



Pulmonale hypertensie: Sofosbuvir

Afkorting: omschrijving afkorting

ESC/ERS: European Society of Cardiology/European Respiratory Society

HCV: hepatitis C virus

MWD: minute walking distance

PAH: pulmonale arteriële hypertensie

PVR: pulmonale vasculaire weerstand

RNA: ribonucleïnezuur

STAT: signal transducer and activator of transcription

TTE: transthoratisch echocardiogram

WHO: wereldgezondheidszorg organisatie

Datum literatuursearch: 15-05-2023

CONCLUSIE

Er zijn geen studies beschikbaar die de invloed van sofosbuvir op het ontstaan van pulmonale hypertensie onderzoeken. Wel zijn er een aantal case-studies gevonden en hieronder beschreven. Ondanks de beperkingen van de case-studies, is er besloten om het gebruik van sofosbuvir te vermijden als dat kan. Dit gezien de ernst van de pulmonale arteriële hypertensie (PAH)-exacerbaties in de beschreven studies. Indien gebruik van sofosbuvir niet vermeden kan worden, wordt geadviseerd om hemodynamische controle toe te passen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Sofosbuvir wordt gebruikt bij de behandeling van een hepatitis C virus (HCV) infectie. Hoe sofosbuvir zorgt voor de ontwikkeling van PAH is niet geheel opgehelderd. Een aantal experimentele studies suggereren dat sofosbuvir (een middel dat direct op het virus werkt), door de onderdrukking van HCV-RNA, kan leiden tot een snelle afname van de niveaus van vasodilerende mediators via de STAT-3-route, wat leidt tot exacerbatie van eerdere stabiele PAH of niet-gediagnosticeerde milde en/of latente PAH (1)(2)(3)(4)(5).

(1) Gong G, Waris G, Tanveer R, Siddiqui A. Human hepatitis C virus NS5A protein alters intracellular calcium levels, induces oxidative stress, and activates STAT-3 and NF-kappa B. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(17):9599-9604.

(2) Waris G, Turkson J, Hassanein T, Siddiqui A. Hepatitis C virus (HCV) constitutively activates STAT-3 via oxidative stress: role of STAT-3 in HCV replication. *J Virol*. 2005;79(3): 1569-1580.

(3) Paulin R, Courboulon A, Meloche J, et al. Signal transducers and activators of transcription-3/pim1 axis plays a critical role in the pathogenesis of human pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2011;123(11):1205-1215.

(4) Waris G, Siddiqui A. Hepatitis C virus stimulates the expression of cyclooxygenase-2 via oxidative stress: role of prostaglandin E2 in RNA replication. *J Virol*. 2005;79(15):9725-9734.

(5) Chen K-J, Tseng C-K, Chang F-R, et al. Aqueous extract of the edible *Gracilaria tenuistipitata* inhibits hepatitis C viral replication via cyclooxygenase-2 suppression and reduces virus-induced inflammation. *PLoS One*. 2013;8(2):e57704.

PICO

P(atient)	Patiënt met pulmonale hypertensie (PAH en CTEPH)
I(ntervention)	Sofosbuvir
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder pulmonale hypertensie)

O(utcome)	Verandering in klinisch relevante uitkomsten voor PH (6MWD, mortaliteit, ziekenhuisopnames, hartecho, RV-functie)
-----------	---

Zoektermen:

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

Filters applied: humans, English

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

Filters applied: human, English, Dutch, Embase

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn case studies opgenomen van patiënten die pulmonale hypertensie ontwikkelden na gebruik van sofosbuvir.

Bron

Renard S, Borentain P, Sal
aun E, et al. Severe
pulmonary arterial
hypertension in patients
treated for hepatitis C with
sofosbuvir.
Chest. 2016;149:e69–e73

Case series

Resultaten/ opmerkingen

Resultaten

In deze studie worden 3 casussen beschreven waarbij patiënten PAH ontwikkelden. Een overzicht van de klinische presentatie is hieronder weergegeven.

	Case 1	Case 2	Case 3
Demography (sex, age)	Male, 48 y	Female, 50 y	Female, 60 y
HCV genotype	1b	1a	1a
Child/MELD at baseline	A6/8	A5/6	A6/8
Clinical portal hypertension	No	No	Yes
Prior interferon exposure	Yes (2010)	No	Yes (2014)
HIV infection	Yes	Yes	No
Prior diagnosis of PAH	No (regular cardiologic monitoring)	Yes (2006), stable on bosentan therapy	No
Initiation of sofosbuvir	March 2014	June 2014	September 2014
Sofosbuvir-associated drugs	Ribavirin	Daclatasvir	Daclatasvir
Date of PAH diagnosis	September 2014	October 2014	November 2014
Delay between sofosbuvir initiation and PAH diagnosis	6 mo	3 mo	2 mo
HCV load at admission	< 12 IU/mL	< 12 IU/mL	< 12 IU/mL

• Case 1

Hier gaat het om een casus van een man van 48 jaar met HIV en HCV infectie. Hij kreeg sofosbuvir gedurende 24 weken. 4 maanden voor behandeling werd er een klinische evaluatie gedaan en werd er geen portale hypertensie gevonden (geen vergroting van het rechte ventrikel, systolische arteriele druk van 30 mm Hg). 2 weken na start werd de patiënt kortademig (WHO klasse III/IV). De patiënt had ernstige PAH ontwikkeld (diagnose hiervan was 6 maanden na start van sofosbuvir). De klinische waarden hiervan zijn in onderstaande tabel weergegeven. Er is te zien dat verbetering optrad na behandeling van de PAH.

• Case 2

Casus van een vrouw van 50 jaar met HIV en HCV infectie, kreeg sofosbuvir gedurende 24 weken. Deze patiënt had een voorgeschiedenis van PAH. 1 maand voor het starten van sofosbuvir legde zij 550 meter af in de 6 minuten test (WHO klasse II).

Na start van behandeling met sofosbuvir ontstond er een PAH-exacerbatie. De ernst hiervan is in onderstaande tabel weergegeven. Er is te zien dat verbetering optrad na behandeling van de PAH.

• Case 3

Casus van een vrouw van 60 jaar met een HCV infectie. Zij had een voorgeschiedenis van portale hypertensie. Voor de start van de behandeling met sofosbuvir had de patiënt klachten met een ernst van WHO klasse II. Na behandeling werd dit snel erger waardoor PAH werd gediagnosticeerd. De ernst hiervan is in onderstaande tabel weergegeven. Sofosbuvir werd gestopt en de PAH werd behandeld.

In onderstaande tabel zijn de baseline waarden van de PAH weergegeven. In de resultaten is de ernst van de pulmonale hypertensie te zien.

Mo4 zijn de waarden na 4 maanden behandeling van de PAH met sildenafil of een soortgelijk middel. In de resultaten is te zien dat de behandeling aanslaat.

TABLE 2] Individual Clinical and Hemodynamic Characteristics at Baseline and After 4 Months of Treatment

	Case 1		Case 2		Case 3	
	Baseline	Mo 4	Baseline	Mo 4	Baseline	Mo 4
WHO FC	IV	II	IV	I	IV	II
Syncope	Syncope	...	Presyncope	...	Syncope	...
BNP (pg/mL)	1,006	93	2,414	92	741	17
Hemodynamic ^a						
s/d/m PAP (mm Hg)	100/44/56	96/41/50	125/.../85 ^a	61/29/40	127/60/81	62/25/39
PCWP (mm Hg)	12	14	Normal ^a	14	12	9
RAP (mm Hg)	8	9	15-20 ^a	11	22	9
Cardiac index (L/min/m ²)	1.9	3.1	1.3 ^a	3.6	1.4	3.9
PVR (WU)	12	7.1	25-30 ^a	4.8	34	4.5
6-MWD (min)/Borg scale	268/0.5	347/3	ICU/NA	434/1	122/5	301/1
Need for ICU	No	...	Yes	...	Yes	...
Need for vasopressors	No	...	No	...	Yes	...
PAH therapy at discharge	Bosentan	Bosentan/tadalafil	Epoprostenol/bosentan	Epoprostenol/bosentan	Epoprostenol/bosentan/sildenafil	Epoprostenol/bosentan/sildenafil

6-MWD = 6-min walking distance; BNP = brain natriuretic peptide; NA = not available; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure; PVR = pulmonary vascular resistance; RAP = right atrial pressure; RHC = right heart catheterization; s/d/m PAP = systolic/diastolic/mean pulmonary arterial pressure; WHO FC = World Health Organization functional class; WU = wood unit. See Table 1 legend for other abbreviation.

^aFor case 2, the hemodynamics was first evaluated by echocardiography.

Opmerkingen auteurs

- Er zijn verschillende risicofactoren aanwezig voor het ontstaan van PAH bij de beschreven case-studies. Bij case 2 werd voorheen PAH gediagnosticeerd, bij case 1 was er mogelijk preklinische PAH. De ontwikkelde PAH kan komen door de HIV infecties (bij case 1 en 2) of door de portale hypertensie (bij case 3). Ook werden er bij case 1 en 2 in een eerdere behandeling interferonen toegediend. Deze kunnen ook een effect hebben op het ontstaan of verergeren van PAH.
- Toch zijn er een aantal aanwijzingen voor een verband tussen het gebruik van sofosbuvir en het ontwikkelen van PAH of het uitlokken van een PAH exacerbatie. Zo is de ernst en het acute ontstaan hier een aanwijzing voor. De Franse richtlijnen voor geneesmiddelbewaking beschrijven een directe link tussen sofosbuvir en het ontwikkelen van PAH/ uitlokken van een PAH exacerbatie(6).

(6) Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, et al.; Cercle de Réexion sur l'Imputabilité (CRI). Updating the French method for the causality assessment of adverse drug reactions. Thérapie. 2013; 68(2):

Opmerkingen KNMP

- In alle beschreven case-reports waren er ook andere risicofactoren aanwezig voor het ontwikkelen van PAH.

	• Bij de WHO klasse IV is lichamelijke inspanning zonder klachten niet mogelijk. Ook nemen de klachten in rust toe bij alledaagse lichamelijke inspanning. • Gebruikte dosering en frequentie van de geneesmiddelen is onbekend. • Een HIV-infectie en hepatitis C infectie kunnen risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van PAH • In de ESC/ERS-guideline Pulmonary Hypertension wordt de 6MWD gebruikt als prognostische maat, waarbij een afstand van meer dan 440 meter als adequaat wordt gezien. De beschreven resultaten tonen aan dat de patiënten een hoog risico hebben.
Lavina A et al. Trading sustained virologic response for pulmonary vascular resistance: Growing evidence of pulmonary arterial hypertension linked with sofosbuvir. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2021 203:9 Case report Alleen abstract	Resultaten: • Case report van een 36-jarige vrouw met een voorgeschiedenis van aangeboren HIV en hepatitis C. Na een 12-weekse kuur kreeg ze last kortademigheid bij inspanning (WHO klasse 2). Er werd een CT-longangiogram gemaakt en daarbij werd er een significante vergroting van de hoofdlongslagader gezien en een significante dilatatie van het rechter atrium. Een daaropvolgend transthoratisch echocardiogram (TTE) toonde het volgende aan: 1. een linkerventrieklejectiefractie van 45% 2. rechterventrikel systolische disfunctie 3. rechterventrikel systolische druk van 82 mmHg 4. ernstige tricuspidalisregurgitatie. • Met de looptest van zes minuten had ze 350 meter afgelegd. Longfunctietesten resultaten: FEV1 1,85L (71%), FVC 2,38L (76%), FEV1/FVC (78%), TLC 4,21L (98%), DLCO (70%). • Daaropvolgende katheterisatie van het rechterhart toonde een rechteratriumdruk van 6, pulmonale arteriële druk 73/33 (gemiddeld 45), een pulmonale capillaire wiggedruk van 15, cardiale index 1,6 l/min/m² en pulmonale vasculaire weerstand (PVR) 15,5 We. • Verbetering vond plaats na start van sildenafil. 3 maanden na start van sildenafil werd er weer een TTE uitgevoerd. Toen werd er een verbetering van de uitkomsten en een RVSP van 57 mmHg gevonden. Opmerkingen auteurs: • Deze case studie draagt bij aan het groeiende bewijs van een verband tussen het gebruik van sofosbuvir en de ontwikkeling en/of verergering van PAH. • Functionele en hemodynamische verbetering werd gezien na behandeling met een fosfodiësterase-5-remmer. Opmerkingen KNMP: • Alleen het abstract is beschikbaar. • Bij de WHO klasse II gaat het om een geringe beperking van lichamelijke activiteit, klachten bij alledaagse lichamelijke inspanning, maar geen klachten in rust. • Gebruikte dosering en frequentie is onbekend. • Een HIV-infectie en hepatitis C infectie kunnen risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van PAH • In de ESC/ERS-guideline Pulmonary Hypertension wordt onder andere de 6MWD gebruikt als prognostische maat, waarbij een

	afstand van meer dan 440 meter als adequaat wordt gezien. De resultaten tonen aan dat de patiënt een low-intermediate risico heeft. • Er is geen start meting gedaan, hierdoor is het verschil met voor de start van de behandeling niet te bepalen.
--	---

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 sofosbuvir genoemd als geneesmiddel dat een mogelijke (possible) associatie heeft met PAH.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Harvoni 01-08-2019	Geen relevante informatie gevonden
SmPC Epclusa 22-03-2021	
SmPC Sovaldi 17-09-2018	
SmPC Vosevi 29-04-2022	

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