

Hypertensie: Corticosteroïden

91

Afkorting:

BI, betrouwbaarheidsinterval

DBD, diastolische bloeddruk

DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug

HR, hazard ratio

IQR, interkwartiel range

IRR, incidence rate ratio

OR, odds ratio

RA, reumatoïde artritis

SBD, systolische bloeddruk

Datum literatuursearch: 24-08-2020

CONCLUSIE

Corticosteroïden kunnen hypertensie veroorzaken of verergeren, vooral bij hogere doses vanaf 7,5 mg prednisolon of equivalente doseringen en bij stoffen met een uitgesproken mineralocorticosteroïde werking.

Mogelijk is de bloeddrukstijging minder prominent bij patiënten die reeds antihypertensiva gebruiken.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Mineralocorticosteroïden werken in op de distale niertubuli en bevorderen de terugresorptie van water en zout. Glucocorticosteroïden hebben in wisselende mate ook een mineralocorticosteroïde werking.

Als andere bloeddrukverhogende effecten van corticosteroïden worden genoemd:

- herverdeling van lichaamsvloeistoffen met verhoogd plasmavolume en verhoogd hartminuutvolume
- verhoogde gevoeligheid van de bloedvaten voor catecholamines
- activatie van het centraal en perifeer zenuwstelsel
- een direct effect op glad spierweefsel van bloedvaten

Cortison, hydrocortison en fludrocortison hebben naast de glucocorticosteroïde werking een uitgesproken mineralocorticosteroïde werking. De overige corticosteroïden hebben slechts een beperkte mineralocorticosteroïde werking.

Klinische relevantie

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

PICO

P(atient)	Patiënten met hypertensie
I(ntervention)	Corticosteroïden (systemisch)
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
O(utcome)	Invloed op bloeddruk

Zoektermen:

PUBMED: ('hypertension'[MeSH] OR (blood pressure)) AND (beclometasone OR betamethasone OR budesonide OR cortisone OR dexamethasone OR fludrocortisone OR hydrocortisone OR methylprednisolone OR prednisolone OR prednisone OR triamcinolone)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van corticosteroïden op de bloeddruk in veelal normotensieve patiënten.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Distler A et al. Studies on the mechanism of mineralocorticoid-induced blood pressure increase in man. Clin Sci (Lond) 1979;57(5):303s-305s Prospectief klinisch onderzoek	Resultaten • Normotensieve gezonde vrijwilligers (arteriële bloeddruk: 79 mmHg) kregen 6 weken 0,8 mg/dag fludrocortison. Binnen 1 week steeg de arteriële bloeddruk significant met 6 mmHg, en het lichaamsgewicht met 2 kg. De totale perifere weerstand en het hartritme daalden, de centrale veneuze druk bleef gelijk. Na 6 weken was de bloeddruk met 18 mmHg gestegen, de perifere weerstand was nu verhoogd, en het hartritme was nog steeds lager t.o.v. de uitgangswaarde. De bloeddrukstijging werd in eerste instantie veroorzaakt door een verhoogd slagvolume en in tweede instantie door de verhoging in de perifere weerstand.
Miyabe Y et al. Amelioration of the adverse effects of prednisolone by rituximab reatment in adults with steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol 2016;20:103-110 Prospectief cohortonderzoek	Resultaten • Patiënten (n = 54, leeftijd 28,2±10,4 jaar) met corticosteroïd-gevoelig nefrotisch syndroom werden op t = 0, 6, 12 en 18 maanden behandeld met rituximab. Gedurende de behandelperiode werd de onderhoudsbehandeling met prednisolon afgebouwd van 24,7±14,1 mg/dag op t = 0 naar 0,7±2,2 mg/dag op t = 24 maanden. • De systolische bloeddruk daalde van 120,9±14,1 mmHg op t = 0 naar 111,8±13,8 mmHg (p = 0,03). De diastolische bloeddruk daalde in diezelfde periode van 74,4±12,9 mmHg naar 70,3±11,6 mmHg (p = 0,04). Het aantal patiënten met antihypertensiva daalde van 15 naar 5 (p = 0,03). Opmerkingen auteurs • Door de lagere blootstelling aan prednisolon, namen de bijwerkingen na 24 maanden af.
Panoulas VF et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2008;47:72-75 Prospectief cohortonderzoek	Resultaten • Van 398 patiënten met reumatoïde artritis, waarvan 70% met hypertensie, gebruikten 281 patiënten geen of beperkt prednisolon, 58 patiënten langdurig laaggedoseerd prednisolon (< 7,5 mg/dag, > 6 maanden) en 59 patiënten langdurig mediumgedoseerd prednisolon (7,5-30 mg/dag, > 6 maanden). De laatste groep gebruikte op het moment van onderzoek gemiddeld 9,17 mg prednisolon per dag. • De prevalentie van hypertensie was significant hoger in de groep met mediumgedoseerd prednisolon (84,7%) dan in de groep met geen of beperkt prednisolon (67,3%) en de groep met laaggedoseerd prednisolon (70,7%). • De OR voor hypertensie was verhoogd voor de groep met mediumgedoseerd prednisolon ten opzichte van de groep met geen of beperkt gedoseerd prednisolon. De OR bleef verhoogd na aanpassing voor hypertensierisico-factoren (OR=2,57; 95% BI: 1,01–6,56) en aanpassing voor ziektekenmerken van reumatoïde artritis (OR=3,64; 95% BI:1,36–9,77).
Baker JF et al. Initiation of disease-modifying therapies in rheumatoid arthritis is associated with changes in blood pressure. J Clin Rheumatol 2018;24:203-209	Resultaten • Database-onderzoek naar invloed van DMARD's op bloeddruk bij veteranen met reumatoïde artritis (RA). Prednison (n = 10.027, 76% met hypertensie) was een van de DMARD's. De bloeddruk werd bepaald vlak na start van de behandeling en 6 maanden daarvoor en daarna.

Retrospectief cohortonderzoek	- Het percentage patiënten met een bloeddruk <130/90 mmHg was groter 6 maanden na start van de DMARD dan bij de start (50,0% vs. 47,3%, $p < 0,001$). Voor prednison werd eenzelfde trend gezien ($p < 0,0001$). - Er was 6 maanden na start een beperkte afname in systolische en diastolische bloeddruk van respectievelijk 1,67 en 0,60 mmHg ($p < 0,05$). In de subgroep met patiënten die geen antihypertensiva gebruikten was er alleen een significante afname in systolische bloeddruk, naar schatting 0,75 mmHg ($p < 0,05$). - Met prednison werd vaker een klinisch relevante toename in bloeddruk gezien dan met methotrexaat (OR 1,18; 95%BI 1,10 tot 1,27). Een klinisch relevante toename was > 20 mmHg systolisch of >10 mmHg diastolisch. Ook het risico op hypertensie was groter met prednison in vergelijking met methotrexaat (HR 1,30; 95% BI 1,08 tot 1,56). Opmerkingen auteurs - Behandeling met DMARD's leidt tot een afname van de bloeddruk na start van de behandeling. Dit geldt ook voor prednison. In patiënten met RA heeft prednison mogelijk een gunstig effect op de bloeddruk omdat het de ontsteking door RA remt. Opmerkingen KNMP - Van de patiënten met prednison werd er 73% behandeld met een antihypertensivum voordat prednison werd gestart. Er is niet bekend of de dosering is aangepast na start van prednison. - De dosering van prednison is niet vermeld.
Bloechliger M et al. Adverse event profile of oral corticosteroids among asthma patients in the UK: cohort study with a nested case-control analysis. Respiratory Research 2018;19:75 Retrospectief cohortonderzoek	Resultaten - Voor iedere bijwerking van corticosteroïden bij astmapatiënten werd in deze databasestudie een apart cohort- en case-control onderzoek opgezet. Een van de bijwerkingen was het ontstaan van hypertensie, gedefinieerd als een diagnosecode en verstrekking van antihypertensivum. - In vrijwel alle gevallen werd prednisolon als corticosteroïd gebruikt. De incidence rate ratio (IRR) voor hypertensie was verhoogd voor gebruikers van prednisolon (IRR 1,2; 95%BI 1,2 tot 1,3) en voormalig gebruikers (IRR 1,4; 95%BI 1,3 tot 1,4) t.o.v. patiënten die nooit prednisolon gebruikten. Na correctie voor confounders werd er in de case-controlstudie echter geen associatie tussen prednisolongebruik en hypertensie gevonden. Opmerkingen auteurs - In andere studies werd wel een significante associatie gevonden. Wellicht hier niet vanwege de definitie van hypertensie (zowel indicatiecode en antihypertensivum).
Rice JB et al. Quantitative characterization of the relationship between levels of extended corticosteroid use and related adverse events in a US population. Current Medical Research and Opinion 2018;34(8):1519-1527 Retrospectief cohortonderzoek	Resultaten - Cohortonderzoek naar optreden van bijwerkingen bij gebruik van corticosteroïden. Er werden drie cohorten onderscheiden: intermitterend gebruik (<60 dagen) en continu gebruik (≥60 dagen) in lage (≤7,5 mg/dag), gemiddelde (>7,5 tot ≤15 mg/dag) of hoge (>15 mg/dag) dosering prednisonequivalent. - Hypertensie kwam vaker voor in de cohorten met continu gebruik (hoog 41,90% en IRR 2,42; gemiddeld 35,05% en IRR 2,02; laag 33,91% en IRR 1,96; allen $p < 0,001$) dan bij intermitterend gebruik (17,34%). Opmerkingen KNMP

	De patiënten in de cohorten met continu gebruik waren ouder dan de patiënten met intermitterend gebruik. Daarnaast verschilde de prevalentie van aandoeningen in de cohorten, waardoor confounding by indication niet kan worden uitgesloten. Ook werd er geen controle groep meegenomen in dit onderzoek.
Fardet L et al. Synthetic glucocorticoids and early variations of blood pressure: a population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2015;100(7):2777-2783 Retrospectief cohortonderzoek	Resultaten - Cohortonderzoek naar de invloed van corticosteroïden op bloeddruk in de eerste 3 maanden na start van het corticosteroïd. - In patiënten die voor start van het corticosteroïd werden behandeld met een antihypertensivum, werd geen stijging van de bloeddruk gezien. In patiënten zonder antihypertensivum werd een klinisch niet relevante stijging van de systolische bloeddruk (SBD) gezien (stijging <1 mmHg, p = 0,03). Voor de diastolische bloeddruk werd geen stijging gezien (p = 0,52). - Bij de patiënten zonder antihypertensivum had 10% een stijging van de SBD >20 mmHg en 4% een stijging ≥30 mmHg. Een vergelijkbaar aantal patiënten een dergelijke daling van de bloeddruk. - Patiënten met een grote stijging waren vaker ouder, dunner en hadden hypertensie in de voorgeschiedenis. Daarnaast werden ze vaker behandeld met prednison/prednisolon. Opmerkingen auteurs - In de eerste drie maanden van gebruik, is de bloeddrukstijging met corticosteroïden niet klinisch relevant. Het risico op extreme bloeddrukstijging is hoger met prednison/prednisolon, waarschijnlijk door de hoge mineraalcorticoïde potentie. Opmerkingen KNMP - De patiënten met antihypertensiva zijn verder niet onderzocht, omdat er weinig variatie in de bloeddruk werd gezien.
Sazliyana S et al. Implications of immunosuppressive agents in cardiovascular risks and carotid intima media thickness among lupus nephritis patients. Lupus 2011;20:1260-1266 Retrospectief cohortonderzoek	Resultaten - In dit retrospectief onderzoek in Maleisië werd in patiënten met lupus nefritis (n=82) een associatie gezien tussen hypertensie en langdurig gebruik van corticosteroïden. In patiënten met hypertensie (n= 55) was de cumulatieve dosis 25,25 g (IQR 22,6 g) en in patiënten zonder hypertensie 12,5 g (IQR 14,1 g) (p <0,001). De duur van behandeling met corticosteroïden was 6,8 jaar (IQR 6,7 jaar) in patiënten met hypertensie versus 3,25 jaar (IQR 3,9 jaar) in patiënten zonder hypertensie (p <0,05). - Patiënten met een pulsbehandeling methylprednisolon hadden juist lagere systolische en diastolische bloeddruk.
Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. J Clin Gastroenterol 2001;33(4):289-294 Review	De systolische bloeddruk neemt met ongeveer 15 mmHg toe bij een dosering van 80-200 mg/dag cortisol (of equivalent), echter bij 40 mg/dag treedt geen verhoging op. Het kan binnen 24 uur optreden.
Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. Can J Cardiol 2000;16:505-11 Review	Humane studies zijn klein en missen vaak een controlegroep. 200 mg hydrocortison gedurende 1 week bij 8 gezonde vrijwilligers gaf een stijging van de bloeddruk. 40 mg/dag i.v. prednisolon samen met methylprednisolon, triamcinolon en dexamethason in equivalente doseringen werd gedurende 5 dagen toegediend bij 6 gezonde vrijwilligers. De systolische bloeddruk steeg 6-13 mmHg en de diastolische 7-11 mmHg. In een retrospectieve studie bij 195 reumapatiënten die langer dan 1 jaar prednison (< 20 mg/dag) gebruikten trad geen bloeddrukverandering op. Bloeddrukstijging is voornamelijk afhankelijk van de dosering, niet van de therapieduur.

De Leeuw PW. Drug-induced hypertension – recognition and management in older patients. <i>Drugs&Aging</i> 1997;11(3):178-185	Fludrocortison kan een sterke bloeddrukstijging geven, vooral bij patiënten met bestaande orthostatische hypertensie en ouderen. Bloeddrukstijging is ook gezien na intranasaal gebruik. Het effect is reversibel.
Review	

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG-Standaard Polymyalgia rheumatica en arteriitis temporalis (februari 2010)	Glucocorticoïden en complicaties Dermatologische effecten (OR 4,5; 95%-BI 3,5 tot 5,7), diabetes (OR 1,7; 95%-BI 1,1 tot 2,6) en hypertensie (OR 2,2; 95%-BI 1,4 tot 3,8) werden statistisch significant vaker aangetroffen in de behandelgroep met glucocorticoïden dan in de placebogroep. In het begin van de behandeling is regelmatige controle van de bloeddruk gewenst.
MDR Ernstig Astma (commentaarfase juli 2020)	Tevens vond [Sweeney 2016] een groter risico op hypertensie in patiënten met ernstig astma en SGC gebruik ten opzichte van patiënten met ernstig astma zonder SGC gebruik (OR 1,61 (95%BI 1,11 tot 2,36)), en patiënten met mild-tot-matig astma (1,35 (1,12 tot 1,61)) en patiënten zonder astma (1,76 (1,44 tot 2,14)). De studie van Walsh (2001) ziet geen verschil in risico op hypertensie tussen patiënten met longziekten en SGC-gebruik en de gezonde controlegroep (OR 0,7 (95%BI 0,5 tot 1,0)).
MDR Diagnostiek en behandeling COPD-longaanval in het ziekenhuis (januari 2017)	LAAG: Het is noch aan te tonen noch uit te sluiten dat behandeling met systemische corticosteroïden geassocieerd is met hypertensie in opgenomen patiënten met een COPD-longaanval. ZEER LAAG: Het is noch aan te tonen noch uit te sluiten dat hypertensie geassocieerd is met kortere of langere duur van behandeling met systemische corticosteroïden voor een COPD-longaanval.
MDR Jicht (februari 2014)	Prednisolon is relatief gecontra-indiceerd bij patiënten lijdend aan diabetes mellitus, hypertensie of osteoporose.
MDR Hypertensie in de tweede en derde lijn (december 2017)	Tabel 3. Overzicht van medicatie geïnduceerde hypertensie (gebaseerd op Grossman, 2015) Glucocorticoïden Hydrocortison, cortisonacetaat, prednisolon Hypertensie komt meer voor bij oudere patiënten en bij patiënten met een positieve familieanamnese voor primaire hypertensie. Bloeddrukstijging is dosisafhankelijk en bij lage doseringen heeft hydrocortison een beperkt effect op bloeddruk.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Prednison Teva 31-10-2017 [†]	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen Bij de volgende aandoeningen moet prednison met voorzichtigheid en onder strenge controle plaatsvinden: [...] hypertensie. Rubriek 4.8 Bijwerkingen Niet bekend: hypertensie.

SPC Celestone 27-04-2018*	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen <u>Effecten op bloeddruk, zout- en waterretentie</u> Gemiddelde en hoge doses corticosteroïden kunnen een verhoging van de bloeddruk, zout- en waterretentie en een toegenomen excretie van kalium veroorzaken. Deze effecten zijn minder waarschijnlijk met de synthetische derivaten, tenzij ze in grote doses worden gebruikt. Corticosteroïden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij: [...] hypertensie; Rubriek 4.8 Bijwerkingen Hypertensie.
SPC Fludrace 08-08-2017	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen Tot de relatieve contra-indicaties moeten worden gerekend: [...] hypertensie. <u>Ouderen</u> De bijwerkingen van systemische corticosteroïden, zoals osteoporose of hypertensie, kunnen bij ouderen gepaard gaan met ernstigere gevolgen. Strikte klinische supervisie is daarom aan te bevelen. Rubriek 4.8 Bijwerkingen Hypertensie.
SPC Solu-Cortef 22-04-2020**	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen Steroïden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hypertensie. Rubriek 4.8 Bijwerkingen Hypertensie.

† Vergelijkbare informatie in SPC Prednisolon Ratiopharm 03-10-2018, *Vergelijkbare informatie in SPC Oradexon (14-05-2018), SPC Kenacort-A40 28-05-2018** Vergelijkbare informatie in SPC Solu-Medrol 17-07-2020

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	Ongecontroleerde (onbehandelde) hypertensie
----------------	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	26-10-2020