



Pulmonale hypertensie: leflunomide

6-MWD: zes-minutenlooptest; BNP: brain natriuretic peptide; COX-2: cyclooxygenase-2; IC: information component; mPAP: gemiddelde pulmonale arteriële druk; NYHA: New York Heart Association; PAH: pulmonale arteriële hypertensie; PAWP: pulmonale arteriële wiggedruk; PH: pulmonale hypertensie; PVR: pulmonale vaatweerstand; WHO: World Health Organization

Datum literatuursearch: 16-05-2023

CONCLUSIE

Mogelijk kan leflunomide pulmonale arteriële hypertensie (PAH) verergeren, hoewel de wetenschappelijke onderbouwing hiervoor beperkt is. In enkele casus ontwikkelden patiënten ernstige dyspneu door PAH na behandeling met leflunomide. Vanwege de ernst van de bijwerking, wordt behandeling met leflunomide bij patiënten met bestaande PAH ontraden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Er worden verschillende mechanismen gesuggereerd waarop leflunomide PAH zou kunnen induceren. Allereerst door remming van cyclooxygenase-2 (COX-2), wat resulteert in een verlaging van prostaglandine E2 en daardoor een verhoging van pulmonale vaatweerstand (PVR). Daarnaast remt leflunomide de Src-pathway, die van belang is bij vasodilatatie en proliferatie van de vaten [Collini et al 2022; Hlavaty et al 2022; Palasset et al 2021]. Ook is in vitro aangetoond dat leflunomide een direct toxisch effect kan hebben op de endotheelcellen in de pulmonale arteriën [Palasset et al 2021]. In verschillende case-reports is gezien dat PAH een mogelijk zeldzame complicatie kan zijn van behandeling met leflunomide, die veelal optreedt na behandeling gedurende enkele jaren. In de meeste gevallen was er sprake van ernstige dyspneu (WHO functionele klasse III/IV), die verbeterde na staken van leflunomide en/of starten van PAH-behandeling. Het is nog onduidelijk of er volledige reversibiliteit is van de klachten na staken van leflunomide.

Verschillende patiënten hadden echter wel al risicofactoren voor pulmonale hypertensie [Palasset et al 2021]. PH wordt ook regelmatig gezien bij bindweefselaandoeningen waarbij leflunomide toegepast kan worden [Palasset et al 2021]. Er kan daarom sprake zijn van confounding by indication.

PICO

P(atient)	Patiënt met pulmonale hypertensie
I(ntervention)	Leflunomide
C(omparison / Control)	Placebo of patiënten zonder pulmonale hypertensie
O(utcome)	Verergering van pulmonale hypertensie*

* Mortaliteit, ziekenhuisopname en transplantaties ten gevolge van pulmonale hypertensie. Daarnaast afname van zes-minutenlooptest, toename van WHO functionele klasse en verergering van rechterventrikeldysfunctie.

Zoektermen:

PUBMED: (pulmonary arterial hypertension OR chronic thromboembolic pulmonary hypertension) AND (leflunomide)

EMBASE: ('pulmonary hypertension'/mj OR 'chronic thromboembolic pulmonary hypertension'/mj) AND leflunomide

OVERIG- voldoet niet aan PICO

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

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Hlavaty A et al. Identifying new drugs associated with pulmonary arterial hypertension: A WHO pharmacovigilance database disproportionality analysis. Br. J. Clin. Pharmacol. 2022;88(12):5227-5237 Retrospectief onderzoek	Resultaten - Deze studie was een disproportionaliteitsanalyse, uitgevoerd in VigiBase (bijwerkingendatabase van WHO), om een associatie te vinden tussen een geneesmiddel en pulmonale arteriële hypertensie (PAH) als bijwerking. Er was sprake van disproportionaliteit als de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval groter dan 0 was. Geneesmiddelen gebruikt in de behandeling van PAH of geneesmiddelen gebruikt bij aandoeningen geassocieerd met PAH werden uitgesloten. Daarnaast werd een tweede analyse uitgevoerd, waarin geneesmiddelen geassocieerd met 'drug-induced' PAH werden uitgesloten (dasatinib en amfetamines). - In de eerste analyse werden in 2184 casus 72 geneesmiddelen gevonden met disproportionaliteit. In de tweede analyse (zonder dasatinib en amfetamines) werden in 1093 casus 88 geneesmiddelen gevonden met disproportionaliteit. - Voor leflunomide (20 mg/dag) waren er 32 casus (20 vrouw, 10 man, 2 onbekend, gemiddelde leeftijd 56,58±12,46 jaren). De duur tot ontwikkelen van PAH was mediaan 1401 dagen (368-2238 dagen). In de eerste analyse was de disproportionaliteit 3,29 (2,74;3,74) en in de tweede analyse 4,08 (3,54;4,54). Ook na de sensitiviteitsanalyse was de disproportionaliteit significant (5,36 (4,82;5,82)). Opmerkingen auteurs - De auteurs noemen als verklarend farmacologisch mechanisme remming van Src-pathway, remming van COX-2, wat beide kan leiden tot vasoconstrictie en dosisafhankelijk toxiciteit op pulmonale endotheelcellen. Opmerkingen KNMP - Cases met bestaande of behandelde PAH werden in deze studie uitgesloten.
Palasset TL et al. Association between Leflunomide and Pulmonary Hypertension. Ann. Am. Thorac. Soc. 2021;18(8)1306-1315 Retrospectief onderzoek + case-serie	Resultaten - In dit artikel worden drie verschillende studies beschreven. Allereerst een case-serie vanuit de Franse farmacovigilantie database voor PAH (VIGIAPATH), waaruit patiënten met leflunomide voorafgaand aan PAH-diagnose werden geïdentificeerd. Daarnaast is een disproportionaliteitsanalyse uitgevoerd in VigiBase. Als laatste is <i>in vitro</i> de toxiciteit van leflunomide op humane pulmonale endotheelcellen onderzocht. - Case-serie: er werden 28 patiënten met precapillair PH en leflunomide geïdentificeerd. Hiervan hadden 23 patiënten (82,1%) ten minste 1 risicofactor voor PH, en van de 23 waren er 2 patiënten met 2 risicofactoren. Risicofactoren waren: ziekte geassocieerd met PAH (n = 9), fibroserende interstitiële longziekte (n = 9), chronisch trombo-embolisch pulmonale hypertensie (PH) (n = 3), ziekte geassocieerd met PH groep 5 (n = 3) en gemengd precapillair en postcapillair PH (n = 1). Er waren 15 patiënten met tekenen van interstitiële longziekte (ILD). De meeste patiënten hadden NYHA functionele klasse III-IV (82,1%), mediane zes-minutenlooptest (6-MWD) was 246,5 m (range 0-522 m), mediane pulmonale vaatweerstand (PVR) was 9,63 WU (range 3,64-22,08 WU) en mediane gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP) 44 mmHg (range 28-78 mmHg).

	De tijd van start leflunomide tot diagnose PH was mediaan 31,5 maanden (range 1-120 maanden). Er werden 17 patiënten behandeld voor PAH en 14 patiënten stopten met leflunomide. Bij 6 van de 14 patiënten werd gelijktijdig PAH-behandeling gestart. Bij de overige 8 werd slechts bij 4 patiënten een klinisch relevante toename gevonden in PVR (>20%). Na staken leflunomide werd geen statistisch significante verbetering gezien in klinische parameters bij deze 8 patiënten. De geschatte <i>survival rate</i> is 85,7% (94,4;66,3%) na 1 jaar en 77,5% (86,1;50,7%) na 3 jaar. Twaalf van 28 patiënten zijn overleden tijdens follow-up (mediaan 46,9 maanden). - In de disproportionaliteitsanalyse werden 31 casus met leflunomide/teriflunomide gevonden. Disproportionaliteit was significant voor leflunomide (information component, IC₀₂₅ = 1,35; n = 30), maar niet voor teriflunomide (IC₀₂₅ = -6,31; n = 1). Opmerkingen auteurs - De auteurs geven aan dat de relatie tussen idiopathisch PAH en leflunomide zeldzaam is. Veel patiënten hadden al ten minste 1 risicofactor voor PH. Daarnaast is het aantal casus dat beschreven is erg klein voor een geneesmiddel dat al langdurig op de markt is en veelvuldig wordt voorgeschreven. Wel is er <i>in vitro</i> een dosisafhankelijk toxisch effect op pulmonale endotheelcellen gevonden en zijn er verklarende mechanismen. De auteurs adviseren om leflunomide te stoppen indien precapillaire PH wordt vastgesteld. Opmerkingen KNMP - In alle gevallen werd PH pas gediagnosticeerd na start van leflunomide. - Teriflunomide is de actieve metabooliet van leflunomide.
Coirier V et al. Pulmonary arterial hypertension in four patients treated by leflunomide. Jt. Bone Spine. 2018;85(6):761-763 Case-serie	Resultaten - Deze case-serie beschrijft 4 casus van patiënten waarbij PAH werd vastgesteld na start van leflunomide. De patiënten waren 51-71 jaar en werden behandeld voor reumatoïde artritis (n = 2), artritis psoriatica (n = 1) en een niet-gespecificeerde bindweefselaandoening (n = 1). Ze werden behandeld met 10-20 mg leflunomide per dag en presenteerden zich na 7-120 maanden met dyspneu, NYHA functionele klasse IV (n = 3) of II (n = 1). PH werd vastgesteld middels rechterhartkatheterisatie en overige oorzaken werden uitgesloten. Er waren wel 2 patiënten met bestaande interstitiële longziekte, maar dit was niet verergerd na de diagnose, waardoor dit als oorzaak werd uitgesloten. - Voor 2 patiënten werd leflunomide meteen na diagnose gestaakt, bij de overige patiënten werd leflunomide na 5 maanden en 3 jaar gestaakt. Bij 3 patiënten werd PAH-behandeling gestart. Alle patiënten hadden een klinische/hemodynamische verbetering na staken van leflunomide/starten van PAH-behandeling. NYHA functionele klasse was I (n = 2) of II (n = 2). Opmerkingen auteurs - De auteurs geven aan dat er volgens de Naranjo-schaal een mogelijke relatie is tussen PAH en leflunomide. Echter, de auteurs geven aan dat PAH altijd een zeldzame complicatie is, en dat het daarmee lastig is om de associatie met zekerheid te bevestigen.

	Herstarten van leflunomide was niet mogelijk vanwege de ernst van de bijwerking.
Collini V et al. Leflunomide-induced pulmonary arterial hypertension: Case report and review of literature. J. Cardiol. Cases 2022;26(2):148-150 Case-report	Resultaten - Deze case-report beschrijft een vrouw van 55 jaar met artritis psoriatica, die na 8 jaar behandeling met leflunomide (20 mg/dag) ernstige dyspneu ontwikkelde. Na uitsluiting van overige oorzaken werd PAH vastgesteld. De klinische parameters waren: WHO-klasse III, 6-MWD 376 m, brain natriuretic peptide (BNP) 239 pg/l, mPAP 51 mmHg, pulmonale arteriële wiggedruk (PAWP) 10 mmHg en PVR 9,7 WU. Conform ESC/ERS-richtlijn had ze een gemiddeld risico (5-20%) op mortaliteit binnen 1 jaar. - Leflunomide werd gestaakt en tadalafil (40 mg/dag) en macicentan (10 mg/dag) werden gestart. Na 3 maanden verbeterde de WHO-klasse naar II en de 6-MWD nam toe met 62 m. De vrouw overleed 3 maanden later aan een pneumonie (door coronavirus), voordat rechterhartkatheterisatie herhaald kon worden. Opmerkingen auteurs - De auteurs noemen als verklarend farmacologisch mechanisme remming van Src-pathway, remming van COX-2, wat beide kan leiden tot vasoconstrictie en dosisafhankelijk toxiciteit op pulmonale endotheelcellen. Opmerkingen KNMP - In het artikel worden de overige bekende cases samengevat. Deze zijn echter als losse studies in dit rapport verwerkt en worden hier niet verder genoemd. - Een toename van 62 m op de 6-MWD is klinisch relevant volgens het kader.
Luo X et al. Leflunomide-induced pulmonary arterial hypertension in a young man with nephrotic syndrome: A case report. Front. Pharmacol. 2022;13:992457 Case-report	Resultaten - Deze case-report beschrijft een man van 22 jaar met nefrotisch syndroom die na 5 jaar behandeling met leflunomide (20 mg/dag gedurende 4 jaar en 10 mg/dag gedurende 1 jaar) ernstige dyspneu ontwikkelde. Na uitsluiting van overige oorzaken werd middels rechterhartkatheterisatie PAH vastgesteld. De klinische parameters waren: 6-MWD 409 m, NT-proBNP 1406 pg/ml, mPAP 84 mmHg, PAWP 10 mmHg en PVR 24,7 WU. - Leflunomide werd gestaakt en macicentan en tadalafil werden gestart. Na 4 maanden was de 6-MWD toegenomen naar 480 m, NT-proBNP was 110 pg/ml, mPAP 70 mmHg en PVR 9,5 WU. Opmerkingen KNMP - Een toename in 6-MWD van 71 m is klinisch relevant volgens het kader. - Het is onduidelijk in welke mate staken van leflunomide heeft bijgedragen aan de verbetering. Mogelijk speelt de PAH-behandeling hier ook een rol in.
Alvarez PA et al. Leflunomide-induced pulmonary hypertension in a young woman with rheumatoid arthritis: A case report. Cardiovasc. Toxicol. 2012;12(2):180-183	Resultaten - Deze case-report beschrijft een vrouw van 28 jaar met reumatoïde artritis (7 jaar) die in mei 2010 werd opgenomen in het ziekenhuis met ernstige dyspneu in rust (WHO functionele klasse IV). Vier maanden voor opname had ze klachten van oedeem in de benen en toenemende dyspneu tijdens inspanning. Twee jaar voor opname was leflunomide 20 mg/dag gestart. - Middels rechterhartkatheterisatie werd PAH vastgesteld na uitsluiten van andere diagnoses. De klinische parameters waren: 6-

Case-report	MWD 95 m, mPAP 63 mmHg, PAWP 10 mmHg en PVR 1599 dyn·S·cm⁻⁵. - Sildenafil en bosentan werden gestart en een maand na ontslag uit het ziekenhuis werd leflunomide gestaakt. In augustus 2010 was de 6-MWD toegenomen naar 420 m. In september 2011 werd de patiënt nogmaals gezien, vanwege zwangerschapsgerelateerde klachten (16 weken). Er waren geen klinische symptomen van PAH. Een maand eerder was de patiënt vanwege verzekeringstechnische redenen gestopt met bosentan. Opmerkingen auteurs - De auteurs geven aan dat de meest waarschijnlijke reden voor de verbetering in klachten het staken van leflunomide is. Opmerkingen KNMP - Een toename in 6-MWD van 325 m is klinisch relevant volgens het kader. - Het is onduidelijk in welke mate staken van leflunomide heeft bijgedragen aan de verbetering. Mogelijk speelt de PAH-behandeling hier ook een rol in.
Martinez-Taboada VM et al. Pulmonary hypertension in a patient with rheumatoid arthritis treated with leflunomide [5]. Rheumatology (UK). 2004;43(11):1451-1452 Case-report	Resultaten - Dit is de eerste case-report die een associatie tussen leflunomide en PAH beschrijft. Het betreft een 70-jarige vrouw met reumatoïde artritis gedurende 13 jaar. In november 2000 ontwikkelde de patiënt een diepveneuze trombose met pulmonale embolie, met een recidief in december 2000, ondanks adequate antistolling. - In november 2000 werd leflunomide 20 mg/dag gestart. In mei 2002 werd de patiënt opgenomen met ernstige dyspneu in rust en perifere kenmerken van cyanose. Embolie werd uitgesloten. Leflunomide werd gestaakt en cholestyramine werd gestart om de eliminatie van leflunomide te versnellen. Een maand later werd de patiënt op de polikliniek gezien en waren de klachten van dyspneu in rust en cyanose volledig verdwenen. Opmerkingen KNMP - De diagnose werd gesteld op basis van MRI en echocardiogram. Er werd geen rechterhartkatheterisatie uitgevoerd. - Een voorgeschiedenis van diepveneuze trombose kan ook een risicofactor zijn voor pulmonale hypertensie.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal (2022) 43, 3618–3731	In tabel 7 wordt leflunomide genoemd als geneesmiddel dat een mogelijke (possible) associatie heeft met PAH.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

SPC Arava (09-03-2023)	Rubriek 4.4 Ademhalingsreacties Interstitiële longaandoeningen alsook zeldzame gevallen van pulmonale hypertensie zijn gemeld tijdens de behandeling met leflunomide (zie rubriek 4.8). Het risico op het optreden ervan kan verhoogd zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van een interstitiële longaandoening. Interstitiële longaandoening is een potentieel fatale aandoening, welke acuut kan optreden tijdens de behandeling. Pulmonale symptomen, zoals hoesten en dyspnoe, kunnen een reden zijn voor het staken van de behandeling en voor verder onderzoek, waar gepast. Rubriek 4.8 Niet bekend: pulmonale hypertensie
------------------------	--

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	27-10-2023