  jaarlijkse metingen ( $p=0.143$ ). Bij patiënten met  $\geq 4$  jaarlijkse metingen werd wel een significante evolutie vastgesteld ( $p=0.016$ ). De standaarddeviatiescores voor diastolische bloeddruk overdag waren namelijk significant hoger bij *follow-up* 3 dan bij *follow-up* 2 (teststatistiek=1.462;  $p=0.023$  met Bonferronicorrectie).

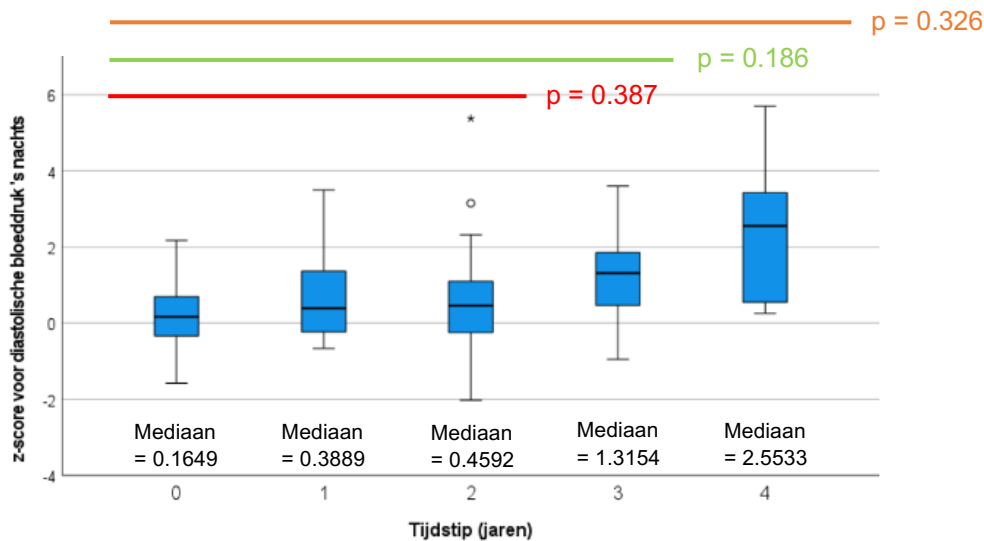
Zoals weergegeven in figuur 10 bedroegen de mediane standaarddeviatiescores voor diastolische bloeddruk 's nachts 0.1649; 0.3889; 0.4592; 1.3154 en 2.5533 bij *baseline* en *follow-up* na 1, 2, 3 en 4 jaar respectievelijk. De evolutie was niet significant bij patiënten met 5,  $\geq 4$  en  $\geq 3$  jaarlijkse metingen met respectievelijke  $p$ -waarden 0.326; 0.186 en 0.387.



**Figuur 8.** Verdeling en evolutie van z-scores voor diastolische bloeddruk over 24 uur gedurende de studie ( $n = 32; 26; 23; 17; 7$ ). P-waarden gelden voor patiënten met 5 ( $n = 6$ ),  $\geq 4$  ( $n = 16$ ) en  $\geq 3$  ( $n = 22$ ) jaarlijkse metingen.

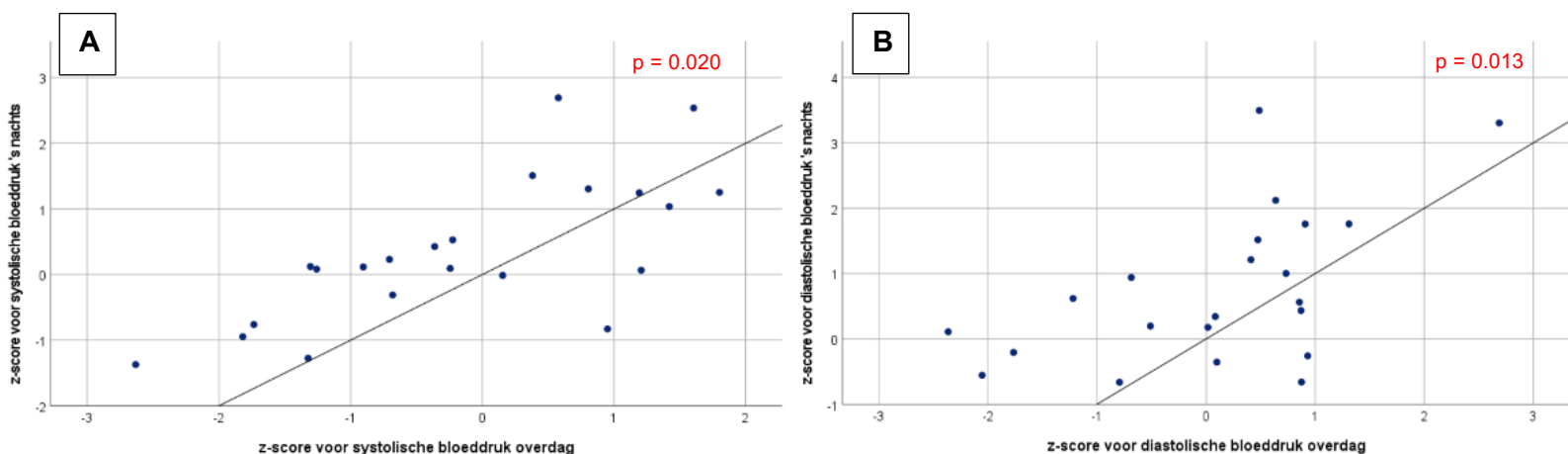


**Figuur 9.** Verdeling en evolutie van z-scores voor diastolische bloeddruk overdag gedurende de studie ( $n = 28; 24; 23; 16; 7$ ). P-waarden gelden voor patiënten met 5 ( $n = 5$ ),  $\geq 4$  ( $n = 13$ ) en  $\geq 3$  ( $n = 19$ ) jaarlijkse metingen.



**Figuur 10.** Verdeling en evolutie van z-scores voor diastolische bloeddruk 's nachts gedurende de studie (n = 29; 24; 23; 16; 7). P-waarden gelden voor patiënten met 5 (n = 5),  $\geq 4$  (n = 14) en  $\geq 3$  (n = 20) jaarlijkse metingen.

Bij *baseline* en bij *follow-up* 4 konden geen significante verschillen vastgesteld worden tussen z-scores voor systolische bloeddruk overdag en 's nachts (p-waarden respectievelijk 0.367 en 0.176). Bij *follow-up* 1, 2 en 3 waren de z-scores voor systolische bloeddruk significant hoger gedurende de nacht dan overdag (p-waarden respectievelijk 0.02; 0.002 en 0.027). De resultaten van de vergelijking bij *follow-up* 1 zijn zichtbaar in figuur 11A. Wat de diastolische z-scores betreft, waren er geen significante verschillen tussen dag en nacht bij *baseline* en bij *follow-up* 3 en 4 (p-waarden respectievelijk 0.51; 0.156 en 0.237). Bij *follow-up* 1 en 2 waren de diastolische z-scores significant hoger gedurende de nacht dan overdag (p-waarden respectievelijk 0.013 en 0.039). De resultaten van de vergelijking bij *follow-up* 1 zijn zichtbaar in figuur 11B.

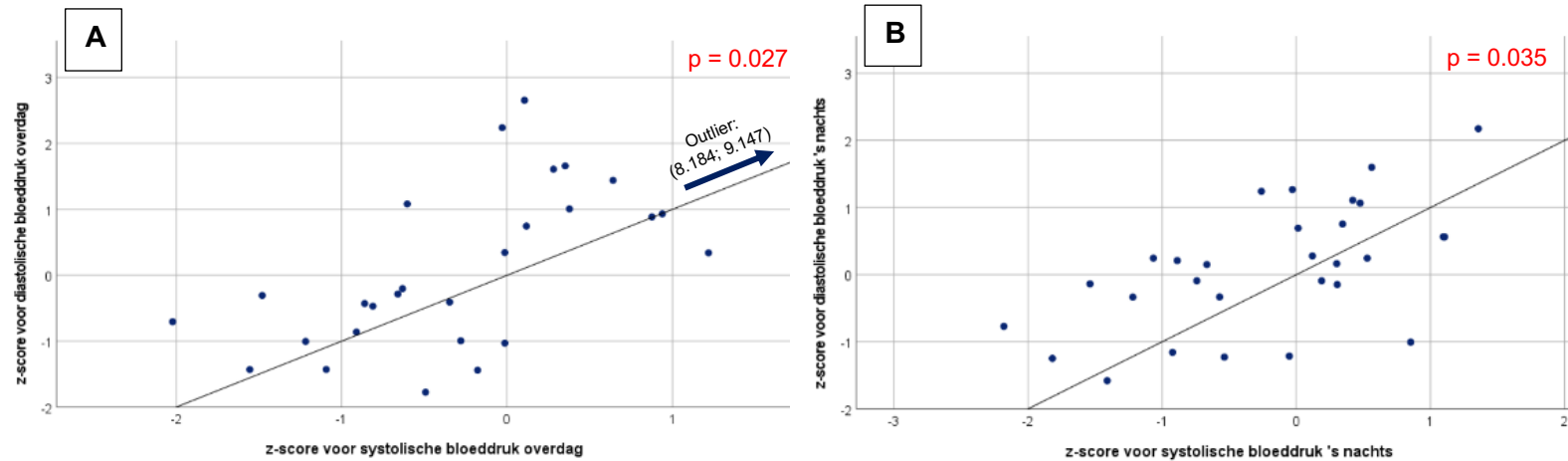


**Figuur 11.** Vergelijking van z-scores voor systolische bloeddruk overdag en 's nachts (A. n = 22) en van z-scores voor diastolische bloeddruk overdag en 's nachts (B. n = 22) bij *follow-up* 1.

Bij vergelijking van systolische en diastolische z-scores overdag werd vastgesteld dat de diastolische waarden telkens hoger waren dan de systolische waarden met een significant verschil op alle tijdstippen (p-waarden 0.027; 0.033; 0.001 en 0.018 bij *baseline* en bij *follow-up* 2, 3 en 4 respectievelijk) behalve bij *follow-up* 1 (p=0.103). Figuur 12A illustreert de

resultaten van de vergelijking bij *baseline*.

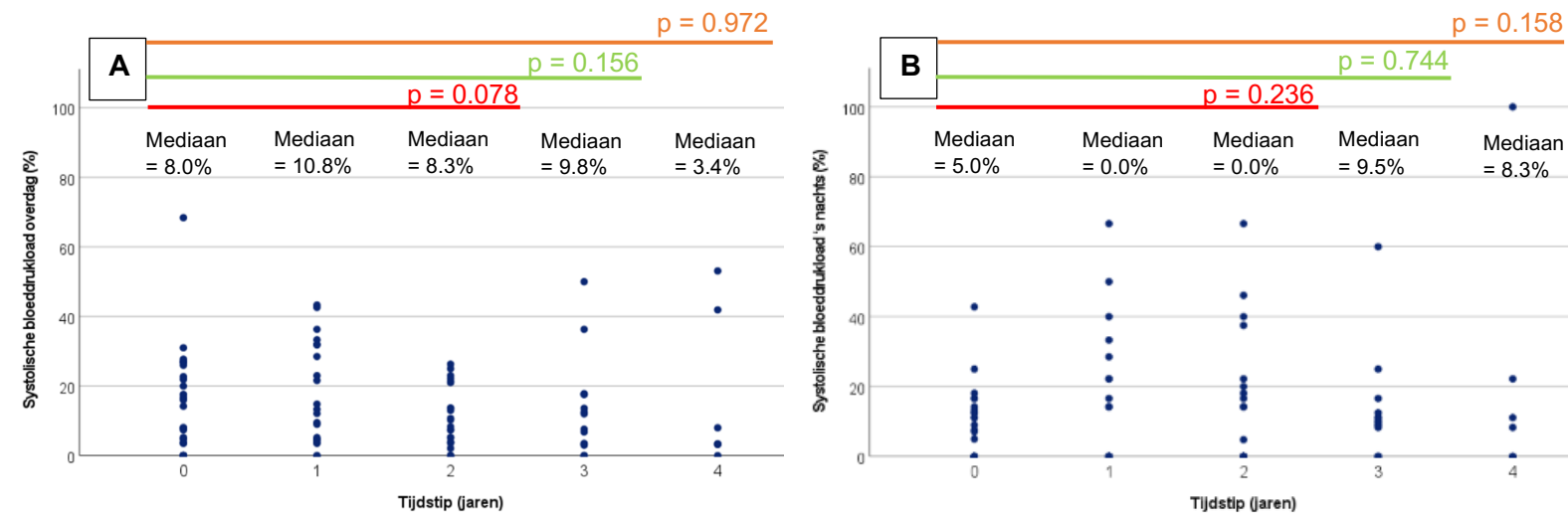
Bij vergelijking van systolische en diastolische z-scores 's nachts werd vastgesteld dat de diastolische waarden telkens hoger waren dan de systolische waarden met een significant verschil bij *baseline* en *follow-up* 3 en 4 (p-waarden 0.035; 0.002 en 0.018 respectievelijk) en een niet-significant verschil bij *follow-up* 1 en 2 (p=0.067 en 0.503 respectievelijk). Figuur 12B illustreert de resultaten van de vergelijking bij *baseline*.



**Figuur 12.** Vergelijking van z-scores voor systolische en diastolische bloeddruk overdag (A. n = 28) en van z-scores voor systolische en diastolische bloeddruk 's nachts (B. n = 29) bij *baseline*.

### 3.1.2. Systolische bloeddrukload

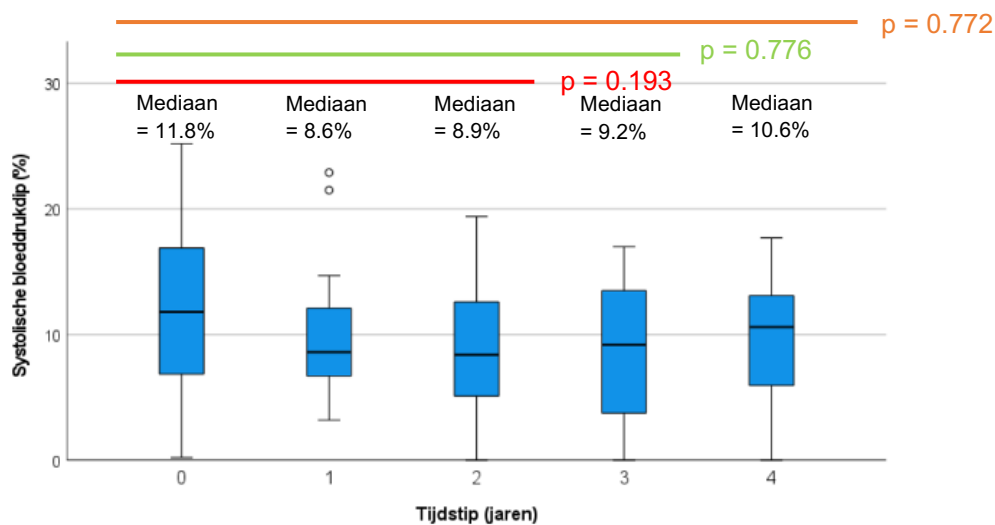
Bij *baseline* en *follow-up* na 1, 2, 3 en 4 jaar werd een mediane systolische bloeddrukload gemeten van respectievelijk 8.0%; 10.8%; 8.3%; 9.8% en 3.4% overdag en respectievelijk 5.0%; 0.0%; 0.0%; 9.5% en 8.3% 's nachts. Zowel de *load* overdag als 's nachts kende geen significante evolutie bij patiënten met 5,  $\geq 4$  en  $\geq 3$  jaarlijkse bloeddrukmetingen (p-waarden overdag respectievelijk 0.972; 0.156 en 0.078 en 's nachts respectievelijk 0.158; 0.744 en 0.236). De verdeling en evolutie van de systolische bloeddrukload overdag en 's nachts worden geïllustreerd door figuur 13.



**Figuur 13.** Verdeling en evolutie van systolische bloeddrukload overdag (A. n = 28; 24; 23; 16; 7) en 's nachts (B. n = 29; 25; 23; 16; 7) gedurende de studie. P-waarden gelden voor patiënten met 5 (A. n = 5; B. n = 5),  $\geq 4$  (A. n = 13; B. n = 14) en  $\geq 3$  (A. n = 19; B. n = 20) jaarlijkse metingen.

### 3.1.3. Nachtelijke systolische bloeddruk

Gedurende de nacht vond er bij *baseline* en *follow-up* na 1, 2, 3 en 4 jaar een mediane systolische bloeddruk dip plaats van respectievelijk 11.8%; 8.6%; 8.9%; 9.2% en 10.6%. De evolutie van de bloeddrukprofielen met betrekking tot nachtelijke dip was niet significant ( $p=0.772$ ;  $p=0.776$  en  $p=0.193$  voor patiënten met 5,  $\geq 4$  en  $\geq 3$  jaarlijkse metingen respectievelijk). De verdeling en evolutie van de nachtelijke systolische bloeddruk worden geïllustreerd door figuur 14.



**Figuur 14.** Verdeling en evolutie van nachtelijke systolische bloeddruk gedurende de studie ( $n = 24$ ; 21; 23; 15; 7). P-waarden gelden voor patiënten met 5 ( $n = 4$ ),  $\geq 4$  ( $n = 11$ ) en  $\geq 3$  ( $n = 17$ ) jaarlijkse metingen.

## 3.2. Vergelijking van bloeddrukprofielen en patiëntenkarakteristieken van therapeutische subgroepen

### 3.2.1. Vergelijking bloeddrukprofielen

Een vergelijkende analyse van de jaarlijkse systolische z-scores van patiënten die wel en geen antihypertensieve medicatie namen op het moment van de bloeddrukmetingen toonde aan dat de z-scores voor systolische bloeddruk overdag en 's nachts bij *follow-up* 4 significant hoger waren bij patiënten die antihypertensiva namen ( $p=0.034$  voor beide tests). Op andere meetmomenten waren er geen significante verschillen tussen beide groepen. Gedetailleerde resultaten zijn weergegeven in tabel 4 en zijn visueel voorgesteld in figuur 15 en 16.

**Tabel 4.** Vergelijking van de bloeddrukprofielen van patiënten met en zonder antihypertensieve medicatie.

Variabele	Antihypertensieve medicatie		p
	Nee	Ja	
z-score SBD overdag <i>baseline</i> , med. (IQR)	-0.2285 (1.25420)	-0.1878 (1.83218)	0.576
z-score SBD overdag FU1, med. (IQR)	-0.3026 (2.08653)	0.8785 (1.19421)	0.096
z-score SBD overdag FU2, med. (IQR)	-0.5233 (0.87910)	-0.0124 (1.10216)	0.161
z-score SBD overdag FU3, med. (IQR)	-0.8601 (2.14240)	-0.5033 (1.84526)	0.628
z-score SBD overdag FU4, med. (IQR)	-1.5740 (.)	1.0700 (3.75963)	<u>0.034</u>
z-score SBD 's nachts <i>baseline</i> , med. (IQR)	0.0138 (1.42455)	-0.1554 (1.05403)	0.884
z-score SBD 's nachts FU1, med. (IQR)	0.1088 (1.13170)	0.5771 (1.96562)	0.463
z-score SBD 's nachts FU2, med. (IQR)	0.1614 (0.74080)	0.9603 (2.31114)	0.229
z-score SBD 's nachts FU3, med. (IQR)	0.1639 (1.14275)	-0.1005 (0.89771)	0.192
z-score SBD 's nachts FU4, med. (IQR)	-1.2898 (.)	1.2758 (3.31780)	<u>0.034</u>

Afkortingen: SBD – Systolische BloedDruk

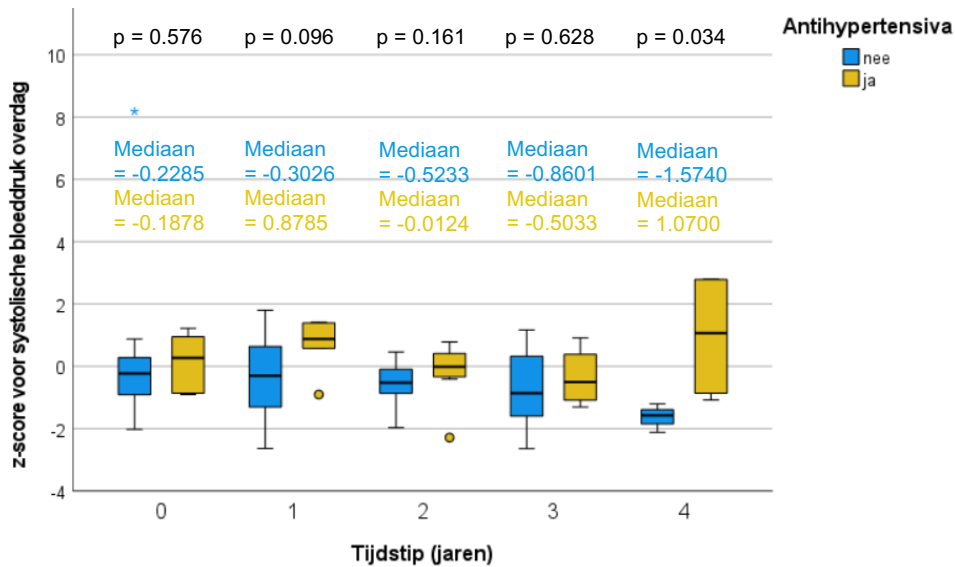
FU – *Follow-Up* (opvolging)

med. – mediaan

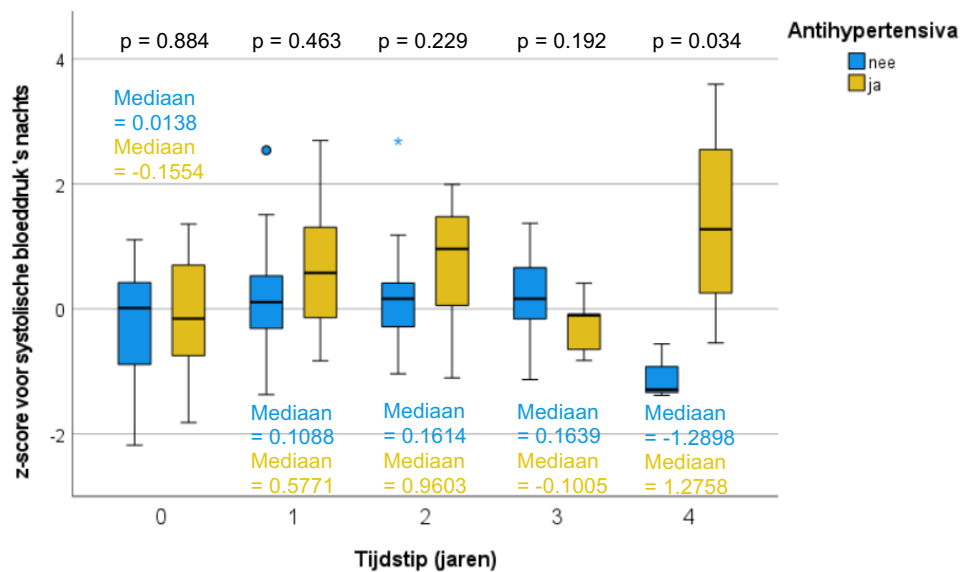
IQR – *InterQuartile Range* (interkwartielafstand)

Figuur 15 en 16 illustreren de verdeling en evolutie van z-scores voor systolische bloeddruk overdag en 's nachts bij patiënten die geen antihypertensiva namen en bij patiënten die wel antihypertensiva namen. De figuren laten ook een visuele vergelijking tussen beide patiëntengroepen toe.

Gelijkaardige figuren in verband met z-scores voor diastolische bloeddruk werden opgenomen in de appendix van de thesis.



**Figuur 15.** Verdeling en evolutie van z-scores voor systolische bloeddruk overdag gedurende de studie bij patiënten die wel (n = 6; 6; 7; 4; 4) en geen (n = 22; 18; 16; 12; 3) antihypertensieve medicatie namen.



**Figuur 16.** Verdeling en evolutie van z-scores voor systolische bloeddruk 's nachts gedurende de studie bij patiënten die wel (n = 8; 6; 7; 5; 4) en geen (n = 21; 18; 16; 11; 3) antihypertensieve medicatie namen.

Er werd tevens nagegaan of er een verschil was tussen de bloeddrukprofielen van patiënten bij wie het antihypertensief beleid wel en niet veranderde in de loop van de studie. Verandering van het antihypertensief beleid ging telkens om escalatie behalve bij één patiënt bij wie escalatie gevolgd werd door de-escalatie. Er werden zowel overdag als 's nachts geen significante verschillen vastgesteld tussen beide groepen. Gedetailleerde resultaten zijn weergegeven in tabel 5 en zijn visueel voorgesteld in figuur 17 en 18.

**Tabel 5.** Vergelijking van de bloeddrukprofielen van patiënten bij wie het antihypertensief beleid wel en niet veranderde in de loop van de studie.

Variabele	Δ antihypertensief beleid		p
	Nee	Ja	
z-score SBD overdag <i>baseline</i> , med. (IQR)	-0.2285 (1.23161)	-0.3467 (1.16970)	0.839
z-score SBD overdag FU1, med. (IQR)	-0.2437 (2.49779)	0.8057 (1.33619)	0.271
z-score SBD overdag FU2, med. (IQR)	-0.4413 (0.75715)	-0.0124 (1.73107)	0.371
z-score SBD overdag FU3, med. (IQR)	-0.8396 (2.33032)	-0.7249 (.)	0.874
z-score SBD overdag FU4, med. (IQR)	-1.2043 (0.98382)	2.7885 (.)	0.053
z-score SBD 's nachts <i>baseline</i> , med. (IQR)	0.0672 (1.48282)	0.1270 (2.16410)	0.503
z-score SBD 's nachts FU1, med. (IQR)	0.1237 (1.34798)	0.1168 (2.48517)	0.696
z-score SBD 's nachts FU2, med. (IQR)	0.1614 (0.88181)	1.3818 (1.67123)	0.074
z-score SBD 's nachts FU3, med. (IQR)	0.1639 (0.85959)	-0.6454 (.)	0.092
z-score SBD 's nachts FU4, med. (IQR)	-0.5588 (1.58970)	2.5493 (.)	0.053

Afkortingen: SBD – Systolische BloedDruk

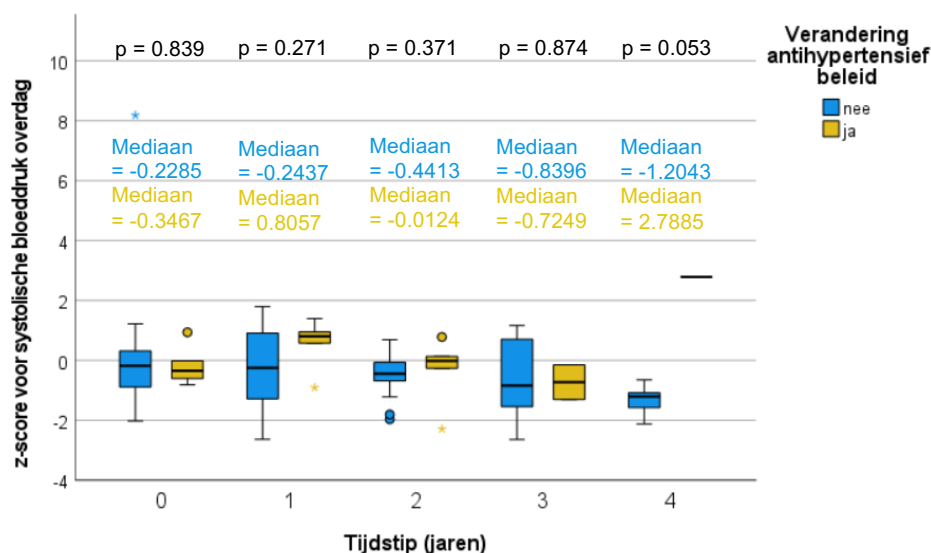
med. – mediaan

FU – *Follow-up* (opvolging)

IQR – *InterQuartile Range* (interkwartielafstand)

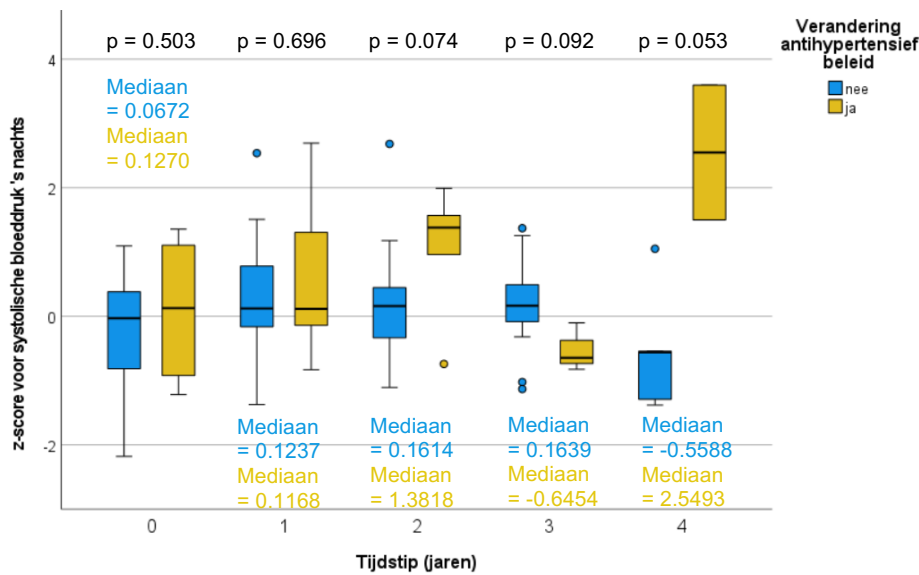
Figuur 17 en 18 illustreren de verdeling en evolutie van z-scores voor systolische bloeddruk overdag en 's nachts bij patiënten zonder en met verandering van antihypertensief beleid in de loop van de studie. De figuren laten ook een visuele vergelijking tussen beide patiëntengroepen toe.

Gelijkaardige figuren in verband met z-scores voor diastolische bloeddruk werden opgenomen in de appendix van de thesis.



**Figuur 17.** Verdeling en evolutie van z-scores voor systolische bloeddruk overdag gedurende de studie bij patiënten met (n = 5; 5; 5; 2; 2) en zonder (n = 20; 19; 18; 14; 5) verandering van antihypertensief beleid in de loop van de studie.





**Figuur 18.** Verdeling en evolutie van z-scores voor systolische bloeddruk 's nachts gedurende de studie bij patiënten met (n = 6; 5; 5; 3; 2) en zonder (n = 20; 19; 18; 13; 5) verandering van antihypertensief beleid in de loop van de studie.

### 3.2.2. Vergelijking patiëntenkarakteristieken

Tabel I in de appendix van deze thesis toont de resultaten van een vergelijkende analyse van de *baseline*-karakteristieken van patiënten die wel en geen antihypertensieve medicatie namen bij *baseline*. Er konden geen significante verschillen aangetoond worden tussen beide groepen.

Tabel II in de appendix bevat de resultaten van een gelijkaardige analyse ter vergelijking van de *baseline*-karakteristieken van patiënten bij wie het antihypertensief beleid wel en niet veranderde in de loop van de studie. De karakteristieken van beide groepen waren niet significant verschillend van elkaar.

### 3.3. Factoren geassocieerd met hypertensie overdag en 's nachts

Leeftijd bij levertransplantatie, reden voor levertransplantatie, nierfunctie uitgedrukt als eGFR, verstreken tijd sinds levertransplantatie, tacrolimusdalspiegel, variatiecoëfficiënt van de genormaliseerde tacrolimusdalspiegels, dosis tacrolimus in mg/kg/dag, aantal giften tacrolimus per dag, geslacht, leeftijd bij ambulante bloeddrukmeting, z-score voor BMI en percentage gemiste consultaties werden getest in univariate binair logistische regressieanalyse met als doel factoren te identificeren die geassocieerd zijn met hypertensie overdag en met hypertensie 's nachts (op basis van ambulante bloeddrukmeting en/of gebruik van antihypertensieve medicatie) bij *baseline*. Zowel voor hypertensie overdag als voor hypertensie 's nachts werden geen significante verbanden gevonden. Gedetailleerde resultaten zijn weergegeven in tabel 6 en 7.

**Tabel 6.** Univariaat binair logistisch regressieonderzoek voor factoren geassocieerd met hypertensie overdag (op basis van ambulante bloeddrukmeting en/of gebruik van antihypertensieve medicatie) bij *baseline*.

Covariaat	$\beta$	Exp( $\beta$ )	p	95% BI voor Exp( $\beta$ )
Leeftijd TX in maanden	-0.027	0.974	<u>0.080</u>	[0.945; 1.003]
Reden TX			0.992	
eGFR in mL/min/1.73m <sup>2</sup>	-0.038	0.963	0.271	[0.900; 1.030]
Tijd sinds TX in maanden	-0.001	0.999	0.918	[0.982; 1.016]
TAC C0 in $\mu$ g/L	-0.214	0.807	0.433	[0.473; 1.378]
CV(TACn) in %	-0.029	0.971	0.348	[0.914; 1.032]
Dosis TAC in mg/kg/dag	7.167	1296.459	0.387	[<0.001; 14823291682]
Aantal giften TAC per dag	-0.624	0.536	0.456	[0.104; 2.765]
Geslacht	0.357	1.429	0.643	[0.316.; 6.461]
Leeftijd bij ABDM in maanden	-0.013	0.987	<u>0.146</u>	[0.970; 1.005]
BMI z-score	-0.179	0.836	0.566	[0.454; 1.540]
% gemiste consultaties	-2.452	0.086	0.998	[<0.001; .]

Afkortingen: TX – transplantatie

eGFR – *estimated Glomerular Filtration Rate* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)

TAC – tacrolimus

C0 – dalspiegel

CV(TACn) – variatiecoëfficiënt van de genormaliseerde tacrolimudalspiegels

ABDM – Ambulante BloedDrukMeting

Referentiecategorieën: reden TX – extrahepatische galwegatresie

aantal giften TAC per dag – 2 = Prograft®

geslacht – jongen

n met hypertensie overdag = 12; n zonder hypertensie overdag = 18.

**Tabel 7.** Univariaat binair logistisch regressieonderzoek voor factoren geassocieerd met hypertensie 's nachts (op basis van ambulante bloeddrukmeting en/of gebruik van antihypertensieve medicatie) bij *baseline*.

Covariaat	$\beta$	Exp( $\beta$ )	p	95% BI voor Exp( $\beta$ )
Leeftijd TX in maanden	-0.013	0.987	0.352	[0.960; 1.015]
Reden TX			0.999	
eGFR in mL/min/1.73m <sup>2</sup>	-0.036	0.965	0.340	[0.896; 1.039]
Tijd sinds TX in maanden	-0.007	0.993	0.477	[0.975; 1.012]
TAC C0 in $\mu$ g/L	-0.329	0.720	0.291	[0.391; 1.324]
CV(TACn) in %	0.013	1.013	0.699	[0.949; 1.082]
Dosis TAC in mg/kg/dag	-5.339	0.005	0.568	[<0.001; 438895.754]
Aantal giften TAC per dag	-0.847	0.429	0.358	[0.070; 2.614]
Geslacht	-0.074	0.929	0.930	[0.176; 4.897]
Leeftijd bij ABDM in maanden	-0.015	0.985	<u>0.139</u>	[0.965; 1.005]
BMI z-score	-0.235	0.791	0.517	[0.389; 1.607]
% gemiste consultaties	-2.667	0.069	0.999	[<0.001; .]

Afkortingen: TX – transplantatie

eGFR – *estimated Glomerular Filtration Rate* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)

TAC – tacrolimus

C0 – dalspiegel

CV(TACn) – variatiecoëfficiënt van de genormaliseerde tacrolimusedalspiegels

ABDM – Ambulante BloedDrukMeting

Referentiecategorieën: reden TX – extrahepatische galwegatresie

aantal giften TAC per dag – 2 = Prograft®

geslacht – jongen

n met hypertensie 's nachts = 9; n zonder hypertensie 's nachts = 20.

Wat hypertensie overdag betreft, bereikten twee variabelen – namelijk leeftijd bij levertransplantatie en leeftijd bij bloeddrukmeting – een p-waarde kleiner dan 0.2 in univariate analyse en werden opgenomen in een multivariaat binair logistisch regressieonderzoek. De resultaten van het opgestelde model, dat 20.2% van de variantie in

hypertensie overdag verklaarde zonder significante p-waarden, zijn zichtbaar in tabel 8. In de univariate regressieanalyses voor hypertensie 's nachts werd enkel voor leeftijd bij bloeddrukmeting  $p < 0.2$  gevonden. Aldus kon er geen multivariaat regressiemodel opgesteld worden.

**Tabel 8.** Multivariaat binair logistisch regressieonderzoek voor factoren geassocieerd met hypertensie overdag (op basis van ambulante bloeddrukmeting en/of gebruik van antihypertensieve medicatie) bij *baseline*.

Covariaat	$\beta$	Exp( $\beta$ )	p	95% BI voor Exp( $\beta$ )
Leeftijd TX in maanden	-0.023	0.977	0.143	[0.947; 1.008]
Leeftijd bij ABDM in maanden	-0.009	0.991	0.355	[0.973; 1.010]

Afkortingen: TX – transplantatie

ABDM – Ambulante BloedDrukMeting

Nagelkerke  $r^2 = 0.202$ . Er waren geen argumenten voor multicollineariteit.

n met hypertensie overdag = 12; n zonder hypertensie overdag = 18.

### 3.4. Factoren geassocieerd met ongecontroleerde hypertensie overdag en 's nachts

Slechts één patiënt had hypertensie overdag bij *baseline* 24-uursbloeddrukmeting (bloeddruk  $> 95^{\text{ste}}$  percentiel voor geslacht en gestalte) ondanks gebruik van antihypertensieve medicatie en geen enkele patiënt vertoonde ongecontroleerde nachtelijke hypertensie bij *baseline*. Onderzoek naar factoren geassocieerd met ongecontroleerde hypertensie overdag en 's nachts kon bijgevolg niet verricht worden.

### 3.5. Factoren geassocieerd met afwezigheid van evolutie in bloeddrukprofiel

De *baseline*-variabelen uit 3.3. en gebruik van antihypertensiva bij *baseline* als bijkomende covariaat werden getest in univariate binair logistische regressieanalyse met als doel factoren te identificeren die geassocieerd zijn met afwezigheid van evolutie in bloeddrukprofiel tussen *baseline* en *follow-up* na 1 jaar. Alle patiënten bij wie het bloeddrukprofiel niet veranderde, waren patiënten die geen hypertensie vertoonden bij 24-uursbloeddrukmeting. De bekomen resultaten waren niet significant. Een overzicht wordt weergegeven in tabel III in de appendix van deze thesis.

Met de variabelen die een p-waarde kleiner dan 0.2 bereikten in univariate analyse – namelijk leeftijd bij levertransplantatie en dosis tacrolimus in mg/kg/dag – werd een multivariaat binair logistisch regressiemodel opgesteld. 22.6% van de variantie in de

uitkomstvariabele kon verklaard worden door het model, maar de p-waarden waren niet significant. De resultaten zijn weergegeven in tabel IV in de appendix.

### 3.6. Factoren geassocieerd met positieve en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel

De in 3.5. vermelde reeks *baseline*-elementen werd getest in univariate binair logistische regressieanalyse met als doel factoren te identificeren die geassocieerd zijn met positieve en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel tussen *baseline* en *follow-up* na 1 jaar. Er werd geen significantie bereikt. Gedetailleerde resultaten zijn weergegeven in tabel V en VI in de appendix.

In univariate analyse voor positieve evolutie in bloeddrukprofiel bereikte enkel de variatiecoëfficiënt van de genormaliseerde tacrolimusdalspiegels een p-waarde kleiner dan 0.2. Multivariaat binair logistisch regressieonderzoek was bijgevolg niet mogelijk. Geen enkele onafhankelijke variabele bereikte  $p < 0.2$  in univariate analyse voor negatieve evolutie in bloeddrukprofiel. Hiervoor kon dus ook geen multivariaat regressiemodel opgesteld worden.

### 3.7. Factoren geassocieerd met escalatie van antihypertensief beleid

De eerder vermelde reeks *baseline*-elementen werd getest in univariate binair logistische regressieanalyse met als doel factoren te identificeren die geassocieerd zijn met escalatie van antihypertensief beleid in de loop van de studie. Vooraf bestaande therapie met antihypertensieve medicatie was als enige variabele significant geassocieerd met escalatie van antihypertensief beleid ( $p=0.009$ ). Gedetailleerde resultaten zijn weergegeven in tabel VII in de appendix.

Aangezien voor eGFR, geslacht en gebruik van antihypertensiva een p-waarde kleiner dan 0.2 werd gevonden in univariate regressieanalyse, werden deze variabelen opgenomen in een multivariaat binair logistisch regressiemodel. 63.3% van de variantie in escalatie van antihypertensief beleid kon verklaard worden door het model. De bijhorende p-waarden waren echter niet significant. De resultaten zijn weergegeven in tabel VIII in de appendix.

## 4. DISCUSSIE

Een belangrijk aandeel van de studiepopulatie vertoonde hypertensie op basis van ambulante bloeddrukmetingen en/of gebruik van antihypertensieve medicatie. Het merendeel van de als dusdanig geclassificeerde patiënten gebruikte op de genoemde tijdstippen één of meerdere antihypertensiva. Hypertensie bij ambulante bloeddrukmeting (gedefinieerd als bloeddruk  $> 95^{\text{ste}}$  percentiel voor geslacht en gestalte) kwam slechts bij een kleiner aandeel van de als hypertensief beschouwde patiënten voor. De hoge prevalentie van hypertensie

dient met kennis van dit gegeven geïnterpreteerd te worden.

Slechts weinig patiënten vertoonden hypertensie op de polikliniek. Meestal ging het om *white coat hypertension*. Enkel bij *follow-up* 3 was er ook sprake van hypertensie bij ambulante bloeddrukmeting. Gemaskeerde hypertensie kwam daarentegen meer frequent voor. Deze bevindingen illustreren de meerwaarde van ambulante bloeddrukmetingen ten opzichte van momentopnames van de bloeddruk op de polikliniek.

#### 4.1. Longitudinale evolutie van bloeddrukprofielen en vergelijking van verschillende bloeddrukparameters

##### 4.1.1. Systolische en diastolische bloeddruk

Uit de analyses van de z-scores voor systolische bloeddruk bij *baseline* en de jaarlijkse *follow-ups* kan geconcludeerd worden dat men, ondanks de hoge prevalentie van hypertensie in deze populatie, met het nieuwe *standard-of-care*-protocol er goed in slaagt de systolische bloeddruk onder controle te houden. Hoewel de z-scores voor systolische bloeddruk bij *follow-up* 1, 2 en 3 significant hoger waren gedurende de nacht dan overdag, lagen de absolute waarden van de nachtelijke z-scores telkens binnen de referentie.

De z-scores voor diastolische bloeddruk lagen in het begin van de studie binnen de referentiewaarden, maar werden naar het einde toe opvallend hoger. Bij *follow-up* 1 en 2 waren de diastolische z-scores significant hoger gedurende de nacht dan overdag.

De bekomen resultaten ondersteunen bestaande literatuur die nachtelijke bloeddrukcontrole als uitdaging beschrijft (13, 16, 33-37), maar tonen tegelijkertijd aan dat een adequate aanpak het mogelijk maakt waarden binnen de referentie te bekomen.

De z-scores voor diastolische bloeddruk lagen telkens hoger dan de systolische equivalenten met significante verschillen bij *baseline* en *follow-up* 2, 3 en 4 overdag en bij *baseline* en *follow-up* 3 en 4 's nachts. Hoewel er steeds meer argumenten bestaan voor het belang van diastolische bloeddruk als cardiovasculaire risicofactor, voornamelijk bij jongere personen (45, 46), dienen de precieze klinische relevantie van diastolische hypertensie bij kinderen en adolescenten en de noodzaak tot behandeling ervan nog door toekomstig onderzoek bepaald te worden (46, 47).

De moeilijkere nachtelijke bloeddrukcontrole en de hoge diastolische bloeddrukwaarden aan het einde van de studie kunnen potentieel gedeeltelijk toegeschreven worden aan groei en ontwikkeling met bijhorende fysiologische veranderingen waardoor de oorspronkelijke dosis bloeddrukverlagende medicatie voor (een deel van) de patiënten onvoldoende werd.

##### 4.1.2. Systolische bloeddrukload

De mediane systolische bloeddrukload overdag bedroeg met uitzondering van één meetmoment steeds minder dan 10%. De overeenkomstige nachtelijke waarden waren bij

elk meetmoment lager dan 10%. Aangezien de grenswaarde voor verhoogde *load* 30% bedraagt (52), zijn de bekomen resultaten bevredigend.

#### 4.1.3. *Nachtelijke systolische bloeddruk*

De mediane systolische bloeddruk dip situeerde zich in de loop van de studie telkens rond 10%. Aangezien de referentiewaarde voor nachtelijke systolische bloeddruk dip 10 tot 20% bedraagt (39), kan men de resultaten beschouwen als schommelend rond de ondergrens van de normale *range* (bereik). Afvlakking van het circadiaan ritme met een te kleine of afwezige nachtelijke bloeddruk dip, wat kenmerkend is voor tacrolimusgeïnduceerde hypertensie (13, 33-35, 37), is dus niet bijzonder uitgesproken. Het is aannemelijk dat normalisatie van het circadiaan bloeddrukpatroon na één à twee jaar bij een deel van de patiënten (33) hiermee verband houdt.

## 4.2. Vergelijking van bloeddrukprofielen en patiëntenkarakteristieken van therapeutische subgroepen

### 4.2.1. *Vergelijking bloeddrukprofielen*

Bij beschouwing van de z-scores voor systolische bloeddruk overdag en 's nachts valt zowel bij patiënten met als zonder antihypertensieve medicatie een goede bloeddrukcontrole op. De z-scores voor systolische bloeddruk overdag en 's nachts waren bij *follow-up* 4 significant hoger bij patiënten die antihypertensiva namen, maar lagen wel binnen de referentiewaarden. Significantie werkt bereikt omwille van zeer lage z-scores in de groep die geen antihypertensiva nam. De resultaten pleiten voor een gunstig effect van antihypertensiva – in de eerste plaats amlodipine en in mindere mate lisinopril – bij posttransplant hypertensie. In de loop van de studie waren de waarden vrij stabiel bij patiënten zonder antihypertensieve medicatie en meer schommelend bij patiënten met antihypertensieve medicatie. Mogelijks spelen intra- en interindividuele verschillen in therapie-*compliance* (naleving) hierbij een rol.

Een gelijkaardige vergelijking tussen patiënten bij wie het antihypertensief beleid wel en niet veranderde in de loop van de studie toonde in beide groepen een goede bloeddrukcontrole, met uitzondering van hoge z-scores voor systolische bloeddruk overdag en 's nachts bij patiënten met verandering van antihypertensief beleid bij *follow-up* 4. De laatstgenoemde waarden waren echter net niet significant hoger dan de equivalenten bij patiënten zonder verandering van antihypertensief beleid. In de loop van de studie waren de waarden vrij stabiel bij patiënten zonder verandering van antihypertensief beleid en meer schommelend bij patiënten met verandering van antihypertensief beleid. Aangezien verandering van antihypertensief beleid nagenoeg altijd escalatie inhield, lijken therapeutische escalatie en wisselende bloeddrukcontrole geassocieerd te zijn. Het is aannemelijk dat zowel biologische

factoren (cardiovasculair systeem en de beïnvloeding ervan) als patiëntgebonden factoren (*compliance*) hierbij een rol kunnen spelen.

De hogere systolische z-scores bij *follow-up* 4 bij patiënten met antihypertensieve medicatie en bij patiënten met verandering van antihypertensief beleid wijzen er mogelijk op dat de dosis antihypertensiva – op zijn minst bij een deel van de patiënten – opgedreven dient te worden om te compenseren voor de fysiologische veranderingen die met groei en ontwikkeling gepaard gaan.

#### 4.2.2. Vergelijking patiëntenkarakteristieken

Er konden geen significante verschillen aangetoond worden tussen patiënten die wel en geen antihypertensiva namen bij *baseline* wat patiëntenkarakteristieken bij *baseline* betreft. Dezelfde *baseline*-karakteristieken verschilden ook niet significant tussen patiënten bij wie het antihypertensief beleid wel en niet veranderde in de loop van de studie.

### 4.3. Vergelijking met bestaande literatuur

#### 4.3.1. Systolische en diastolische bloeddruk

In de huidige studie vertoonde 37.5%; 40.7%; 33.3%; 55.6% en 57.1% van de studiepopulatie bij *baseline* en jaarlijkse *follow-ups* enige vorm van hypertensie over 24 uur op basis van ambulante bloeddrukmetingen en/of gebruik van antihypertensieve medicatie. Vergelijking met bestaande literatuur, waarin percentages van 20% tot 60% werden gerapporteerd (17, 31-33, 35-37), is niet eenvoudig omwille van verschillen in studiepopulaties, definities en meetmethodes. In een retrospectieve studie uitgevoerd door Prytula et al. (16) in het UZ Gent voor in voege treden van het nieuwe protocol werd op dezelfde wijze als in de huidige studie hypertensie vastgesteld bij 56% van de patiënten bij *baseline* en 59% bij *follow-up* na 1 jaar. Tabel 9 laat een vergelijking tussen beide studies toe van het aandeel patiënten met systolische en diastolische bloeddruk overdag en 's nachts hoger dan het 95<sup>ste</sup> percentiel voor geslacht en gestalte bij ambulante bloeddrukmeting.

**Tabel 9.** Aandeel patiënten met bloeddruk hoger dan het 95<sup>ste</sup> percentiel voor geslacht en gestalte bij ambulante bloeddrukmeting in de huidige studie en in een eerdere retrospectieve studie (16).

	<b>Baseline</b> <b>HS</b>	<b>FU1</b> <b>HS</b>	<b>FU2</b> <b>HS</b>	<b>FU3</b> <b>HS</b>	<b>FU4</b> <b>HS</b>	<b>Baseline</b> <b>ERS</b>	<b>FU1</b> <b>ERS</b>
Aantal patiënten	32	26	23	17	7	39	32
Syst. BD overdag > P95, n (%)	1 (3.1)	1 (3.8)	0	0	2 (28.6)	5 (12.8)	2 (6.3)
Syst. BD 's nachts > P95, n (%)	0	2 (7.7)	2 (8.7)	0	1 (14.3)	9 (23.1)	7 (21.9)
Diast. BD overdag > P95, n (%)	5 (15.6)	1 (3.8)	0	5 (29.4)	4 (57.1)	11 (28.2)	9 (28.1)
Diast. BD 's nachts > P95, n (%)	1 (3.1)	5 (19.2)	3 (13)	7 (41.2)	4 (57.1)	9 (23.1)	9 (28.1)

Afkortingen: FU – *Follow-Up* (opvolging)

HS – Huidige Studie

ERS – Eerdere Retrospectieve Studie

Syst. – systolisch

Diast. – diastolisch

BD – BloedDruk

P95 – 95<sup>ste</sup> percentiel



Rekening houdend met het feit dat het aantal patiënten aan het begin van de huidige studie vergelijkbaar was met het aantal patiënten in de eerdere retrospectieve studie (16) en dat het patiëntenaantal geleidelijk daalde gedurende de huidige studie, kan men op basis van bovenstaande gegevens stellen dat de bloeddruk in de huidige studie met het nieuwe protocol beter onder controle is.

In beide studies kwam *white coat hypertension* niet frequent voor (bij *baseline* 3.1% van de patiënten in de huidige studie en 5.1% in de eerdere retrospectieve studie (16)).

Gemaskeerde hypertensie kende een hogere prevalentie in de eerdere retrospectieve studie (26% systolisch en 38% diastolisch bij *baseline* (16)) dan in de huidige studie (3.1% systolisch en 15.6% diastolisch bij *baseline*). In beide studies ging het voornamelijk om gemaskeerde diastolische hypertensie.

#### 4.3.2. Systolische bloeddrukload

De mediane systolische bloeddrukload bedroeg in de huidige studie respectievelijk 8.0%; 10.8%; 8.3%; 9.8% en 3.4% overdag en 5.0%; 0.0%; 0.0%; 9.5% en 8.3% 's nachts bij *baseline* en jaarlijkse *follow-ups*. Deze mooie waarden zijn beduidend lager dan in de voorgaande studie (16) waar overeenkomstige resultaten van 17% en 18% werden gevonden overdag en 12.5% en 13% 's nachts bij *baseline* en *follow-up* na 1 jaar respectievelijk. Ze illustreren aldus de positieve invloed van het nieuwe protocol op het bloeddrukprofiel.

#### 4.3.3. Nachtelijke systolische bloeddruk dip

De nachtelijke systolische bloeddruk dip was in beide studies vergelijkbaar. De mediane waarden situeerden zich rond de minimale normaalwaarde van 10%.

#### 4.3.4. Gebruik van antihypertensiva

Antihypertensieve medicatie werd in beide studies vrij gelijkmatig gebruikt. In de huidige studie namen 25%; 28.6%; 32%; 33.3% en 57.1% van de patiënten antihypertensiva bij *baseline* en *follow-up* na 1, 2, 3 en 4 jaar respectievelijk. In de voorgaande studie (16) ging het om 17.9% van de patiënten bij *baseline* en 35.1% één jaar later. Calciumkanaalblokker amlodipine werd in beide studies aan het merendeel van de hypertensieve patiënten voorgeschreven, overeenkomstig de huidige wetenschappelijke evidentie (9, 13, 16, 37, 38).

### 4.4. Factoren geassocieerd met hypertensie overdag en 's nachts

Er werden geen variabelen gevonden die een significante associatie vertoonden met hypertensie overdag en 's nachts (op basis van ambulante bloeddrukmeting en/of gebruik van antihypertensieve medicatie) bij *baseline*.

De bevinding daterend van voor de intrede van het nieuwe protocol dat een hogere tacrolimusdalspiegel de kans op systolische en diastolische hypertensie significant

verhoogde (16), kon niet worden bevestigd. De *range* waarover de tacrolimusdalspiegels zich toen uitstrekten was echter veel breder met een hogere mediaan (*range* 0.9-11.2 µg/L, mediaan 4.0 µg/L) dan in de huidige studie (*range* 0.7-5.5 µg/L, mediaan 2.75 µg/L), waar de dalspiegels duidelijk beter aansloten bij de beoogde *range* van 2 tot 5 µg/L. De hoge dalspiegels waren mogelijks te wijten aan betere therapietrouw dan gewoonlijk of zelfs inhalen van verwaarloosde medicatie-inname ten tijde van de jaarlijkse posttransplant onderzoeken (16), een probleem dat in de huidige studie minder uitgesproken lijkt te zijn. Op basis van deze gegevens kan men suggereren dat er enkel een verband bestaat tussen hypertensie en tacrolimusdalspiegel bij supratherapeutische concentraties.

De hypothese dat intrapatiëntvariabiliteit in tacrolimusdalspiegels verband houdt met hypertensie werd ook niet bevestigd door de uitgevoerde analyses.

Zoals in de studies van Prytula et al. (16) en McLin et al. (31) was de verstreken tijd sinds levertransplantatie, gebruikt als surrogaatmerker voor de cumulatieve ingenomen dosis tacrolimus, niet geassocieerd met hypertensie.

De beschouwingen omtrent tacrolimusdalspiegels, intrapatiëntvariabiliteit ervan en verstreken tijd sinds levertransplantatie en de vaststelling van Mourer et al. (34) dat de bloeddruk van volwassen niertransplantpatiënten daalde na staken van calcineurine-inhibitoren, maken het aannemelijk dat hoge bloeddruk eerder verband houdt met de huidige dan longitudinale blootstelling aan tacrolimus. Een gelijkaardige hypothese werd reeds in 2016 door Prytula et al. (16) geformuleerd.

Zowel in de huidige studie als in de studie van McLin et al. (31) kon geen significant verband aangetoond worden tussen verhoogde bloeddruk en reden voor levertransplantatie of leeftijd bij 24-uursbloeddrukmeting.

Verminderde nierfunctie (eGFR < 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) werd door McLin et al. (31) geïdentificeerd als risicofactor voor verhoogde bloeddruk. Deze bevinding kon echter zowel in de huidige studie als in de studie van Prytula et al. (16) niet bevestigd worden. Mogelijks waren de interindividuele verschillen in nierfunctie in beide studies te klein om significantie te kunnen aantonen (16).

#### 4.5. Factoren geassocieerd met ongecontroleerde hypertensie overdag en 's nachts

Dit onderzoek kon niet verricht worden omwille van een te laag aantal patiënten met ongecontroleerde hypertensie overdag en 's nachts bij *baseline*.

Deze vaststelling is echter positief aangezien ze onderbouwt dat antihypertensieve medicatie – in de eerste plaats amlodipine en in mindere mate lisinopril – effectief is in de behandeling van posttransplant hypertensie.

#### 4.6. Factoren geassocieerd met afwezige, positieve en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel

Er konden geen variabelen geïdentificeerd worden die significant geassocieerd waren met afwezige evolutie, positieve evolutie en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel tussen *baseline* en *follow-up* na 1 jaar.

Het is dus nog niet mogelijk om op basis van patiëntenkarakteristieken de toekomstige evolutie van het bloeddrukprofiel in te schatten.

Alle patiënten bij wie het bloeddrukprofiel niet veranderde, hadden geen hypertensie bij 24-uursbloeddrukmeting. Het bloeddrukprofiel van alle hypertensieve patiënten bij *baseline* verbeterde in het jaar na de eerste ambulante bloeddrukmeting, wat toepassing van het nieuwe protocol onderbouwt. Anderzijds ontwikkelden enkele normotensieve patiënten een vorm van hypertensie in het jaar volgend op de eerste ambulante bloeddrukmeting.

#### 4.7. Factoren geassocieerd met escalatie van antihypertensief beleid

Gebruik van antihypertensiva bij *baseline* werd in univariate analyse geïdentificeerd als significante risicofactor voor escalatie van antihypertensief beleid in de loop van de studie. Dit betekent dat de kans op dosisverhoging van een antihypertensivum of toevoeging van een extra antihypertensivum aan reeds ingestelde antihypertensieve therapie hoger was dan de kans op opstart van antihypertensiva bij patiënten die geen bloeddrukverlagende medicatie namen. De odds voor escalatie van antihypertensief beleid was 20 maal hoger bij patiënten onder bloeddrukverlagende medicatie dan bij patiënten die geen bloeddrukverlagende middelen namen.

#### 4.8. Sterktes en beperkingen van de studie

Een van de sterktes van de studie is de opvolging van patiënten in één centrum volgens een vast protocol waardoor metingen en interpretaties uniform verliepen. Daarnaast vormt het prospectieve design van de studie een pluspunt.

Deze studie heeft tevens een aantal beperkingen. Het geringe aantal patiënten in de studiepopulatie vormt de belangrijkste beperking. Bovendien doorliepen niet alle patiënten de volledige studieperiode. Het aantal patiënten nam in de loop van de studie af en van sommige patiënten was er slechts één 24-uursbloeddrukmeting beschikbaar. Daarnaast werden patiënten onder meer geïnccludeerd op basis van aanwezigheid van ambulante 24-uursbloeddrukmetingen. Aangezien deze onderzoeken pas gebeuren vanaf de leeftijd van 5 jaar, waren jongere kinderen niet vertegenwoordigd in het onderzoek en konden er geen uitspraken geformuleerd worden met betrekking tot de bloeddrukprofielen van deze leeftijdsgroep. Verder werd voor twee potentiële risicofactoren voor hypertensie, voor afwezige, positieve en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel en voor escalatie van antihypertensief beleid een surrogaatvariabele gebruikt. Meer bepaald werd de cumulatief

ingenomen dosis tacrolimus voorgesteld als de verstreken tijd sinds levertransplantatie en werd gebrekkige naleving van de voorgeschreven therapie uitgedrukt aan de hand van het percentage gemiste consultaties bij de kindergastro-enteroloog tussen *baseline* en de laatste *follow-up*. Ten slotte gebeurde berekening van de eGFR volgens de herziene formule van Schwartz (49, 50). Onderzoek toonde aan dat eGFR-schatting op basis van serumcreatininespiegels niet betrouwbaar is na levertransplantatie. Zowel vals verlaagde waarden bij milde nierinsufficiëntie als vals verhoogde waarden bij gevorderde nierinsufficiëntie werden beschreven (53). Ander onderzoek rapporteerde een lage precisie en lage gevoeligheid voor veranderingen van eGFR-formules bij kinderen (25).

#### 4.9. Klinische implicaties en maatschappelijke relevantie

Verskillende studies beschreven reeds het bloeddrukverhogend effect van tacrolimus (6, 7, 9, 12, 13, 15-18, 20-22, 26-28, 30-38) en de talrijke schadelijke gevolgen die zich manifesteren ter hoogte van diverse eindorganen: gedaalde allograffunctie (36), allografftrejectie (36), nefrotoxiciteit (13, 17, 29, 31, 41), retinopathie (41), linkerventrikelhypertrofie (13, 16, 17, 32, 41, 42), hartfalen (13, 16, 17, 32, 41, 42), atherosclerose (13, 17, 32, 41)... Tacrolimusgeïnduceerde hypertensie vormt een gekende bron van langetermijnmorbiditeit en -mortaliteit na pediatrie levertransplantatie (13, 31, 33-36, 38, 40). Het is dus terecht medische aandacht te richten op deze problematiek en strategieën uit te werken om ze tegen te gaan (16, 31, 33, 36).

Aan de hand van het nieuwe *standard-of-care*-protocol van het UZ Gent slaagt men er reeds vrij goed in posttransplant bloeddrukproblemen onder controle te krijgen. Dit geldt zowel voor hypertensie overdag als voor hypertensie 's nachts. De nachtelijke waarden lagen echter, zoals bekend in de literatuur (13, 16, 33-37), hoger dan de waarden overdag, weliswaar binnen de referentie. Daarnaast is het voordelig effect van het protocol minder uitgesproken voor diastolische dan voor systolische hypertensie. Verder onderzoek naar de precieze klinische implicaties daarvan is noodzakelijk. De bekomen resultaten in de huidige studie illustreren dat 24-uursbloeddrukmetingen op regelmatige basis tijdige diagnostiek en behandeling van verschillende types hypertensie toelaten en het bloeddrukprofiel aldus gunstig beïnvloeden. Deze ambulante meetmethode, die men als gouden standaard kan aanbevelen, levert waardevolle en klinisch bruikbare informatie op, maar wordt als belastend ervaren door zowel patiënt als omgeving (16, 33-36, 41, 43, 44). De studie onderbouwt ook de gunstige werking van amlodipine (in de eerste plaats) en lisinopril (in mindere mate) bij posttransplant hypertensie. Mogelijks dient de dosis antihypertensiva in de loop van de tijd opgedreven te worden om te compenseren voor de fysiologische veranderingen die met groei en ontwikkeling gepaard gaan. Gebrekkige *compliance* kan echter zorgen voor suboptimale bloeddrukcontrole en dient actief bevraagd en indien nodig geremedieerd te

worden. Men dient daarnaast te benadrukken dat bloeddrukverlagende medicatie complementair is met een gezonde levensstijl, met andere woorden zoutbeperking, voldoende fysieke activiteit en een rookvrije leefomgeving (16, 36). Daarenboven wordt het steeds aannemelijker dat verhoogde bloeddruk eerder verband houdt met de huidige dan longitudinale blootstelling aan tacrolimus (16, 31). Hoewel onderzoek naar bijkomende argumenten nodig is, wijst dit erop dat het belang van correct ingestelde én feilloos ingenomen immunosuppressieve therapie met tacrolimus niet genoeg benadrukt kan worden.

Met behulp van vervolgonderzoek om de complexe etiologie van tacrolimusgeïnduceerde hypertensie beter te begrijpen en het protocol verder te verfijnen zal men aanbevelingen kunnen formuleren voor optimale bloeddrukmonitoring en behandeling van hypertensie bij pediatrische levertransplantatieontvangers, wat uiteindelijk hun levenskwaliteit en levensverwachting ten goede zal komen (31).

#### 4.10. Suggesties voor verder onderzoek

Deze prospectieve studie ter evaluatie van een in 2017 ingevoerd *standard-of-care*-protocol om hypertensie na pediatrische levertransplantatie op te sporen en te behandelen is vernieuwend en vormt een stimulans om gelijkaardig vervolgonderzoek te verrichten. In de studie werden slechts bij enkele patiënten halfjaarlijkse in plaats van jaarlijkse ambulante bloeddrukmetingen verricht. Bijgevolg is de meerwaarde van een hogere monitoringsfrequentie nog niet gekend. Daarnaast dienen de klinische relevantie van diastolische hypertensie bij kinderen en adolescenten en de noodzaak tot behandeling ervan nog door toekomstig onderzoek bepaald te worden. Er bestaan overigens onvoldoende gegevens in verband met patiëntenkarakteristieken geassocieerd met verschillende therapeutische uitkomstmaten (hypertensie, ongecontroleerde hypertensie, afwezige, positieve en negatieve evolutie in bloeddrukprofiel en escalatie van antihypertensief beleid). Deze informatie is echter nuttig om het protocol voor posttransplant hypertensie te verfijnen en optimaal te laten aansluiten bij individuele noden. Er is bijgevolg nood aan uitgebreide, langdurige en prospectieve analyses aan de hand van gestandaardiseerde definities en werkmethodes om meer evidentie te verwerven.

Toekomstige studies dienen ook kinderen jonger dan 5 jaar te includeren aangezien men op basis van de huidige studie geen uitspraken kan doen met betrekking tot deze leeftijdsgroep. Patiënten jonger dan 5 jaar ondergaan in het UZ Gent een jaarlijkse 4-uursbloeddrukbevestiging via een opname op de dagkliniek. Het is echter ook mogelijk de bloeddruk uitgebreider te monitoren tijdens een 24-uursopname om gelijkaardige resultaten te bekomen als bij ambulante 24-uursbloeddrukmetingen.

Het zou ten slotte bijzonder informatief zijn pediatrische levertransplantatiepatiënten verder op te

volgen in de volwassenheid om na te gaan hoe het bloeddrukprofiel dan evolueert, of er variabelen zijn die toelaten de bloeddrukcontrole op latere leeftijd te voorspellen en in welke mate en hoe complicaties van hypertensie zich manifesteren. Idealiter formuleert men ook aanbevelingen om continuïteit van bloeddrukmonitoring en behandeling van hypertensie bij transitie van pediatrische zorg naar volwassen internistische zorg te garanderen.

#### 4.11. Conclusie

Het pediatrisch team binnen het UZ Gent slaagt er dankzij het nieuwe *standard-of-care*-protocol voor bloeddrukmonitoring en behandeling van hypertensie na pediatrische levertransplantatie reeds vrij goed in posttransplant bloeddrukproblemen onder controle te krijgen. Dit geldt zowel voor hypertensie overdag als voor hypertensie 's nachts, maar het voordelig effect is minder uitgesproken voor diastolische dan voor systolische hypertensie. De studie onderbouwt daarnaast het diagnostisch belang van 24-uursbloeddrukmetingen op regelmatige basis en de therapeutische meerwaarde van amlodipine en lisinopril. Adequate bloeddrukcontrole berust naast biologische factoren ook op nauwe en gedisciplineerde samenwerking tussen zorgpersoneel, de patiënt en zijn omgeving. Wanneer men de beschreven elementen in rekening brengt in het beleid en verder uitdiept in toekomstig onderzoek, zal dit de cardiovasculaire gezondheid, levenskwaliteit en levensverwachting van pediatrische levertransplantpatiënten ten goede komen.

## 5. REFERENTIES

1. Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, Knoppke B, Loss M. Current developments in pediatric liver transplantation. *World journal of hepatology*. 2015;7(11):1509.
2. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009;15(6):648-74.
3. Cuenca AG, Kim HB, Vakili K. Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(4):217-23.
4. Tiao GM, Alonso MH, Ryckman FC. Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg*. 2006;15(3):218-27.
5. Debray D, Bernard O, Gauthier F. [Pediatric liver transplantation]. *Presse Med*. 2009;38(9):1299-306.
6. Miloh T, Barton A, Wheeler J, Pham Y, Hewitt W, Keegan T, et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. *Liver Transpl*. 2017;23(2):244-56.
7. Prytuła A, van Gelder T. Clinical aspects of tacrolimus use in paediatric renal transplant recipients. *Pediatric Nephrology*. 2019;34(1):31-43.
8. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(1):23-46.
9. Grzešek G, Wiciński M, Malinowski B, Grzešek E, Manysiak S, Odrowąż-Sypniewska G, et al. Calcium blockers inhibit cyclosporine A-induced hyperreactivity of vascular smooth muscle cells. *Molecular medicine reports*. 2012;5(6):1469-74.
10. Bzeizi KI, Albenmoussa A, Shawkat AM, Ahmed Z, Alabbad S, Alhamoudi W, et al. Efficacy and safety of once daily tacrolimus compared to twice daily tacrolimus after liver transplantation. *World Journal of Hepatology*. 2021;13(3):375-83.
11. Chang R-KR, McDiarmid SV, Alejos JC, Drant SE, Klitzner TS. Echocardiographic findings of hypertrophic cardiomyopathy in children after orthotopic liver transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2001;5(3):187-91.
12. Dehghani SM, Haghghat M, Imanieh MH, Zahmatkeshan M, BORZOU EI M, AMOUZGAR H, et al. Tacrolimus related hypertrophic cardiomyopathy in liver transplant recipients. 2010.

13. Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, Schwartz L, Augustine JE. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transplantation*. 2000;6(5):521-30.
14. Prusinskas B, Ohlsson S, Kathemann S, Pilic D, Kampmann K, Büscher R, et al. Role of Tacrolimus C/D Ratio in the First Year After Pediatric Liver Transplantation. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9.
15. Hošková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiological research*. 2017;66(2).
16. Prytula A, Vandekerckhove K, Raes A, De Wolf D, Dehoorne J, Walle JV, et al. Tacrolimus predose concentration is associated with hypertension in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(6):616-23.
17. Dégi AA, Bárczi A, Szabó D, Kis É, Reusz GS, Dezsőfi A. Cardiovascular Risk Assessment in Pediatric Liver Transplant Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(3):377-83.
18. Hasenbein W, Albani J, Englert C, Spehr A, Grabhorn E, Kemper MJ, et al. Long-term evaluation of cyclosporine and tacrolimus based immunosuppression in pediatric liver transplantation. *Pediatric transplantation*. 2006;10(8):938-42.
19. Kotb M, Abd El Satar E, Badr A, Anis N, Hamza A. G40 (P) Tacrolimus associated symptomatic cardiac hypertrophy and pulmonary hypertension is reversible in children recipients of orthotopic living related liver transplantation. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2016.
20. Jain A, Singhal A, Fontes P, Mazariegos G, Devera ME, Cacciarelli T, et al. One thousand consecutive primary liver transplants under tacrolimus immunosuppression: a 17-to 20-year longitudinal follow-up. *Transplantation*. 2011;91(9):1025-30.
21. Cook LG, Chiasson VL, Long C, Wu G-Y, Mitchell BM. Tacrolimus reduces nitric oxide synthase function by binding to FKBP rather than by its calcineurin effect. *Kidney international*. 2009;75(7):719-26.
22. Curtis JJ. Hypertensinogenic mechanism of the calcineurin inhibitors. *Current hypertension reports*. 2002;4(5):377-80.
23. Ozkanlar Y, Nishijima Y, da Cunha D, Hamlin RL. Acute effects of tacrolimus (FK506) on left ventricular mechanics. *Pharmacol Res*. 2005;52(4):307-12.
24. Nakata Y, Yoshibayashi M, Yonemura T, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka K, et al. Tacrolimus and myocardial hypertrophy. *Transplantation*. 2000;69(9):1960-2.
25. Harambat J, Ranchin B, Dubourg L, Liutkus A, Hadj-Haïssa A, Rivet C, et al. Renal function in pediatric liver transplantation: a long-term follow-up study. *Transplantation*. 2008;86(8):1028-34.
26. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Fürstenberg A, Yang C-L, Roeschel T, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nature medicine*. 2011;17(10):1304-9.
27. Surowka A, Wilk A, Szumilas K, Kedzierska-Kapuzza K. The Effect of Immunosuppressive Drugs on MMPs Activity in The Walls of Blood Vessels - A Systematic Review. *International Journal of Medical Sciences*. 2021;18(6):1502-9.
28. Wang JL, Guo R, Liu SK, Chen QJ, Zuo SR, Yang M, et al. Molecular mechanisms of FK506-induced hypertension in solid organ transplantation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(20):3645-50.
29. Morath C, Opelz G, Döhler B, Zeier M, Süsal C. Influence of Blood Pressure and Calcineurin Inhibitors on Kidney Function after Heart or Liver Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(5):845-52.
30. Feng S. Long-term management of immunosuppression after pediatric liver transplantation: is minimization or withdrawal desirable or possible or both? *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(5):506-12.
31. McLin VA, Anand R, Daniels S, Yin W, Alonso EM, Group SR. Blood pressure elevation in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(1):183-90.
32. Memaran N, Borchert-Mörlins B, Schmidt BMW, Sugianto RI, Wilke H, Blöte R, et al. High Burden of Subclinical Cardiovascular Target Organ Damage After Pediatric Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2019;25(5):752-62.
33. Bayrakci US, Baskin E, Ozcay F, Gulleroglu K, Ozbay F, Sevmis S, et al. Abnormal circadian blood pressure regulation in liver transplanted children. *Pediatric transplantation*. 2012;16(2):160-4.
34. Mourer JS, de Koning EJ, van Zwet EW, Mallat MJ, Rabelink TJ, de Fijter JW. Impact of late calcineurin inhibitor withdrawal on ambulatory blood pressure and carotid intima media thickness in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96(1):49-57.

35. Del Compare ME, D'Agostino D, Ferraris JR, Boldrini G, Waisman G, Krmar RT. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles in liver transplant recipients. *Pediatric transplantation*. 2004;8(5):496-501.
36. Charnaya O, Seifert M. Promoting cardiovascular health post-transplant through early diagnosis and adequate management of hypertension and dyslipidemia. *Pediatric Transplantation*. 2021;25(1).
37. Najeed SA, Saghir S, Hein B, Neff G, Shaheen M, Ijaz H, et al. Management of hypertension in liver transplant patients. *International journal of cardiology*. 2011;152(1):4-6.
38. Seeman T, Feber J. Should ACE inhibitors or calcium channel blockers be used for post-transplant hypertension? *Pediatric Nephrology*. 2021;36(3):539-49.
39. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med*. 2018;119:108-14.
40. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Leise MD, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. *Liver Transplantation*. 2015;21(7):889-96.
41. Stabouli S, Kotsis V, Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring and target organ damage in pediatrics. *J Hypertens*. 2007;25(10):1979-86.
42. Dobson CP, Eide M, Nylund CM. Hypertension prevalence, cardiac complications, and antihypertensive medication use in children. *The Journal of pediatrics*. 2015;167(1):92-7. e1.
43. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, Hypertension GWGoP. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens*. 2002;20(10):1995-2007.
44. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-920.
45. Li Y, Wei F-F, Thijs L, Boggia J, Asayama K, Hansen TW, et al. Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic blood pressure as distinct outcome predictors in 8341 untreated people recruited from 12 populations. *Circulation*. 2014;130(6):466-74.
46. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2014;63(5):1116-35.
47. Alsaeed H, Metzger DL, Blydt-Hansen TD, Rodd C, Sharma A. Isolated diastolic high blood pressure: a distinct clinical phenotype in US children. *Pediatric Research*. 2021;90(4):903-9.
48. Graves JW, Grossardt BR, Gullerud RE, Bailey KR, Feldstein J. The trained observer better predicts daytime ABPM diastolic blood pressure in hypertensive patients than does an automated (Omron) device. *Blood pressure monitoring*. 2006;11(2):53-8.
49. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(3):629-37.
50. Staples A, LeBlond R, Watkins S, Wong C, Brandt J. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(11):2321-6.
51. Defrancq C, De Wilde N, Raes A, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M, et al. Intra-patient variability in tacrolimus exposure in pediatric liver transplant recipients: Evolution, risk factors, and impact on patient outcomes. *Pediatric transplantation*. 2019;23(3):e13388.
52. Koshy S, Macarthur C, Luthra S, Gajaria M, Geary D. Ambulatory blood pressure monitoring: mean blood pressure and blood pressure load. *Pediatric Nephrology*. 2005;20(10):1484-6.
53. Berg UB, Ericzon B-G, Nemeth A. RENAL FUNCTION BEFORE AND LONG AFTER LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN1. *Transplantation*. 2001;72(4):631-7.



## APPENDIX

Volgende data werden verzameld uit elektronische patiëntendossiers:

### Patiëntenkarakteristieken

- Geslacht
- Geboortedatum
- Lengte bij *baseline* en bij elke 24-uursbloeddrukmeting
- Gewicht bij *baseline* en bij de vier voorafgaande polibezoeken

### Laboratoriumwaarden

- Tacrolimusdalspiegel bij *baseline* en bij de vier voorafgaande polibezoeken
- Serumcreatinine bij *baseline*
- Totaal cholesterol bij *baseline*
- Triglyceriden bij *baseline*

### Gegevens m.b.t. levertransplantatie

- Datum levertransplantatie
- Datum eventuele retransplantatie
- Reden voor transplantatie (primaire diagnose)
- Aard van de transplantatie (split-levertransplantatie of volledige lever)
- Aard van de donor (overleden of *living related*)

### Medicatie

- Tacrolimus met dosering bij *baseline* en de vier voorafgaande polibezoeken
- Andere immunosuppressieve medicatie met dosering bij *baseline*
- Antihypertensieve medicatie met dosering bij *baseline* en bij elke 24-uursbloeddrukmeting

### Bloeddrukmetingen

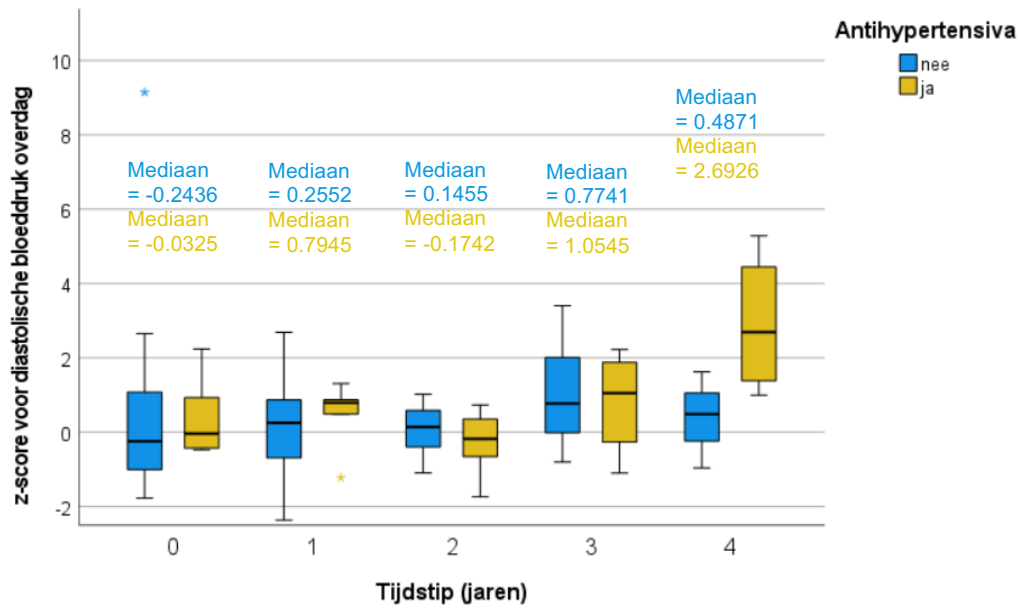
- Systolische en diastolische bloeddruk bij elk polibezoek aansluitend met een 24-uursbloeddrukmeting
- 24-uursbloeddrukmetingen
  - Aanwezigheid van een slaapdagboek
  - Gemiddelde systolische bloeddruk over 24 uur, overdag en 's nachts
  - Gemiddelde diastolische bloeddruk over 24 uur, overdag en 's nachts
  - Systolische bloeddrukload overdag en 's nachts
  - Nachtelijke systolische bloeddrukdip
  - Percentage succesvolle metingen

### Varia

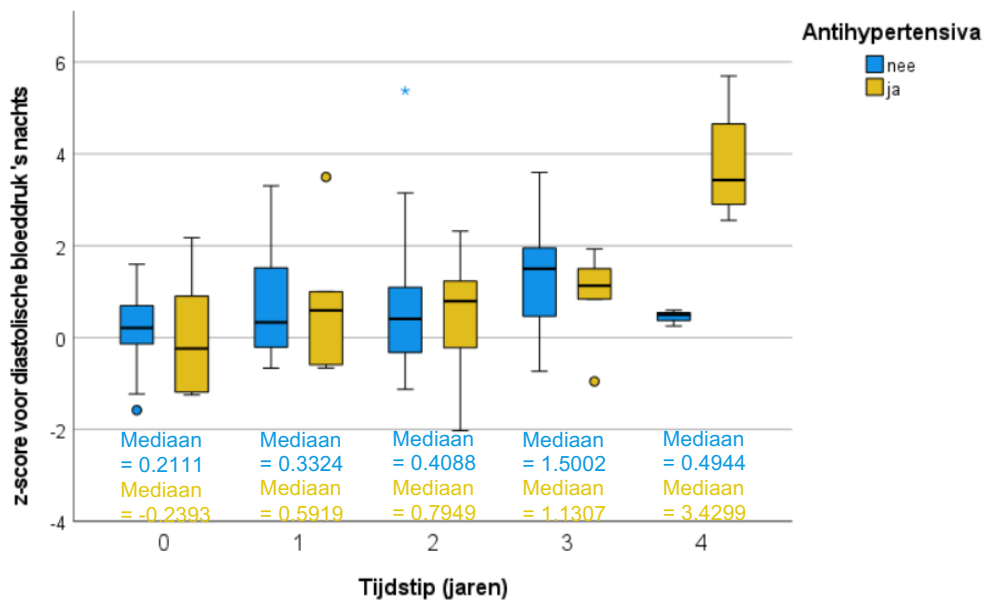
- Aantal gemiste consultaties en totaal aantal consultaties bij de kindergastro-enteroloog tussen *baseline* en laatste *follow-up*

Aan de hand van de verzamelde data werden onderstaande afgeleide variabelen berekend:

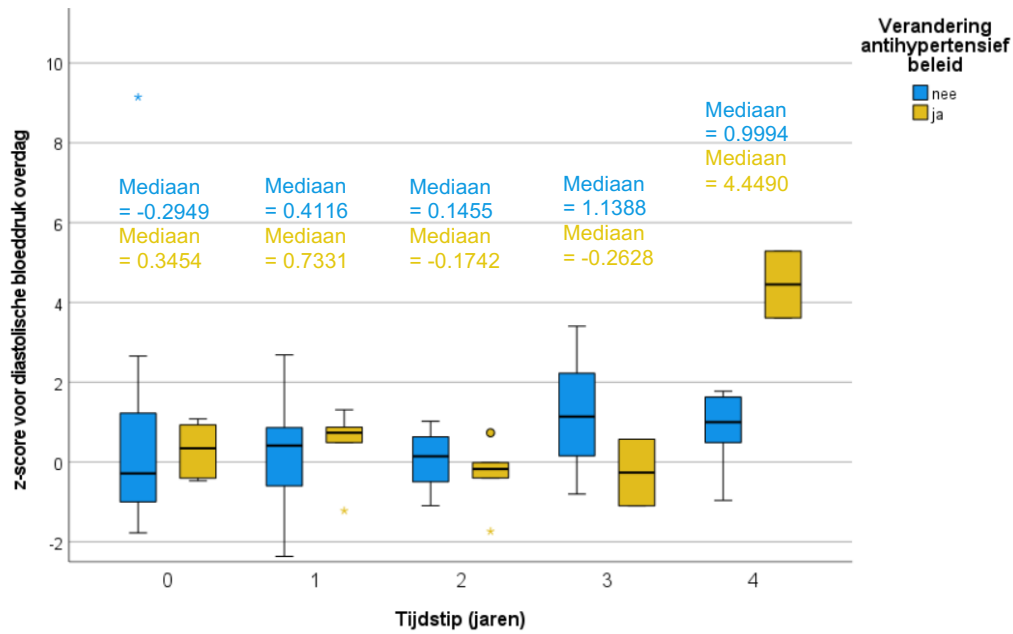
- Lengte z-score bij *baseline*
- Gewicht z-score bij *baseline*
- BMI (*Body Mass Index*) bij *baseline*
- BMI z-score bij *baseline*
- Leeftijd bij *baseline*
- Leeftijd bij (eerste) levertransplantatie
- Tijd verstreken sinds (eerste) levertransplantatie bij *baseline*
- eGFR bij *baseline*
- Variatiecoëfficiënt van de genormaliseerde tacrolimusdalspiegels
- Systolische bloeddruk z-score over 24 uur, overdag en 's nachts bij *baseline* en bij elke 24-uursbloeddrukmeting
- Diastolische bloeddruk z-score over 24 uur, overdag en 's nachts bij *baseline* en bij elke 24-uursbloeddrukmeting
- Percentage gemiste consultaties bij de kindergastro-enteroloog tussen *baseline* en laatste *follow-up*



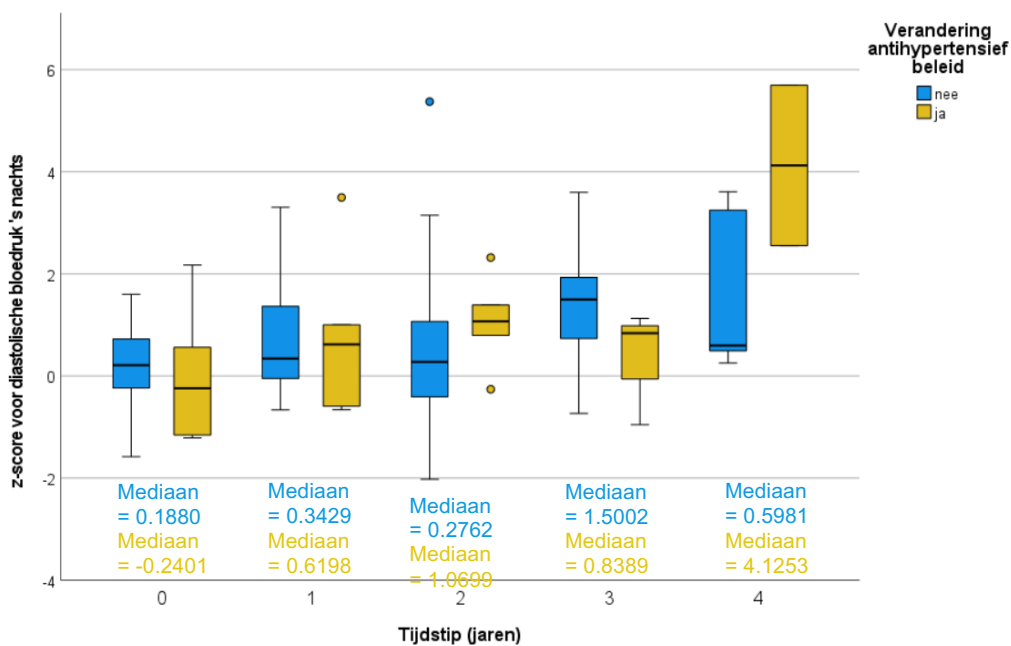
**Figuur I.** Verdeling en evolutie van z-scores voor diastolische bloeddruk overdag gedurende de studie bij patiënten die wel (n = 6; 6; 7; 4; 4) en geen (n = 22; 18; 16; 12; 3) antihypertensieve medicatie namen.



**Figuur II.** Verdeling en evolutie van z-scores voor diastolische bloeddruk 's nachts gedurende de studie bij patiënten die wel (n = 8; 6; 7; 5; 4) en geen (n = 21; 18; 16; 11; 3) antihypertensieve medicatie namen.



**Figuur III.** Verdeling en evolutie van z-scores voor diastolische bloeddruk overdag gedurende de studie bij patiënten met (n = 5; 5; 5; 2; 2) en zonder (n = 20; 19; 18; 14; 5) verandering van antihypertensief beleid in de loop van de studie.



**Figuur IV.** Verdeling en evolutie van z-scores voor diastolische bloeddruk 's nachts gedurende de studie bij patiënten met (n = 6; 5; 5; 3; 2) en zonder (n = 20; 19; 18; 13; 5) verandering van antihypertensief beleid in de loop van de studie.

**Tabel I.** Vergelijking van de *baseline*-karakteristieken van patiënten met en zonder antihypertensieve medicatie bij *baseline*.

Variabele	Antihypertensieve medicatie		p
	Nee (n=24)	Ja (n=8)	
Leeftijd TX* in maanden, mediaan (IQR)	19.0 (50.25)	13.5 (43.00)	0.372
Reden TX°			0.305
eGFR§ in mL/min/1.73m <sup>2</sup> , gemiddelde (SD)	87.756 (11.1566)	82.860 (13.2395)	0.313
Tijd sinds TX§ in maanden, gemiddelde (SD)	94.3 (47.50)	74.9 (33.99)	0.295
TAC C0* in µg/L, mediaan (IQR)	2.80 (3.275)	2.75 (0.800)	1
CV(TACn)* in %, mediaan (IQR)	20.18889 (21.359938)	30.39956 (10.158698)	0.425
Dosis TAC* in mg/kg/dag, mediaan (IQR)	0.050 (0.0650)	0.061 (0.0576)	0.663
Aantal giften TAC per dag°: 2 = Prograft®, n (%)	14 (63.6)	6 (75)	0.682
Geslacht°: jongen, n (%)	15 (62.5)	2 (25)	0.106
Leeftijd bij ABDM* in jaren, mediaan (IQR)	11.1 (6.79)	7.5 (6.13)	0.139
BMI z-score§, gemiddelde (SD)	-0.009 (1.2743)	-0.410 (0.8863)	0.417
% gemiste consultaties*, mediaan (IQR)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)	0.302

Afkortingen: TX – transplantatie

eGFR – *estimated Glomerular Filtration Rate* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)

TAC – tacrolimus

C0 – dalspiegel

CV(TACn) – variatiecoëfficiënt van de genormaliseerde tacrolimusdalspiegels

ABDM – Ambulante BloedDrukMeting

IQR – *InterQuartile Range* (interkwartielafstand)

SD – StandaardDeviatie

Symbolen: \* – Mann-Whitney U-test

° – Fisher's exacttest

§ – ongepaarde Student's t-test

**Tabel II.** Vergelijking van de *baseline*-karakteristieken van patiënten bij wie het antihypertensief beleid wel en niet veranderde in de loop van de studie.

Variabele	Δ antihypertensief beleid		p
	Nee (n=22)	Ja (n=6)	
Leeftijd TX* in maanden, mediaan (IQR)	13.0 (49.75)	44.5 (70.50)	0.239
Reden TX°			0.736
eGFR <sup>+</sup> in mL/min/1.73m <sup>2</sup> , gemiddelde (SD)	87.970 (8.6030)	78.683 (20.4762)	0.323
Tijd sinds TX <sup>§</sup> in maanden, gemiddelde (SD)	97.0 (48.31)	81.3 (39.99)	0.474
TAC C0 <sup>+</sup> in µg/L, gemiddelde (SD)	3.13 (1.659)	2.47 (0.575)	0.130
CV(TACn)* in %, mediaan (IQR)	19.90002 (19.181424)	27.12346 (21.103544)	0.600
Dosis TAC* in mg/kg/dag, mediaan (IQR)	0.522 (0.0512)	0.044 (0.0750)	0.867
Aantal giften TAC per dag°: 2 = Prograft <sup>®</sup> , n (%)	14 (66.7)	3 (17.6)	0.638
Geslacht°: jongen, n (%)	16 (72.7)	2 (33.3)	0.147
Leeftijd bij ABDM <sup>+</sup> in jaren, gemiddelde (SD)	10.6 (3.19)	11.0 (4.68)	0.871
BMI z-score*, mediaan (IQR)	0.280 (1.3350)	0.275 (2.5300)	0.654
% gemiste consultaties*, mediaan (IQR)	0.000 (0.0000)	0.000 (1.9225)	0.639

Afkortingen: TX – transplantatie

eGFR – *estimated Glomerular Filtration Rate* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)

TAC – tacrolimus

C0 – dalspiegel

CV(TACn) – variatiecoëfficiënt van de genormaliseerde tacrolimusdalspiegels

ABDM – Ambulante BloedDrukMeting

IQR – *InterQuartile Range* (interkwartielafstand)

SD – StandaardDeviatie

Symbolen: \* – Mann-Whitney U-test

° – Fisher's exacttest

+ – test van Welch

§ – ongepaarde Student's t-test

**Tabel III.** Univariaat binair logistisch regressieonderzoek voor factoren geassocieerd met afwezigheid van evolutie in bloeddrukprofiel tussen *baseline* en *follow-up* na één jaar.

Covariaat	$\beta$	Exp( $\beta$ )	p	95% BI voor Exp( $\beta$ )
Leeftijd TX in maanden	0.027	1.027	<u>0.148</u>	[0.990; 1.066]
Reden TX			0.980	
eGFR in mL/min/1.73m <sup>2</sup>	-0.008	0.992	0.835	[0.924; 1.066]
Tijd sinds TX in maanden	-0.008	0.992	0.410	[0.972; 1.011]
TAC C0 in $\mu$ g/L	-0.122	0.885	0.695	[0.480; 1.632]
CV(TACn) in %	0.015	1.016	0.664	[0.947; 1.089]
Dosis TAC in mg/kg/dag	-12.134	<0.001	<u>0.191</u>	[<0.001; 432.313]
Aantal giften TAC per dag	0.742	2.100	0.437	[0.324; 13.614]
Geslacht	0.059	1.061	0.946	[0.191; 5.903]
Leeftijd bij ABDM in maanden	0.001	1.001	0.939	[0.980; 1.022]
BMI z-score	0.440	1.553	0.263	[0.718; 3.358]
% gemiste consultaties	2.667	14.398	0.999	[<0.001; .]
Gebruik antihypertensiva	-0.511	0.600	0.621	[0.079; 4.542]

Afkortingen: TX – transplantatie

eGFR – *estimated Glomerular Filtration Rate* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)

TAC – tacrolimus

C0 – dalspiegel

CV(TACn) – variatiecoëfficiënt van de genormaliseerde tacrolimusedalspiegels

ABDM – Ambulante BloedDrukMeting

Referentiecategorieën: reden TX – extrahepatische galwegatresie

aantal giften TAC per dag – 2 = Prograf<sup>®</sup>

geslacht – jongen

gebruik antihypertensiva – nee

n zonder evolutie = 18; n met evolutie = 8.

**Tabel IV.** Multivariaat binair logistisch regressieonderzoek voor factoren geassocieerd met afwezigheid van evolutie in bloeddrukprofiel tussen *baseline* en *follow-up* na één jaar.

<b>Covariaat</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>Exp(<math>\beta</math>)</b>	<b>p</b>	<b>95% BI voor Exp(<math>\beta</math>)</b>
Leeftijd TX in maanden	0.025	1.026	0.196	[0.987; 1.066]
Dosis TAC in mg/kg/dag	-12.146	<0.001	0.233	[<0.001; 2457.085]

Afkortingen: TX – transplantatie

TAC – tacrolimus

Nagelkerke  $r^2 = 0.226$ . Er waren geen argumenten voor multicollineariteit.

n zonder evolutie = 18; n met evolutie = 8.



**Tabel V.** Univariaat binair logistisch regressieonderzoek voor factoren geassocieerd met positieve evolutie in bloeddrukprofiel tussen *baseline* en *follow-up* na één jaar.

Covariaat	$\beta$	Exp( $\beta$ )	p	95% BI voor Exp( $\beta$ )
Leeftijd TX in maanden	-0.141	0.869	0.261	[0.680; 1.110]
Reden TX			1	
eGFR in mL/min/1.73m <sup>2</sup>	-0.007	0.993	0.892	[0.894; 1.102]
Tijd sinds TX in maanden	0.026	1.026	0.200	[0.987; 1.067]
TAC C0 in $\mu$ g/L	0.126	1.134	0.777	[0.475; 2.707]
CV(TACn) in %	-0.124	0.883	<u>0.157</u>	[0.744; 1.049]
Dosis TAC in mg/kg/dag	12.605	298163.134	0.208	[0.001; 9.819*10 <sup>13</sup> ]
Aantal giften TAC per dag	-0.134	0.875	0.918	[0.068; 11.238]
Geslacht	1.322	3.750	0.310	[0.293; 47.989]
Leeftijd bij ABDM in maanden	0.006	1.006	0.696	[0.976; 1.038]
BMI z-score	-0.312	0.732	0.556	[0.259; 2.067]
% gemiste consultaties	-2.502	0.082	0.999	[<0.001; .]
Gebruik antihypertensiva	-19.411	<0.001	0.999	[<0.001; .]

Afkortingen: TX – transplantatie

eGFR – *estimated Glomerular Filtration Rate* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)

TAC – tacrolimus

C0 – dalspiegel

CV(TACn) – variatiecoëfficiënt van de genormaliseerde tacrolimusedalspiegels

ABDM – Ambulante BloedDrukMeting

Referentiecategorieën: reden TX – extrahepatische galwegatresie

aantal giften TAC per dag – 2 = Prograft®

geslacht – jongen

gebruik antihypertensiva – nee

n met positieve evolutie = 3; n zonder positieve evolutie = 23.

**Tabel VI.** Univariaat binair logistisch regressieonderzoek voor factoren geassocieerd met negatieve evolutie in bloeddrukprofiel tussen *baseline* en *follow-up* na één jaar.

Covariaat	$\beta$	Exp( $\beta$ )	p	95% BI voor Exp( $\beta$ )
Leeftijd TX in maanden	-0.009	0.991	0.614	[0.959; 1.025]
Reden TX			1	
eGFR in mL/min/1.73m <sup>2</sup>	0.015	1.015	0.724	[0.935; 1.102]
Tijd sinds TX in maanden	-0.002	0.998	0.877	[0.977; 1.020]
TAC C0 in µg/L	0.082	1.086	0.821	[0.533; 2.209]
CV(TACn) in %	0.028	1.029	0.471	[0.953; 1.110]
Dosis TAC in mg/kg/dag	4.741	114.584	0.597	[<0.001; 5010275439]
Aantal giften TAC per dag	-0.981	0.375	0.417	[0.035; 3.999]
Geslacht	-1.099	0.333	0.361	[0.032; 3.515]
Leeftijd bij ABDM in maanden	-0.005	0.995	0.684	[0.971; 1.019]
BMI z-score	-0.371	0.690	0.398	[0.292; 1.632]
% gemiste consultaties	-2.584	0.076	0.999	[<0.001; .]
Gebruik antihypertensiva	1.386	4.000	0.210	[0.458; 34.922]

Afkortingen: TX – transplantatie

eGFR – *estimated Glomerular Filtration Rate* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)

TAC – tacrolimus

C0 – dalspiegel

CV(TACn) – variatiecoëfficiënt van de genormaliseerde tacrolimusedalspiegels

ABDM – Ambulante BloedDrukMeting

Referentiecategorieën: reden TX – extrahepatische galwegatresie

aantal giften TAC per dag – 2 = Prograft®

geslacht – jongen

gebruik antihypertensiva – nee

n met negatieve evolutie = 5; n zonder negatieve evolutie = 21.

**Tabel VII.** Univariaat binair logistisch regressieonderzoek voor factoren bij *baseline* die geassocieerd zijn met escalatie van antihypertensief beleid in de loop van de studie.

Covariaat	$\beta$	Exp( $\beta$ )	p	95% BI voor Exp( $\beta$ )
Leeftijd TX in maanden	0.017	1.017	0.203	[0.991; 1.044]
Reden TX			0.997	
eGFR in mL/min/1.73m <sup>2</sup>	-0.077	0.926	<u>0.110</u>	[0.843; 1.018]
Tijd sinds TX in maanden	-0.010	0.990	0.364	[0.970; 1.011]
TAC C0 in $\mu$ g/L	-0.478	0.620	0.224	[0.287; 1.340]
CV(TACn) in %	0.005	1.005	0.891	[0.940; 1.073]
Dosis TAC in mg/kg/dag	-2.093	0.123	0.834	[<0.001; 40227582.85]
Aantal giften TAC per dag	0.693	2.000	0.460	[0.318; 12.588]
Geslacht	1.674	5.333	<u>0.091</u>	[0.767; 37.093]
Leeftijd bij ABDM in maanden	0.002	1.002	0.827	[0.980; 1.025]
BMI z-score	0.170	1.185	0.683	[0.524; 2.682]
% gemiste consultaties	-0.020	0.980	0.780	[0.854; 1.126]
Gebruik antihypertensiva	2.996	20.000	<u>0.009</u>	[2.140; 186.874]

Afkortingen: TX – transplantatie

eGFR – *estimated Glomerular Filtration Rate* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)

TAC – tacrolimus

C0 – dalspiegel

CV(TACn) – variatiecoëfficiënt van de genormaliseerde tacrolimusedalspiegels

ABDM – Ambulante BloedDrukMeting

Referentiecategorieën: reden TX – extrahepatische galwegatresie

aantal giften TAC per dag – 2 = Prograft®

geslacht – jongen

gebruik antihypertensiva – nee

n met escalatie = 6; n zonder escalatie = 22.

**Tabel VIII.** Multivariaat binair logistisch regressieonderzoek voor factoren bij *baseline* die geassocieerd zijn met escalatie van antihypertensief beleid in de loop van de studie.

<b>Covariaat</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>Exp(<math>\beta</math>)</b>	<b>p</b>	<b>95% BI voor Exp(<math>\beta</math>)</b>
eGFR in mL/min/1.73m <sup>2</sup>	-0.021	0.979	0.676	[0.889; 1.080]
Geslacht	20.202	593992404.6	0.998	[<0.001; .]
Gebruik antihypertensiva	21.256	1704113273	0.998	[<0.001; .]

Afkortingen: eGFR – *estimated Glomerular Filtration Rate* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)

Referentiecategorieën: geslacht – jongen

gebruik antihypertensiva – nee

Nagelkerke  $r^2 = 0.633$ . Er waren geen argumenten voor multicollineariteit.

n met escalatie = 6; n zonder escalatie = 22.