

Hypertensie: Erytropoetische bloedgroeifactoren

429

Afkortingen: ESA: Erythropoiesis-stimulating agents; CKD: Chronic Kidney Disease; OR: odds ratio; RR: relatief risico; CI: confidence interval; rHuEPO: recombinant human EPO; MD: mean difference; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; RCT: Randomized Controlled Trial; ARB: angiotensine receptor blokker.

Datum literatuursearch: 07-07-2020

CONCLUSIE

Bij deze contra-indicatie is geen aanvullende actie nodig.

Bloedgroeifactoren zijn onder andere geïndiceerd bij anemie bij patiënten met chronisch nierfalen en oncologiepatiënten. De meeste klinische studies betreffen dan ook deze populatie, waarbij vooral gekeken wordt naar de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van bloedgroeifactoren in de behandeling van anemie. Het is aannemelijk dat patiënten met chronisch nierfalen ook hypertensie als comorbiditeit hebben. Echter, in de meeste klinische onderzoeken is het effect van de bloedgroeifactoren op de bloeddruk niet apart bestudeerd voor hypertensie patiënten. De studiepopulaties zijn over het algemeen redelijk heterogeen. In enkele meta-analyses/systematische reviews is een statistisch significant verhoogd risico op hypertensie gevonden bij het gebruik van ESA's in vergelijking met placebo.^{1,2} Het is onbekend wat hier de mate van bloeddrukstijging was. Daarentegen, in studies bij oncologiepatiënten met anemie en bij pre-dialysepatiënten^{3,4} is geen significant risico op het optreden van hypertensie waargenomen, noch een klinisch relevante stijging van de bloeddruk.⁵

Meerdere studies hebben aangetoond dat een verhoogd risico op hypertensie geassocieerd is met de hemoglobine streefwaarde; het bereiken van hogere hemoglobine streefwaardes door hogere doses bloedgroeifactoren toe te dienen, leidt tot een verhoogd risico op het ontwikkelen/verergeren van hypertensie.⁶ Er bestaat een kans dat het bloeddruk verhogend effect van de bloedgroeifactoren gerelateerd is aan de farmacologische werking ervan.

Op basis van de beschikbare literatuur en het feit dat bloeddrukcontrole geprotocolleerde zorg is bij de toepassing van bloedgroeifactoren, is er onvoldoende bewijs om op contra-indicatie hypertensie te bewaken.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

De toepassing van bloedgroeifactoren vindt onder protocolaire zorg plaats, waarbij bloeddrukcontrole reeds plaatsvindt zowel bij klinische als poliklinische patiënten.

Gezien de indicaties van ESA's zijn er weinig onderzoeken gepubliceerd die het directe verband van ESA's met hypertensie hebben onderzocht. De gepubliceerde artikelen richten zich voornamelijk op de behandeling van anemie bij patiënten met chronisch nierfalen en bij patiënten met oncologische aandoeningen. Dit rapport is samengesteld uit voornamelijk studies die naast de primaire eindpunten ook onderzoek hebben gedaan naar de verergering of het optreden van hypertensie. Het is niet bekend of de geïnccludeerde patiënten daadwerkelijk allemaal ook hypertensie hadden bij aanvang van het onderzoek. In sommige studies zijn zelfs patiënten met matige hypertensie geëxcludeerd.

Over het algemeen is de studiepopulatie redelijk heterogeen. Hierdoor is het niet duidelijk of hypertensie patiënten een extra risico oplopen bij de behandeling met ESA's.

Mechanisme

Het exacte mechanisme is onbekend. Mogelijk wordt het veroorzaakt door een stijging in de vasculaire weerstand en daling in het hartminuutvolume. Daling van het hartminuutvolume is het gevolg van de verhoogde bloedviscositeit, hematocriet en hypoxische vasodilatatie. Mogelijk wordt de bloeddrukstijging ook veroorzaakt door een direct of hormonaal gereguleerde bloeddrukverhogende werking. [KNMP Kennisbank] Daarnaast wordt door Suttrop en collega's (2013) gerapporteerd dat

ESA de expressie van endotheline-1 in resistente subcutane slagaders van patiënten met chronische nierziekte verhoogt. De stijging van de bloeddruk kan worden toegeschreven aan de vaatvernauwende effecten van endotheline-1. Met ESA behandelde endotheelcellen vertonen ook een dosisafhankelijke afname van het vaatverwijdende stikstofmonoxide. Bovendien valt verhoging van de bloeddruk gewoonlijk samen met de stijging van de hematocriet- en erythrocytenmassa en daardoor de toename van de viscositeit van het bloed. Er wordt echter ook gemeld dat de toename van BP onafhankelijk is van hematocriet.

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)	Behandeling met erythropoëtische bloedgroeifactoren
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Effect op de bloeddruk

PUBMED

Zoekterm:

Search: (darbepoetin OR darbepoetin alfa OR epoetin alfa OR epoetin OR **epoetin beta OR epoetin zeta**) AND (hypertense OR hypertension OR hypertensive)

Search: (hematinics OR erythropoiesis stimulating agents) AND (hypertense OR hypertension OR hypertensive)

Search: erythropoietin AND (hypertension OR hypertensive)

EMBASE

Zoekterm: Hypertension; synonyms AND recombinant human erythropoietin; synonyms AND placebo; synonyms

De gebruikte zoektermen leverden in Embase geen relevante artikelen op voor de PICO.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Zoekterm: zie zoektermen hierboven.

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

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Auteur, titel, tijdschrift Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2016, Issue 1. Art. No.: CD003266.	Resultaten Een systematische review met als doel het in kaart brengen van de effecten van de behandeling met rHuEPO bij pre-dialysepatiënten, waaronder ook de veronderstelling is dat predialyse rHuEPO niet geassocieerd is met onder andere verhoogd risico op hypertensie. Er zijn 7 studies geïnccludeerd die rapportage doen over het aantal deelnemers bij wie er sprake was van een dosisverhoging of het starten van de behandeling met antihypertensiva. - De <i>overall</i> schatting van het effect (n=232) wees niet op een significante toename van het aantal deelnemers bij wie antihypertensiva gestart werd: - RR 1,26 (95%CI: 0,76-2,11; I² = 50%).

Soort onderzoek Systematische review	- Er was sprake van heterogeniteit tussen de onderzoeken, maar dit was niet significant verschillend ($p=0,11$). • Wel rapporteerden Roth en collega's (1994) een statistisch significante toename in de intensivering of introductie van antihypertensiva: RR 1,86 (95%CI: 1,12-3,09). • Eschbach 1989 registreerde dat 11 deelnemers een verhoging of initiatie van antihypertensiva nodig hadden, maar de studie rapporteerde niet tot welke groepen de deelnemers behoorden. Ook hebben verschillende studies gekeken naar de mate van bloeddrukstijging: • In de studie van Clyne (1992) werd geen statistisch significant verschil in bloeddruk gevonden - MD SBP: -11,00 mmHg (95%CI: -25,95 tot 3,95) - Wel werd er aan het einde van het onderzoek een lagere diastolische bloeddruk gemeten bij degenen die rHuEPO kregen, maar het verschil was niet significant (MD DBP: -5,00, 95%CI: -12,39 tot 2,39) - Bij 4/12 deelnemers die rHuEPO kregen, werd de behandeling met rHuEPO stopgezet totdat de bloeddruk onder controle was. • De studies Abraham (1990), Kleinman (1989) en Teehan (1991) vertoonden ook geen statistisch verschil in bloeddruk. • Roth en collega's (1994) rapporteerden dat de verandering in systolische bloeddruk tijdens het onderzoek niet significant verschilde tussen de groep die rHuEPO ontving en de controlegroep ($p=0,67$). Opmerkingen auteurs • Het risico van bias werd in de meeste onderzoeken voor de meeste domeinen als onduidelijk beschouwd wegens het feit dat de meeste studies gedateerd zijn. • Toename van het gebruik van antihypertensiva kan het gevolg zijn van de hogere doses rHuEPO in de gedateerde studies. Tegenwoordig worden er lagere doseringen gebruikt. Opmerkingen SHB • Geen gepoolde data van alle geïnccludeerde studies (19 studies) beschikbaar, maar een meta-analyse van 4 studies wat betreft het gebruik van antihypertensiva. • Het is niet bekend of alle deelnemende studies patiënten met hypertensie hebben geïnccludeerd.
Auteur, titel, tijdschrift Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2014 Mar 31;(3):CD009297. Soort onderzoek Systematische review	Resultaten Systematische review om de effectiviteit en veiligheid van darbepoëtine alfa te onderzoeken bij de behandeling van anemie bij patiënten met verminderde nierfunctie. Er is ook gekeken naar het risico op hypertensie. Een niet statistisch significant risico is gezien: • Darbepoëtine alfa vs. placebo ($n=4038$): RR 1,11 (95%CI: 0,99-1,24). Opmerkingen auteurs • Er is sprake van een lage risico op bias voor de meeste aspecten die bestudeerd zijn, bij de vergelijking van darbepoëtine alfa vs. placebo in het TREAT-onderzoek [2005], zoals bijvoorbeeld blinding en selectieve publicatie. Echter, de resultaten zijn niet te extrapoleren naar patiënten die niet zijn opgenomen in de onderzoekspopulatie (volwassenen met diabetes en CKD-stadia 3 tot 5). • Niet alle onderzoeken zijn geblindeerd, wat kan leiden tot bias.

	Opmerkingen SHB - Niet bekend of deze studie hypertensie patiënten heeft geïnccludeerd. - Geen gegevens bekend over de mate van bloeddrukstijging.
Auteur, titel, tijdschrift Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012 Dec 12;12:CD003407. Soort onderzoek Systematische review	Resultaten In deze systematische review werd er onderzoek gedaan naar de effecten van ESA's bij de preventie/behandeling van anemie bij kankerpatiënten. 31 studies van de in totaal 91 geïnccludeerde studies rapporteerden hypertensie. - Epoëtine verhoogt mogelijk het risico op hypertensie met 30% (RR 1,30 (95%CI: 1,08-1,56; p= 0,006), - Ook is de NNTH berekend voor patiënten met een onderliggend risico op hypertensie. In een populatie met een onderliggend risico van 2% is de NNTH = 167 (95%CI: 89-625). Bij een onderliggend risico van 5% neemt de NNTH af, NNTH wordt dan namelijk 67 (95%CI: 36-250). Dit getal neemt verder af voor een populatie met een risico van 10%, namelijk NNTH = 33 (95%CI: 18-125). Opmerkingen auteurs - De effecten van ESA's op hypertensie zijn mogelijk overschat in deze studie. - De heterogeniteit onder de studies was niet significant. - De beschikbare data laat zien dat er aanwijzingen zijn dat epoëtine verhoogd risico geeft op hypertensie maar het bewijs is niet robuust. Opmerkingen SHB - Het is niet duidelijk of de patiënten in de geïnccludeerde studies hypertensie hebben. - Het is niet duidelijk hoe de NNTH is berekend en waar het risico op hypertensie is gebaseerd.
Auteur, titel, tijdschrift Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014;2014(12):CD010590. Published 2014 Dec 8. Soort onderzoek Netwerk meta-analyse	Resultaten Netwerk meta-analyse om de effectiviteit en veiligheid van ESA's onderling en ten opzichte van placebo te vergelijken bij de behandeling van anemie bij volwassenen met CKD. - Bij alle gepatenteerde ESA-geneesmiddelen was de kans op het ontwikkelen van hypertensie statistisch significant toegenomen in vergelijking met placebo, behalve bij methoxypeg-epoëtine: - Epoëtine alfa: OR 2,31 (95%CI: 1,27-4,23) - Epoëtine bèta: OR 2,57 (95%CI: 1,23-5,39) - Darbepoëtine alfa: OR 1,83 (95%CI: 1,05-3,21) - Methoxypeg-epoëtine: OR 1,96 (95%CI: 0,98-3,92) Opmerkingen auteurs - Het vertrouwen in de vergelijking van de invloeden van ESA's op de hypertensie is laag vanwege de aanzienlijke onnauwkeurigheid in schattingen van behandelingen. Opmerkingen SHB - De mate van de bloeddrukstijging is niet aangegeven in de meta-analyse. - Niet bekend of alle geïnccludeerde studies onderzoek hebben gedaan bij patiënten met hypertensie (slechts 3 studies die hypertensie patiënten hebben geïnccludeerd: Nissenson [1995], TREAT study [2005]-McMurray [2011]-Skali [2013])

	Niet duidelijk welk risico patiënten met hypertensie oplopen.
Auteur, titel, tijdschrift Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. <i>Ann Intern Med.</i> 2010 Jul 6;153(1):23-33. Soort onderzoek Meta-analyse	Resultaten In deze meta-analyse zijn de effecten van ESA-behandeling op de klinische uitkomsten, waaronder ook hypertensie, bestudeerd bij patiënten met verminderde nierfunctie die behandeld werden voor anemie. Een risico op verergering van hypertensie (RR 1,67, 95% BI 1,31-2,12) is gezien bij een hogere hemoglobine streefwaarde (120-150 g/L) met epoëtine ten opzichte van een lagere HB-streefwaarde (95-115 g/L) Er is een subgroep en meta-regressie analyse uitgevoerd om de factoren (patiënten, interventie en ontwerp) te onderzoeken die hypertensie kunnen verergeren (p= 0,81), t.o.v. een hoge of lage hemoglobine streefwaarde: - ESA vs. placebo: RR 1,80 (95%CI: 1,17-2,78) (5 studies), hetgeen wil zeggen dat patiënten die behandeld worden met hogere doseringen ESA een grotere kans hebben op verergering van hypertensie t.o.v. placebo. Opmerkingen SHB - In de subgroep analyse is gekeken naar verergering van hypertensie. Er zijn echter geen gegevens bekend over of en in welke mate de populatie daadwerkelijk al hypertensie had. - Geen gegevens bekend over de mate van bloeddrukstijging.
Auteur, titel, tijdschrift Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis [published correction appears in CMAJ. 2009 Jul 7;181(1-2):61]. <i>CMAJ.</i> 2009;180(11):E62-E71. Soort onderzoek Meta-analyse	Resultaten Deze systematische review is uitgevoerd om de effectiviteit en veiligheid van ESA's te bestuderen bij patiënten die voor anemie ten gevolge van kanker of chemotherapie behandeld werden. Er zijn 17 studies (n=3792) die gekeken hebben naar het optreden van hypertensie tussen de behandelgroep vs. controlegroep. Het gepoold risico op het optreden van hypertensie is niet statistisch significant: - RR 1,41 (95%CI: 0,94-2,12; I² = 0%) Opmerkingen auteurs - De methodologische kwaliteit van de onderzoeken die zijn opgenomen is slecht tot matig. Opmerkingen SHB - Het is niet duidelijk of en hoeveel patiënten in de geïncludeerde studies hypertensie hebben. - De mate van de bloeddrukstijging is niet aangegeven. - Er is geen sprake van heterogeniteit (I² = 0%).
Auteur, titel, tijdschrift Suttrop MM, Hoekstra T, Mittelman M, Ott I, Franssen CF, Dekker FW. Effect of erythropoiesis-stimulating agents on blood pressure in pre-dialysis patients. <i>PLoS One.</i> 2013;8(12):e84848. Published 2013 Dec 31. doi:10.1371/journal.pone.0084848 Soort onderzoek Prospectieve follow-up studie	Resultaten Een prospectieve follow-up studie die het effect van ESA-gebruik op bloeddruk heeft bestudeerd bij pre-dialysepatiënten. 95,6% van de patiënten die met ESA behandeld werden, gebruikten op baseline antihypertensiva, tegenover 73,1% van de patiënten zonder ESA aan het begin van de pre-dialysezorg. - Uit de sensitiviteitsanalyse blijkt dat patiënten die met ESA behandeld werden, vaker antihypertensiva dan patiënten zonder ESA-behandeling: RR 1,61 (95%CI: 1,12-2,10). - De gemiddelde SBP was 142 mmHg en DBP was 78 mmHg op baseline. Er was geen verschil in patiënten met en zonder ESA. - Er was geen relevant verschil in gemeten SBP en DBP tijdens pre-dialysezorg bij patiënten met en zonder ESA-behandeling.

- Bij met ESA behandelde patiënten was SBP slechts 0,2 mmHg hoger (95%CI: -2,1-2,5) en DBP 1,1 mmHg lager (95%CI: -2,3-0,2) dan bij patiënten zonder ESA.
- Hogere ESA-dosis leidde tot gemiddeld een hogere bloeddruk.

Table 4

Difference in BP in patients with ESA according to dose.

	ESA (units/week)	Unadjusted	Adjusted ¹	Adjusted ²
SBP (mmHg)	10–2000	ref	ref	ref
	2001–4000	1.0 (–3.3;5.3)	1.2 (–3.1;5.4)	0.7 (–3.6;4.8)
	4001–6000	1.3 (–4.2;6.8)	1.7 (–3.8;7.1)	1.2 (–4.3;6.6)
	>6000	5.2 (–0.1;10.4)	5.0 (–0.2;10.2)	3.7 (–1.6;9.0)
DBP (mmHg)	10–2000	ref	ref	ref
	2001–4000	0.1 (–2.1;2.3)	0.0 (–2.2;2.2)	0.2 (–2.0;2.4)
	4001–6000	0.5 (–2.4;3.3)	0.4 (–2.4;3.3)	0.7 (–2.1;3.6)
	>6000	0.5 (–2.3;3.2)	0.5 (–2.2;3.3)	1.1 (–1.7;3.8)

- Patiënten behandeld met een ESA-dosis > 6000 eenheden/week hadden verschil van +3,7 mmHg (95%CI: -1,6-9,0) SBP vergeleken met patiënten in de laagste ESA-dosiscategorie.

Opmerkingen auteurs

- Er werden geen relevante verschillen gevonden in routinematig gemeten bloeddruk tussen patiënten met en zonder ESA. Dit bevestigt dat in de klinische praktijk de werkelijke bloeddruk stabiel kan blijven tijdens ESA-behandeling, met aanpassingen in de behandeling met antihypertensiva.
- Hoewel de betrouwbaarheidsintervallen groot zijn, is een trend naar een hogere bloeddruk met een hoge ESA-dosis aangewezen.
- De metingen van bloeddruk vinden plaats tijdens het gebruik van antihypertensiva.
- Mogelijk is er sprake van een 'witte jas'-effect tijdens het meten van de bloeddruk.
- Gegevens over interval tussen start van ESA en meting van bloeddruk ontbreken.
- Er is geen sprake van randomisering, wat kan leiden tot *confounding*.

Opmerkingen SHB

- SBP en DBP beiden werden voor slechts 20,3% van alle deelnemers bijgehouden.
- De gevonden resultaten zijn niet statistisch significant en de betrouwbaarheidsintervallen zijn groot voor de gemeten bloeddruk bij hogere ESA-doseringen.
- De gevonden resultaten kunnen vertekend zijn doordat gegevens ontbreken of de behandeling met antihypertensiva is aangepast gedurende de behandeling met ESA.

Auteur, titel, tijdschrift

Abraham PA, Macres MG. Blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *J Am Soc Nephrol.* 1991;2(4):927-936.

Soort onderzoek

Klinisch onderzoek

Resultaten

Het doel van dit klinisch onderzoek was om onderzoek te doen naar de veranderingen in bloeddruk bij hemodialysepatiënten die met epoëtine bèta werden behandeld versus placebo. Data van 3 multicenter onderzoeken werd gebruikt voor dit onderzoek waarbij de resultaten van twee studies zijn samengenomen vanwege de identieke studieopzet.

Onder patiënten die antihypertensiva gebruikten bij aanvang van de studie is:

- Na gebruik van epoëtine een hogere diastolische bloeddruk gemeten t.o.v. placebo: 84 ± 14 versus 78 ± 15 mmHg, $p < 0,05$).
- Er zijn geen veranderingen waargenomen van de systolische bloeddruk tussen beide groepen.

	- Klinische relevante stijging met ≥ 10 mmHg van de diastole en of aanpassing van de antihypertensiva is vaker waargenomen na gebruik van epoëtine 58% versus 37% (OR 2,3; 95%CI: 1,3-4,0; $p=0,005$). Deze bloeddrukstijging was niet dosisafhankelijk. Onder patiënten die geen antihypertensiva gebruikten bij aanvang en gedurende de studie is het volgende gezien: - Na gebruik van epoëtine is een hogere systolische en diastolische bloeddruk waargenomen t.o.v. placebo. - Een stijging van de diastolische bloeddruk met ≥ 10 mmHg is vaker waargenomen na epoëtine gebruik t.o.v. placebo; 48% versus 24% (OR=2,9; 95%CI: 1,3-6,4; $p=0,01$). Overall zijn veranderingen in de hemoglobine door epoëtine niet geassocieerd met veranderingen van de bloeddruk. Opmerkingen auteurs • Uit de data van 1 studie lijkt een hogere epoëtine dosis te leiden tot een snellere bloeddrukstijging maar de mate van de bloeddrukstijging verschilde niet met de andere lagere doseringen. Opmerkingen SHB • Bij gebruik van ESA's lijkt bloeddrukstijging op te treden, maar het risico bij bestaande hypertensie blijkt niet groter te zijn.
Auteur, titel, tijdschrift Georgianos PI, Agarwal R. Systolic and diastolic hypertension among patients on hemodialysis: Musings on volume overload, arterial stiffness, and erythropoietin. <i>Semin Dial.</i> 2019 Nov;32(6):507-512. Soort onderzoek Review	Resultaten In deze review is de rol van volumeoverbelasting, arteriële stijfheid en gebruik van erythropoëtine als oorzaak van systolische vs. diastolische hypertensie bij patiënten die hemodialyse ondergaan onderzocht. Nieuwe hypertensie of verergering van reeds bestaande hypertensie is een algemeen erkende maar vaak slecht gerapporteerde complicatie van therapie met ESA. Deze review rapporteert dat het gebruik van erythropoëtine een onafhankelijke determinant was van de prevalentie van hypertensie. In onderzoeken is naar voren gekomen dat de hypertensieve respons op erythropoëtine vaker voorkwam bij hemodialysepatiënten met reeds bestaande hypertensie of een familiegeschiedenis van hypertensie. Opmerkingen auteurs - Opmerkingen SHB • De omvang en het tijdsverloop van het door erythropoëtine veroorzaakte hypertensie blijft onduidelijk door afwezigheid van thuis of ambulante bloeddrukmonitoring. • Observatie studies zijn verder beperkt omdat de omvang van de bloeddrukstijging veroorzaakt door de behandeling met erythropoëtine kan worden afgezwakt door wijzigingen in de behandeling met antihypertensiva op de achtergrond en een agressievere aanpassing van het drooggewicht.
Auteur, titel, tijdschrift Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. <i>Ann Intern Med.</i> 1989	Resultaten Klinische studie (fase 3) van recombinant humane erythropoëtine (rHuEpo) (i.v. startdosering: 3 x per week 300U/kg, na enkele maanden verlaagd naar 150 U/kg) bij dialysepatiënten met anemie. Bij 251 patiënten werden bloeddrukveranderingen geëvalueerd. 72% had hypertensie bij aanvang (slecht behandelde hypertensie (diastole > 100 mmHg) was uitgesloten). Bij 35% steeg de diastolische bloeddruk met 10 mmHg of meer binnen 3 maanden na start rHuEpo. 32% had een exacerbatie. Van de 71 normotensieve patiënten steeg bij 44% de diastolische bloeddruk met 10 mmHg of meer. Toename van de bloeddruk was niet gerelateerd aan bestaande hypertensie.

Dec 15;111(12):992-1000. Soort onderzoek Fase 3 clinical trial	Opmerkingen auteurs - Opmerkingen SHB • Studie uit oude risicoanalyse. • Geen Full-tekst beschikbaar.
Auteur, titel, tijdschrift Nowicki M. Erythropoietin and hypertension. <i>J Hum Hypertens.</i> 1995 Feb;9(2):81-8. Soort onderzoek Review	Resultaten Bloeddrukstijging wordt mogelijk veroorzaakt door stijging in de vasculaire weerstand en daling in het hartminuutvolume, wat weer te maken heeft met verhoogde bloedviscositeit en hypoxische vasodilatatie. Er wordt tevens gesuggereerd dat de bloeddrukstijging ook wordt veroorzaakt door een direct of hormonaal gereguleerde bloeddrukverhogende werking van rHuEpo. Opmerkingen auteurs - Opmerkingen SHB • Studie uit oude risicoanalyse. • Geen Full-tekst beschikbaar.
Auteur, titel, tijdschrift Clyburn EB, DiPette DJ. Hypertension induced by drugs and other substances. <i>Semin Nephrol.</i> 1995 Mar;15(2):72-86. Soort studie Review	Resultaten Er zijn weinig meldingen bekend van optreden of verergering van hypertensie door rHuEpo-gebruikers zonder nierfalen. Subcutane toediening zou de kans op bloeddrukstijging verminderen. Ongeveer 27% van de gebruikers moeten worden behandeld met antihypertensiva. De eerste 4 maanden dient de bloeddruk zorgvuldig te worden gemeten. Opmerkingen auteurs - Opmerkingen SHB • Studie uit oude risicoanalyse. • Geen Full-tekst beschikbaar.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn + datum Nederlandse Federatie voor Nefrologie. <i>Richtlijn Anemie bij chronische nierziekte</i> ; 2015.	Weeg bij start ESA-therapie de voordelen (minder bloedtransfusies en betere kwaliteit van leven) tegen de nadelen (risico op CVA; toegangsproblemen; hypertensie). Aanbeveling 3.2 (1B) Opmerkingen SHB • Geen relevante informatie opgenomen met betrekking tot bloeddrukcontrole bij ESA-gebruik.
Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. <i>American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer</i> ; 2010.	Opmerkingen SHB • Geen relevante informatie opgenomen met betrekking tot bloeddrukcontrole bij ESA-gebruik.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Eprex® (epoëtine alfa) 28-03-2019	4.3 Contra-indicaties Hypertensie die niet onder controle is. 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik • Bij alle patiënten die met epoëtine alfa worden behandeld, dient de bloeddruk nauwkeurig te worden gevolgd en indien nodig behandeld. Een behandeling met epoëtine alfa moet met de nodige voorzichtigheid worden toegepast bij onbehandelde, onvoldoende behandelde of moeilijk te behandelen hypertensie. Het instellen of verhogen van een behandeling met antihypertensiva kan nodig zijn. Indien de bloeddruk niet kan worden gestabiliseerd, dient de behandeling met epoëtine alfa te worden stopgezet. • Hypertensieve crisis met encefalopathie en convulsies, die de onmiddellijke aandacht van een arts en intensieve medische verzorging vereist, is ook tijdens de behandeling met epoëtine alfa opgetreden bij patiënten met tot dan toe normale of lage bloeddruk. Bijzondere aandacht moet uitgaan naar plotselinge, stekende, migraineachtige hoofdpijnen als mogelijk waarschuwingssignaal. • Bij patiënten met chronisch nierfalen dient de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte mag toenemen, rond 1 g/dl per maand (0,62 mmol/l per maand) te bedragen en niet hoger te zijn dan 2 g/dl per maand (1,25 mmol/l per maand) om de risico's op een toename in hypertensie te beperken.
EPAR NeoRecormon® (epoëtine bèta) 22-08-2019*	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Controle van de bloeddruk: Er kan een stijging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hypertensie optreden, vooral in geval van snelle hematocrietstijging. Deze stijgingen van de bloeddruk kunnen behandeld worden met geneesmiddelen.
EPAR Aranesp® (darbepoëtine alfa) 13-01-2020*	4.8 Bijwerkingen Patiënten met kanker: Nadat het geneesmiddel in de handel is gebracht, is bij patiënten met kanker hypertensie waargenomen. Op basis van gegevens uit klinische onderzoeken wordt de frequentie bij patiënten met kanker geschat op vaak, evenals in de placebogroepen.

*Gelijkwaardige informatie als in SPC Eprex®: EPAR Binocrit® (epoëtine alfa) 31-10-2019, EPAR Abseamed® (epoëtine alfa) 08-10-2019, EPAR Retacrit® (epoëtine zèta) 04-05-2020, Mircera® (methoxypeg epoëtine bèta) 20-12-2019.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	26 oktober 2020