

## HEPATOTOXICITEIT VAN LEFLUNOMIDE

Leflunomide (Arava®) wordt gebruikt bij de behandeling van reumatoïde artritis en psoriatische artritis. De toegenomen vatbaarheid voor infecties werd besproken in de Folia van september 2005.

De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) heeft onlangs de aandacht gevestigd op het risico van ernstige hepatische ongewenste effecten bij patiënten behandeld met leflunomide [[www.fda.gov/Drugs/default.htm](http://www.fda.gov/Drugs/default.htm), zoekterm “leflunomide” (bericht van 13 juli 2010)]. Dit gebeurde naar aanleiding van een herevaluatie van de gevallen van hepatotoxiciteit met dit geneesmiddel. Daaruit blijkt dat gelijktijdige inname van andere hepatotoxische geneesmiddelen, voorafbestaand leverlijden (bv. chronische hepatitis B of C) en alcoholmisbruik het risico van leveraantasting verhoogt.

Sedert 2000 ontving het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking melding van 20 gevallen van hepatotoxiciteit door inname van leflunomide. In een aantal van deze gevallen is een duidelijk causaal verband met dit geneesmiddel moeilijk te evalueren, omdat bepaalde gegevens ontbreken (o.a. over de evolutie na stoppen van de behandeling), omdat de behandeling met leflunomide werd voortgezet, of omdat ook andere hepatotoxische geneesmiddelen zoals NSAIDs, werden ingenomen.

In de praktijk wordt i.v.m. de hepatotoxiciteit van leflunomide het volgende aanbevolen:

- Leflunomide mag niet gebruikt worden bij patiënten met gestoorde leverfunctie en bij patiënten met gestegen leverenzymen (ALT, syn. SGPT > 2 maal de bovengrens van de normale waarde).
- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met andere hepatotoxische geneesmiddelen, zoals amiodaron, bepaalde NSAID's (vooral diclofenac en sulindac), bepaalde anti-epileptica, isoniazide, ketoconazol, rifampicine en tolcapon (zie ook het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium).
- De leverenzymen moeten vóór het starten van de behandeling gecontroleerd worden, en nadien maandelijks gedurende de eerste 3 maanden, nadien om de 3 maanden (in de SKP van Arava® wordt frequentere controle aanbevolen).
- In de SKP van Arava® wordt aanbevolen om alcoholgebruik tijdens behandeling met leflunomide te vermijden.

De actieve metaboliet van leflunomide heeft een lange halfwaardetijd (1 à 4 weken). Wanneer vlugge eliminatie van het geneesmiddel gewenst is, kan volgens de SKP een « washout » procedure (op basis van colestyramine of actieve kool) gestart worden. De lange halfwaardetijd van de actieve metaboliet legt ook uit waarom ook na het stopzetten van de behandeling hepatotoxische reacties kunnen optreden.