

PAH: pulmonale arteriële hypertensie

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Gruenig E. J Clin Pharmacol 2009;49:1343-52.	sildenafil + bosentan * pulmonary vascular resistance	afname PVR* met gem. 15% tov baseline, 60 min na toediening sildenafil bij PAH-patiënten op bosentan Regime: prospective, open-label, noncomparative, multicenter, fase II studie met 45 patienten met PAH op bosentan, sildenafil 25 mg 1-malig. The reduction in PVR following sildenafil was comparable to that resulting from iNO. There were no unexpected safety findings. The pharmacodynamic effect suggests that addition of sildenafil to bosentan treatment can elicit additional hemodynamic benefits.	3C
Burgess Gea. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:43-50.	sildenafil + bosentan	- afname Cmax sildenafil met 55% (585→275 ng/ml) en AUC(tau) met 63% (1847→634 ng*h/ml) op dag 16 door bosentan - toename Cmax bosentan 1.7x (912→1547 ng/ml) en AUC(tau) 1.6x (4355→6925 ng*h/ml) op dag 16 door sildenafil. Bijwerkingen: licht/matig, met name hoofdpijn en nasale congestie. Regime: sildenafil+placebo / bosentan+placebo / sildenafil+bosentan; elke arm duurde 18 dagen; sildenafil 20 mg 3dd dag 1-3 en 80 mg 3dd dag 1-6 en 11-16; bosentan 125 mg 2dd op dag 7-17; 51 vrijwilligers.	3A-B
Paul GA. Br J Clin Pharmacol 2005;60:107-12.	sildenafil + bosentan * N-desmethyl- metaboliet, farmacologische activiteit 50% t.o.v. moederstof	- bosentan 125 mg/dag: afname sildenafil AUC, Cmax en t _{1/2} met resp. 53%, 45% en 10% (t _{1/2} niet sign.); - bosentan 250 mg/dag: afname sildenafil AUC, Cmax en t _{1/2} met resp. 69%, 56% en 37%. T.o.v. bosentan 125 mg/dag is alleen de AUC sign. verlaagd, met 34%. Beide doseringen bosentan: afname AUC en t _{1/2} actieve metaboliet*, Cmax verschilt niet. Geen sign. effect op systemische/diastolische bloeddruk. Regime: bosentan 62.5 mg 2dd gedurende 1 maand, vervolgens 125 mg 2dd gedurende 1 maand; sildenafil 100 mg 1x voorafgaand aan start bosentan en na elke maand: 10 patiënten met PAH WHO-klasse III.	3A
SPC Revatio 2018 (PAH) SPC Viagra 2018 (erectiestoornis)	sildenafil + bosentan	afname AUC sildenafil 63%. →Burgess 2008 toename bosentan AUC 1.5x en Cmax 1.4x Regime: bosentan 125 mg 2dd, sildenafil 80 mg 3dd ('steady state') gedurende 6 dagen bij vrijwilligers	1A
SPC Tracleer 2018	sildenafil + bosentan	afname AUC sildenafil 63% en toename AUC bosentan met 50%. Regime: als bij Revatio.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Tracleer 2018	sildenafil + bosentan	Voorzichtigheid is geboden bij combinatie.
SPC Revatio	sildenafil + bosentan	de werkzaamheid en veiligheid van sildenafil bij combinatie met andere behandelingen voor PAH (bijv. bosentan, iloprost) zijn niet in gecontroleerde klinisch studies onderzocht. Daarom is voorzichtigheid geboden bij combinatie.
SPC Viagra 2018	sildenafil + bosentan	geen advies

Prod Info USA Tracleer https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda.../label/.../021290s012l .	sildenafil + bosentan	zelfde getallen als SPC. The changes in plasma concentrations were not considered clinically relevant and dose adjustments are not necessary. This recommendation holds true when sildenafil is used for the treatment of pulmonary arterial hypertension or erectile dysfunction.
---	-----------------------	--

Opmerkingen

WFG 26-6-18: advies gespecificeerd obv navraag bij behandelcentrum pulmonale hypertensie Radboud UMC: "monitor het klinisch effect (zoals klachten, 6 minuten wandelafstand en de biomarkers Nt-proBNP / pro-BNP) extra." Hierbij niet 'vermijd combinatie', want wordt therapeutisch gecombineerd.

GIC: het betreft meten bloedspiegels BNP (natriuretisch peptide B) en een fragment van het prohormoon van dit BNP. Beide biomarkers komen als volgt tot stand: na stimulatie van de hartspiercellen door zogeheten myocardiale rek, splitst het prohormoon van BNP in het N-terminaal proBNP (of NT-proBNP, het bedoelde fragment) en BNP. Uit diverse studies was al gebleken dat verhoogde concentraties NT-proBNP, alsook van BNP, in het bloedplasma zijn te vinden van patiënten met hartfalen.

<https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/biomarkers-voor-hartaandoeningen.htm>

Stockley: established and clinically important. Bosentan induceert CYP3A4. Niet bekend hoe sildenafil bosentan verhoogt, mogelijk speelt remming van OATP een rol.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	26 juni 2018