

Hypertensie: leflunomide/teriflunomide

1264

Afkorting:

DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs

SBP: Systolic blood pressure

DBP: Diastolic blood pressure

Datum literatuursearch: 11-01-2021

CONCLUSIE

Leflunomide en teriflunomide kunnen hypertensie veroorzaken of verergeren. In Nederland worden leflunomide en teriflunomide geprotocolleerd toegepast. Bij patiënten die leflunomide of teriflunomide krijgen voorgeschreven, wordt de bloeddruk gecontroleerd en wordt zo nodig ingegrepen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Teriflunomide is de actieve metabooliet van leflunomide. Leflunomide en teriflunomide kunnen hypertensie veroorzaken. Het mechanisme hiervan is onbekend. Leflunomide en teriflunomide worden soms in combinatie met NSAID's gebruikt (bijvoorbeeld bij reuma).

Kennisbank.knmp.nl, Informatorium medicamentorum – Analgetica NSAIDS, geraadpleegd op 11-01-2021

Klinische relevantie

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

PICO

P(atient)	Patiënt met hypertensie
I(ntervention)	Leflunomide/ teriflunomide
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder hypertensie)
O(utcome)	Invloed op hypertensie

Zoektermen:

PUBMED:

leflunomide OR teriflunomide AND hypertension

leflunomide OR teriflunomide AND blood pressure

Filters: Full text, Humans, Dutch, English

EMBASE:

leflunomide OR teriflunomide AND hypertension

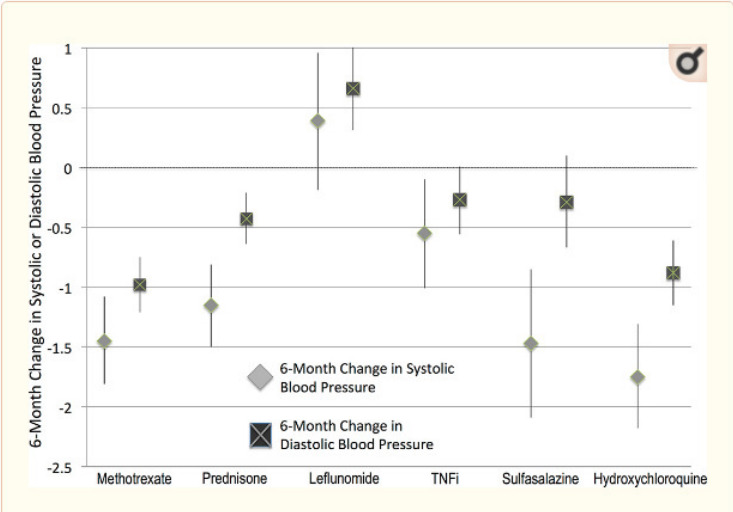
leflunomide OR teriflunomide AND blood pressure

Filters: Full text, Humans, Dutch, English

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

Bron**Resultaten/ opmerkingen**

D L Scott, Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine, Ann Rheum Dis 2001;60:913-23. Klinische trial studie n=358	Resultaten • Effectiviteitstudie van leflunomide (20 mg, n=133) in vergelijking met sulfasalazine (2,0 g, n=133) en placebo (n=92) bij patiënten met reuma. • Comedicatie waren NSAID's (stabiele dosis) en prednisolon (oraal 10 mg/dag). • 230 patiënten voltooiden 6 maanden, 168 (80 leflunomide, 76 sulfasalazine, 41 placebo) voltooiden 1 jaar en 146 (60 leflunomide, 60 sulfasalazine, 26 placebo) 2 jaar. • Tijdens de eerste 6 maanden trad geneesmiddelgerelateerde hypertensie op bij 2% leflunomide, 2% sulfasalazine en 1% placebo. • De meeste van de patiënten die een hoge bloeddruk ontwikkelde had voor aanvang van de studie een verhoogde bloeddruk. • Na 2 jaar was dit bij 2% leflunomide en 0% sulfasalazine en placebo. Opmerkingen auteurs - Opmerkingen KNMP • Bloeddruk-waarden worden niet genoemd. Hierdoor kan niet beoordeeld worden of de bloeddruk toename klinisch relevant is. • Co-medicatie kan invloed hebben gehad op de bloeddruk.
B Rozman et al, Leflunomide and hypertension, Ann Rheum Dis 2002;61:567-9. Prospectieve studie	Resultaten • 17 patiënten kregen in deze prospectieve studie 20 mg leflunomide toegediend. • Als comedicatie werden corticosteroïden tot 10 mg/dag gebruikt, • Bij 7 normotensieve patiënten nam de bloeddruk toe tot boven 140/90 mmHg. Bij 4 andere patiënten werd minstens 1 keer een systolische bloeddrukstijging van 40 mmHg gemeten en een diastolische van 20 mmHg. • Systolische bloeddruk neemt toe na 2-4 weken. • De diastolische bloeddrukstijging was niet significant. Opmerkingen auteurs • In de studie werd een toegenomen hartslag waargenomen. De auteurs van de studie denken dat de hypertensie wellicht komt door een toegenomen activiteit van het sympathisch zenuwstelsel. Dit moet echter nog verder onderzocht worden. Opmerkingen KNMP • Het exacte middel en dosering van het corticosteroïd werden niet vermeld. Dit kan invloed hebben gehad op het ontstaan van hypertensie. • De bloeddrukstijgingen zijn klinisch relevant volgens het kader.
Joshua F Baker et al. Initiation of Disease-Modifying Therapies in Rheumatoid Arthritis Is	Resultaten • In deze observationele studie werd er een database (van veteranen) gebruikt met gegevens van 21,216 unieke patiënten. De patiënten kregen zes verschillende DMARDs : methotrexate,

Associated With Changes in Blood Pressure, J Clin Rheumatol. Observationele studie	prednisone, leflunomide, TNFi, sulfasalazine en hydroxychloroquine. - De bloeddruk over 6 maanden werd beoordeeld. Het risico op hypertensie (binnen 3 jaar) werd ook geëvalueerd. - Een significante toename in DBP werd gevonden bij patiënten die 3 maanden leflunomide gebruikten. - Na 6 maanden gebruik van leflunomide werd er een significante stijging in de SBP en de DBP gevonden. - De stijging in SBP na 6 maanden was 1.82 (1.15 tot 2.50) - De stijging in DBP na 6 maanden was 1.63 (1.22 to 2.06) <table><caption>Estimated data from the forest plot</caption><thead><tr><th>DMARD</th><th>6-Month Change in Systolic BP (mmHg)</th><th>6-Month Change in Diastolic BP (mmHg)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Methotrexate</td><td>-1.4</td><td>-1.0</td></tr><tr><td>Prednisone</td><td>-1.2</td><td>-0.4</td></tr><tr><td>Leflunomide</td><td>1.8</td><td>0.7</td></tr><tr><td>TNFi</td><td>-0.5</td><td>-0.3</td></tr><tr><td>Sulfasalazine</td><td>-1.5</td><td>-0.3</td></tr><tr><td>Hydroxychloroquine</td><td>-1.8</td><td>-0.9</td></tr></tbody></table> - In een subgroep van 8521 patiënten die geen antihypertensiva kregen, was de SBP = +1.44 mm Hg, P = 0.10; en de DBP = +0.57 mm Hg, P = 0.35) bij gebruik van leflunomide. Opmerkingen auteurs - Het risico op het ontwikkelen van een hoge bloeddruk is groter bij leflunomide gebruikers dan bij andere DMARDs. Opmerkingen KNMP - Deze studie is uitgevoerd aan de hand van een groot bestaand database. - De gebruikte co-medicatie is niet weergegeven in de studie (exacte middel en dosering).	DMARD	6-Month Change in Systolic BP (mmHg)	6-Month Change in Diastolic BP (mmHg)	Methotrexate	-1.4	-1.0	Prednisone	-1.2	-0.4	Leflunomide	1.8	0.7	TNFi	-0.5	-0.3	Sulfasalazine	-1.5	-0.3	Hydroxychloroquine	-1.8	-0.9
DMARD	6-Month Change in Systolic BP (mmHg)	6-Month Change in Diastolic BP (mmHg)																				
Methotrexate	-1.4	-1.0																				
Prednisone	-1.2	-0.4																				
Leflunomide	1.8	0.7																				
TNFi	-0.5	-0.3																				
Sulfasalazine	-1.5	-0.3																				
Hydroxychloroquine	-1.8	-0.9																				
Muhammad Ishaq, et al, Onset of Hypertension in Leflunamide Treated Low Socioeconomic Rheumatoid Arthritis Patients: An Unseen Iceberg, Current Rheumatology Reviews Case-control studie	Resultaten 144 patiënten waren opgenomen in deze studie. 80 van de 144 patiënten kregen leflunomide. - SBP aan het begin van de studie was 108.5 aan het eind van de studie was de SBP 135.4mmHg. - Na 1 jaar hadden 33 van de 80 (41%) patiënten die leflunomide ontvingen hypertensie of pre-hypertensie. Opmerkingen auteurs - Het risico op ontwikkeling van hypertensie na leflunomide gebruik ligt hoger in de aziatische populatie in vergelijking met de westerse populatie. Opmerkingen KNMP - Volledige tekst is niet beschikbaar. Alleen de abstract is geraadpleegd. - De SBP stijging is 26.9 mmhg. Volgens het kader is dit een klinisch relevante stijging.																					

Nurmohamed et al. Cardiovascular Risk Profile of Antirheumatic Agents in Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis Drugs 2002;62:1599-1609. Review Alleen abstract beschikbaar	Resultaten • Geneesmiddelgerelateerde hypertensie treed op bij 2-4% leflunomide gebruikers t.o.v. 2% bij sulfasalazide, methotrexaat of placebo. • De bloeddruk kan in sommige gevallen onde er controle worden gehouden door het gelijktijdig gebruik van NSAID's te staken
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Juveniele idiopathische artritis (JIA) – 2018 geraadpleegd via richtlijnendatabase.nl	Screening bij conventionele synthetische DMARDs en biologische DMARDs (biologicals) bij Juveniele idiopathische artritis (JIA) <u>Uitgangsvraag</u> Welke screening (zoals bloedbeeld, lever-/nierfunctie, virusserologie, radiologie, screening latente tuberculose) is nodig voor het veilig kunnen starten en behandelen met conventionele synthetische/biologische DMARDs ("biologicals")? Bij leflunomide gebruik dient de bloeddruk regelmatig gecontroleerd te worden.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Arava (leflunomide) 30-06-14.	Waarschuwing: de bloeddruk moet worden gecontroleerd aan het begin van de behandeling en daarna periodiek. 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik De bloeddruk moet worden gecontroleerd aan het begin van de leflunomidebehandeling en daarna periodiek. Vaak($\geq 1/100$, $< 1/10$): lichte verhoging van de bloeddruk Zelden($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): ernstige stijging van de bloeddruk
SPC Aubagio (teriflunomide) 28-05-2018	Extra risicobeperkende maatregelen - o Controle op hypertensie in het verleden en zorgen dat de bloeddruk goed onder controle wordt gehouden tijdens de behandeling - o Verplichte bloeddrukcontroles vóór de behandeling en op regelmatige basis tijdens de behandeling 4.8 Bijwerkingen Bw: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): hypertensie

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	9 maart 2021