

Pulmonale hypertensie: Interferonen

Datum literatuursearch: 20-05-2023

Afkortingen

HIV: Humaan immunodeficiency virus

INFa: Interferon alpha

INFb: interferon bèta

INFy: interferon gamma

MS: Multiple Sclerose

PAH: pulmonale arteriële hypertensie

CONCLUSIE

Met interferon alfa (INFa) bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, HIV-infectie, cirrose). Met interferon bèta (INFb) bevattende producten zijn ook gevallen PAH gemeld. Met interferon gamma (INFy) bevattende producten zijn geen gevallen van PAH gemeld. Doordat de pulmonale bijwerkingen van INFa en INFb levensbedreigend kunnen zijn, is er besloten om te bewaken bij INFa en INFb.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Interferonen zijn cytokinen met immunomodulerende werking. Er zijn drie soorten interferonen: alfa, bèta en gamma. Deze hebben allen een andere werking.

INFa heeft enerzijds een direct antiviraal effect doordat ribonucleasen worden geactiveerd die viraal mRNA afbreken, anderzijds heeft het een immunomodulerende werking. INFb onderdrukt de proliferatie van T-lymfocyten, remt hun migratie naar het centraal zenuwstelsel vanuit de periferie en verschuift het cytokineprofiel van pro- naar anti-inflammatoire typen. INFy1b activeert fagocyten en induceert de vorming van zuurstofradicalen die in staat zijn bepaalde micro-organismen te doden(1).

Hoe interferonen kunnen zorgen voor pulmonale hypertensie is niet geheel opgehelderd. In verschillende experimentele studies is aangetoond dat interferonen vasoconstrictie van het pulmonale vaatbed kunnen veroorzaken. Dit kan komen doordat interferonen betrokken kunnen zijn bij endothele dysfunctie door het stimuleren van verschillende factoren (IP-01, endotheline-1) in de pulmonaire vasculaire spiercellen (2).

1. Informatarium medicamentorum, interferonen, geraadpleegd op 30-05-2023
2. Badiger R, Mitchell JA, Gashaw H, et al. Effect of different interferonalph 2 preparations on IP10 and ET-1 release from human lung cells. PLoS One 2012; 7:e46779

PICO

P(atient)	Patiënten met pulmonale hypertensie (pulmonale arteriële hypertensie of chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie)
I(ntervention)	Interferon
C(omparison / Control)	Placebo op 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 (interferon)

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

In de uitgewerkte studie zijn bijna alle gevonden case-reports beschreven. Deze zijn daarom niet apart uitgewerkt in de risicoanalyse. De gevonden case-report (3) die niet is meegenomen in deze studie, toont hetzelfde aan als de uitgewerkte studie en is daarom ook niet opgenomen in de risicoanalyse.

(3) Tsuchiya H, Kioka H, Ozu K, Ohtani T, Yamaguchi O, Yazaki Y, Yamauchi-Takahara K, Sakata Y. Interferon Therapy Exacerbated Pulmonary Hypertension in a Patient with Hepatitis C Virus Infection: Pathogenic Interplay among Multiple Risk Factors. Intern Med. 2017;56(9):1061-1065.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder is een review opgenomen met daarin case-reports van patiënten die pulmonale hypertensie ontwikkelden na gebruik van interferonen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Savale, L, Chaumais, M, O'Connell, C, Humbert, M. & Sitbon, O. (2016). Interferon-induced pulmonary hypertension, 22 (5), 415-420. review	Resultaten In deze review is er gekeken naar het verband tussen interferon gebruik en het ontwikkelen van PAH. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen INFa en INFb. <i>INFa</i> INFa wordt voornamelijk gebruikt bij het behandelen hepatitis C virus (HCV) infectie. Er zijn meer dan 10 verschillende casussen beschreven waarbij INFa gebruik leidde tot het ontwikkelen van PAH. Wel waren er ook andere risicofactoren aanwezig in de meeste gevallen (zoals een HIV infectie, portale hypertensie, etc). In een onderzoek werden 47 patiënten die INFa kregen en een voorgeschiedenis van PAH hadden geselecteerd. 70% van deze patiënten ontwikkelden PAH binnen 3 jaar na start van interferon therapie. In een ander onderzoek werden 12 patiënten met chronische hepatitis C opgenomen en behandeld met interferonen. Bij 10 van de 12 patiënten vond er een toename (43%) van pulmonaire vasculaire weerstand plaats. De resultaten zijn weergegeven in onderstaande figuur.

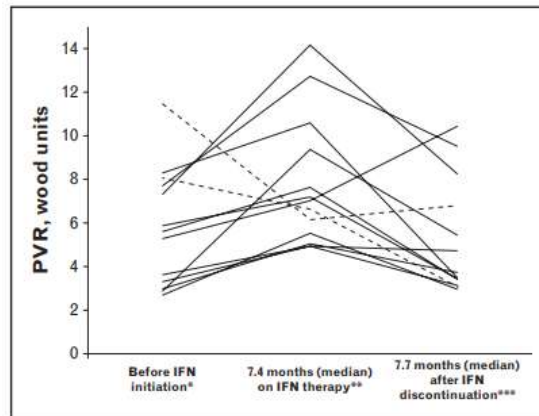


FIGURE 1. Effect of IFN- α on pulmonary vascular resistance in patients with known pulmonary arterial hypertension (adapted from [8]). Evolution of pulmonary vascular resistance at median 7.4 months (interquartile range, 6.4–13.8) after interferon initiation and 7.7 months (interquartile range, 6–8.9) after interferon withdrawal. The last evaluation before interferon initiation was performed 3.7 months (interquartile range, 1.2–9.2) before hepatitis C virus treatment. After interferon initiation, the invasive hemodynamic evaluation showed significant increase in pulmonary vascular resistance. Pulmonary vascular resistance decreased after interferon initiation in only two patients (dashed line). Pulmonary arterial hypertension-specific therapy was reinforced in four patients after interferon initiation. Hemodynamic evaluation at distance of interferon withdrawal showed spontaneous resolution of worsening in five patients without need for additional pulmonary arterial hypertension-specific therapy.

INFb

INFb wordt voornamelijk gebruikt voor de behandeling van MS. In tegenstelling tot de case-reports van INFa, is er bij de meeste (12 van de 13) case-reports die voor INFb beschreven zijn, geen onderliggend risicofactor voor het ontwikkelen van PAH. De tijd tussen start van de therapie en het ontwikkelen van PAH heeft in de beschreven casussen tot 10 jaar geduurd.

De ontwikkelde PAH was ernstig en heeft tot vroegtijdig overlijden gezorgd bij twee patiënten. Een andere patiënt kreeg een long transplantatie, verergering vond plaats doordat interferon therapie niet gestaakt werd.

Bij het staken van de behandeling met interferonen en behandeling van de PAH, vond er een significante verbetering plaats en in sommige gevallen geheel herstel. Een overzicht van de case-studies is in onderstaande tabel weergegeven.

References	N	Delay between IFN- β initiation and PAH diagnosis (years)	Hemodynamics at diagnosis			Outcomes
			mPAP (mmHg)	CO (l/min)	PVR (WU)	
Ledinek <i>et al.</i> [7]	1	3	47	3.4	12.3	Improvement on PDE-5i and ERA. No hemodynamic assessment during follow-up
Caravita <i>et al.</i> [9]	2	1	69	NA	NA	Improvement on PDE-5i. No hemodynamic assessment during follow-up
Savale <i>et al.</i> [8]	3 ^a	6	52	9.3	3.1	Near normalization of hemodynamics after ASD closure
	4	5	62	3.59	15.9	Dead
	5	7	52	3.85	11.7	Reversible case ^b
	6	8	69	4.42	11.3	Dramatic Improvement on PDE-5i and ERA.
	7	10	70	1.5	43.3	Dead
Prella <i>et al.</i> [12]	8	15	48	2.4	14.5	Near normalization of hemodynamic on ERA and PDE-5i at 6 months
Govern <i>et al.</i> [10*]	9	5	52	NA	NA	Reversible case ^b
Gibbons <i>et al.</i> [11]	10	3	47	3.25	13.5	Reversible case ^b
Fok <i>et al.</i> [14]	11	9	50	4.7	8.27	PAH worsening due to continued use of interferon leading to lung transplantation
	12	7	44	2.8	15.8	Clinical improvement. No hemodynamic assessment during follow-up
Piroddi <i>et al.</i> [17]	13	6	NA	NA	NA	Clinical improvement. No hemodynamic assessment during follow-up

ASD, atrial septal defect; CO, cardiac output; ERA, endothelin receptor antagonist; IFN, interferon; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; NA, not assigned; PDE-5i, phosphodiesterase-type 5 inhibitor; PVR, pulmonary vascular resistance.

^aPatient 3 has an atrial septal defect as another risk factor for PAH.

^bPatients 5, 9 and 10: Reversibility was defined by mean PAP lower than 25 mmHg confirmed by right heart catheterization and withdrawal of PAH-targeted therapies during the follow-up.

Opmerkingen auteurs

- Het effect van interferonen op het pulmonale vaatbed is zeldzaam, echter is het van belang dat zorgverleners hier waakzaam op zijn omdat het levensbedreigend kan zijn.
- Gebruik van interferonen dient te worden vermeden bij patiënten met een voorgeschiedenis van PAH.
- Indien gebruik van interferonen niet vermeden kan worden dan dient de patiënt gemonitord te worden.

Opmerkingen KNMP

- In deze review zijn onderstaande studies meegenomen. Deze zijn niet apart uitgewerkt in de risicoanalyse.
- Caravita S, Secchi MB, Wu SC, et al. Sildenafil therapy for interferon- β -1a-induced pulmonary arterial hypertension: a case report. *Cardiology*. 2011;120:187–189.
- Savale L, Sattler C, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J*. 2014;44:1627–1634.
- Dhillon S, Kaker A, Dosanjh A, et al. Irreversible pulmonary hypertension associated with the use of interferon alpha for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1785–1790.
- Gibbons E, Promislow S, Davies RA, et al. Reversible pulmonary arterial hypertension associated with interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Can Respir J*. 2015;22:263–265.
- Govern EM, Judge EP, Kavanagh E, et al. Interferon beta related pulmonary arterial hypertension; an emerging worrying entity? *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4:284–286

In deze studie werd een case beschreven waarbij een patiënt PAH ontwikkelde na start van INFb. De INFb geïnduceerde PAH was reversibel. Na het stoppen met de medicatie, werd er een verbetering gezien in de PAH klachten. Dit toont een causaal verband aan tussen INFb gebruik en PAH ontwikkeling.

- Ledinek AH, Jazbec SS, Drinovec I, Rot U. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon beta treatment for multiple sclerosis: a case report. *Mult Scler* 2009; 15:885–886

	• Ko T, Hatano M, Nitta D, et al. A case of interferon-alpha-induced pulmonary arterial hypertension after living donor liver transplantation. Heart Vessels 2015 • Fok A, Williams T, McLean CA, Butler E. Interferon beta-1a long-term therapy related to pulmonary arterial hypertension in multiple sclerosis patients. Mult Scler 2015 • Jochmann N, Kiecker F, Borges AC, et al. Long-term therapy of interferon-alpha induced pulmonary arterial hypertension with different PDE-5 inhibitors: a case report. Cardiovasc Ultrasound 2005; 3:26. • Anderson RD, Thompson A, Burns AT. Pulmonary arterial hypertension associated with the use of interferon therapy for chronic hepatitis C infection complicated by extrinsic left main coronary artery compression. Intern Med J 2014; 44:1027–1030. • Ledinek AH, Jazbec SS, Drinovec I, Rot U. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon beta treatment for multiple sclerosis: a case report. Mult Scler 2009; 15:885–886. • Fruehauf S, Steiger S, Topaly J, Ho AD. Pulmonary artery hypertension during interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. Ann Hematol 2001; 80:308–310 • Piroddi IM, Barlascini C, Nicolini A. Severe respiratory failure due to interferon beta-related pulmonary hypertension. Am J Ther 2015.
--	---

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 worden interferonen (alfa en beta) genoemd als geneesmiddelen die een mogelijke (possible) associatie hebben met PAH.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Besremi 15-02-2019	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Ademhalingsstelsel Respiratoire aandoeningen, zoals longinfiltratie, pneumonitis, pneumonie of pulmonale arteriële hypertensie, zijn zelden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met interferon alfa (zie rubriek 4.8). Patiënten die respiratoire symptomen ontwikkelen, moeten nauwlettend worden gevolgd, en indien nodig moet de behandeling met ropeginterferon alfa-2b worden gestaakt. 4.8 Bijwerkingen Niet bekend: Pulmonale arteriële hypertensie
SmPC Pegasys 20-06-2007	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Pulmonale veranderingen Pulmonale symptomen waaronder dyspnoe, pulmonale infiltraten, pneumonie en pneumonitis zijn gemeld tijdens de behandeling met Pegasys. In geval van persisterende of onverklaarbare pulmonale infiltraten of een verminderde longfunctie moet de behandeling gestaakt worden. 4.8 Bijwerkingen Niet bekend: Pulmonale arteriële hypertensie Pulmonale arteriële hypertensie Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, HIV-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon-alfa.

SmPC Avonex 13-03-2007 SmPC Betaferon 31-01-2006 SmPC Plegridy 25-03-2019	4.8 Bijwerkingen Niet bekend: Pulmonale arteriële hypertensie Pulmonale arteriële hypertensie Met interferon bèta-producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta
---	--

In de SmPC van Immukine (interferon gamma, 15-07-2022) staat geen informatie vermeld over PAH.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing Interferon alfa Interferon beta	Ja	Ja	27-10-2023
Interferon gamma	Nee	Nee	27-10-2023