

Pulmonale Hypertonie

Unerwünschte Wirkungen und Folgen beim Stopp der
Medikamente gegen Pulmonale Hypertonie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Stretz, Severin
aus Leinefelde

Gießen
2016

Aus dem Zentrum Innere Medizin, Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
Leiter/Direktor: Herr Prof. Dr. Werner Seeger

Gutachter: Prof. Dr. H. A. Ghofrani

Gutachter: Prof. Dr. Möllmann

Tag der Disputation: 16.01.2018

Für Oma und Opa

Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Gießen, 30.01.2018

Severin Stretz

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Zeichen	6
1 Einleitung	8
1.1 Pulmonale Hypertonie	8
1.1.1 Physiologie der Lungendurchblutung	8
1.1.2 Definition	9
1.1.3 Pathophysiologie und Pathogenese	9
1.1.4 Symptome	11
1.1.5 Klassifikation von Nizza 2013	12
1.2 Allgemeine Pharmakologie	14
1.2.1 Einleitung	13
1.2.2 Definition von Nebenwirkungen	14
1.2.3 Mechanismen von Nebenwirkungen	15
1.3 Spezielle Therapie	17
1.3.1 Gruppeneinteilung, Wirkungsweise und Zulassung	17
1.3.1.1 PDE-5-Inhibitoren	18
1.3.1.2 Endothelin-Rezeptor-Antagonist	19
1.3.1.3 Prostanoid	21
1.3.1.4 Thyrosinkinase-Inhibitoren	23
1.3.1.5 Stimulator der löslichen Guanylatzyklase	24
1.3.2 Unerwünschte Wirkungen der medikamentösen Therapie	25
1.4 Therapieabbrüche in bekannten Studien zur PH	32
1.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit	37
2 Material und Methoden	38
2.1 Datensammlung	38
2.2 Statistische Testverfahren	42
3 Ergebnisse	43
3.1 Charakterisierung der Patienten	43
3.1.1 Alter und Geschlecht	43

3.1.2	Pulmonale Hypertonie-Klassen	43
3.1.3	NYHA-Klassifikation	44
3.1.4	Pulmonale Hämodynamik	44
3.2	Übersicht der Ergebnisse	45
3.3	Ergebnisse zu den unerwünschten Wirkungen der PH-Medikamente	49
3.3.1	Monotherapie	49
3.3.2	Zweifachtherapie	63
3.4	Therapieabbrüche	68
3.4.1	Gründe für Therapieabbruch	68
3.4.2	Verlauf nach Stopp	78
4 Diskussion		82
4.1	Vergleich der Häufigkeitsverteilung unerwünschter Wirkungen	82
4.2	Relative Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen	86
4.3	Therapieabbrüche	87
4.4	Verlauf nach Stopp	89
4.5	Ausblicke	90
5 Zusammenfassung		92
6 Summary		93
7 Verzeichnisse		94
7.1	Literaturverzeichnis	94
7.2	Abbildungsverzeichnis	101
7.3	Tabellenverzeichnis	101
8 Anhang		102
8.1	Kategorien der unerwünschten Wirkungen	102
8.2	Danksagung	114
8.3	Lebenslauf	115

Abkürzungen und Zeichen

%	Prozent
±	Plusminus
<	kleiner
≥	größer, gleich
Abb.	Abbildung
ACE	angiotensin-converting enzyme
ALK-1	activin receptor-like kinase 1
ATP	Adenosintriphosphat
BMPR-2	bone morphogenetic protein receptor-2
ca.	circa
CAV1	Caveolin 1
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CO ₂	Kohlendioxid
EMA	Europäische Zulassungsbehörde für Arzneimittel
ENG	Endoglin
et al.	et alii
etc.	et cetera
FDA	Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA
HIV	human immunodeficiency virus
i. v.	intravenös
IBM	International Business Machines Corporation
l/min	Liter pro Minute
m	Meter
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
PDE	Phosphodiesterase
PH	Pulmonale Hypertonie
pO ₂	Sauerstoffkonzentration im Blut (Partialdruck des Sauerstoffes)
SPSS 22	Statistik- und Analysesoftware

- Abkürzungen und Zeichen -

WHO	World Health Organization – Weltgesundheitsorganisation
z. B.	zum Beispiel
µm	Mikrometer

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

1.1.1 Physiologie der Lungendurchblutung

Luft holen ist noch lange nicht atmen.

Der Sauerstoff muss aus den Alveolen in die systemische Zirkulation gelangen, wo er benötigt wird, und dafür ist die Lungendurchblutung von entscheidender Bedeutung. Herz und Lunge sind hintereinander geschaltet und stehen damit in unmittelbarem Kontakt [2]. Die pulmonale Strombahn unterscheidet sich allerdings in wesentlichen Punkten von den Strombahnen anderer Organe [1] und gehört zusammen mit dem rechten Vorhof und den Körpervenen zum Niederdrucksystem des Kreislaufs [3].

Die Wände der Lungenarterien besitzen keine dicke Schicht glatter Muskulatur [2]. Die bis zu 80 µm großen, dünn muskularisierten Arterien werden zu kleinen, teilweise muskularisierten Gefäßen und schließlich zu nicht muskularisierten Arteriolen [5]. Der Gesamtwiderstand des Lungenkreislaufs beträgt, aufgrund der kurzen Gefäßstrecke und des großen Gesamtquerschnitts, nur ein Zehntel desjenigen des Körperkreislaufes [2]. Dementsprechend sind die Drücke im Lungenkreislauf in der Arteria pulmonalis systolisch ca. 20-25 mmHg, diastolisch ca. 9-12 mmHg und damit im Mittel bei ca. 14 mmHg [3].

Die Lunge besitzt ein autonomes System, um den Widerstand zu reduzieren und auch bei starker körperlicher Belastung und Steigerung des Herzzeitvolumens den Druck in den Lungengefäßen konstant zu halten [5]. Dieses autonome System bewirkt die Widerstandsminderung druckpassiv durch Dilatation der Lungengefäße (Distension) und durch Eröffnung der Reservekapazität eine zusätzliche druckpassive Perfusion (Recruitment) [3]. Durch die vergrößerte Oberfläche nehmen der pulmonale Gasaustausch sowie die Diffusionskapazität zu, so dass je nach Stoffwechselbedürfnissen die O₂-Aufnahme und CO₂-Abgabe angepasst werden können [3]. Eine alveoläre Verminderung des O₂-Partialdruckes unter 60 mmHg bewirkt lokale Vasokonstriktionen der Lungengefäße (Euler-Liljestrand-Mechanismus) [3]. Diese hypoxiebedingte Widerstandserhöhung bietet die Möglichkeit, die Durchblutung in schlecht ventilierten Lungenbezirken einzuschränken und die Luft auf gut ventilierte umzuleiten [3].

1.1.2 Definition

Die hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie nach der 5. Weltkonferenz der pulmonalen Hypertonie (PH) in Nizza 2013 ist durch einen Mitteldruck von ≥ 25 mmHg für alle Formen der pulmonalen Hypertonie mittels Rechtsherzkatheter und in Ruhe definiert [4].

1.1.3 Pathophysiologie und Pathogenese

Nach dem heutigen Wissensstand können unterschiedliche Pathomechanismen zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie führen. Diese sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst [1].

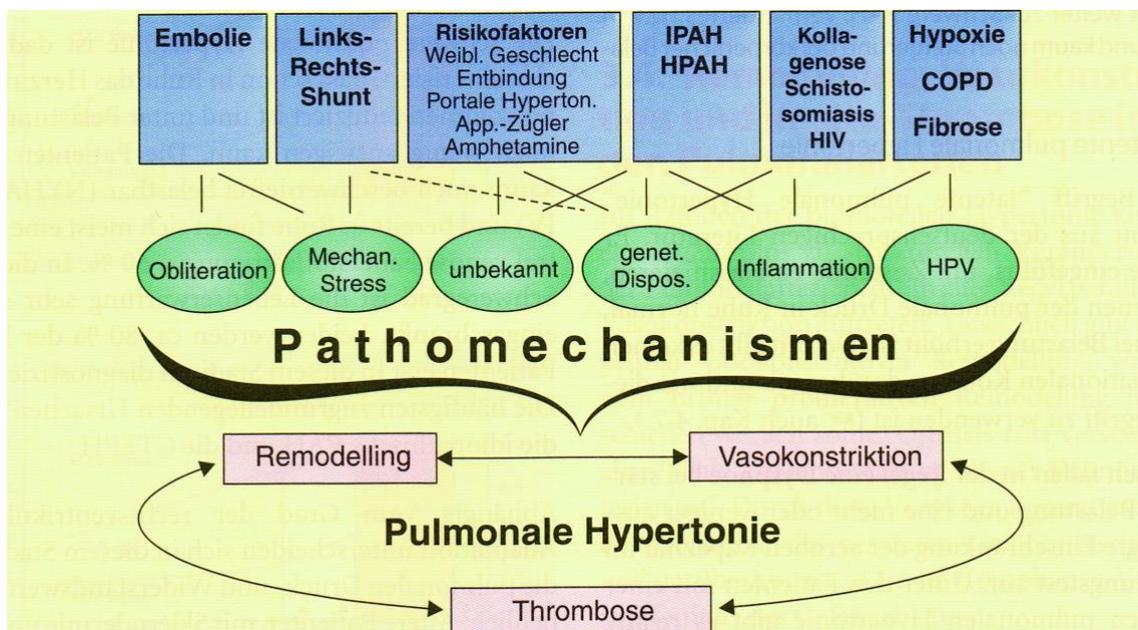


Abb. 1.1: Ursachen der präkapillären pulmonalen Hypertonie [1]

In dieser Übersicht (Abbildung 1.1) wird deutlich, dass verschiedene Faktoren eine Pulmonale Hypertonie zur Folge haben können. Einerseits sind es mechanische Faktoren wie Obliteration im Rahmen von Embolien, Stress im Sinne eines Links-Rechts-Shunts oder Abnahme der Elastizität der Gefäße, welche letztendlich zu einer Abnahme der funktionellen Gefäßreserven führen [5]. Andererseits werden die inflammatorischen Prozesse, genetische Disposition und eine Unausgeglichenheit im Sinne einer Vasokonstriktion oder einer Vasodilatation unterschieden. Jede dieser Ursachen führt im

Gefäßsystem zu einer pathologischen Umstrukturierung der Gefäßwände, welche als „vaskuläres Remodelling“ bezeichnet wird [5].

Die normale Anatomie der distalen Gefäßaufzweigungen der Lunge dient hier als Grundlage der Beschreibung dieses Phänomens [5]. Dabei ist der präkapilläre Gefäßbaum nur bis zu einem Gefäßquerschnitt von 80 µm komplett muskularisiert [5]. Im Rahmen des vaskulären Remodelling kommt es zu einer Intimafibrose, Hypertrophie der Media und einer De-novo-Muskularisierung auch kleinerer arterieller Gefäßabschnitte bis zu einem Durchmesser von 15 µm [5, 31]. Dieses Phänomen beruht auf der Proliferation der glatten distalen Muskelzellen, welche in zunächst longitudinalen angeordneten Zügen in den proximalen Gefäßabschnitten wachsen [5, 30, 31].

Diese Lawine kommt durch ein Ungleichgewicht unter den gefäßaktiven Effektoren ins Rollen. Den protektiven Faktoren Prostazyklin, Adrenomodulin und Stickstoff stehen dabei die möglicherweise schädigenden Faktoren Thromboxan, Serotonin und Endothelin gegenüber [6, 28, 29].

1.1.4 Symptome

Erste Symptome sind leichte Beinödeme und schleichend zunehmende Luftnot bei Belastung, welche beim Aufrichten nicht stagniert [6]. Dies sind Zeichen von Rechtsherzbelastung. Ebenso können Tachykardie, Spaltung des 2. Herztones mit Akzentuierung des Pulmonalklappentons und das Auftreten eines rechtsventrikulären 3. Herztones als Zeichen einer Rechtsherzbelastung gewertet werden, gelten aber insgesamt als unsichere Kriterien [5].

Im Anfangsstadium der Pulmonalen Hypertonie bestehen nur sehr diskrete Beschwerden wie Müdigkeit, Schwäche, Leistungsabnahme sowie thorakale Schmerzen und Nykturie. Selten kommt es gleich am Anfang zu Schwindel, Synkopen und Palpitationen durch Arrhythmien und Zyanose [7].

Schwindel weist auf eine fehlende linksventrikuläre Füllung mit konsekutiver systemarterieller Hypotonie hin und kann unter körperlicher Anstrengung oder Husten auch zur Synkope führen [8].

Übelkeit ist meist durch eine Stauungsgastritis als Folge der unteren Einflusstauung bedingt [6]. Einflusstauung, gestaute Halsvenen, Hepatomegalie, Zyanose, Ruhedyspnoe und ausgeprägte Ödeme sind klassische Symptome der Rechtsherzbelastung im dekompensierten Stadium [5].

1.1.5 Klassifikation von Nizza 2013

Die Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie hat seit der ersten Klassifizierung im Jahr 1973 eine Reihe von Änderungen erfahren. Die 5. Konferenz fand 2013 in Nizza statt und bot die Gelegenheit, die bisherigen klinischen Dana Point Klassifikationen aus dem Jahre 2008 anzupassen [4, 9]. Die aktuelle Klassifikation ist in Tabelle 1 aufgeführt. Nach dieser wurden auch die Patienten in der vorliegenden Studie eingeteilt.

1. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)

- 1.1 Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH)
- 1.2 Hereditär (HPAH): familiär, genetisch determiniert
 - 1.2.1 BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2)
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, Smad9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Unbekannte Mutationen
- 1.3 Medikamente, Toxine u. a.
 - 1.3.1 Appetitzügler (Aminorex, Fenfluramin, Dexfenfluramin)
 - 1.3.2 Antidiabetika (Benfluorex)
 - 1.3.3 L-Thryptophan, Amphetamine, Kokain
- 1.4 Erkrankungen assoziiert mit
 - 1.4.1 Bindegewebserkrankungen (z. B. Sklerodermie)
 - 1.4.2 HIV-Infektion
 - 1.4.3 Portaler Hypertension
 - 1.4.4 angeborenen Herzfehlern (z. B. systemisch-pulmonale Shunts)
 - 1.4.5 Schistosomiasis

1' Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonalkapilläre Hämangiomatose (PCH)

- 1'' Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)

2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung

- 2.1 Linksventrikuläre Systolische Dysfunktion
- 2.2 Linksventrikuläre Diastolische Dysfunktion
- 2.3 Herzklappenerkrankungen
- 2.4 Kongenitale/erworbene Ein-/Ausflusstraktobstruktion des linken Herzens und kongenitale Kardiomyopathien

3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie

- 3.1 Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen
- 3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
- 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem/obstruktivem Muster
- 3.4 Schlafbezogene Atmungsstörungen
- 3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome
- 3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
- 3.7 Pulmonale Fehlentwicklungen

4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen: chronisch-hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
- 5.2 Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Histiocytose, Lymphangiomeiomatose
- 5.3 Metabolische Erkrankungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsen-Erkrankungen
- 5.4 Andere: Obstruktion durch Tumoren, fibrosierende Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz, segmentale PH

Tabelle 1: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Nizza 2013) [4, 7, 9]

1.2 Allgemeine Pharmakologie

1.2.1 Einleitung

Die Weltgesundheitsorganisation definiert den Begriff Pharmakon (= drug) wie folgt: „Ein Pharmakon ist jede Substanz oder jedes Produkt, welches verwendet wird oder verwendet werden kann, um physiologische Systeme oder pathologische Zustände zum Vorteil des Empfängers zu verändern oder zu erkunden.“ („*A drug is any substance or product that is used or intended to be used to modify or explore physiological systems or pathological states for the benefit of the recipient*“) [12]. Somit zählen auch Substanzen, welche nicht nur pathologische Zustände ändern sollen, sondern auch zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden, zu den Arzneimitteln [12].

1.2.2 Definition von Nebenwirkungen

„*Wer wirkt, wirkt neben*“ [13].

Hauptintention eines Arzneimittels ist eine Besserung krankheitsbedingter Beschwerden. Aber ein Arzneimittel, auch eines auf pflanzlicher Basis, kann unerwünschte Wirkungen, sogenannte Nebenwirkungen, auslösen [11, 13]. Somit ist eine Nebenwirkung eine qualitative oder quantitative Veränderung der pharmakologischen Wirkung eines Arzneistoffes [14].

Je nach Grunderkrankung, Darreichungsform und Dosierung des Arzneimittels sowie Alter, Leber- und Nierenfunktionen des Patienten gibt es unterschiedliche Wechselwirkungen mit hoher Relevanz oder auch keinerlei unerwünschte Wirkungen [11, 14]. Akute Nebenwirkungen lassen sich einfach erkennen und zeigen sich meist in einer übersteigerten Hauptwirkung. Beispielsweise führt Insulin bei Überdosierung zu einem hypoglykämischen Schock [12]. Andere Nebenwirkungen lassen nicht gleich Rückschlüsse auf die Hauptwirkung zu. Wenn man das Schlafmittel Thalidomid (Contergan®) als Beispiel nimmt, bedurfte es ungefähr 10.000 Fälle bei Neugeborenen mit Dysmelien [12], bevor Rückschlüsse auf den schädigenden Einfluss des Schlafmittels gezogen wurden [15].

Veränderung von Konzentrationen

Je nach Konzentration eines Stoffes werden erwünschte oder unerwünschte Wirkungen hervorgerufen. Diese Konzentrationen der Pharmaka sind aber in den einzelnen Kompartimenten (Plasma, Liquor, etc.) unterschiedlich verteilt und können z. B. auf Rezeptorebene Arzneistoffe aus der Eiweißbindung verdrängen und so die Wirkung verändern [14].

Hemmung und Induktion

Der Lebermetabolismus, besonders das endoplasmatische Retikulum, spielt beim Abbau und auch bei der Induktion bestimmter Arzneistoffe eine entscheidende Rolle. Werden z. B. Enzyme zu stark induziert, werden bestimmte Arzneimittel zu schnell abgebaut, bevor das maximale Wirkspektrum erreicht ist [14].

Renale Elimination

In Zeiten als Penicillin nur in beschränktem Umfang zur Verfügung stand, machte man sich die Wechselwirkung mit dem Urikosurikum Probenecid zunutze, um die aktive tubuläre Sekretion von Penicillin zu vermindern und so die Plasmakonzentration zu erhöhen [14]. Dabei interagiert Probenecid mit dem tubulären Transportsystem, da es eine hohe Affinität besitzt [14].

Pharmazeutik

Hierbei handelt es sich um ex-vivo Interaktionen, welche z. B. durch unsachgemäße Lagerung (Verfallsdatum, Empfindlichkeit gegen Licht oder Sauerstoff, Temperatur) entstehen können [14]. Die Verwendung von Mischspritzen oder instabilen Infusionslösungen kann zu Inkompatibilitäten führen [14] und aufgrund der Wechselwirkungen oder veränderten Reaktionsmechanismen können Laborwerte verfälscht werden.

1.3 Spezielle Therapie

Die Pulmonale Hypertonie ist nach dem heutigen Forschungsstand noch nicht heilbar. Da die Therapie der pulmonalen Hypertonie recht schwierig ist, ist eine Anbindung an ein spezielles Therapiezentrum nötig. Zusätzlich zu der spezifischen medikamentösen Therapie gibt es eine Reihe von Basismaßnahmen, welche zur Behandlung gehören, wie z. B. körperliche Schonung, optimierte Behandlung der Grunderkrankung, Infekttherapie, Sauerstoffgabe bei einem $pO_2 < 60$ mmHg [16], Diuretika bei Anstieg des zentralvenösen Druckes sowie eine Antikoagulanzen-therapie bei Patienten mit fehlender Kontraindikation [5].

1.3.1 Gruppeneinteilung, Wirkungsweise und Zulassung

Eine Reihe von spezifischen pulmonal-vasoaktiven Therapeutika sind in den letzten Jahren in klinischen Studien untersucht worden. Im Folgenden werden die verschiedenen Gruppen vorgestellt.

1.3.1.1 Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Hemmer)

Phosphodiesterasen (PDE) sind für den Abbau verschiedener intrazellulärer Botenstoffe (Second Messenger) verantwortlich. In den pulmonal-arteriellen glatten Muskelzellen bauen sie insbesondere das zyklische Guanosinmonophosphat (cGMP) zu unwirksamen Metaboliten ab [18]. Die Hemmer dieser PDE bewirken demzufolge einen Anstieg der Konzentration von cGMP, führen damit zu einer Verstärkung der gefäßerweiternden Wirkung von Stickstoffmonoxid, wodurch wiederum die Kontraktionsfähigkeit sinkt und der Muskeltonus abnimmt [12].

Es gibt verschiedene Isoformen, welche charakteristisch für unterschiedliche Organe sind, woraus sich die Möglichkeit ergibt, Hemmstoffe für spezifische Isoformen zu entwickeln [12]. Die Phosphodiesterase 5 ist in den Gefäßen der Lunge und der Genitalien besonders aktiv [1, 19].

Sildenafil wurde in der randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten SUPER-1-Studie (**Sildenafil use in pulmonary hypertension**) untersucht. Sildenafil zeigte dabei einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo nach einer Studiendauer von zwölf Wochen. Die klinische Wirksamkeit wurde mittels des Sechs-Minuten-Gehtests bewiesen [32]. Von der Food and Drug Administration (FDA, behördliche Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten) und der European Medical Agency (EMA, Europäische Zulassungsbehörde für Arzneimittel) wurde Sildenafil anschließend für die PAH im Jahre 2005 zugelassen [32]. Diese Zulassung umfasst die WHO-Funktionsklasse II bis III und kam unter dem Namen Revatio® auf den Markt.

Tadalafil wurde in einer groß angelegten, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie in 84 Zentren mit einer 16-wöchigen Studienphase untersucht. Ein signifikanter Effekt zeigte sich bei einer Monotherapie mit einer täglichen Dosis von 40 mg in Bezug auf die Belastbarkeit bei PAH [33]. Somit konnte Tadalafil unter dem Handelsnamen Adcirca® durch die FDA für PAH im Jahre 2009 und durch die EMA für die WHO-Funktionsklasse II bis III im Jahre 2010 zugelassen werden [33].

1.3.1.2 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Endothelin-1 (ET-1) wird primär durch vaskuläre Endothelzellen produziert und ist als Vasokonstriktor und Mitogen für glatte Muskulatur charakterisiert [1, 18, 20]. Endothelin-1 bindet an zwei Rezeptorarten: ET_A bindet in den glatten Muskelzellen und bewirkt eine Vasokonstriktion [17], während ET_B auf Endothelzellen und glatten Muskelzellen lokalisiert ist und einen vasodilatativen Effekt erzielt [17, 18].

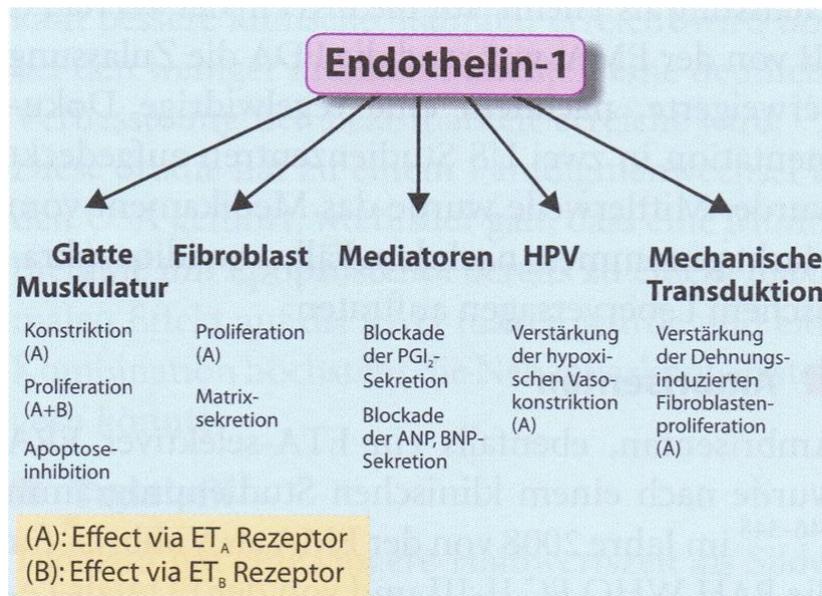


Abb. 1.2: Mechanismen von Endothelin-1 zur Entstehung der pulmonalen Hypertonie [1]

Bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie wird zusätzlich Endothelin-1 vermehrt exprimiert und führt daher zu einer Reihe unerwünschter Wirkungen (Abbildung 1.2) an der pulmonalen Strombahn und dem Remodelling der Pulmonalgefäße [1]. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten sind der effektivste Weg, um diesen Mechanismen entgegen zu wirken [20].

Bosentan wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 213 Patienten entweder mit Bosentan oder Placebo über zwölf Wochen untersucht und die Ergebnisse am Ende mit dem Sechs-Minuten-Gehtest bestätigt [35]. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der PAH nach der Anwendung, so dass die Wirksamkeit bestätigt und Bosentan als Therapie anerkannt wurde [35]. Nach der EARLY-Studie, welche Patienten mit einer kompensierten Rechtsherzfunktion untersucht hatte und gezeigt hatte, dass auch diese Gruppe von der Therapie profitierte, wurde Bosentan unter

dem Namen Tracleer® für die PAH WHO-Funktionsklassen II bis IV von der FDA 2002 und von der europäischen Zulassungsbehörde EMA ebenfalls 2002 für die PAH in der WHO-Funktionsklasse III zugelassen [35, 36].

Sitaxentan als selektiver ET_A-Rezeptor-Antagonist wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten 18-wöchigen Studie mit 247 PAH-Patienten getestet. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung des Sechs-Minuten-Gehtests und der körperlichen Leistungsfähigkeit [37, 38]. Unter dem Handelsnamen Thelin® wurde Sitaxentan nach einem umfangreichen klinischen Studienprogramm für die PAH in der WHO-Funktionsklasse III von der EMA 2007 zugelassen, allerdings verweigerte die FDA die Zulassung wegen regelwidriger Studiendurchführungen [1, 37, 38]. Durch bekannte Fälle von Leberversagen im Zusammenhang mit der Einnahme von Thelin® wurde dieses Medikament im Dezember 2010 wieder vom Markt genommen [1].

Ambrisentan ist ebenfalls ein ET_A-selektiver Rezeptor-Antagonist. In der ersten doppelblinden Dosisfindungsstudie von 2005 wurden 64 Patienten randomisiert und erhielten während zwölf Wochen einmal täglich 1, 2,5, 5 oder 10 mg Ambrisentan, gefolgt von zwölf Wochen Open-Label-Ambrisentan. Das primäre Endergebnis war eine Verbesserung der Sechs-Minuten-Gehstrecke [39]. In weiteren Langzeiterfahrungen zeigten sich deutliche Verbesserungen der Leistungsfähigkeit und der Lebenserwartung [1]. Ambrisentan wurde nach mehreren klinischen Studien im Jahre 2008 als Volibris® von der EMA für die WHO-Funktionsklasse II bis III der PAH und unter dem Namen Letairis® von der FDA für die WHO-Funktionsklasse II bis IV zugelassen [39, 40].

Macitentan ist ein neuartiger dualer ET_A- und ET_B-Rezeptor-Antagonist, dessen Wirksamkeit in der SERAPHIN-Studie (= study with endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension to improve clinical outcome) untersucht wurde [41]. Diese placebokontrollierte, randomisierte Langzeitstudie, mit 742 Teilnehmern und 3,5 Jahren Studiendauer eine der bislang größten und längsten abgeschlossenen PAH-Studien, zeigte ihre Wirksamkeit in einer Verbesserung der Morbidität und Mortalität [41]. Die EMA erteilte für Macitentan unter dem Handelsnamen Opsumit® die Zulassung für die Pulmonale Hypertonie im Dezember 2013.

1.3.1.3 Prostanoid

Bei der Pulmonalen Hypertonie ist ein weiterer Therapieangriffspunkt das Thromboxan A₂, welches sowohl ein Vasokonstriktor als auch ein potenter Stimulus für die Blutplättchen-Aggregation ist [21]. Die Prostanoid, welche eine vasodilative, antiproliferative und thrombozytenhemmende Wirkung besitzen und bei der pulmonalen Hypertonie vermindert exprimiert werden, finden hier als Antagonisten Verwendung [22]. Diese wirken über einen Prostacyclin-Rezeptor (IP-Rezeptor), welcher zellmembranständig G-Protein vermittelt und intrazellulär den cAMP-Spiegel erhöht. Somit wird der Tonus der Gefäßmuskulatur herabgesetzt und führt zu einer Dilatation und gleichzeitig einer Verbesserung des Blutflusses [22].

Epoprostenol wurde bereits 1990 in einer kontrollierten randomisierten Studie mit 25 Patienten untersucht [42]. Danach folgte über drei Monate bei 81 Patienten mit schwerer primärer pulmonaler Hypertonie (New York Heart Association, Funktionsklasse III oder IV) eine prospektive, randomisierte, multizentrische offene Studie, in welcher durch die kontinuierliche intravenöse Infusion von Epoprostenol eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit aufgezeigt wurde [43]. Diese Ergebnisse reichten für eine Zulassung unter dem Namen Flolan[®] 1995 in den USA für die WHO-Funktionsklassen III bis IV [1]. Die intravenöse Dauerinfusion wurde erst 2011 in Deutschland zugelassen [1].

Iloprost steht sowohl in einer inhalativen (Ventavis[®]) als auch in einer intravenösen (Ilomedin[®]) Form zur Verfügung.

Iloprost inhalativ wurde in einer doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Studie mit insgesamt 203 Patienten untersucht [44]. Vier Komponenten — Verbesserung der NYHA-Klasse (New York Heart Association) um eine Stufe, eine Verbesserung des Sechs-Minuten-Gehtests um mindestens 10 %, Ausbleiben der Verschlechterung sowie Ausbleiben des Todes innerhalb des dreimonatigen Untersuchungszeitraumes — zeigten am Ende der Studie den gewünschten Erfolg [44]. Die Zulassung der inhalativen Form erfolgte für die ideopathische PAH im Jahre 2003 von der EMA und 2005 von der FDA.

Iloprost intravenös bietet durch seine chemische Stabilität und längere Halbwertszeit viele praktische Vorteile und ist ein bevorzugtes Prostanoid in der Dauerinfusionstherapie [45]. In Neuseeland wurde Iloprost® bereits 1995 für die primäre und sekundäre pulmonale Hypertonie zugelassen, aber bislang nicht in Deutschland [1, 45].

Treprostinil hat im Vergleich zum Epoprostenol eine sehr viel längere Halbwertszeit und kann subkutan, intravenös, oral oder inhalativ eingesetzt werden [48]. Nach einer zwölfwöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Multicenter-Studie mit subkutanem Treprostinil und mit 470 PAH-Patienten konnte eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Symptome und eine Verbesserung des Sechs-Minuten-Gehtests (+16 m) nachgewiesen werden [46, 47, 48]. Frankreich war Vorreiter in der Zulassung des subkutanen Treprostinils. Danach folgte die Zulassung unter dem Namen Remodulin® für die PAH von der FDA 2002 und der EMA 2005 [1]. Erweitert wurde diese Zulassung von der FDA 2008, so dass seitdem auch eine intravenöse Infusion angewendet werden darf, wenn die lokale Verträglichkeit vorliegt [1]. 2009 erfolgte in den USA die Zulassung des inhalativen Treprostinils unter dem Namen Tyvaso® [1]. Die folgende FREEDOM-C2-Studie untersuchte die orale Therapie mit Treprostinil, aber die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Verbesserungen [48].

1.3.1.4 Tyrosinkinase-Inhibitoren

Intrazelluläre Proliferationssignale werden über Tyrosinkinasen an membranständige EGF(epithelial growth factor)-Rezeptoren vermittelt [13]. Die Phosphorylierung dieser Tyrosinkinase führt zu einer Reihe von Signalkaskaden, welche eine kritische Rolle in einer Vielzahl biologischer Prozesse spielen [24]. Bedeutend gesteigert werden das Zellwachstum und die Differenzierung, welche in der Pathogenese von Krebs beim Menschen im Mittelpunkt stehen [23]. Aber diese Signalkaskaden steuern auch das Metastasierungs- und Apoptoseverhalten maligner Zellen [13]. Hier greifen die Tyrosinkinase-Inhibitoren ein. Sie binden an die Tyrosinkinase außerhalb der ATP-Bindungsstelle [13] und vermitteln so eine Konformationsänderung, welche die Bindung von ATP verhindert und somit die Aktivierung des Signalweges unterbricht [23].

Imatinib war ursprünglich für die Behandlung der CML (chronisch myeloischen Leukämie) und anderer maligner Erkrankungen unter dem Namen Glivec® auf den Markt gekommen. Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 24-wöchige IMPRESS-Studie mit 202 Patienten zeigte, dass Imatinib zu einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Hämodynamik führte [49]. Die Datenlage reichte für die Zulassungsbehörden nicht aus und Novartis zog den Antrag für Ruviso® auf Zulassung für die PAH zurück [50].

1.3.1.5 Stimulator der löslichen Guanylatzyklase

Ein weiter Therapieansatz ist Stickstoffmonoxid (NO). Die lösliche Guanylatzyklase (sGC) ist der Rezeptor für Stickstoffmonoxid und aktiviert den Botenstoff cGMP (zyklisches Guanosin-Monophosphat), welcher dann vermehrt produziert wird und so in der Lunge die Perfusion durch Relaxation der glatten Muskelzellen und der Vasodilatation sicherstellt [25, 26]. Bei einer Pulmonalen Hypertonie ist dieser Weg gestört oder das vorhandene Stickstoffmonoxid kann nicht ausreichend wirken, da nicht genügend zur Verfügung steht. Daher ist der Therapieansatz in der direkten Stimulation an der löslichen Guanylatzyklase unabhängig von der vorhandenen Stickstoffmenge [27].

Riociguat ist im Handel unter dem Namen Adempas[®] erhältlich. In den zwei aktuellsten Studien PATENT und CHEST mit 443 bzw. 261 Patienten wurde die Wirksamkeit von Riociguat im Sinne einer Verbesserung der Gehstrecke, der körperlichen Leistungsfähigkeit und des Lungengefäßwiderstandes bei Patienten mit pulmonal-arterieller und chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie gezeigt [51, 52]. In Deutschland erfolgte die Zulassung im April 2014.

1.3.2 Unerwünschte Wirkungen der medikamentösen Therapie

Sildenafil

Nach der Fachinformation der Firma Pfizer (Stand Juni 2014) ergeben sich für Sildenafil folgende unerwünschte Wirkungen [56]:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$): Schwindel, Sehstörungen, Veränderung des Farbsehens, Flush, verstopfte Nase, Dyspepsie

Gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$): Somnolenz, Hypästhesie, Bindehautstörungen, Augenstörungen, Tränenflussstörungen, andere Augenstörungen, Vertigo, Tinnitus, Palpitationen, Tachykardie, Erbrechen, Übelkeit, trockener Mund, Hautausschlag, Myalgie, Hämaturie, Hämatospermie, Penisblutung, Brustschmerzen, Müdigkeit

Selten ($\geq 1/10000, < 1/1000$): Überempfindlichkeitsreaktionen, Schlaganfall, Synkope, Taubheit, Hypertonie, Hypotonie, Herzinfarkt, Vorhofflimmern, Nasenbluten

Tadalafil

Nach dem Stand der EMA-Informationen vom 03.09.2014 ergeben sich folgende unerwünschte Wirkungen [57]:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen, Hautrötung, Epipharyngitis (einschließlich Schleimhautschwellung der Nase und Nasennebenhöhlen sowie Rhinitis), Übelkeit, Dyspepsie (einschließlich abdominale Schmerzen/Beschwerden), Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (einschließlich anderer Beschwerden in den Extremitäten)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$): Überempfindlichkeitsreaktionen, Ohnmacht, Migräne, verschwommenes Sehen, Palpitationen, Hypotonie, Epitaxis, Erbrechen, gastroösophagealer Reflux, Hautausschlag, vermehrte uterine Blutung, Gesichtsoedem, Brustschmerz

Gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$): Krampfanfälle, vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung), Tinnitus, plötzlicher Herztod, Tachykardie, Hypertonie, Urtikaria, Hyperhidrosis (Schwitzen), Hämaturie, Priapismus, Penishämorrhagie, Hämatospermie

Selten ($\geq 1/10000, < 1/1000$): keine Angaben

Bosentan

Die Fachinformation vom Dezember 2013 der Firma Actelion ergibt folgendes Nebenwirkungsprofil [58]:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen, veränderte Leberfunktionswerte, Ödeme, Flüssigkeitsretention

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Anämie, erniedrigter Hämoglobinwert, Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich Dermatitis, Hautausschlag und Juckreiz), Synkopen, Palpitationen, Flush-Symptomatik, Hypotonie, gastroösophagealer Reflux, Durchfall, Erythem

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Aminotransferase-Erhöhung assoziiert mit Hepatitis und/oder Gelbsucht

Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Anaphylaxie und/oder Angioödem, Leberzirrhose, Leberversagen

Sitaxentan

Nach der Fachinformation der Firma Pfizer (Stand Juli 2010) ergeben sich für Sitaxentan folgende unerwünschte Wirkungen [59]:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Zahnfleischbluten, Hautrötung, verstopfte Nase, Nasenbluten, Übelkeit, Verstopfung, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö, erhöhte Leber-Aminotransferase-Werte, erhöhte Bilirubin-Werte, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Ödeme, erhöhter INR-Wert (bei gleichzeitiger Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten), verlängerte Prothrombinzeit (bei gleichzeitiger Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Reduzierung des Hämoglobin-Spiegels (führte selten zu einer Anämie), verringerter Hämatokrit-Spiegel

Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Symptomatische Hepatitis, Hitzewallungen (verschiedene Typen und Ausprägungen)

Ambrisentan

Nach dem Stand der EMA-Informationen vom 22.08.2014 ergeben sich folgende unerwünschte Wirkungen [60]:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen, (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne), periphere Ödeme, Flüssigkeitsretention

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Anämie (erniedrigter Hämoglobinwert, erniedrigter Hämatokrit), Schwindel, Herzinsuffizienz, Palpitationen, Hypotonie, Hautrötungen, Epitaxis, Atemnot, Schleimhautschwellung im Bereich der oberen Atemwege (z. B. verstopfte Nase, verstopfte Nasennebenhöhlen), Sinusitis, Nasopharyngitis, Rhinitis, Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, erhöhte Lebertransaminasen, Brustschmerzen/Unbehagen, Schwäche und Müdigkeit

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem, Exanthem, Pruritus), Synkope, Leberschädigung, Autoimmunhepatitis

Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): keine Angaben

Macitentan

Nach dem Stand der EMA-Informationen vom 02.10.2014 ergibt sich folgendes Nebenwirkungsprofil [61]:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Nasopharyngitis, Bronchitis, Anämie, Kopfschmerzen

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Pharyngitis, Influenza, Harnwegsinfekt, Hypotonie

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): keine Angaben

Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): keine Angaben

Epoprostenol

Nach dem Informationstand der Firma GlaxoSmithKline AG vom September 2013 ergeben sich folgende unerwünschte Wirkungen [62]:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen, Gesichtsrötung (Flush), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kieferschmerzen, Schmerzen (unspezifisch), grippeähnliche Symptome

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Sepsis, Septikämie (hauptsächlich im Zusammenhang mit dem verwendeten Infusionssystem), Thrombozytopenie, Blutungen verschiedener Lokalisationen, Angstzustände, Nervosität, Schwindel, Tachykardien, orthostatische Hypotonie, Hypotension, Lungenödem, abdominale Koliken, trockener Mund, Hautausschläge, Arthralgie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Brustschmerzen

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Lungenödem, Schwitzen

Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Lokale Infektionen

Sehr selten ($< 1/10000$): Splenomegalie mit Hypersplenismus, Panzytopenie, Überempfindlichkeitsreaktionen, angioneurotisches Ödem, Agitiertheit, Blässe, Rötung an der Infusionsstelle, Verschluss des langen intravenösen Infusionskatheters, Gefühl der Abgeschlagenheit, Engegefühl in der Brust

Iloprost intravenös

Nach der Fachinformation der Firma Bayer (Stand Mai 2013) ergeben sich folgende unerwünschte Wirkungen [63]:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen, Gesichtsrötung (Flushing), Übelkeit, Erbrechen, Hyperhidrose

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Appetitlosigkeit, Apathie, Verwirrung, Schwindel/Vertigo, Parästhesie/Gefühl von Herzklopfen, Hyperästhesie/Brennen, Unruhe/Agitiertheit, Sedation, Benommenheit, Tachykardie, Bradykardie, Angina pectoris, Hypotonie, erhöhter Blutdruck, Dyspnoe, Diarrhoe, abdominelle Beschwerden/Bauchschmerzen, Kieferschmerzen/Trismus, Myalgie/Arthralgie, Schmerzen, Pyrexie/erhöhte Körpertemperatur, Hitzegefühl, Asthenie/Unwohlsein, Schüttelfrost, Müdigkeit/Erschöpfung, Durst, Reaktionen an der Infusionsstelle (Erythem, Schmerzen, Phlebitis)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Thrombozytopenie, Überempfindlichkeit, Angstzustände, Depression, Halluzination, zerebraler Krampfanfall, Synkope, Tremor, Migräne, verschwommenes Sehen, Augenirritationen, Augenschmerzen, Myokardinfarkt, Herzversagen, Arrhythmie/Extrasystolen, zerebrovaskuläre Ereignisse/zerebrale Ischämie, Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Asthma, Lungenödem, Hämorrhagische Diarrhoe, rektale Blutungen, Dyspepsie, rektaler Tenesmus, Verstopfung, Aufstoßen, Dysphagie, trockener Mund/Dysgeusie (Störungen des Geschmacksempfindens), Ikterus, Pruritus, Tetanie, Muskelspasmen, Hypertonie, Nierenschmerzen, schmerzhaft spastischer Harndrang, Urinveränderung, Dysurie, Harntrakterkrankungen

Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Vestibuläre Störungen, Husten, Proktitis

Iloprost inhalativ

Nach der Fachinformation des Arzneimittelkompendiums der Schweiz von der Firma Bayer (Stand Juni 2013) ergeben sich folgende unerwünschte Wirkungen [64]:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Blutungskomplikationen (vorwiegend Epistaxis und Hämoptyse), Kopfschmerzen, Vasodilatation, periphere Ödeme, Husten, Schmerzen in der Brust, Übelkeit, Schmerzen im Kiefer/Trismus

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Schwindelanfälle, Hypotension, Synkopen, Tachykardie, Palpitationen, Dyspnoe, pharyngolaryngeale Schmerzen/Reizungen im Hals, Erbrechen, Durchfall, Reizung/Schmerzen im Bereich von Mund und Zunge, Exanthem, Rückenschmerzen

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): keine Angaben

Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): keine Angaben

Treprostinil

Nach den Fachinformationen des Arzneimittelkompendiums der Schweiz von der Firma OrPha Swiss GmbH (Stand Mai 2014) ergeben sich folgende unerwünschte Wirkungen [65]:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Hautausschlag, Kieferschmerzen, Reaktionen an der Applikationsstelle (Erytheme, Schmerzen, Verhärtungen, Hautausschlag, Blutungen)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Ödeme, Vasodilatation, Schmerzen

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): keine Angaben

Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): keine Angaben

Imatinib

Nach der Fachinformation des Arzneimittelkompendiums der Schweiz von der Firma Novartis Pharma Schweiz AG (Stand Mai 2014) ergeben sich folgende unerwünschte Wirkungen [66]:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, periorbitale Ödeme, Dermatitis/Ekzem/Hautausschlag, Muskelspasmen und Muskelkrämpfe, Schmerzen der Skelettmuskulatur inklusive Myalgie, Arthralgie, Knochenschmerz, Flüssigkeitsretention und periphere Ödeme, Ermüdung

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Panzytopenie, fiebrige Neutropenie, Anorexie, Gewichtsabnahme, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Parästhesie, Geschmacksstörungen, Hypästhesie, Augenlidödem, vermehrter Tränenfluss, Bindehautblutung, Konjunktivitis, trockene Augen, verschwommenes Sehen, Erröten, Blutung, geblähter Bauch, Flatulenz, Verstopfung, Magen- und Speiseröhrenreflux, Mundtrockenheit, Gastritis, erhöhte Leberenzyme, Gesichtsoedem, Pruritus, Erythem, trockene Augen, Alopezie, nächtliches Schwitzen, Lichtempfindlichkeit, Anschwellen der Gelenke, Fieberzustand, Schwäche, generalisierte Ödeme des Unterhautfettgewebes, Schüttelfrost, Rigor

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Sepsis, Pneumonie, Herpes simplex, Herpes zoster, Nasopharyngitis, Sinusitis, Cellulitis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis, Lymphopenie, Knochenmarksdepression, Thrombocythämie, Eosinophilie, Lymphadenopathie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hyponatriämie, verstärkter Appetit, Dehydratation, Gicht, Hyperurikämie, Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Depression, Beklemmung, verminderte Libido, zerebrale Blutungen, Synkopen, Ischiasbeschwerden, periphere Neuropathie, Schläfrigkeit, Migräne, Gedächtnisschwäche, Restless-Leg-Syndrom, Tremor, zerebrales Ödem, Augenreizung, Augenschmerz, orbitales Ödem, Sklerablutung, Retinablutung, Blepharitis, Makulaödem, Herzklopfen, kongestive Herzinsuffizienz, Lungenödem, Tachykardie, Hypertonie, Hämatome, Subduralhämatome, peripheres Kältegefühl, Hypotonie, Raynaud-Syndrom, Thrombose/Embolie, Pleuraerguss, Rachen- und Halsschmerzen, Pharyngitis, akute respiratorische Insuffizienz, interstitielle Lungenerkrankung, Stomatitis, Mundulzera, Ileus/intestinale Obstruktion, Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Melaena, Oesophagitis, Aszites, Magengeschwür, Hämatemesis, Cheilitis, Dysphagie, Pankreatitis, Aufstoßen, Tumorblutung, gastrointestinale Perforation, Gelbsucht, Hepatitis, Hyperbilirubinämie, pustulöses Exanthem, Petechien, Kontusion, vermehrtes Schwitzen, Urtikaria, Ekchymose, brüchige Nägel, Follikulitis, Purpura, Hypotrichose, Hyper- und Hypopigmentation der Haut, Psoriasis, Dermatitis, bullöse Bläschenbildung, palmar-plantare Erythrodyasthesie, Gelenk- und Muskelsteife, akutes Nierenversagen, Nierenschmerzen, erhöhte Miktionsfrequenz, Hämaturie, Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, Skrotumödem, Menorrhagie, Brustschmerzen, erhöhte Werte für Kreatinin, Kreatinphosphokinase, Laktatdehydrogenase sowie alkalische Phosphatase im Blut

Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Tumorlysesyndrom, Pilzinfektionen, hämolytische Anämie, Hypomagnesiämie, Hyperkaliämie, Konfusion, erhöhter intrakranieller Druck, Konvulsion, optische Neuritis, Papillenödem, Glaukom, Katarakt, Glaskörperblutung, Arrhythmien, atriale Fibrillationen, Herzstillstand, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Perikarderguss, Herztamponade, Pleuraschmerz, Lungenfibrose, Pulmonale Hypertonie, Lungenblutung, Kolitis, Ileus, Reizdarmsyndrom, Divertikulitis, Leberversagen und Lebernekrose, bläschenförmiges Exanthem, Stevens-Johnson-Syndrom, akute fiebrige neutrophile Dermatose, Verfärbung der Nägel, angioneurotisches Ödem, Erythema multiforme, leukozytoklastische Vaskulitis, Lichen ruber planus, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, lichenoides Keratose, Lichen Planus, Muskelschwäche, Arthritis, Avaskuläre Nekrose/Hüftnekrose, erhöhte Werte der Blut Amylase

Riociguat

Nach der Fachinformation der Firma Bayer (Stand Oktober 2014) ergeben sich für Riociguat folgende unerwünschte Wirkungen [67]:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen, Schwindel, Verdauungsstörungen, Schwellung von Gliedmaßen, Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Entzündung im Verdauungstrakt, Anämie, Blässe, Schwächegefühl, Atemnot, Palpitationen, orthostatischer Schwindel, Synkopen, blutiger Husten, Nasenbluten, Schwierigkeiten beim Atmen durch die Nase, Schmerzen im Magen, Darm oder Bauch, Sodbrennen, Schluckbeschwerden, Verstopfung, Blähungen

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): plötzlich auftretende Lungenblutung

Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): keine Angaben

1.4 Therapieabbrüche in bekannten Studien zur PH

In den unter 1.3.1 angegebenen Zulassungsstudien gab es einige Studienabbrecher.

Sildenafil: In der SUPER-Zulassungsstudie [32] haben 265 Patienten die zwölfwöchige Studie abgeschlossen. Bis dahin starben vier Patienten: ein Patient in der Placebo-Gruppe an Rechtsherzversagen, ein Patient in der 20 mg Sildenafil-Gruppe an akuter Lungenembolie und zwei Patienten in der 80 mg Sildenafil-Gruppe an einem akuten Myokardinfarkt und einer Lungenentzündung. Acht Patienten brachen die Studie ab. Davon hatten zwei Patienten das Protokoll nicht erfüllt, zwei Patienten nahmen ihre Einwilligung zurück und vier gaben Nebenwirkungen an: verminderte Nierenfunktion, Unterschenkelödemen, Herzrhythmusstörungen und Kopfschmerzen.

Tadalafil: Die Zulassungsstudie [33] verzeichnete eine Therapieabbruchrate von 16 %, also 64 Patienten über alle Behandlungsgruppen verteilt. 74 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden von den Patienten als Abbruchgründe angegeben. Doch nach Untersuchungen konnten nur zwölf Gründe in Zusammenhang mit dem Studienmedikament gebracht werden. Dazu gehörten Übelkeit, Erbrechen, Arterienverschluss, Atemnot, Priapismus, Krampfaderblutungen der Speiseröhre, Blutdruckabfall, Gastritis, Menorrhagie, Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Kopfschmerzen und Arzneimittelüberempfindlichkeit. Des Weiteren gab es drei Todesfälle. Ein Patient aus der Placebo-Gruppe starb, weil die PAH sich verschlimmerte, ein Patient aus der 10 mg Tadalafil-Gruppe starb plötzlich und ein weiterer aus der 20 mg Tadalafil-Gruppe starb aufgrund der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose.

In der Fortsetzungsstudie brachen 62 Patienten ab. Elf Patienten starben, bei sechs Patienten kam es zu einer Verschlechterung der PAH, zwölf Patienten gaben Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Myalgien und Flushing als Abbruchgründe an, bei elf Patienten wurde die Therapie umgestellt, elf Patienten zogen ihre Einwilligung zurück, fünf Patienten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen, drei konnten wegen Protokollverletzung nicht teilnehmen und drei weitere Patienten beendeten die Studie vorzeitig ohne Angabe von Gründen.

Vardenafil: Die Zulassungsstudie [34] berichtet über insgesamt fünf Abbrüche in der besagten Studie. Vier Patienten in der Placebo-Gruppe und ein Patient in der Vardenafil-Gruppe mussten wegen einer Verschlechterung des klinischen Zustandes die Studie

beenden. Aus der Placebo-Gruppe starb ein Patient plötzlich und ein weiterer starb an den Folgen eines Rechtsherzversagens. Die zwei anderen Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden ins Krankenhaus eingeliefert und dann mit inhalativem Iloprost und intravenösem Dopamin behandelt. Eine klinische Verschlechterung mit Lungenentzündung und Rechtsherzversagen wurde bei einem Patienten aus der Vardenafil-Gruppe beobachtet.

Bosentan führte wegen unerwünschter Ereignisse zu einem vorzeitigen Abbruch in der Zulassungsstudie [35], bei neun Patienten (6 %) in den Bosentan-Gruppen (125 mg/250 mg) sowie bei fünf Patienten (7 %) in der Placebo-Gruppe. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch führten, waren Leberfunktionsstörungen im Sinne von Leber-Aminotransferase-Erhöhungen, Verschlechterung der Symptome sowie Synkopen. Drei Patienten starben während der Studie. Zwei Patienten aus der Placebo-Gruppe starben an einer Verschlechterung der PAH und ein Patient aus der 125 mg Bosentan-Gruppe starb an Herzversagen.

Sitaxentan: Die Zulassungsstudie STRIDE-1 [37] ergab insgesamt zwölf vorzeitige Studienabbrüche. In der Placebo-Gruppe brachen fünf Patienten die Studie ab. Bei drei Patienten führte eine Verschlechterung der PAH zum Abbruch, ein Patient zeigte Leberenzym erhöhungen und ein Patient brach die Studie ohne Angabe von Gründen ab. In der 300 mg-Gruppe waren es insgesamt sieben Studienabbrecher, von denen drei Patienten eine Verschlechterung der PAH zeigten, bei drei Patienten ergaben sich zu hohe Leberenzymwerte und ein Patient bekam eine Niereninsuffizienz. In der 100 mg-Gruppe brach kein Patient die Studie ab. In der STRIDE-2-Studie [38] brachen insgesamt 32 Patienten vorzeitig ab. In der Placebo-Gruppe waren die Gründe für die elf Abbrüche: zwei Patienten zeigten Leberwerterhöhungen, ein Patient eine Verschlechterung der PAH, ein Patient eine über 15 % verschlechterte Sechs-Minuten-Gehstrecke, fünf Patienten bekamen eine neue PAH-Behandlung, zwei Patienten zeigten unerwünschte Wirkungen und bei einem Patienten entschied der Sponsor den Abbruch der Studie. In der Sitaxentan-Gruppe brachen zwölf Patienten die Studie ab. Die Gründe waren wie folgt: Bei einem Patienten wurde eine Verschlechterung sowie eine Abnahme um 15 % bei der Sechs-Minuten-Gehstrecke festgestellt, bei fünf Patienten wurde eine neue PAH Behandlung initiiert, bei einem Patienten gab es unerwünschte Ereignisse, ein Patient hatte erhöhte Leberwerte, drei Patienten brachen selbständig ab und bei einem Patienten wurde die Studie durch die Prüfer abgebrochen [37, 38].

Ambrisentan: In der Zulassungsstudie [39, 40] brachen drei Patienten die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse während des zwölfwöchigen Behandlungszeitraumes ab. In der 10 mg Dosis-Gruppe starben zwei Patienten und in der 5 mg Dosis-Gruppe zeigten sich bei einem Patienten erhöhte Serum Aminotransferase-Konzentrationen.

Macitentan: In der Zulassungsstudie [41] gab es insgesamt 91 Studienabbrecher. In der Placebo-Gruppe waren es 31 Patienten (12,4 %), in der 3 mg Macitentan-Gruppe brachen 34 Patienten (13,6 %) und in der 10 mg Macitentan-Gruppe 26 Patienten (10,7 %) die Studie ab. Die Abbruchgründe waren unerwünschte Wirkungen und Laborwertveränderungen: Periphere Ödemen, Alanin-Aminotransferase- oder Aspartat-Aminotransferase-Spiegelerhöhungen wurden in allen drei Gruppen gleich stark verzeichnet. In beiden Macitentan-Gruppen gaben die Patienten vermehrt Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Bronchitis und Infektionen der oberen Atemwege an. Jeweils drei Patienten brachen in jeder Gruppe die Behandlung aufgrund einer Anämie ab.

Epoprostenol: Bei einer Studie aus dem Jahre 1990 [42] brachen fünf Patienten ab. Vier Patienten starben und ein Patient beendete die Studie aufgrund von Nebenwirkungen im Sinne eines Lungenödems. In der Zulassungsstudie [43] gab es insgesamt zwei Studienabbrecher. Ein Patient brach die Studie ab, da sich Nebenwirkungen wie Kieferschmerzen und Durchfall einstellten, und ein anderer konnte die Medikamentenapplikation nicht nach Vorschrift tätigen.

Iloprost inhalativ: In einer Studie aus dem Jahre 2002 [44] gab es in der Iloprost-Gruppe 4 % Studienabbrecher, darunter ein verstorbener Patient, und in der Placebo-Gruppe gab es 13,7 % Studienabbrecher, darunter vier verstorbene. Als Gründe für den Studienabbruch wird eine klinische Verschlechterung angegeben.

Treprostinil: In einer Studie aus dem Jahre 2002 [46, 47] gab es insgesamt zwölf Patienten, sechs in jeder Gruppe, welche die Studie aufgrund klinischer Verschlechterungen abgebrochen haben. Fünf Patienten aus der Treprostinil- und vier Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden daraufhin auf Epoprostenol intravenös umgestellt. Insgesamt starben während der Studienzeit 14 Patienten, sieben in jeder Gruppe.

In der FREEDOM-C2-Studie [48] haben 25 Patienten (16 %) aus der Treprostinil-Gruppe und 15 Patienten (10 %) aus der Placebo-Gruppe vorzeitig die Studie beendet. Von den 25 Studienabbrechern aus der Treprostinil-Gruppe gaben 18 Patienten Nebenwirkungen im Sinne von Kopfschmerzen an, vier Patienten zeigten eine klinische Verschlechterung, zwei Patienten starben und ein Patient zog seine Zustimmung zurück. Von den 15 Patienten aus der Placebo-Gruppe gaben fünf Patienten unerwünschte Wirkungen und vier Patienten klinische Verschlechterungen an, drei Patienten starben, zwei zogen ihre Zustimmung zurück und ein Patient schied ohne Angaben von Gründen aus.

Imatinib: In der IMPRESS-Studie [49, 50] ergaben sich während der 24-wöchigen Kernstudie Studienabbrüche von 28 Patienten (27 %) in der Imatinib-Gruppe, im Vergleich zu neun Patienten (9 %) in der Placebo-Gruppe, aufgrund von unerwünschten Wirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, periphere Ödeme, Durchfall, Erbrechen und periorbitale Ödeme.

In der Langzeit-Erweiterungsstudie brachen in der Imatinib-Gruppe 34 Patienten (33 %) die Studie ab: 27 Patienten zeigten unerwünschte Wirkungen und ein Patient einen unerwünschten therapeutischen Effekt, zwei Patienten starben, zwei Patienten traten zurück, ein Patient zeigte abnorme Laborwerte und ein Patient wich vom Protokoll ab.

In der Placebo-Gruppe brachen 18 Patienten (18 %) die Studie ab. Gründe waren hier: Bei sieben Patienten traten unerwünschte Wirkungen auf und bei fünf Patienten unerwünschte therapeutische Effekte, zwei Patienten starben, ein Patient zog seine Zustimmung zurück, ein Patient zeigte abnorme Laborwerte, ein Patient wich vom Protokoll ab und ein weiterer Patient musste die Studie aufgrund administrativer Probleme verlassen [49, 50].

Riociguat: In der CHEST-1-Studie [51] gab es insgesamt 18 Studienabbrüche, fünf in der Placebo-Gruppe und 13 in der Riociguat-Gruppe. Vier Patienten (4 %) in der Riociguat-Gruppe und zwei Patienten (2 %) in der Placebo-Gruppe brachen die Studie wegen schwerer Nebenwirkungen ab. In der Riociguat-Gruppe waren diese Nebenwirkungen eine Rechtsherzdekompensation, Blutungen aus der Vagina sowie eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes. In der Placebo-Gruppe waren die unerwünschten Wirkungen ein Rechtsherzversagen sowie ein HerzKreislaufstillstand. Angegeben wurde, dass diese unerwünschten Wirkungen der Riociguat-Gruppe nicht im

Zusammenhang mit dem Medikament zu sehen sind. Todesfälle aufgrund von Nebenwirkungen traten bei zwei Patienten (1 %) in der Riociguat-Gruppe mit Herzinsuffizienz und akutem Nierenversagen und bei drei Patienten (3 %) in der Placebo-Gruppe mit respiratorischer Insuffizienz sowie Kreislauf- und Herzstillstand auf. Jeweils ein Patient in jeder Gruppe beendete die Studie, weil keine Wirkung nachweisbar war. In der Riociguat-Gruppe beendete ein Patient die Studie, weil er die Behandlung nicht eingehalten hatte und zwei Patienten, weil sie die Protokolle nicht mehr erfüllen konnten. Zwei weitere Patienten traten aus der Studie zurück. Eine neue Therapie wurde von einem Patienten aus der Placebo-Gruppe und von zwei Patienten aus der Riociguat-Gruppe begonnen.

Bei der PATENT-1-Studie [52] brachen insgesamt 38 Patienten vor dem Ende der zwölften Woche die Studie ab. In der Placebo-Gruppe brachen von 15 Patienten sieben Patienten wegen Nebenwirkungen ab, zwei Patienten starben, ein Patient hatte das Behandlungsprogramm nicht eingehalten, zwei Patienten verletzen das Studienprotokoll und drei Patienten traten zurück. Die unerwünschten Wirkungen waren in der Placebo-Gruppe Durchfall, Synkopen, Dyspnoe, Hypoxämie sowie eine Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie. In der 1,5 mg Riociguat-Gruppe brach von sechs Patienten ein Patient wegen unerwünschter Wirkungen die Studie ab, ein Patient starb, zwei Patienten mussten wegen Protokollverletzung die Studie verlassen und zwei Patienten traten zurück. In der 2,5 mg Riociguat-Gruppe brachen von 17 Patienten acht Patienten wegen unerwünschter Wirkungen ab, ein Patient verletzte das Protokoll, sechs Patienten traten zurück und zwei Patienten konnten nicht weiter verfolgt werden. Die unerwünschten Wirkungen in der Riociguat-Gruppe, die einen Studienabbruch zur Folge hatten, waren erhöhte Leberenzymwerte, akutes Nierenversagen, Synkopen, Ösophagus-Schmerzen und Schwellungen der Speiseröhre, supraventrikuläre Tachykardie, Hypotonie, generalisiertes Ödem und Nackenschmerzen.

1.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Frage, welche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von PH-spezifischen Medikamenten auftraten, stand im Mittelpunkt dieser Arbeit. Diese Nebenwirkungen teilen sich folgendermaßen auf:

1. Unerwünschte Wirkungen unter spezifischer Therapie
2. Unerwünschte Wirkungen in Monotherapie und Zweifachkombination
3. Klinische Konsequenz aufgrund von Umsetzung
4. Medizinische Folgen für Patienten nach einem Therapiestopp

Ziel war die Beschreibung des für die Therapie der pulmonalen Hypertonie wichtigen Nebenwirkungsprofils der Medikation.

2 Material und Methoden

2.1 Datensammlung

Insgesamt wurden 963 Patienten mit der Diagnose einer Pulmonalen Hypertonie untersucht. Alle Daten der Untersuchungen entstammen einer retrospektiven Analyse bereits vorhandener Daten und Arztbriefe und wurden durch folgende diagnostische Verfahren erfasst.

Auskultation

Bei einer ausgeprägten Pulmonalen Hypertonie mit einer rechtsventrikulären Insuffizienz und Dilatation ist ein Diastolikum durch die Pulmonalklappeninsuffizienz und ein Systolikum durch die relative Trikuspidalklappeninsuffizienz auskultierbar [7].

Labordiagnostik

Im Rahmen der Labordiagnostik ist eine Abklärung über mögliche zirkuläre Autoantikörper zum Nachweis oder Ausschluss einer Systemerkrankung (v. a. Kollagenosen) hilfreich. Hinweise für thromboembolische Prozesse liefern die Werte zu Cardiolipin-Antikörpern und Parameter der Thrombophilie-Diagnostik (Protein C, Protein S, APC-Resistenz, etc.) [7].

Elektrokardiogramm (EKG)

Im EKG sind die chronischen Folgen der pulmonalen Hypertonie im Sinne eines Cor pulmonale sowie die Zeichen der Rechtsherzhypertrophie bzw. Rechtsherzbelastung erkennbar [5].

Röntgen des Thorax

Bei der Röntgenuntersuchung imponieren prominente bzw. dilatierte Pulmonalis-segmente sowie eine Aufweitung der zentralen Pulmonalarterien über 18 mm hinaus, bei gleichzeitigem Kalibersprung zu stark verengten Segmentarterien [5, 7].

Echokardiographie

Dieses nichtinvasive Verfahren weist die höchste Spezifität auf und gilt zudem als wichtigstes Screeningverfahren in der Diagnose, Prognosestellung und Verlaufsbeurteilung [1, 7].

Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Das MRT erlaubt Aussagen über die Morphologie des Herzens und der Pulmonalarterien, welche mittels Kardio-MRT erweitert werden können. Zudem ermöglicht es eine Flussmessung im Bereich der Aorten- und Pulmonalklappe und kann mögliche Shunt-Vitien aufzeigen [10].

Computertomographie (CT und CT-Angio)

Diese Untersuchungsmethode bietet eine sehr gute Möglichkeit, Lungenembolien oder der Pulmonalen Hypertonie zugrundeliegenden Lungenerkrankungen (COPD, Emphysem oder Fibrose) zu erkennen [7].

Perfusions-Ventilations-Szintigrafie

Nach chronisch rezidivierenden Mikroembolien oder persistierenden Makroembolien dient diese radiologische Untersuchungsmethode zum Ausschluss, zur Diagnosesicherung oder für eventuelle Operationsvorbereitungen [7].

Lungenfunktion

Im Anfangsstadium ist diese Untersuchung meist unauffällig. Bei Patienten mit einer Lungenerkrankung (Emphysem, Fibrose, COPD) ergeben sich typische Befunde wie Obstruktion oder Gasaustauschstörungen [5, 7].

Spiroergometrie

Unter Belastung ist eine verminderte O₂-Aufnahme bei hohem Atemminutenvolumen, niedriger anaerober Schwelle und erhöhtem alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten messbar [5].

Sechs-Minuten-Gehtest

Bei diesem Test legt der Patient eine möglichst weite Distanz innerhalb von sechs Minuten zurück. Je nach Schweregrad ist das Resultat des Gehtests bei der PH vermindert [5, 7].

Rechtsherzkatheter

Diese invasive Untersuchungsmethode mittels Pulmonalarterienkatheter (Swan-Ganz) führt zu einer definitiven Diagnosestellung und dient als Goldstandard in den Leitlinien der Diagnostik [7].

Vasoreagibilitätstest

Dieser Test wird auch „pharmakologische Testung“ genannt. Hierbei wird mittels pharmakologischer Intervention (z. B. O₂, NO, Adenosin, Prostazyklin) versucht, den Gefäßwiderstand zu senken.

Datenerfassung:

Die Erfassung der Beschwerden und der unerwünschten Wirkungen erfolgte im Rahmen eines stationären Aufenthaltes, einer ambulanten Vorstellung oder über Telefonate mit dem Patienten bzw. den mitbetreuenden Ärzten in der Spezialambulanz für Pulmonale Hypertonie der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen.

Die Arztbriefe wurden einzeln in der Datenbank der Universitätsklinik Gießen und Marburg im System KAOS gesichtet. Die entsprechend vermerkten Nebenwirkungen wurden gefiltert und zur besseren Übersicht nummeriert und in einer Excel-Tabelle nebst Datum des Arztbriefes dokumentiert. Zusätzlich wurde in der gleichen Tabelle vermerkt, wann welches Medikament begonnen und gestoppt wurde.

Zur besseren Übersicht und Vergleichbarkeit erfolgte eine Datenzusammenfassung der unerwünschten Wirkungen. Diese fasst die 492 Nebenwirkungen in Kategorien zusammen. Beispielsweise wurden in der Kategorie Allgemeinsymptome unerwünschte Wirkungen wie Leistungsabnahme, Müdigkeit oder Antriebslosigkeit zusammengefasst.

Die Kategorie der gastrointestinalen Beschwerden beinhaltet alle Magen-Darm-Beschwerden. Die Pulmonal-Kategorie umfasst vor allem die Beschwerden mit Zunahme der Dyspnoe, Husten und Auswurf. Kreislaufbeschwerden, Palpitationen und Synkopen wurden in der Kategorie Schwindel zusammengefasst. Davon abzugrenzen ist die kardiovaskuläre Kategorie mit Herzrhythmusstörungen und Blutdruckschwankungen. Die Trennung der Symptome erfolgte, damit die Schwindelsymptomatik keine untergeordnete Rolle spielt und nicht in der Statistik der Herz-Kreislauf-Symptomatik

verschwindet. Eine weitere Kategorie ist die myoskelettale Zusammenfassung, welche alle Beschwerden des Bewegungsapparates zusammenfasst. Alle weiteren Kategorien sind zur besseren Übersicht im Anhang aufgeschlüsselt.

Gründe für Therapieabbruch

Von den insgesamt 963 untersuchten Patienten haben 295 Patienten eine oder mehrere Therapien abgebrochen. Die Abbruchgründe waren sehr unterschiedlich und häufig ergab sich mehr als ein spezifischer Abbruchgrund. Spezifische Gründe mit einer kleineren Anzahl wurden unter „sonstige Gründe“ zusammengefasst. Erfolgte ein Therapieabbruch eines Medikamentes, so wurde auf ein anderes Medikament umgestellt. Dabei wurde zunächst mit einer Einstiegsdosis begonnen, welche im Verlauf, nach Kontrollen der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils, erhöht wurde. Beispielsweise wurde Bosentan beendet, da sich eine Leberwerterhöhung zeigte, und es wurde eine Therapie mit Sildenafil begonnen.

Verlauf nach Stopp

Untersucht wurden insgesamt 190 Patienten, die PH-spezifische Medikamente erhielten und bei denen eine oder mehrere Therapien aus unterschiedlichen Gründen gestoppt werden mussten. Die Patienten nahmen Sildenafil, Bosentan, Iloprost-inhalativ oder Ambrisentan ein. Diese Medikamente wurden ausgewählt, weil es nur hierzu eine ausreichende Datenlage gab. Es kam bei einem Teil der Patienten zu einer Verschlechterung eines oder mehrerer Symptome der Pulmonalen Hypertonie. Diese umfassten Zunahme der Dyspnoe, periphere Ödeme, Abnahme der Belastbarkeit, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Müdigkeit und Schwäche. Sobald sich für den Patienten oder den behandelnden Arzt ein nicht mehr tolerierbarer Zustand zeigte und die Compliance des Patienten zur Weitereinnahme nicht mehr gegeben war, wurde die Therapie beendet.

Es liegt, nach der Sitzung am 14.05.2013, ein Ethikvotum der Ethik-Kommission Gießen vor (Aktenzeichen 87/13).

2.2 Statistische Verfahren

Häufigkeiten wurden in absoluten Zahlen und Prozenten dargestellt. Normal verteilte Parameter wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung beschrieben. Nicht normal verteilte Parameter wurden als Median [Interquartilen-Abstand] dargestellt. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Zur Auswertung der Daten wurden Microsoft Excel 2011 (Microsoft, Redmond, USA) sowie SPSS 22 (IBM, Ehningen, Deutschland) verwendet.

Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgt eine Darstellung in Absolutwerten und eine in relativer Häufigkeit. Die Häufigkeitsverteilungen zeigen Absolutwerte und geben an, wie oft eine bestimmte unerwünschte Wirkung genannt wurde. Somit sind auch Mehrfachnennungen möglich. Die relative Häufigkeit gibt an, wie viele Nennungen der unerwünschten Wirkungen in Relation zur Gesamtzahl der Nebenwirkungen vorliegen.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Patienten

3.1.1 Alter und Geschlecht

Von den 963 untersuchten Patienten waren 583 weiblich (60,9 %). Das Alter lag im Mittel bei 57 ± 16 Jahren. Der jüngste Patient war 14 Jahre und der älteste 88 Jahre alt.

3.1.2 Pulmonale Hypertonie-Klassen

Die Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie wurde bereits im Kapitel 1.5 mit Hilfe der Nizza-Klassifikation beschrieben. Die Häufigkeitsverteilung der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Datenerfassung auf die unterschiedlichen Klassen zeigte, dass 562 Patienten (59,1 %) zur Klasse der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) zugeteilt wurden. Der Gruppe der Pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankungen als pulmonal-venöse Hypertonie (PVH) wurden 100 Patienten (10,5 %), der Gruppe der Lungenerkrankungen 130 (13,7 %) und der Gruppe der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) wurden 127 (13,4 %) zugewiesen. Die kleinste Gruppe war die Pulmonale Hypertonie unklarer oder multifaktorieller Genese und enthielt 15 Patienten (1,6 %). 17 Patienten (1,8 %) konnten noch keiner diagnostischen Klasse zugewiesen werden, weil sie sich noch in der Evaluation befanden.

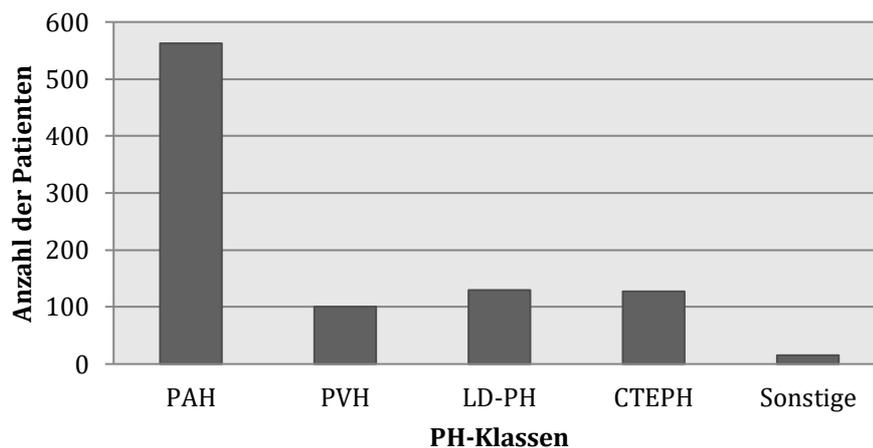


Abb. 3.1.: Häufigkeitsverteilung der PH-Klassen nach der Nizza-Klassifikation

Klasse 1 mit 562 PAH-Patienten wurde als größte Gruppe des Weiteren wie folgt in Untergruppen aufgeteilt:

Untergruppen	Anzahl	%
IPAH (Idiopatische PAH)	287	51,1
HPAH (Hereditäre PAH)	5	0,9
CVD (Kollagen-assoziierte PH)	119	21,2
HIV	23	4,1
Porto-pulmonale Hypertonie	34	6
Angeborene systemisch-pulmonale Shunts	74	13,2
PVOD (pulmonale-venookklusive Erkrankung)	19	3,4
PCH (Pulmonalkapilläre Hämangiomatose)	1	0,2

Tabelle 2: Häufigkeiten der Untergruppen der PAH nach der Nizza-Klassifikation

3.1.3 NYHA-Klassifikation

Zum Zeitpunkt der Baseline-Datenerfassung waren 806 Patienten in folgenden NYHA-Klassifikationsgruppen:

NYHA I	15 Patienten (1,9 %)
NYHA II	171 Patienten (21,2 %)
NYHA III	452 Patienten (56,1 %)
NYHA IV	168 Patienten (20,8 %)

3.1.4 Pulmonale Hämodynamik

Rechtsherzkatheter-Daten lagen bei ca. 580 der untersuchten Patienten vor. Der systemisch-arterielle Mitteldruck zeigte einen Mittelwert von 92 mmHg \pm 16 mmHg, der pulmonal-arterielle Druck zeigte 46 mmHg \pm 15 mmHg.

Der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck (PAWP) zeigte einen Median bei 8 mmHg mit einem Interquartilenabstand von 5 mmHg. Auch der zentralvenöse Druck (CVP), welcher bei 580 Patienten gemessen wurde, ergab ebenfalls nicht normal verteilt einen Median mit 7 mmHg (6 mmHg). Das Herzminutenvolumen von 580 gemessenen Patienten lag bei einer Normalverteilung im Mittel bei 4,35 l/min \pm 1,46 l/min.

Der systemische Widerstand (SVR) zeigte bei 576 Patienten eine annähernd normal verteilte Kurve. Es ergab sich ein Mittel von 1728 mmHg/l/min \pm 647 mmHg/l/min. Bei dem pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) lag nach der Auswertung von 579 Patienten eine nicht normalverteilte Kurve mit einem Median von 688 mmHg/l/min [606 mmHg/l/min] vor. Der Herzindex (CI) von 579 untersuchten Patienten zeigte wiederum eine annähernde Normalverteilung mit einem Mittel von 2,36 l/min/m² \pm 0,75 l/min/m².

3.2 Übersicht der Ergebnisse

Es wurden Daten von 963 Patienten ausgewertet.

298 Patienten erhielten keine spezifische PH-Therapie, da zum Untersuchungszeitpunkt und nach den ausgewerteten Dokumentationen noch keine Indikation zur medikamentösen Therapie bestand. 331 erhielten eine Monotherapie, 334 eine Kombination aus mehreren Medikamenten.

Ausgewertet wurden nur zugelassene spezifische Medikamente in Mono- oder Zweifachtherapie, welche insgesamt rund 83 % der ausgewerteten Daten ergaben. Die restlichen 17 % der Daten waren, wegen unzureichender Angaben bzw. Auswertbarkeit, nicht aussagekräftig.

Zum Einstieg in das Thema dient hier Tabelle 3 mit einer Übersicht der Häufigkeiten der Einnahme, unerwünschten Wirkungen, Abbrüchen bzw. Stopps für die Monotherapien. Anschließend folgt in Tabelle 4 eine Übersicht zu den drei häufigsten unerwünschten Wirkungen und in Tabelle 5 eine Auflistung der häufigsten Abbruchgründe bei den einzelnen Medikamenten.

Medikament	Einnahmen	Patienten mit		
		unerwünschten Wirkungen absolut (relativ)	Abbrüche absolut (relativ)	Stopp absolut (relativ)
Sildenafil	523	207 (40 %)	83 (16 %)	58 (11 %)
Tadalafil	24	14 (58 %)	7 (29 %)	
Bosentan	296	101 (34 %)	93 (31 %)	75 (25 %)
Sitaxentan	94	23 (24 %)	57 (61 %)	
Ambrisentan	102	34 (33 %)	15 (15 %)	11 (11 %)
Iloprost inhalativ	179	37 (21 %)	60 (33 %)	49 (27 %)
Iloprost intravenös	55	18 (33 %)	13 (24 %)	
Treprostinil	35	10 (29 %)	13 (37 %)	
Imatinib	37	9 (24 %)	17 (46 %)	
Riociguat	18	11 (61 %)	3 (17 %)	

Tabelle 3: Übersicht der Auswertungen

Patienten, bei denen mindestens eine unerwünschte Wirkung registriert und zeitlich mit der Verordnung eines spezifischen Medikaments in Zusammenhang gebracht werden konnte, haben die Therapie trotz unerwünschter Wirkung nicht abgebrochen. Die Abbrüche sowie die Therapiestopps beinhalten nicht das Absetzen der Medikation nach einer Lungentransplantation oder pulmonaler Endarteriektomie (PEA). Bei der Auswertung der Stopps wurden vier Medikamente zur Datenanalyse herangezogen, bei denen die Datenlage hierzu am größten war.

Medikament	Häufigste 3 unerwünschten Wirkungen absolut
Sildenafil	Zunahme der Dyspnoe (69) Beinödeme (58) Thorakaler Druck (46)
Tadalafil	Thorakaler Druck (7) Zunahme der Dyspnoe (6) Palpitationen (5)
Bosentan	Zunahme der Dyspnoe (31) Abnahme der Belastbarkeit (22) Verschlechterung des Allgemeinzustandes (20)
Sitaxentan	Zunahme der Dyspnoe (4) Verschlechterung des Allgemeinzustandes (4) Abnahme der Belastbarkeit (3)
Ambrisentan	Thorakaler Druck (15) Palpitationen (15) Schwindel (12)
Iloprost inhalativ	Infekte der oberen Atemwege (4) Zunahme der Dyspnoe (4) Abnahme der Belastbarkeit (3)
Treprostinil	Erbrechen (1) Magendruck (1) Oberbauchschmerzen (1)
Riociguat	Zunahme der Dyspnoe (5) Thorakaler Druck (5) Abnahme der Belastbarkeit (4)

Tabelle 4: Häufigste unerwünschte Wirkungen (Iloprost intravenös und Imatinib wurden nicht in Monotherapie verabreicht und daher hier nicht aufgeführt)

Medikament	Häufigste Abbruchgründe (absolut)
Sildenafil	Kein Benefit (18) Patient abgesetzt (14) Kopfschmerzen (11) Sehstörungen/Sehverschlechterung (6) Hypotonie (6)
Tadalafil	Gesichts- und Lidödeme (2) Verschlechterung des Allgemeinzustandes (2)
Bosentan	Transaminasenanstieg (40) Kein Benefit (9) Unverträglichkeit (7) Zunahme der Dyspnoe (7) Patient abgesetzt (6)
Sitaxentan	Patient abgesetzt (5) Unverträglichkeit (4) Transaminasenanstieg (2) Nasenbluten (2) Hypotonie (2)
Ambrisentan	Ödeme (14) Verschlechterung des Allgemeinzustandes (3) Schwindel (2) Transaminasenanstieg (2)
Iloprost inhalativ	Kopfschmerzen (11) Unverträglichkeit (11) Patient abgesetzt (9) Husten (8) Übelkeit (6)
Iloprost intravenös	Therapieumstellung (3) Zahnschmerzen/Kieferschmerzen (2) Patient abgesetzt (2)
Treprostinil	Reizhusten (5) Diarrhoe (3) Kein Benefit (3) Patient abgesetzt (3)
Imatinib	Übelkeit (5) Verschlechterung des Allgemeinzustandes (3) Ödeme (3) Zunahme der Dyspnoe (3) Kein Benefit (3) Patient abgesetzt (3)
Riociguat	Ganzkörperjuckreiz (1) Kardiale Dekompensation (1) Obstipation (1) Transaminasenanstieg (1)

Tabelle 5: Häufigste Abbruchgründe

3.3 Ergebnisse bezüglich der unerwünschten Wirkungen der PH-Medikamente

3.3.1 Monotherapie

Sildenafil

523 Patienten nahmen dieses Medikament ein, davon konnte bei 207 Patienten eine unerwünschte Wirkung der Medikamenteneinnahme zeitlich zugeordnet werden. Unter den unerwünschten Wirkungen war die Kategorie der Allgemeinsymptome mit einer Anzahl von insgesamt 297 am stärksten vertreten. Ein Großteil der Angaben bezog sich auf Gewichtsveränderungen (84 Angaben), Abnahme der Belastbarkeit (44 Angaben) sowie Verschlechterung des Allgemeinzustandes (42 Angaben). In dieser Gruppe wurden aber auch unerwünschte Wirkungen wie Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Leistungsabnahme und Antriebslosigkeit aufgeführt.

Danach folgt ein fast ausgeglichenes Verhältnis der unerwünschten Wirkungen mit 177 Angaben in der kardiovaskuläre Gruppe und mit 152 Angaben für die pulmonale Gruppe. In der kardiovaskulären Kategorie ergaben folgende unerwünschte Wirkungen die meisten Angaben: thorakaler Druck mit 46 Angaben, Herzrasen mit 24, Hypotonie mit 21 und Tachykardie mit zehn. In der pulmonalen Gruppe bezogen sich diese Angaben hauptsächlich auf eine Verschlechterung der Atmung im Sinne einer Dyspnoe. Des Weiteren gab es 61 Angaben zu Husten und Auswurf.

Myoskelettale Symptome, Infektionen, Ödeme und Angaben zu Schwindel oder Synkopen ergaben mit 104 bis 125 Angaben ein fast ausgeglichenes Verhältnis. Die myoskelettale Gruppe beinhaltete hauptsächlich Gelenk- und Rückenschmerzen.

Infektionen bezogen sich hauptsächlich auf den Respirationstrakt wie beispielsweise eine Pneumonie oder ein bronchopulmonaler Infekt mit Anstieg der Entzündungswerte.

Angaben zu Ödemen manifestierten sich hauptsächlich in den unteren Extremitäten, also Bein- und Knöchelödeme. Die Gruppe der Schwindel und Synkopen beinhaltete überwiegend auch diese zwei unerwünschten Wirkungen. Hinzu kamen in dieser Gruppe die Palpitationen. Die übrigen Gruppen bildeten mit einer Anzahl von unter 70 Angaben das Schlusslicht.

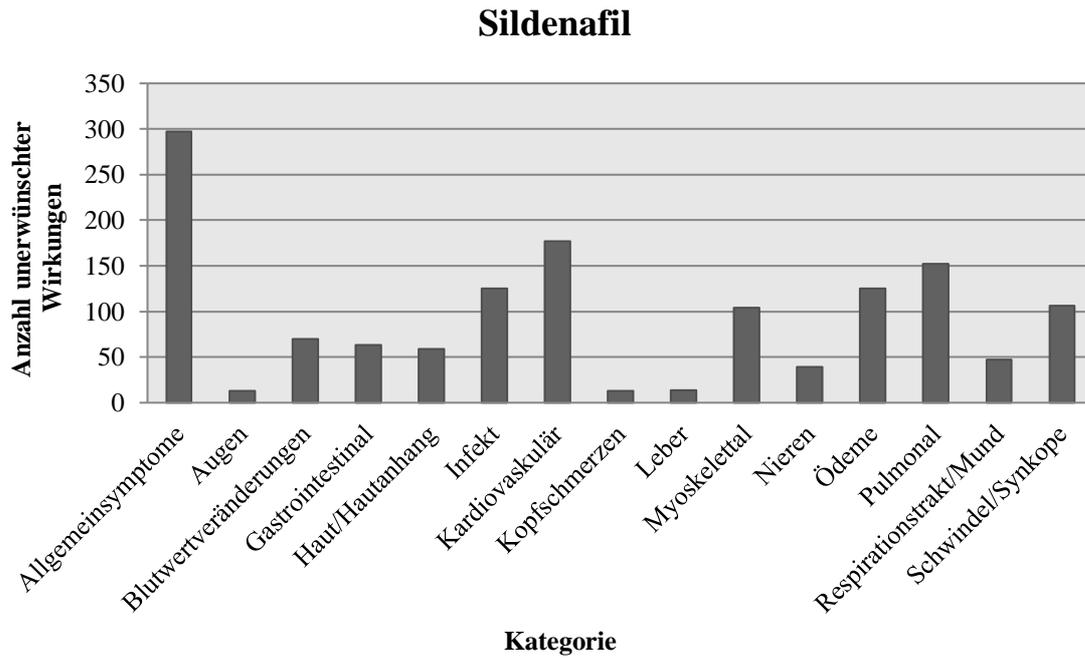


Abbildung 3.3.1: Häufigkeitsverteilung der 207 Sildenafil-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

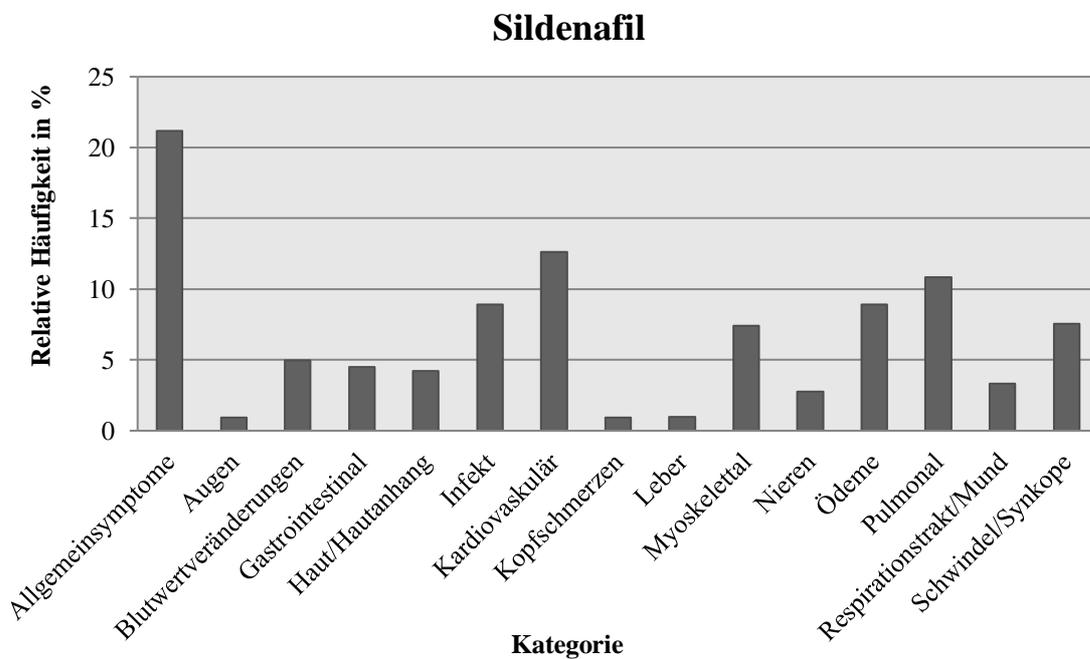


Abbildung 3.3.2: Relative Häufigkeitsverteilung der 207 Sildenafil-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

Tadalafil

Von 24 Patienten, die Tadalafil einnahmen, gaben 14 Patienten unerwünschte Wirkungen an und nannten in der Kategorie der Allgemeinsymptome die meisten Symptome. Dokumentiert wurden unter anderem jeweils sieben Angaben zu Abgeschlagenheit und Gewichtsveränderungen sowie drei Angaben zur Abnahme der Belastbarkeit. In der Infekt-, pulmonalen sowie kardiovaskulären Kategorie wurden jeweils 15 Angaben zu Beschwerden notiert. Bei den Infekten zeigten sich hauptsächlich respiratorische Infekte und Fieber. Die pulmonale Gruppe beinhaltete vorwiegend Angaben zu Dyspnoe und Reizhusten und die kardiovaskuläre Gruppe war vor allem durch Angaben zu Herzstolpern, Blutdruckschwankungen und thorakalem Druck gekennzeichnet. Die zwölf Angaben im Bereich der Ödeme bezogen sich insbesondere auf periphere Ödeme im Bereich der Beine.

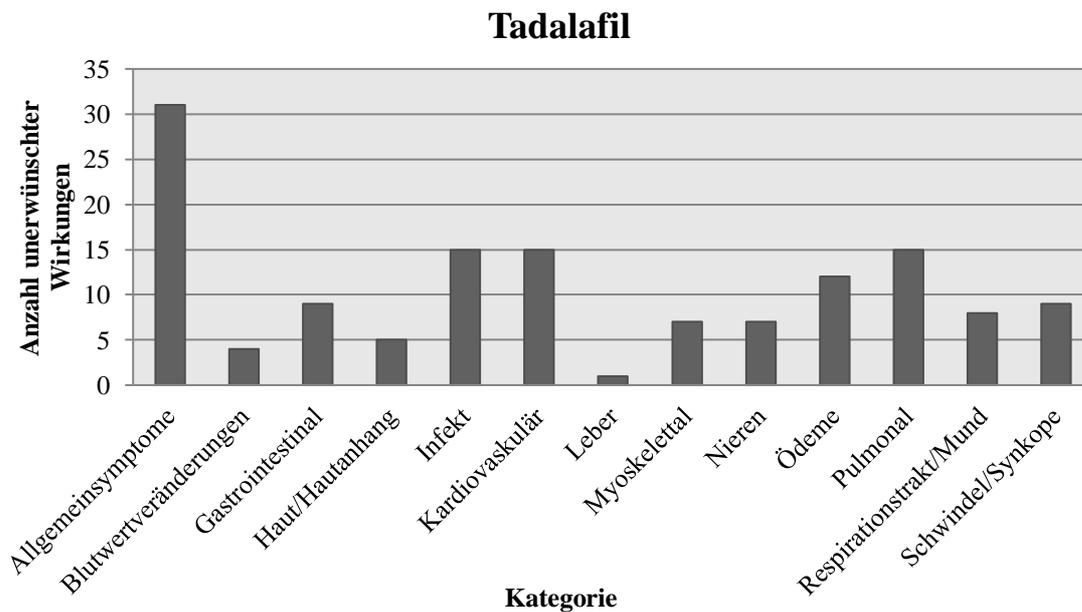


Abbildung 3.3.3: Häufigkeitsverteilung der 14 Tadalafil-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

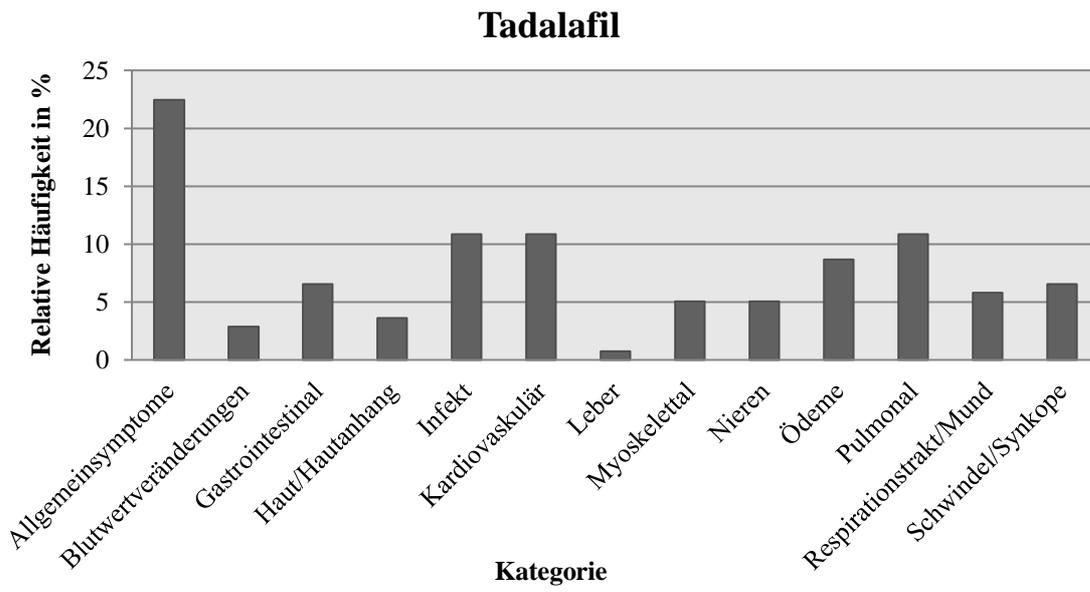


Abbildung 3.3.4: Relative Häufigkeitsverteilung der 14 Tadalafil-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

Bosentan

Bosentan wurde von 296 Patienten eingenommen, wobei bei 101 Patienten eine unerwünschte Wirkung mit der Medikamenteneinnahme zeitlich im Zusammenhang stand. Mit 130 Angaben im Bereich der Allgemeinsymptome war dies die größte Kategorie bei diesem Medikament. Hier waren Gewichtsveränderungen mit 28 Angaben vertreten, Abnahme der Belastbarkeit mit 22 Angaben und ein verschlechterter Allgemeinzustand mit 20 Angaben. Die pulmonale Gruppe mit 75 Angaben und die kardiovaskuläre Gruppe schlossen sich an. Bei der Lunge spielten Dyspnoe mit 31, Husten mit 19 und Auswurf mit zwölf Angaben eine entscheidende Rolle. Thorakaler Druck und Herzrasen waren bei den kardiovaskulären Angaben die häufigsten. Infektionen, überwiegend der Lunge, mit 24 Angaben, bildeten eine Kategorie mit 55 Angaben. In der Gruppe der Ödeme ergaben Bein- und Knöchelödeme mit insgesamt 19 von 41 Angaben den Hauptteil. Bei Bosentan lag das Hauptaugenmerk bei der Überprüfung der Therapie in der Untersuchung der Leberwerte. Auffällig waren zehn Angaben zu Leberwerterhöhung bzw. Transaminasenerhöhung. Allerdings wurde die Therapie beendet, wenn die Werte zu hoch waren und die Patienten konnten anschließend nicht weiter verfolgt werden. Dies wird im Abschnitt „Ergebnisse für Gründe zum Therapieabbruch“ verdeutlicht.

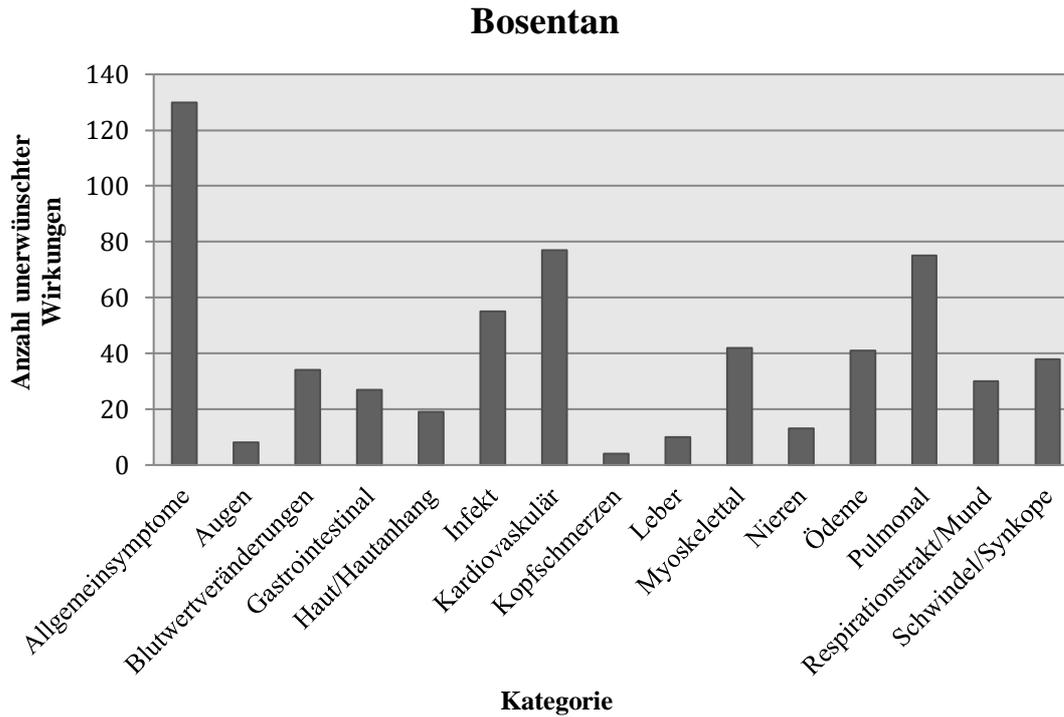


Abbildung 3.3.5: Häufigkeitsverteilung der 101 Bosentan-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

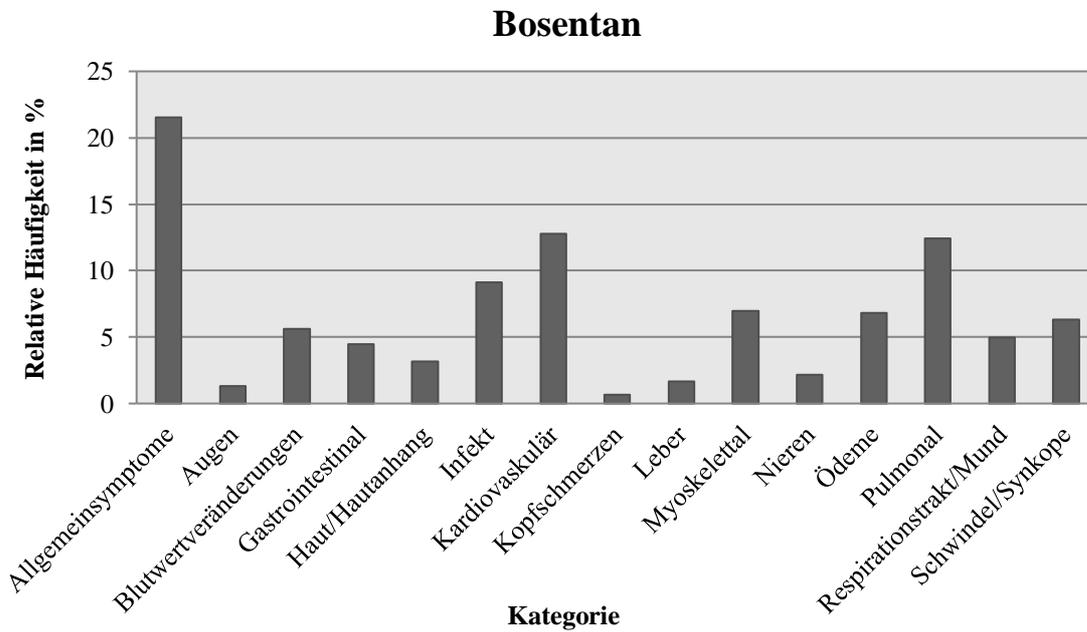


Abbildung 3.3.6: Relative Häufigkeitsverteilung der 101 Bosentan-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

Sitaxentan

94 Patienten nahmen Sitaxentan ein und bei 23 Patienten zeigten sich unerwünschte Wirkungen. Bei diesem Medikament war die Gruppe der Allgemeinsymptome unter den unerwünschten Wirkungen mit 20 Angaben als größte Gruppe vertreten. Sie beinhaltete einen verschlechterten Allgemeinzustand mit vier Angaben, eine Abnahme der Belastbarkeit sowie Gewichtsschwankungen mit jeweils drei Angaben und zwei Angaben zu Angstzuständen. Gefolgt wurde diese Kategorie von den Infektionen, vor allem mit Infekten der oberen Atemwege und Fieber. Dies erklärte auch die unerwünschten Wirkungen in der Gruppe der Lunge, welche vorwiegend durch Angaben zu Dyspnoe, Husten und Auswurf gekennzeichnet waren. In der kardiovaskulären Kategorie trugen vor allem thorakaler Druck im Sinne einer Angina- Pectoris-Symptomatik und Herzrasen zu insgesamt elf Angaben bei. Damit könnten die fünf Angaben zu Schwindel und Synkopen im Zusammenhang stehen.

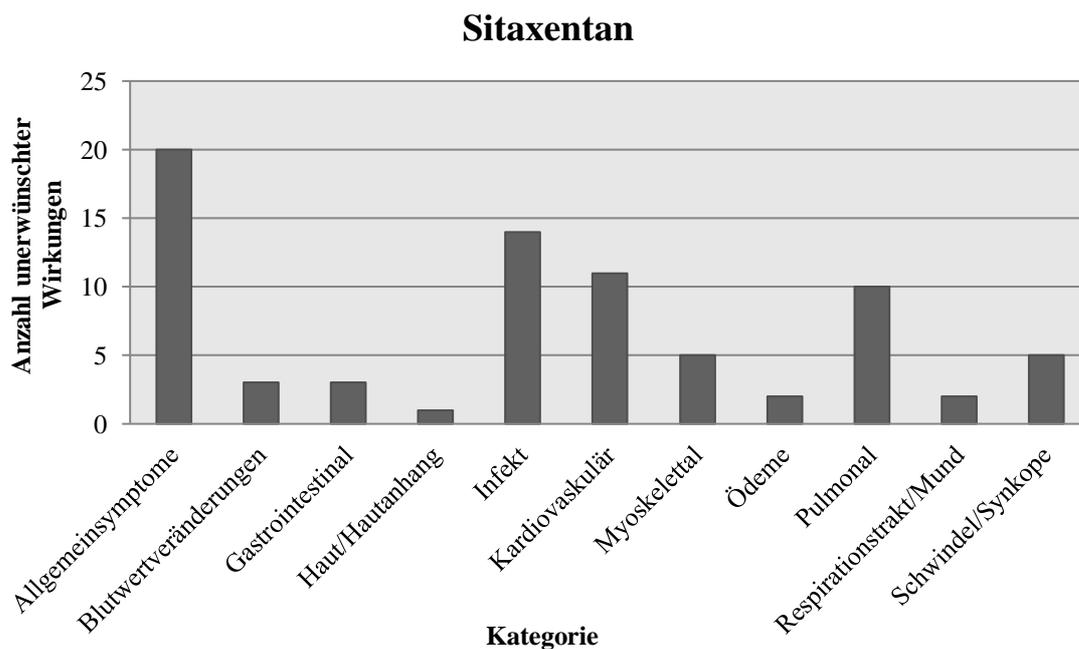


Abbildung 3.3.7: Häufigkeitsverteilung der 23 Sitaxentan-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

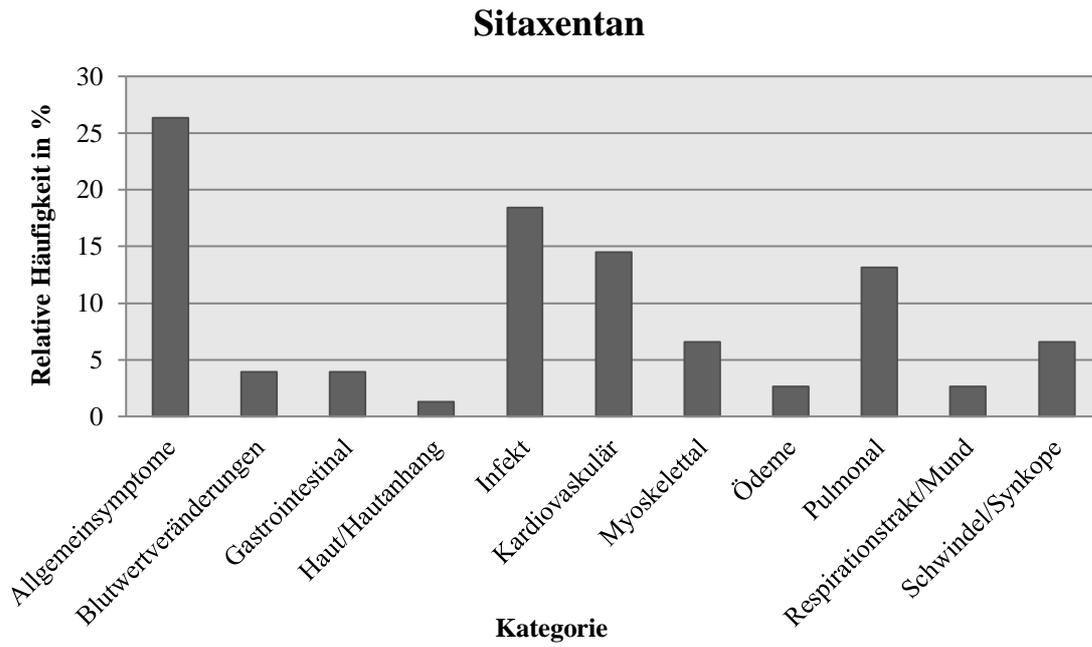


Abbildung 3.3.8: Relative Häufigkeitsverteilung der 23 Sitaxentan-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

Ambrisentan

Von den 102 Patienten, welche Ambrisentan einnahmen, gaben 34 Patienten unerwünschte Wirkungen an. Die umfangreichsten Angaben zeigten sich im Bereich der Allgemeinsymptome. Gewichtsveränderungen mit 20, Abnahme der Belastbarkeit mit zwölf und ein verschlechterter Allgemeinzustand mit elf Angaben machten den größten Anteil dieser Kategorie aus. Mit etwas Abstand und 53 Angaben folgte die kardiovaskuläre Kategorie mit 15 Angaben zu thorakalem Druck, neun Angaben zur Hypotonie und elf Angaben zu Herzrasen. Die Kategorie Schwindel/Synkope stellte mit über 50 % der Angaben zu Palpitationen und Schwindel einen Zusammenhang zu den kardiovaskulären Angaben her. Des Weiteren gab es 39 myoskelettale Angaben, welche vorwiegend mit Gelenk-, Schulter- und Wirbelsäulenschmerzen angegeben wurden. Auffällig bei Ambrisentan waren die 31 Angaben im Respirations-Mund-Bereich im Sinne von acht Angaben zu Nasenbluten und fünf Angaben zu verstopfter Nase, des Weiteren Schluckbeschwerden und Halsschmerzen mit insgesamt zehn Angaben.

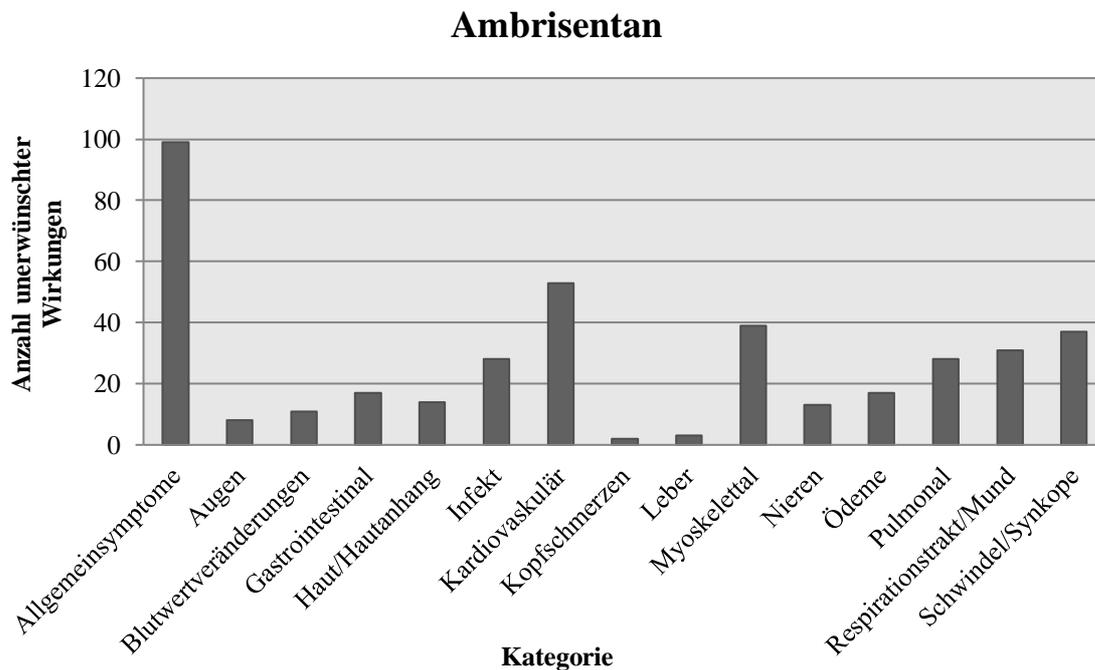


Abbildung 3.3.9: Häufigkeitsverteilung der 34 Ambrisentan-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

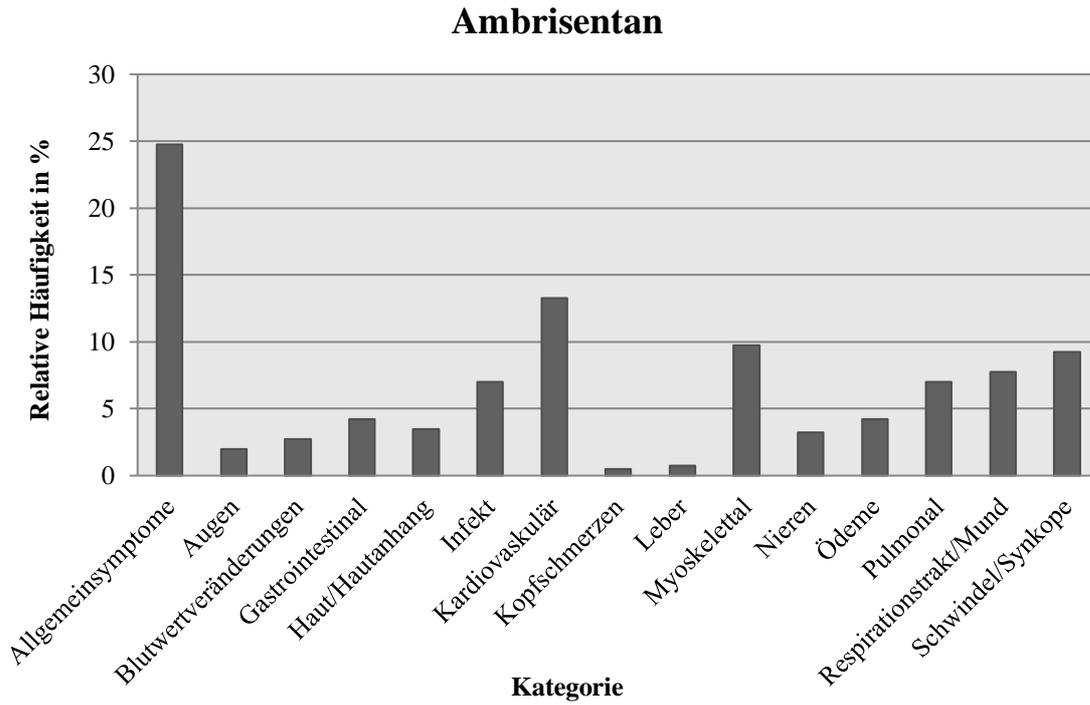


Abbildung 3.3.10: Relative Häufigkeitsverteilung der 34 Ambrisentan-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

Iloprost-inhalativ

Mit Iloprost-inhalativ wurden insgesamt 179 Patienten behandelt. Bei 37 Patienten konnten Auswertungen zu unerwünschten Wirkungen zeitgleich mit der Einnahme dokumentiert werden. Die 15 Angaben im Bereich Allgemeinsymptome beinhalten unter anderem vier Angaben zu Gewichtsveränderungen, drei Angaben zur Abnahme der Belastbarkeit sowie jeweils zwei Angaben zur Leistungsabnahme und einem verschlechterten Allgemeinzustand. Die nächstfolgende Kategorie war die kardiovaskuläre, welche durch Angaben zu thorakalem Druck und Herzrhythmusstörungen gekennzeichnet war. Durch die inhalative Therapie gab es im Bereich der Lunge unerwünschte Wirkungen im Sinne von Dyspnoe und Husten. In der Gruppe der Infekte spielten respiratorische Infekte eine führende Rolle. Die Ödem-Gruppe bestand überwiegend aus Angaben zu Ödemen der unteren Extremitäten. Alle weiteren Gruppen lagen unter fünf Angaben pro Kategorie.

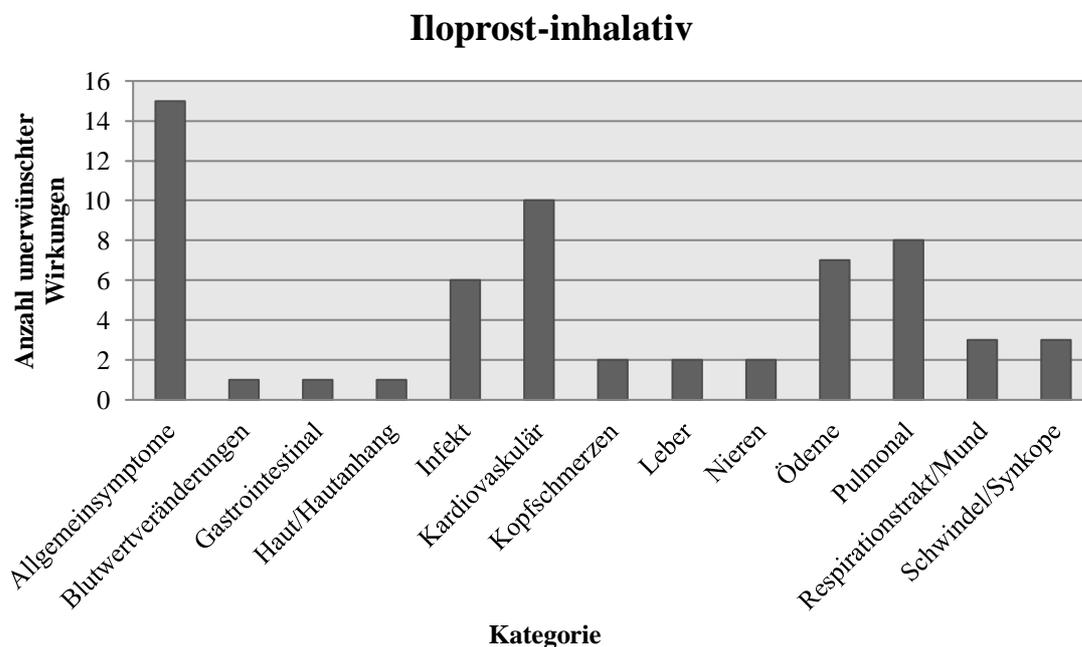


Abbildung 3.3.11: Häufigkeitsverteilung der 37 Iloprost-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

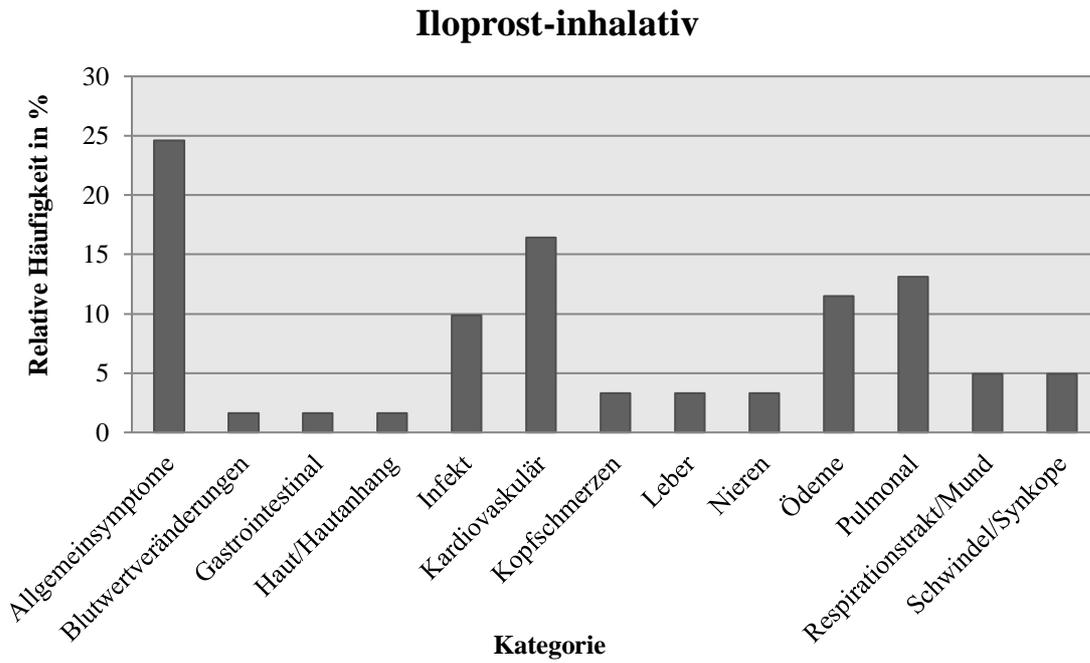


Abbildung 3.3.12: Relative Häufigkeitsverteilung der 37 Iloprost-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

Riociguat

Riociguat wurde von insgesamt 18 Patienten eingenommen. Unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme wurden von elf Patienten angegeben. Mit 23 Angaben im Bereich der Allgemeinsymptome war diese die stärkste Gruppe und beinhaltete unter anderem fünf Angaben im Bereich der Gewichtsveränderungen, vier Angaben zur Abnahme der Belastbarkeit und drei zum verschlechterten Allgemeinzustand. Mit 14 Angaben zu Dyspnoe, Husten und Auswurf war die pulmonale Gruppe vertreten. Bei der gastrointestinalen Gruppe gab es eine Auffälligkeit. Hier zeigten sich vor allem Beschwerden im Magenbereich im Sinne von Sodbrennen und Magendruck mit über 50 % der Angaben in dieser Gruppe. In der Nieren-Kategorie wurde unter anderem ein Anstieg der Kreatininwerte dokumentiert.

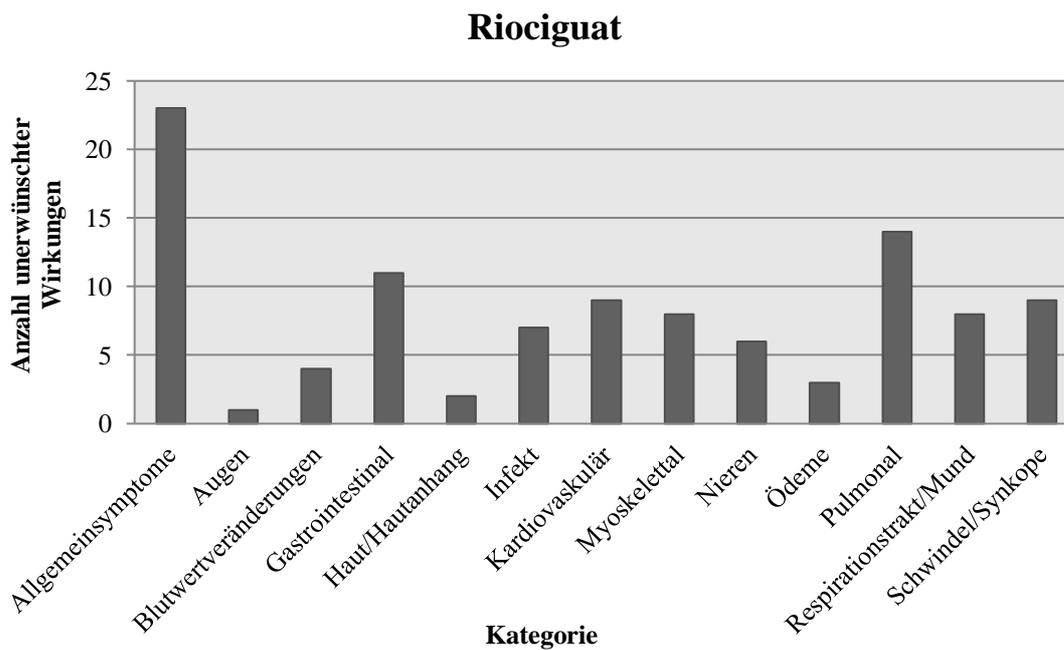


Abbildung 3.3.13: Häufigkeitsverteilung der 11 Riociguat-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

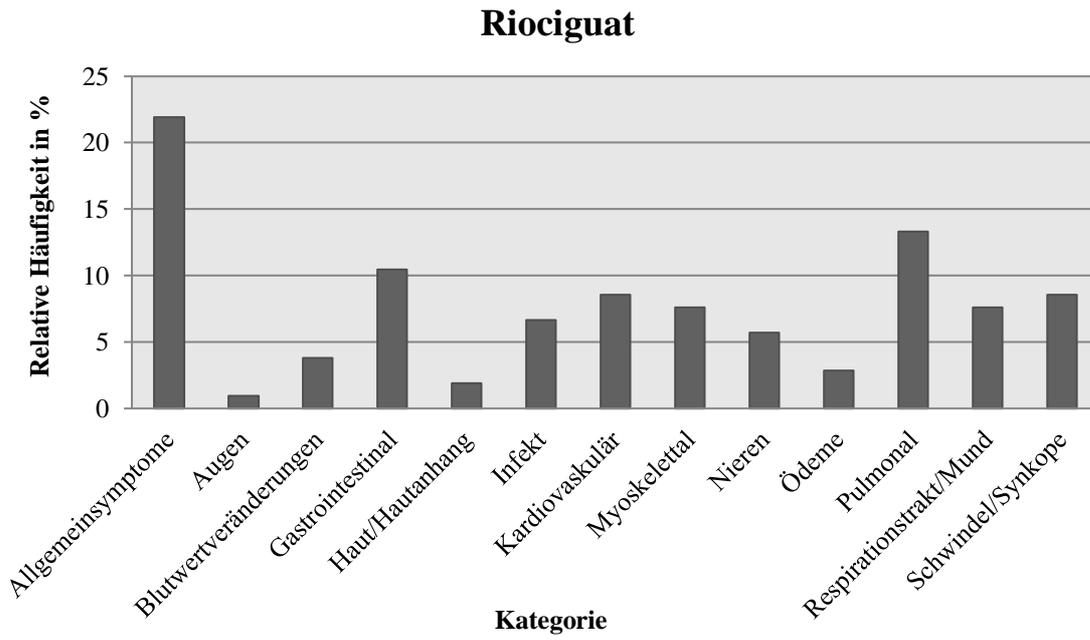


Abbildung 3.3.14: Relative Häufigkeitsverteilung der 11 Riociguat-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

3.3.2 Zweifachtherapie

Sildenafil und Bosentan

Mit dieser Zweifachkombination wurden 64 Patienten therapiert, welche 100 Angaben zu unerwünschten Wirkungen im Bereich Allgemeinsymptome machten. Diese beinhalteten unter anderem 17 Angaben zu Gewichtsveränderungen, 14 Angaben zur Abnahme der Belastbarkeit sowie elf Angaben eines verschlechterten Allgemeinzustandes. Die Kategorien der Infekte, der kardiovaskulären Symptome und der Ödeme zeigten ein fast ausgeglichenes Verhältnis mit jeweils rund 40 Angaben. Überwiegend respiratorische Infekte, Fieber und ein Anstieg der Entzündungswerte wurden als unerwünschte Wirkungen in der Gruppe der Infekte angegeben. In der kardiovaskulären Gruppe wurden thorakaler Druck, Angina-Pectoris-Symptomatik, Herzrhythmusstörungen sowie fünf Angaben zu kardialer Dekompensation verzeichnet. Die 41 Angaben in der Gruppe der Ödeme bezogen sich überwiegend auf periphere Ödeme, vornehmlich Bein- und Knöchelödeme, es gab aber auch Angaben zu Pleuraergüssen.

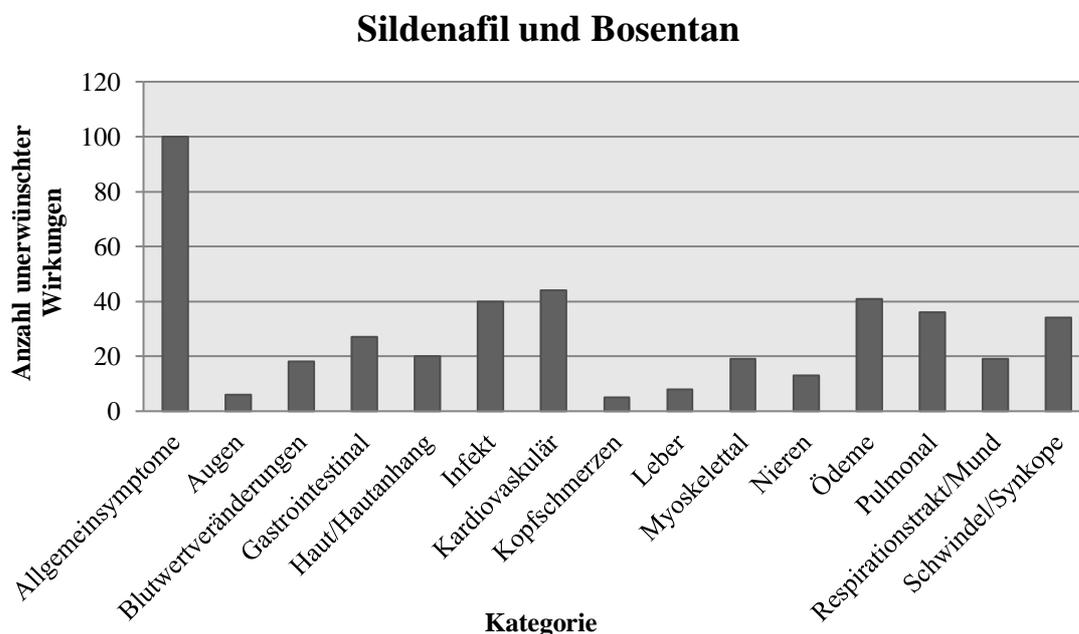


Abbildung 3.3.15: Häufigkeitsverteilung der 64 Sildenafil und Bosentan-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

Sildenafil und Treprostinil

Sechs Personen nahmen als Zweifachkombination Sildenafil und Treprostinil ein. Mit 34 stellten die Allgemeinsymptome Angaben den größten Anteil. In dieser Kategorie wurden neben sechs Angaben zu Gewichtsveränderungen und vier Angaben zur Abnahme der Belastbarkeit auch jeweils drei Angaben zu Müdigkeit und Abgeschlagenheit dokumentiert. Die kardiovaskuläre Gruppe schloss sich mit 17 Angaben an, sie beinhaltete thorakalen Druck, Angina-Pectoris-Symptome sowie Herzrhythmusstörungen. Mit 15 Angaben folgte die gastrointestinale Gruppe, sie beinhaltete vor allem Sodbrennen, Diarrhoe und Erbrechen. Eine Auffälligkeit zeigte sich bei der Betrachtung der Angaben zu Blutwertveränderungen und Nieren. In der Gruppe der Blutwertveränderungen wurden zwei Angaben zu Anämien und fünf Angaben zu Kaliumverschiebungen angegeben, welche wiederum auch mit den Erhöhungen der Nierenretentionswerte, vor allem des Kreatinins, in Verbindung gebracht werden könnten.

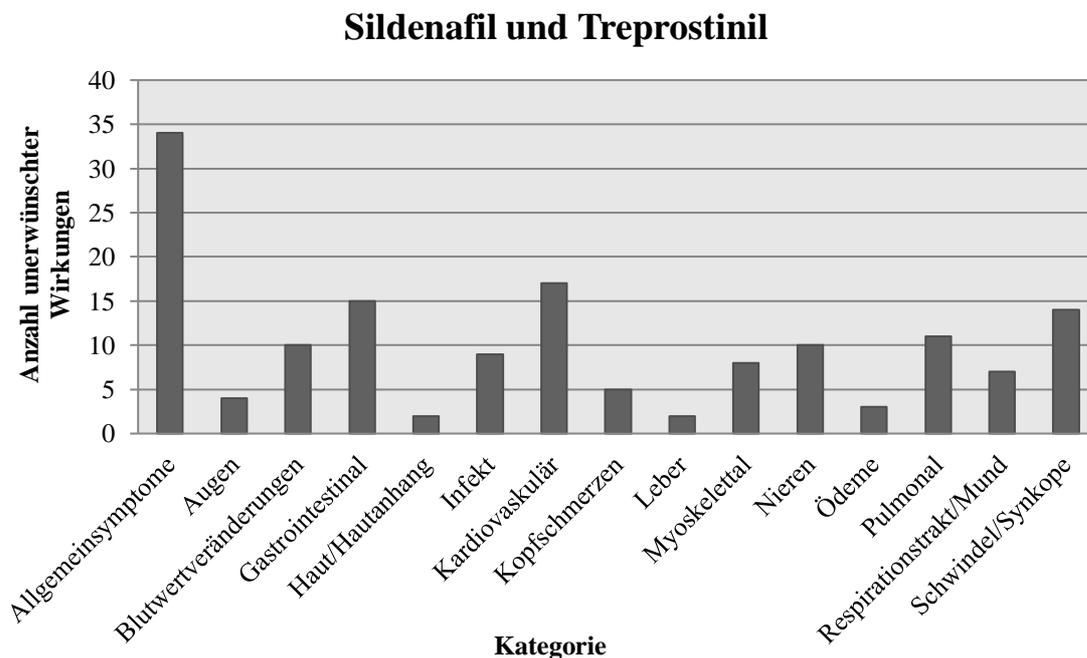


Abbildung 3.3.16: Häufigkeitsverteilung der 6 Sildenafil und Treprostinil-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

Sildenafil und Iloprost inhalativ

Eine orale und inhalative Zweifachkombination wurde bei 13 Patienten zur Therapie eingesetzt. Mit 24 Angaben im Bereich Allgemeinsymptome war dies die größte Kategorie der unerwünschten Wirkungen bei dieser Therapiekombination. Verzeichnet wurden vier Angaben zur Abnahme der Belastbarkeit und jeweils drei Angaben zu einem verschlechterten Allgemeinzustand sowie zu Nachtschweiß. In der kardiovaskulären Gruppe wurden thorakaler Druck, Herzrasen und Blutdruckabfall angegeben. Vor allem nach der Inhalation mit Iloprost gaben die Patienten pulmonale Beschwerden an, im Sinne von Reizhusten, Auswurf und Dyspnoe. Eine Auffälligkeit zeigte sich bei dieser Kombination im Bereich der Blutbildveränderungen mit vermehrten Angaben: drei zu Anämien und zwei zu Kaliumentgleisungen.

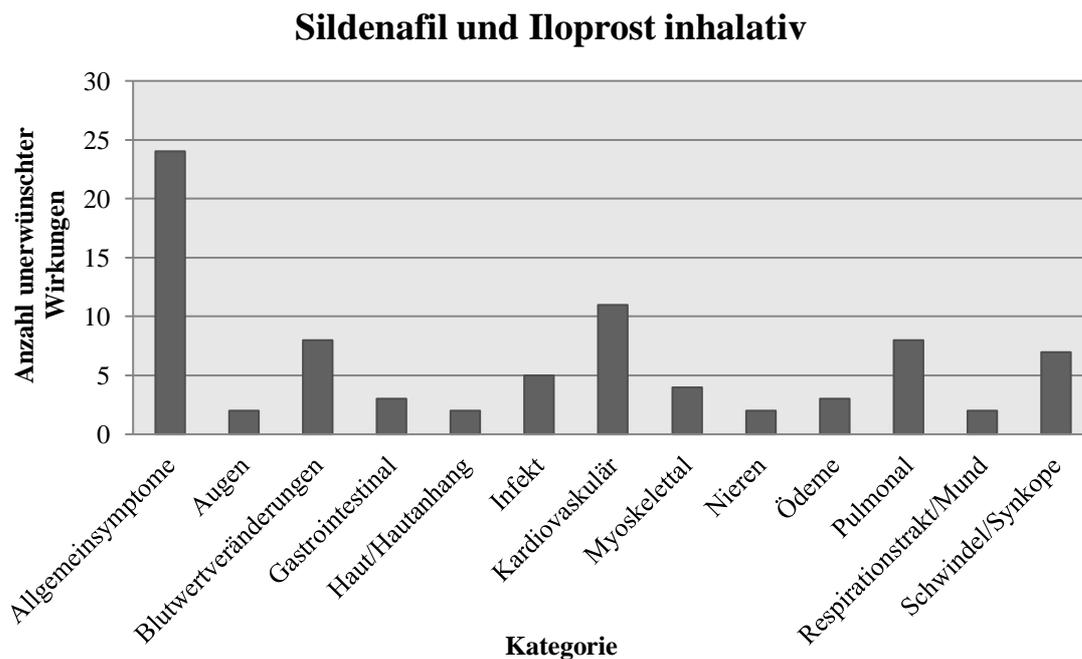


Abbildung 3.3.17: Häufigkeitsverteilung der 13 Sildenafil und Iloprost-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

Sildenafil und Sitaxentan

Von den sieben Patienten, welche diese Zweifachkombination als Therapie bekamen, wurden 76 Angaben zu unerwünschten Wirkungen verzeichnet. Der größte Anteil mit 22 Angaben fiel auf den Bereich der Allgemeinsymptome und beinhaltete fünf Angaben zu Gewichtsschwankungen und jeweils zwei Angaben zu einem verschlechterten Allgemeinzustand und zu Schlafstörungen. Gefolgt wurden diese durch elf Angaben in der kardiovaskulären Gruppe, welche thorakalen Druck, kardiale Dekompensation, Herzrasen und Herzrhythmusstörungen beinhalteten. In der pulmonalen Gruppe waren die unerwünschten Wirkungen vor allem Husten und Auswurf.

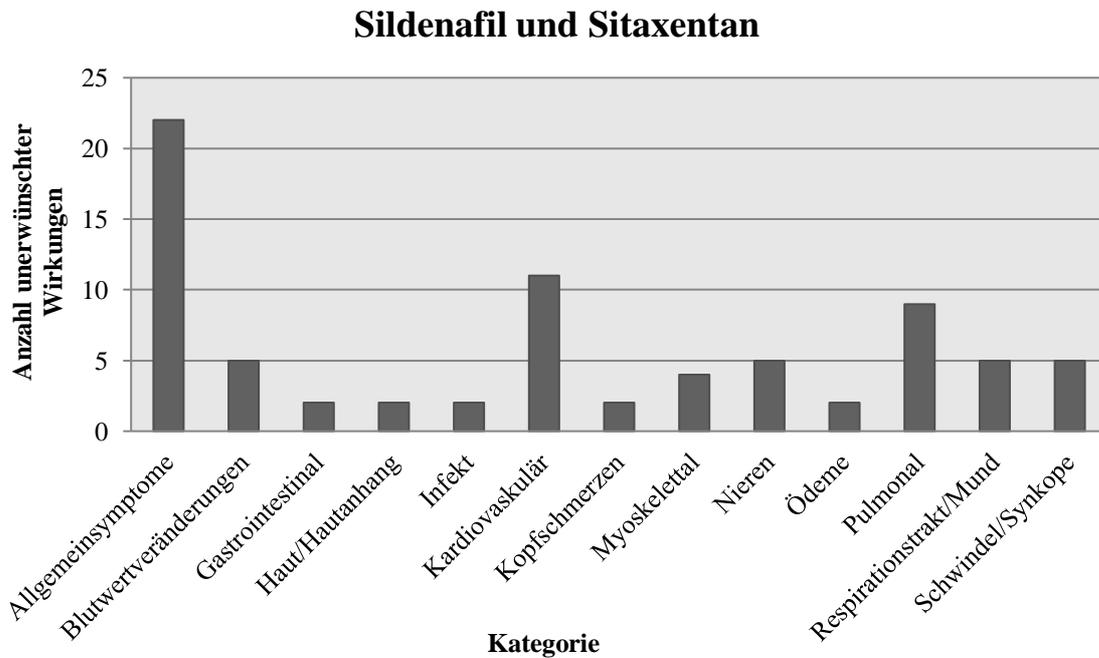


Abbildung 3.3.18: Häufigkeitsverteilung der 7 Sildenafil und Sitaxentan-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

Sildenafil und Ambrisentan

Die Zweifachkombination von Sildenafil und Ambrisentan wurde von 14 Patienten eingenommen und diese gaben vor allem im myoskelettalen Bereich Beschwerden an. Die zwölf Angaben in diesem Bereich bezogen sich hauptsächlich auf Muskelkrämpfe, gefolgt von Gelenkschmerzen, Schmerzen der Wirbelsäule sowie Kraftlosigkeit. Bei neun Angaben im Bereich der Infekte wurden Gastritis, grippale Infekte und Entzündungserweiterhöhen erfasst. Mit je sieben Angaben standen die gastrointestinalen, Allgemeinsymptome und kardiovaskulären auf einer Stufe. Im gastrointestinalen Bereich wurden Angaben zu abdominellen Beschwerden, gastrointestinalen Blutungen und Diarrhoen beschrieben, welche wiederum mit den Angaben zur Gastritis in Zusammenhang standen. Im Bereich der Allgemeinsymptome wurden Abgeschlagenheit, Müdigkeit, depressive Verstimmung und Parästhesien der Extremitäten genannt. Die kardiovaskulären Daten ergaben Angaben zur kardialen Dekompensation sowie zu einer Angina-Pectoris-Symptomatik.

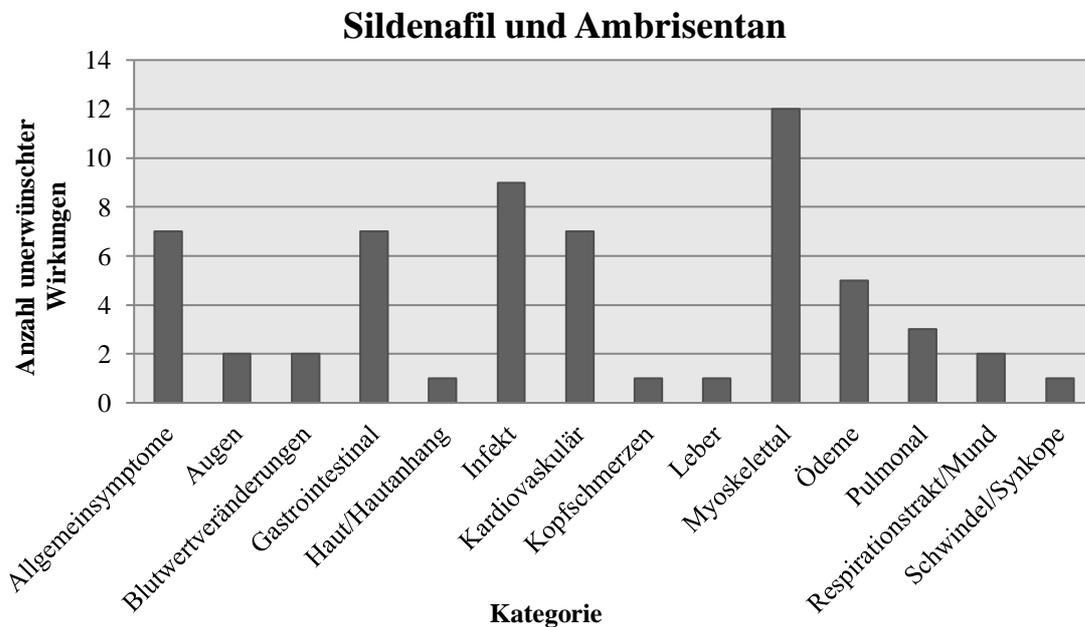


Abbildung 3.3.19: Häufigkeitsverteilung der 14 Sildenafil und Ambrisentan-Patienten mit unerwünschten Wirkungen

3.4 Therapieabbrüche

3.4.1 Gründe für Therapieabbruch

Sildenafil

Von 523 Sildenafil-Patienten, haben 83 (16 %) abgebrochen. Insgesamt konnten 192 Abbruchgründe dokumentiert werden. Mit 33 Angaben in der Gruppe der Allgemeinsymptome und damit der größten Anzahl an Abbruchgründen, konnten beispielsweise jeweils drei Angaben zur Abnahme der Belastbarkeit, Unruhe und Nervosität dokumentiert werden. Mit 29 Abbruchgründen folgt die Kategorie mit den Angaben zu sonstigen Gründen. Darin enthalten sind beispielsweise 14 Patienten, welche auf Wunsch die Therapie beendet haben oder bei denen die Therapie selbständig und ohne Angabe von Gründen abgesetzt wurde. Weitere Gründe waren kardiovaskuläre Beschwerden mit 19 Angaben. Auch 15 Angaben in der myoskelettalen Kategorie und Kopfschmerzen mit elf Angaben führten zum Abbruch. Auffällig bei den Abbrüchen der Sildenafil-Therapie war, dass es hierrunter vermehrt zu Augen- und Sehproblemen kam. Insbesondere sechs Angaben zu Sehstörungen und Sehverschlechterungen waren Hauptgründe für einen Abbruch.

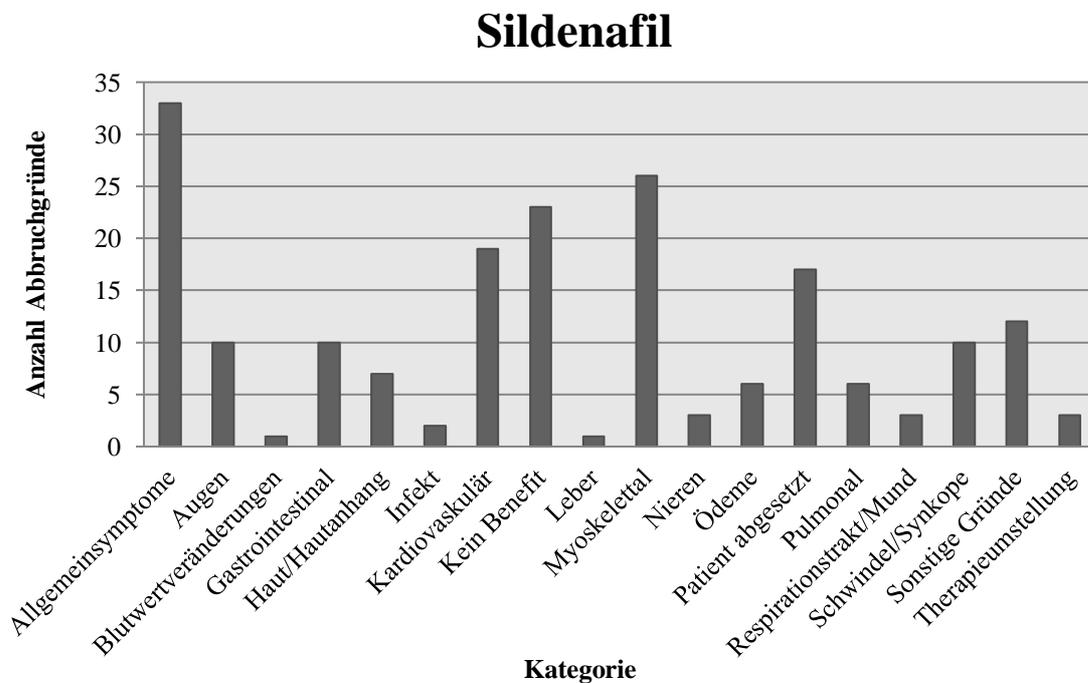


Abbildung 3.4.1: Häufigkeitsverteilung der Therapieabbruchgründe bei Sildenafil

Tadalafil

Von 24 Personen, die Tadalafil in der Therapie hatten, beendeten sieben (29 %) die Therapie vorzeitig aufgrund von Allgemeinsymptomen im Sinne von Unwohlsein und einem verschlechterten Allgemeinzustand sowie gastrointestinalen Beschwerden mit Sodbrennen und Magenbeschwerden. Alle weiteren Angaben verteilten sich mit jeweils ein bis zwei Angaben auf die restlichen Gruppen.

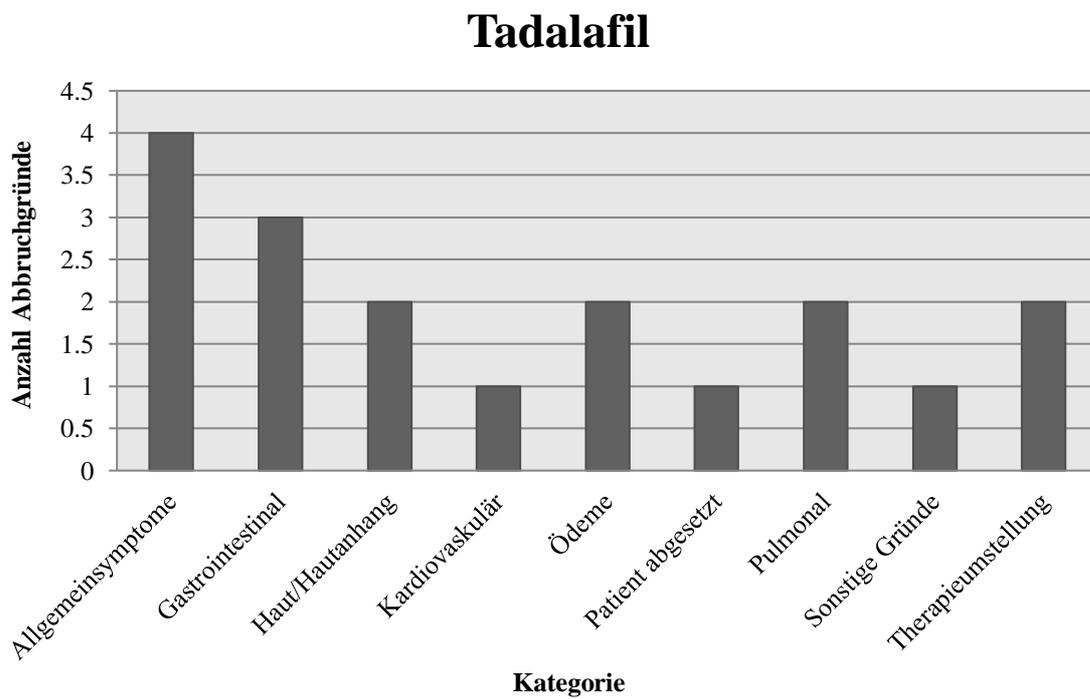


Abbildung 3.4.2: Häufigkeitsverteilung der Therapieabbruchgründe bei Tadalafil

Bosentan

Von 296 Patienten, die Bosentan einnahmen, haben 93 Patienten (31 %) abgebrochen. Von insgesamt 170 Abbruchgründen war der Hauptgrund Leberfunktionsstörungen mit 42 Angaben (25 %). Aufgrund von Transaminasenanstieg oder Leberversagen musste die Therapie beendet werden. Auch Juckreiz und Hautprobleme mit insgesamt sieben Angaben könnten auf die Leberfunktionsstörungen zurückzuführen sein und ergaben zudem weitere Gründe zum Ausstieg aus der Therapie. Mit 31 Angaben im Bereich der Allgemeinsymptome wurden Angaben zur Abnahme der Belastbarkeit, Verschlechterung des Allgemeinzustandes sowie Unverträglichkeiten verzeichnet. Kardiovaskuläre Symptome mit 13 Angaben im Sinne von Herzrhythmusstörungen waren ein großer Belastungsfaktor und ein Grund, die Therapie vorzeitig zu beenden. Durch die kardiovaskulären Beschwerden ergaben sich mit acht Angaben zu Ödemen weitere Abbruchgründe.

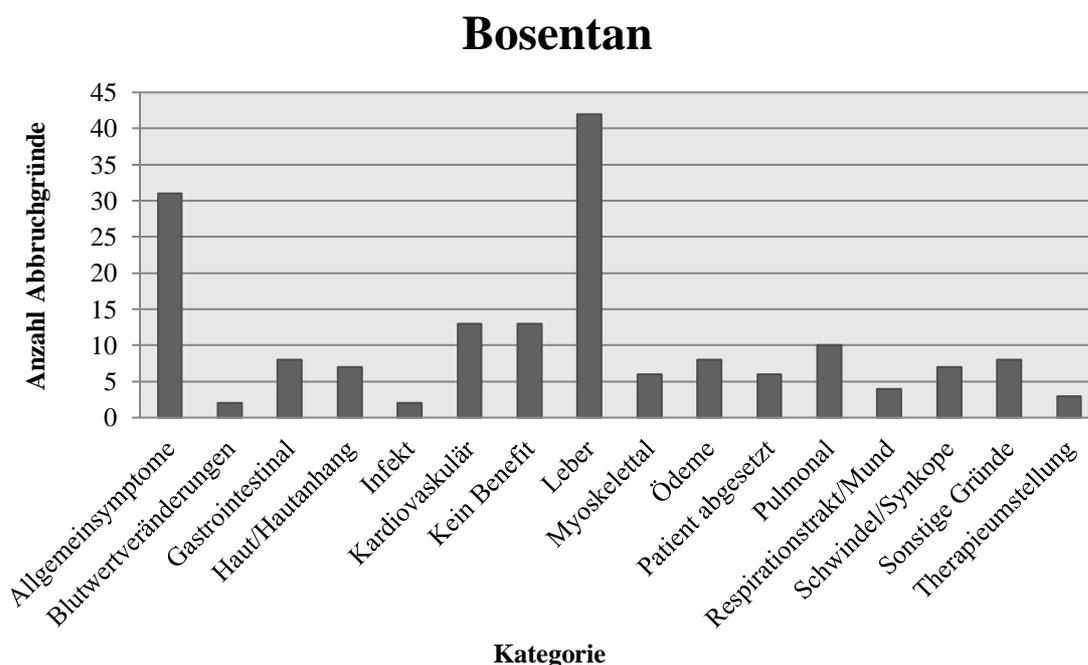


Abbildung 3.4.3: Häufigkeitsverteilung der Therapieabbruchgründe bei Bosentan

Sitaxentan

Von den 94 Patienten, die mit Sitaxentan therapiert wurden, haben 57 Personen (61 %) die Therapie abgebrochen. Anfang 2011 wurde dieses Medikament vom Markt genommen. Das war der Hauptgrund für die Beendigung der Therapie und diese 33 Angaben wurden in der Gruppe „Therapieumstellung“ verzeichnet. In der Gruppe der Allgemeinsymptome wurden Unverträglichkeiten im Zusammenhang mit der Einnahme als häufigster Grund genannt. Die restlichen Abbruchgründe waren gleich verteilt und schwankten zwischen ein bis drei Angaben pro Gruppe.

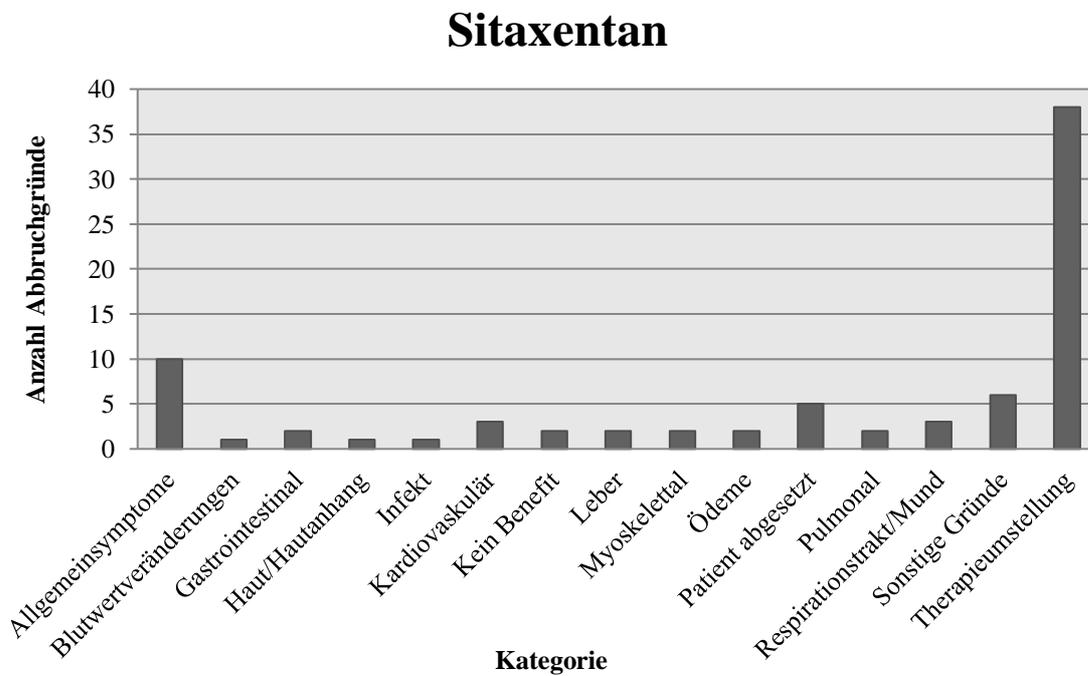


Abbildung 3.4.4: Häufigkeitsverteilung der Therapieabbruchgründe bei Sitaxentan

Ambrisentan

Ambrisentan wurde von 102 Personen genommen und davon haben 15 Patienten (15 %) die Therapie beendet. Hauptgrund für eine Vielzahl der Abbrüche waren diverse Ödeme. Mit 14 von insgesamt 38 Angaben machten die Ödeme 37 % der Abbruchgründe aus. Mit sechs Angaben im Bereich der Allgemeinsymptome bezogen sich die Abbruchgründe hauptsächlich auf eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Zudem gab es zwei Angaben zu Leberwerterhöhungen, welche ebenfalls zum Abbruch führten.

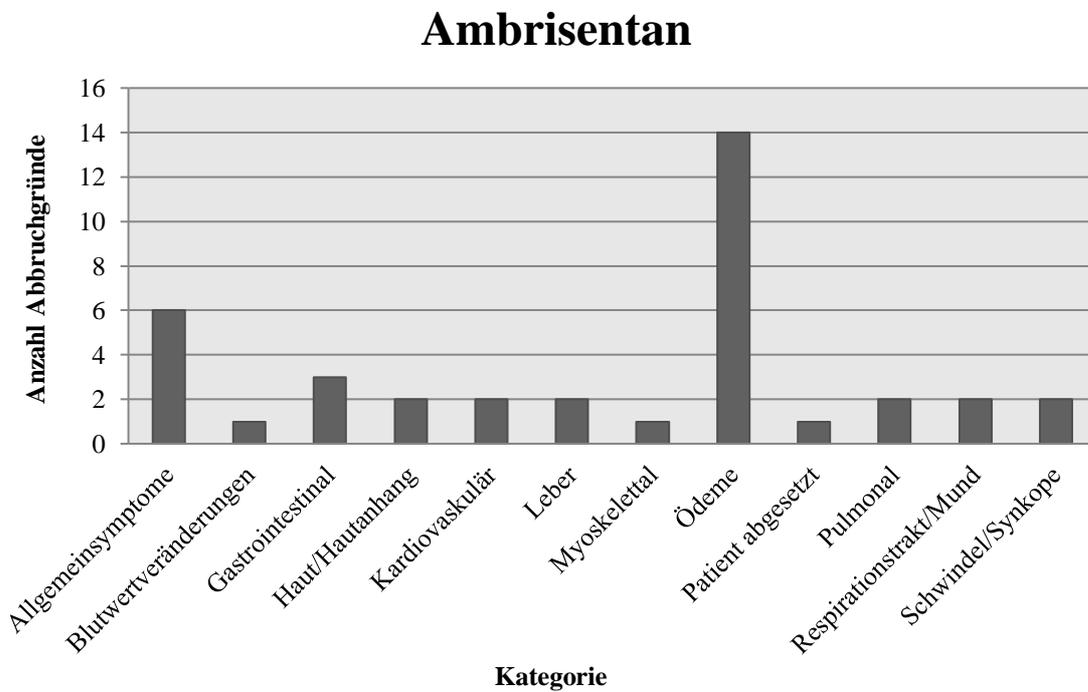


Abbildung 3.4.5: Häufigkeitsverteilung der Therapieabbruchgründe bei Ambrisentan

Iloprost-inhalativ

Von 179 Patienten, welche in eine Therapie mit Iloprost-inhalativ eingebunden waren, haben 60 (33 %) diese vorzeitig beendet. Insgesamt wurden 134 unerwünschte Wirkungen genannt, welche zum Abbruch führten. In der Kategorie der Allgemeinsymptome gab es mit elf von 32 Angaben den überwiegenden Anteil von Angaben zu Unverträglichkeiten im Sinne von Unwohlsein.

Bei dieser Therapieform ergeben sich durch die Applikationsform im Sinne einer Inhalation Beschwerden, die sich folgendermaßen zusammensetzen: Inhalationsfolgen mit Irritationen des Respirationstraktes mit 14 Angaben im Sinne von Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Hals- und Zahnschmerzen, gefolgt von elf Angaben zu Kopfschmerzen, veranlassten zum Abbruch der Therapie. Außerdem ergaben sich im pulmonalen Bereich, auch vor dem Hintergrund der Applikationsform, Abbruchgründe wie Husten und Dyspnoe. Zudem zeigten sich auffällig viele Complianceprobleme, insbesondere mit der Handhabung und der Applikationsart, welche unter anderem mit sechs Angaben in der Kategorie Sonstige Gründe dokumentiert wurden.

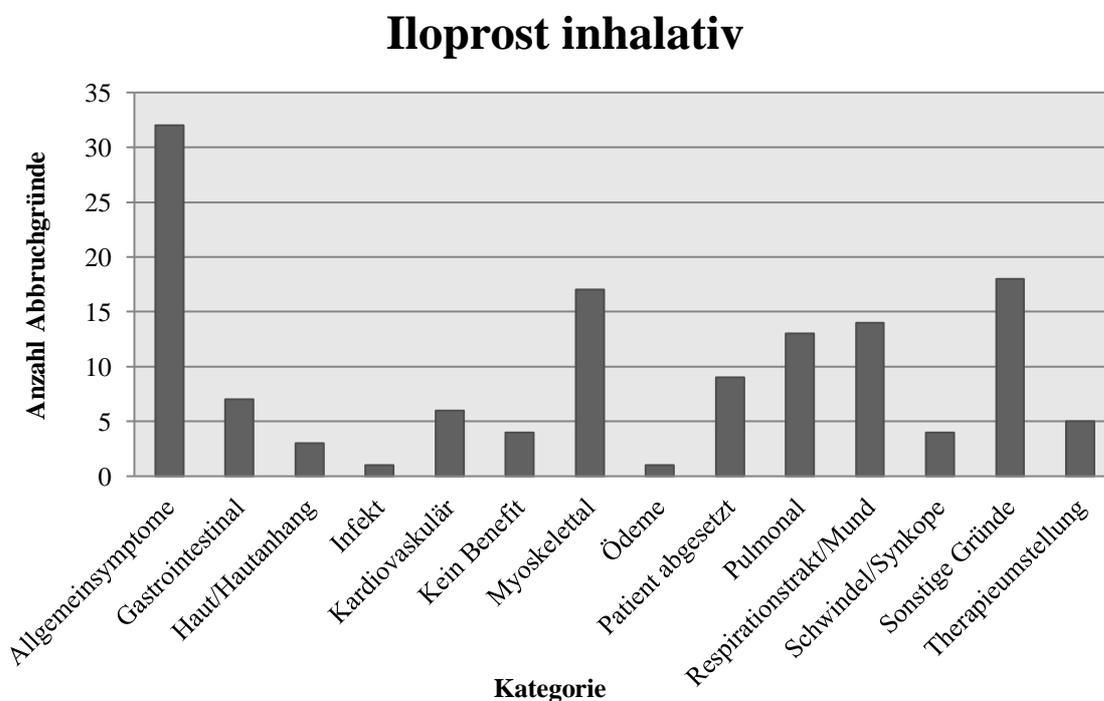


Abbildung 3.4.6: Häufigkeitsverteilung der Therapieabbruchgründe bei Iloprost-inhalativ

Iloprost intravenös

Von 55 Patienten die Iloprost i.v. bekommen haben, brachen 13 (24 %) die Therapie ab und gaben 13 Abbruchgründe an. Diese Therapie wurde unter anderem dreimal beendet, da eine Therapieumstellung erfolgte. Auffällig waren zudem zwei Angaben zu Mund-Kiefer-Schmerzen in der Kategorie Respirationstrakt/Mund sowie die Infektionen, welche mit der intravenösen Applikationsart in Verbindung stehen.

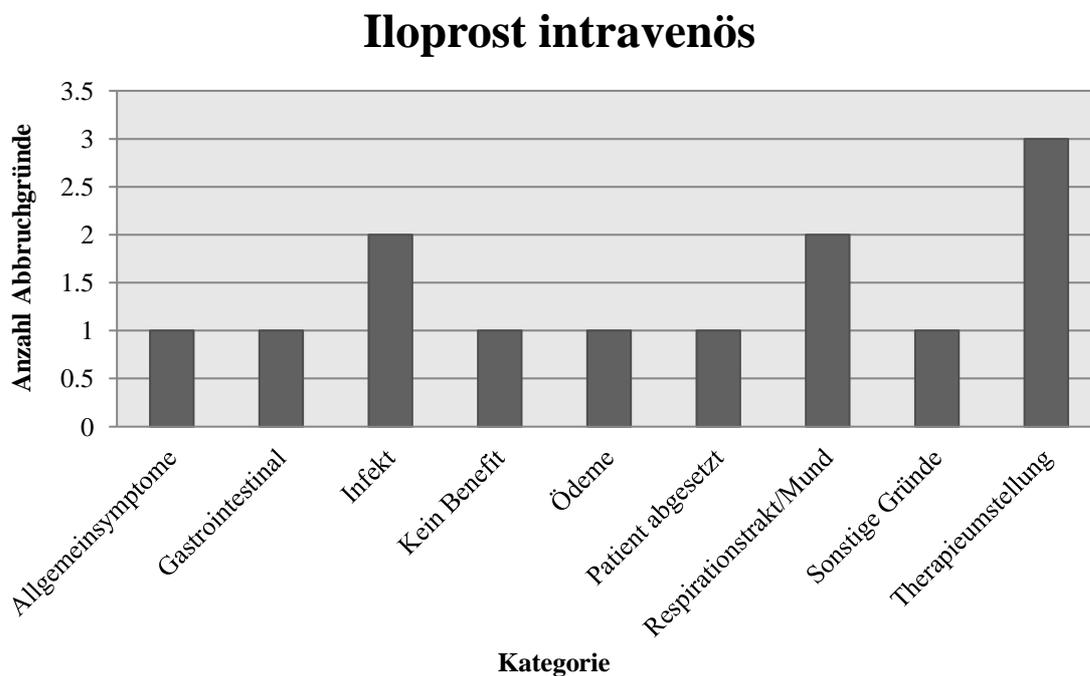


Abbildung 3.4.7: Häufigkeitsverteilung der Therapieabbruchgründe bei Iloprost-intravenös

Treprostinil

Von 35 Patienten mit Treprostinil als Therapie beendeten 13 Patienten (37 %) diese Therapie. Der Großteil der insgesamt 34 Abbruchgründe lag bei diesem subkutan applizierten Medikament in der schlechten Verträglichkeit, Unwohlsein und einem verschlechterten Allgemeinzustand mit jeweils zwei Angaben, die in der Kategorie der Allgemeinsymptome zusammengefasst wurden. Gastrointestinale Beschwerden, wie zum Beispiel Diarrhoe und Magenbeschwerden, sowie pulmonale Beschwerden im Sinne von starkem Reizhusten waren mit jeweils fünf Angaben vertreten.

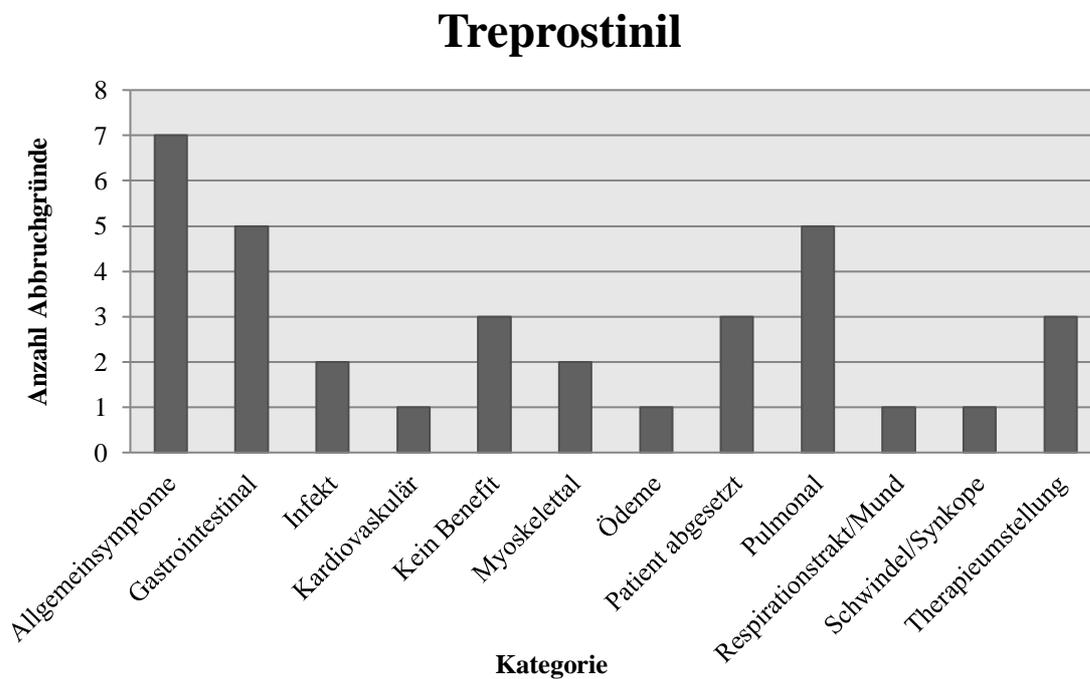


Abbildung 3.4.8: Häufigkeitsverteilung der Therapieabbruchgründe bei Treprostinil

Imatinib

Imatinib wurde von 37 Personen genommen und bei 17 (46 %) wurde die Therapie beendet. Bei diesem Medikament spielten die Allgemeinsymptome eine entscheidende Rolle. Dabei standen Abbruchgründe mit neun Angaben zu Unwohlsein im Sinne von Übelkeit, Müdigkeit und drei Angaben zu einem verschlechterten Allgemeinzustand im Vordergrund. Alle weiteren Angaben schwankten zwischen ein und fünf Angaben und zeigten keine Auffälligkeiten.

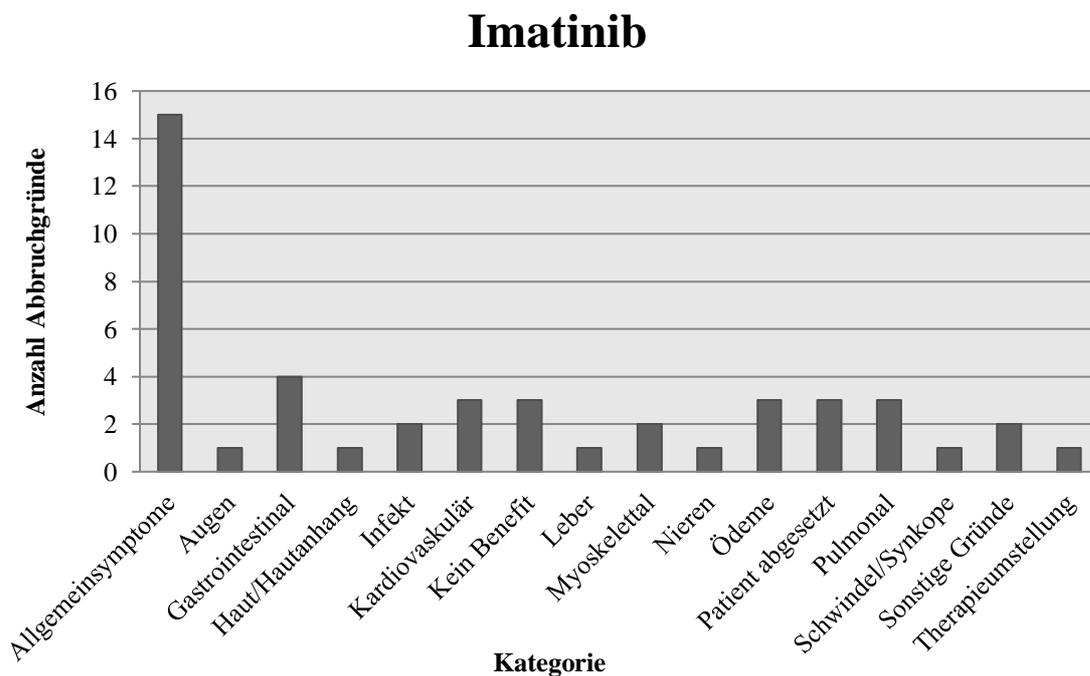


Abbildung 3.4.9: Häufigkeitsverteilung der Therapieabbruchgründe bei Imatinib

Riociguat

Riociguat wurde von 18 Personen eingenommen und drei (17 %) haben die Therapie beendet. Zu den Ursachen des Abbruchs zählten Ganzkörperjuckreiz, kardiale Dekompensation, Obstipation und Transaminasenerhöhung mit jeweils einer Angabe.

3.4.2 Verlauf nach Stopp

Sildenafil

58 (11 %) von insgesamt 523 Patienten, welche dieses Medikament einnahmen, mussten dieses aus diversen Gründen absetzen. Der Großteil mit 30 Patienten (51,7 %) gab eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes in Bezug auf Belastbarkeit, Übelkeit, Unruhe und Nervosität durch das Absetzen von Sildenafil an. Dennoch erhielten diese Patienten keine alternative Therapie. 16 Patienten (27,6 %) hatten nach dem Absetzen keine Beschwerden und bekamen auch keine neue Therapie. Eine neue Therapie, aber weiterhin Anzeichen einer Verschlechterung hatten acht Patienten (13,8 %). Bei vier Patienten (6,9 %) wurde ebenfalls das Medikament abgesetzt, allerdings bekamen sie eine neue Therapie und es konnte keine Verschlechterung dokumentiert werden.

Sildenafil

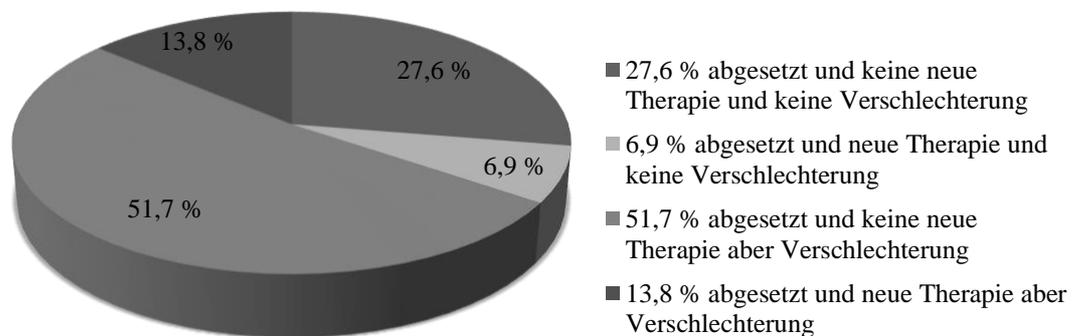


Abbildung 3.4.10: Verlauf nach Stopp bei Sildenafil

Bosentan

Von insgesamt 296 Patienten, die Bosentan einnahmen, stoppten 75 Patienten (25 %) die Therapie. Bei diesem Medikament bekam die Mehrheit mit 32 Patienten (42,7 %) nach dem Absetzen keine neue Therapie, sie gaben allerdings Beschwerden im Sinne einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Abnahme der Belastbarkeit und kardialer Symptome an. 15 Patienten (20 %) bekamen nach dem Absetzen des Medikamentes keine neue Therapie und zeigten keine Verschlechterung. Weitere 15 Patienten (20 %) erhielten nach dem Absetzen eine neue Therapie, entwickelten aber darauffolgend Beschwerden. Nach einer neuen Therapie hatten 13 Patienten (17,3 %) keine Anzeichen einer Symptomverschlechterung.

Bosentan

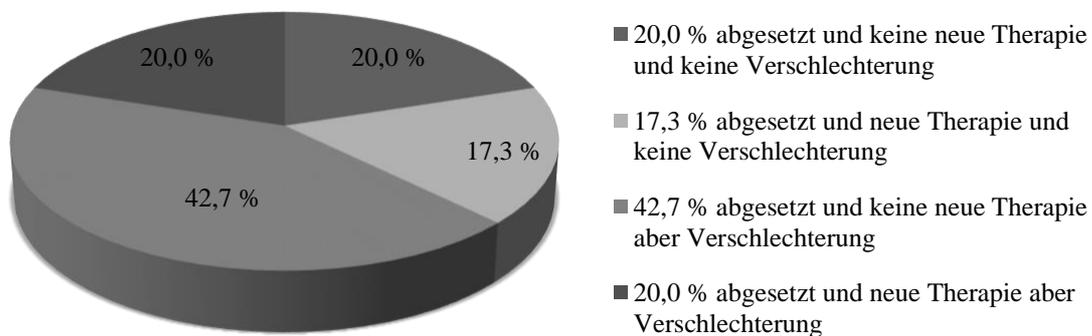


Abbildung 3.4.11: Verlauf nach Stopp bei Bosentan

Ambrisentan

Ambrisentan war die kleinste untersuchte Gruppe. 102 Patienten nahmen dieses Medikament und elf Patienten (11 %) beendeten die Therapie. Nach Abbruch zeigte sich ein fast ausgeglichenes Verhältnis. Zwei Patienten (18,2 %) erhielten nach dem Absetzen keine neue Therapie und hatten keine Beschwerden. Zwei weitere Patienten bekamen eine neue Therapie und gaben ebenfalls keine Beschwerden an. Im Gegensatz zu weiteren zwei Patienten, welche eine neue Therapie erhielten, aber darunter Anzeichen einer Verschlechterung zeigten. Den größten Anteil in dieser Gruppe bildeten mit fünf Patienten (45,4 %) jene, welche nach dem Absetzen keine neue Therapie begannen, aber Symptomverschlechterungen im Sinne eines verschlechterten Allgemeinzustandes angaben.

Ambrisentan

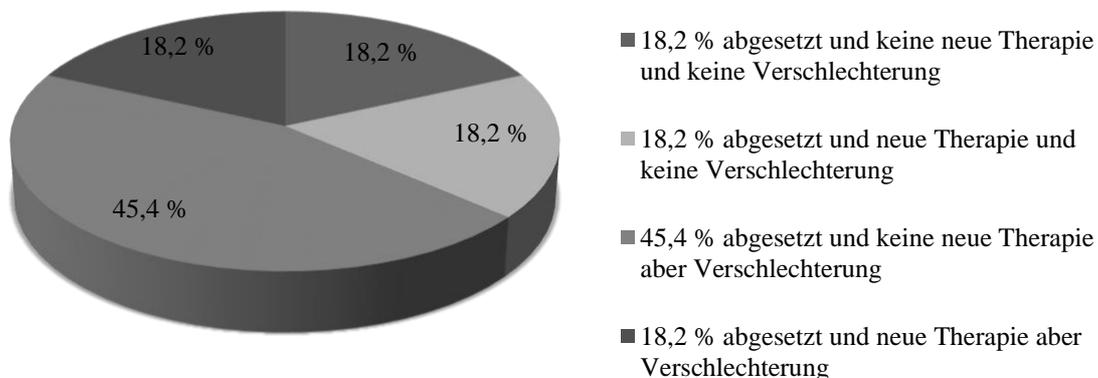


Abbildung 3.4.12: Verlauf nach Stopp bei Ambrisentan

Iloprost-inhalativ

Bei Iloprost-inhalativ gab es insgesamt 179 Einnahmen, von denen 49 Patienten (27 %) die Therapie stoppten. 15 Patienten (30,6 %) beendeten die Therapie, erhielten keine neue Therapie und gaben auch keine Merkmale einer Verschlechterung an. Weitere 15 Patienten (30,6 %) erhielten nach dem Absetzen keine neue Therapie, aber diese Gruppe gab Beschwerden bezüglich Dyspnoe und Husten an. Elf Patienten (22,5 %) setzten das Medikament ab, erhielten eine neue Therapie, aber entwickelten darunter Beschwerden mit Anzeichen einer Verschlechterung. Nach dem Absetzen erhielten acht Patienten (16,3 %) eine neue Therapie ohne Symptomverschlechterung.

Iloprost-inhalativ

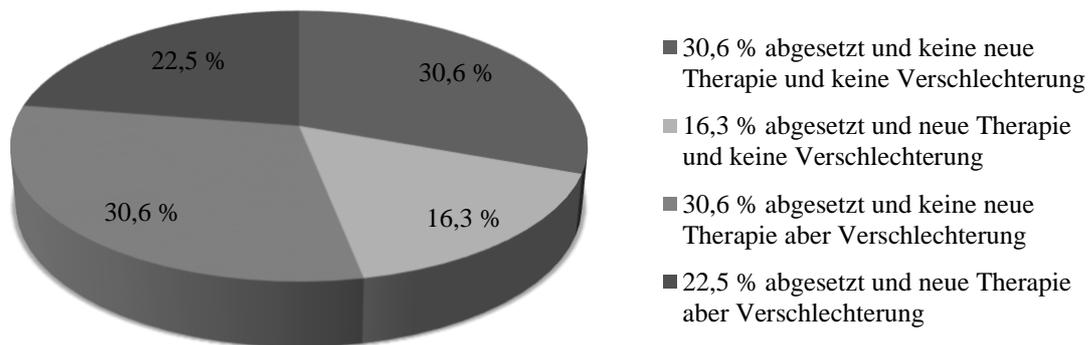


Abbildung 3.4.13: Verlauf nach Stopp bei Iloprost-inhalativ

4 Diskussion

4.1 Vergleich der Häufigkeitsverteilung unerwünschter Wirkungen

In dieser Arbeit haben wir den Zusammenhang von Einnahmen und unerwünschten Wirkungen bei PH-Medikamenten gezeigt. Wir haben analysiert, wie die Nebenwirkungen bei den verschiedenen Medikamenten verteilt waren und diese mit den Fachinformationen verglichen.

Ingesamt betrachtet zeigten die von uns untersuchten PDE-5-Hemmer in den Fachinformationen ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum. So wurden Angaben zu Kopfschmerzen und Gliederschmerzen und gastrointestinalen Symptomen fast identisch angegeben. Allerdings hat unsere Studie den Bereich der Allgemeinsymptome sehr ausführlich dokumentiert und zeigte einige zusätzliche unerwünschte Wirkungen. Am Beispiel von Sildenafil konnte gezeigt werden, dass genau wie in den Fachinformationen [56] beschrieben, die Kopfschmerzen auch in unserer Studie gehäuft vorkamen. Ebenfalls bestätigt haben sich die Angaben in den Kategorien Respirationstrakt/Mund und Augenbereich. Sie stimmten mit unseren Angaben zu verstopfter Nase, Mundtrockenheit und Sehverschlechterungen überein. Unsere Studie zeigte allerdings eine große Anzahl mit 297 von insgesamt 1404 Angaben und damit einen Spitze bei den Allgemeinsymptomen, welche in der Fachinformation [56] so nicht aufgeführt wurde. Zu diesen Allgemeinsymptomen zählten unter anderem Gewichtsveränderungen, Abnahme der Belastbarkeit sowie eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes und ergaben damit ganze 170 Angaben.

Tadalafil zeigte Übereinstimmungen mit den Fachinformationen [57] in Bezug auf Rückenschmerzen und Tinnitus. Allerdings musste die geringe Anzahl von 24 Patienten beachtet werden, welche daher nur eine Tendenz aufzeigen konnte. Allerdings waren die Allgemeinsymptome, u. a. Abgeschlagenheit, Abnahme der Belastbarkeit, Gewichtsveränderungen und ein verschlechterter Allgemeinzustand, an erster Stelle der unerwünschten Wirkungen, wie in den Fachinformationen angegeben.

Bei den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten stimmten die Fachinformationen ebenfalls annähernd mit den Daten aus der Studie überein. Beispielsweise beschrieb die Firma Actelion bei Bosentan ein sehr häufiges Auftreten von veränderten Leberfunktionswerten und einer Ödementwicklung [58]. Die EMA beschrieb die Nebenwirkungen von

Ambrisentan mit einem gehäuftem Auftreten von Beschwerden im oberen Respirationbereich [60]. Diese Daten konnten in der Studie bestätigt werden. Aber auch hier ergaben unsere Daten einen nicht unerheblichen Teil von unerwünschten Wirkungen im Bereich der Allgemeinsymptome.

Bei den Prostanoiden ergab Iloprost inhalativ, vor dem Hintergrund der Applikationsform, in unserer Studie vor allem Nebenwirkungen in den Bereichen Respirationstrakt/Mund und Lunge. Aber die Studie bestätigte auch die Fachinformationen der Firma Bayer im Bereich der Blutungskomplikationen mit Angaben zu Anämien und Thrombozytopenie sowie im Bereich der kardiovaskulären Symptome im Sinne von Tachykardie, Hypotonie und Schwindelanfällen [64].

Die Tyrosinkinase-Inhibitoren bekamen insgesamt 37 Patienten, von denen nur neun Daten zu unerwünschten Wirkungen lieferten und damit wegen einer zu kleinen Datenlage nicht in die Auswertung aufgenommen wurden.

Riociguat, aus der Gruppe der Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase, zeigte in unserer Studie im Bereich gastrointestinaler Beschwerden ein ähnliches Nebenwirkungsprofil. Angaben im Sinne von Sodbrennen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich und Verdauungsstörungen waren identisch mit den Fachinformationen [67]. Auch bei Riociguat ergaben die Allgemeinsymptome, wie ein schlechterer Allgemeinzustand, Gewichtsveränderungen und Abnahme der Belastbarkeit, mit 23 von 105 Angaben den Großteil der unerwünschten Wirkungen. Eine weitere Auffälligkeit zeigte sich in unserer Studie im Bereich der Nieren-Kategorie mit einem Anstieg des Kreatinins.

Bei den Zweifachkombinationen von Medikamenten konnten die Nebenwirkungen mit den Nebenwirkungsprofilen der Monotherapien verglichen werden.

Die Zweifachkombination von Sildenafil und Bosentan zeigte beispielsweise, dass in beiden Monotherapien die unerwünschten Wirkungen der Allgemeinsymptome sowie der pulmonalen und kardiovaskulären Beschwerden in der gleichen Rangfolge dokumentiert wurden. Wenn wir das Nebenwirkungsprofil der Zweifachkombination vergleichen würden, müsste dies identisch sein. Die Allgemeinsymptome und die kardiovaskuläre Gruppe waren mit ihren Angaben identisch in der Rangfolge der Monotherapien. Allerdings zeigte sich ein Unterschied bei den Ödemen. Diese Gruppe war bei der Zweifachkombination die dritthäufigste Gruppe.

Denkbar wäre ein agonistischer Einfluss auf denselben Zielparameter mit einer Wirkverstärkung und einer Effektaddition. Pharmakokinetisch zeigt sich eine Interaktion über den CYP3A4-Inducer, welcher den Sildenafil-Spiegel um ca. 50 % sinken lässt und den Bosentan-Spiegel um 50 % steigen lässt [53]. Da Sildenafil die Phosphodiesterase hemmt und demnach zu einem Anstieg der Konzentration an cGMP führt, was wiederum die gefäßerweiternde Wirkung erklärt, und Bosentan als Endothelin-Rezeptor-Antagonist ebenfalls eine Vasodilation hervorruft, könnten sich diese agonistischen Ziele verstärkt und so ebenfalls unerwünschte Wirkungen hervorgerufen haben. Erklärbar wären die Ödeme daher durch die Vasodilation, welche das Blut langsamer fließen lässt. So könnte die Flüssigkeit aus dem Blut in das umliegende Gewebe übergetreten sein

Ebenfalls aus der Reihe der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten kommt Ambrisentan. Die Zweifachkombination mit Sildenafil zeigte in der Monotherapie in den Allgemeinsymptomen und der kardiovaskulären Kategorie eine Übereinstimmung der unerwünschten Wirkungen. Allerdings änderte sich dann das Verteilungsmuster. Ambrisentan zeigte auffällig viele unerwünschte Wirkungen in der myoskelettalen Gruppe. Diese unerwünschten Wirkungen setzten sich in der Zweifachkombination mit Sildenafil durch. Dort standen die myoskelettalen Beschwerden mit Gelenkschmerzen, Kraftlosigkeit und Muskelkrämpfen an erster Stelle. Eine mögliche Erklärung könnte die elektromechanische Koppelung sein. Dabei handelt es sich um die Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischem Retikulum, um damit eine Konzentrationsänderung und folglich ein Aktionspotential auszulösen. Die Annahme, dass Endothelin-1 an der glatten Muskulatur G-Protein-gekoppelt die Phospholipase C aktiviert und damit eine Calciumerhöhung auslöst, lässt vermuten, dass vielleicht ein geringer Teil des Endothelin-1 an der quergestreiften Muskulatur denselben Effekt auslösen könnte und so durch die Hemmung dieser Calciumerhöhung die Aktionspotentiale abgeschwächt würden. Vor diesem Hintergrund wären die myoskelettalen Symptome erklärbar.

Bei Sitaxentan und Sildenafil in der Zweifachkombination setzte sich das Nebenwirkungsprofil der Sildenafil-Monotherapie durch. Da Sitaxentan ein selektiver ET_A-Rezeptorantagonist ist und somit ebenfalls eine Vasodilation bewirkt, könnte angenommen werden, dass Sildenafil als PDE-5-Hemmer schneller und stärker eine Vasodilation hervorruft und somit Sitaxentan nicht mehr an der glatten Muskulatur binden muss, um eine Vasodilation hervorzurufen. Demnach könnten auch die

unerwünschten Wirkungen von Sitaxentan abgeschwächt werden und in der Zweifachkombination eine untergeordnete Rolle spielen.

Bezüglich der Zweifachkombination von Sildenafil und Treprostinil zeigte sich in der Rangfolge der unerwünschten Wirkungen der Einzelmedikamente ein ähnliches Bild. Auch hier waren die Allgemeinsymptome, pulmonale und kardiovaskuläre Angaben die häufigsten drei Kategorien bei Sildenafil bzw. Treprostinil. Bei Betrachtung der Zweifachkombination der beiden Medikamente würde man die gleiche Rangfolge erwarten. Die Angaben der unerwünschten Wirkungen ergaben allerdings eine andere Verteilung. So zeigten sich an erster Stelle die Allgemeinsymptome, gefolgt von der kardiovaskulären Kategorie. Anschließend folgten die gastrointestinalen Beschwerden mit Angaben zu Diarrhoen. Eine Erklärung könnten die Prostanoiden geben, welche die Regeneration des Darmepithels fördern. Bei dieser Regeneration wären Dysregulationen möglich, welche die Diarrhoen ausgelöst haben könnten.

Sildenafil und Iloprost inhalativ ergaben in den Monotherapien bei den führenden drei Kategorien, Allgemeinsymptome, kardiovaskuläre und pulmonale Gruppe, eine Übereinstimmung der häufigsten Angaben. In der Zweifachkombination änderte sich das Nebenwirkungsprofil nur geringfügig. Die Blutwertveränderungen mit Anämien und Elektrolytverschiebungen zeigten einen Anstieg bei den Angaben der unerwünschten Wirkungen. Prostanoiden wirken vasodilatierend und stimulieren im juxtaglomerulären Apparat die Reninsekretion. Dort ergibt sich der Ansatz für den Zusammenhang mit den unerwünschten Wirkungen der Elektrolytverschiebung, da der juxtaglomeruläre Apparat den Elektrolyt- und Wasserhaushalt steuert. In der Niere wird weiterhin das Hormon Erythropoetin gebildet, welches für die Blutbildung verantwortlich ist. Vielleicht wird auch diese Produktion beeinflusst und würde so die mehrfach auftretenden Anämien erklären.

4.2 Relative Häufigkeiten der unerwünschten Wirkungen

Die relative Häufigkeit bot keine außergewöhnlichen Erkenntnisse und kann allenfalls eine Tendenz aufzeigen. Die relative Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen wurde in Beziehung zu den Gesamteinnahmen eines Medikamentes gesetzt. Bei den untersuchten Medikamenten ergab sich bei jedem Medikament eine Spitze der Häufigkeiten bei den Allgemeinsymptomen.

Bei Sildenafil, Bosentan und Iloprost inhalativ zeigten sich Übereinstimmungen der Rangfolge in der Kategorie der Allgemeinsymptome, der kardiovaskulären und pulmonalen Gruppe.

Bei Sitaxentan folgten den Allgemeinsymptomen die Infekte an zweiter Stelle der Häufigkeitsverteilung und anschließend die kardiovaskuläre Gruppe. Dieses Häufigkeitsprofil ähnelte dem von Tadalafil, obwohl die Medikamente aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen stammen. Den zweiten Platz teilten sich bei Tadalafil die Infekte, die kardiovaskuläre und die pulmonale Gruppe.

Vergleiche der Medikamente aus den gleichen Wirkstoffklassen müssten eine ähnliche Häufigkeitsverteilung aufzeigen. Allerdings war dies nicht der Fall. Bei Tadalafil und Sildenafil stimmten die häufigsten drei Gruppen noch überein, allerdings ergab sich anschließend ein individuelles Nebenwirkungsprofil.

Bei Bosentan und Ambrisentan, aus der Gruppe der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, waren die kardiovaskulären Beschwerden an zweiter Stelle der Häufigkeitsverteilung, während bei Sitaxentan diese erst nach der Infekt-Gruppe kamen. Auffällig war, dass bei allen Medikamenten eine Lebertoxizität nachgewiesen werden konnte, welche aber in unserer Darstellung nicht eindeutig hervortrat. Dies zeigte sich vor allem bei Ambrisentan deutlich, wo die Kategorie der Lebersymptome in der Häufigkeitsverteilung an letzter Stelle aufgeführt wurde. Bei Ambrisentan in der Monotherapie wurde eine Erhöhung der unerwünschten Wirkungen in der Kategorie Respirationstrakt/Mund dokumentiert, welche in dieser Medikamentengruppe nicht noch einmal nachgewiesen werden konnte.

Riociguat zeigte in der Häufigkeitsverteilung an zweiter Stelle die pulmonale und an dritter Stelle die gastrointestinale Gruppe.

4.3 Therapieabbrüche

Während der Therapie der pulmonalen Hypertonie mussten die begonnenen Therapiemaßnahmen teilweise und aus diversen Gründen beendet werden. Die Gründe waren sehr unterschiedlich und vielfach lag mehr als nur ein Grund vor. Wurde eine Therapie beendet, erfolgte die Umstellung auf ein anderes Medikament.

Sildenafil wurde von 523 Patienten eingenommen und von 83 Patienten (16 %) abgebrochen. Die führende Anzahl von Abbruchgründen wurde in der Gruppe der Allgemeinsymptome verzeichnet. Beispielsweise wurde die Therapie wegen Unruhe, Nervosität und Abnahme der Belastbarkeit beendet. Zudem gaben 23 Patienten keinen Benefit an und beendeten daraufhin die Therapie. Bei den Angaben der muskeltalen Kategorie führten vor allem die Kopf- und Gliederschmerzen zum Abbruch, da der PDE-5-Hemmer an der glatten Muskulatur lokalisiert ist.

Auffallend waren bei Sildenafil die Angaben zu Sehstörungen und Augenproblemen im Sinne von Schmerzen, vermehrter Konjunktivitis und verminderter Tränensekretion. Diese Problematik ist Folge der Hemmung der PDE-6-Enzyme, welche an den Fotorezeptoren der Augen vorliegen.

Bosentan wurde von 296 Patienten eingenommen und 93 (31 %) haben die Therapie beendet. Die Hauptabbruchgründe waren Leberfunktionsstörungen im Sinne einer Transaminasenerhöhung, welche eine Beendigung der Therapie erforderten. Bosentan interagiert mit Transportproteinen in den Hepatozyten und interferiert dadurch mit der Gallenbildung. Daher erhöht sich mit Dosissteigerung und Therapiedauer das Risiko eines Leberschadens [54].

Da Sitaxentan vom Markt genommen wurde, erfolgte eine Beendigung der Therapie. Ambrisentan wurde von 102 Patienten eingenommen und von 15 (15 %) beendet. Die Hauptabbruchgründe waren Ödeme, welche durch die selektive Hemmung am ET_A-Rezeptor und der damit verbundenen Gefäßerweiterung in Zusammenhang stehen.

Die Therapieabbrüche bei Iloprost lagen überwiegend an Allgemeinsymptomen im Sinne von Unwohlsein und an Complianceproblemen bezüglich der inhalativen Applikationsform.

Treprostinil nahmen 35 Patienten ein und 13 (37 %) beendeten die Therapie, hauptsächlich aufgrund von Unwohlsein, Magen-Darm-Beschwerden und Schmerzen an der Injektionsstelle.

Imatinib wurde von 37 Patienten genommen und 17 (46 %) beendeten die Therapie, unter anderem aufgrund von Unwohlsein im Sinne von Übelkeit, Müdigkeit und einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Die Therapie mit Riociguat ergab keine eindeutige Tendenz bei den Abbruchgründen.

4.4 Verlauf nach Stopp

Die Therapie der PH-spezifischen Medikation musste bei einigen Patienten gestoppt werden, und dies aus diversen Gründen. Beispielsweise, wenn sich ein nicht tolerierbarer Zustand für den Patienten bzw. den Arzt aufzeigte oder die Compliance des Patienten zur Weitereinnahme nicht mehr gegeben war.

Die Datenlage war lediglich bei den Medikamenten Sildenafil, Bosentan, Iloprost-inhalativ und Ambrisentan für eine Auswertung ausreichend.

Bei 51,7 % der Patienten, welche mit Sildenafil behandelt wurden, zeigte sich nach dem Absetzen und ohne eine neue Therapie eine Verschlechterung einer oder mehrerer Symptome der Pulmonalen Hypertonie. Auch in einer ähnlichen Studie mit lediglich neun Patienten zeigten sich nach dem Absetzen eine Zunahme der Dyspnoe, vermehrte Müdigkeit sowie eine akute Verschlechterung mit Rechtsherzversagen [55]. Die Therapie sollte also nicht plötzlich beendet werden, da erhebliche und unvorhersehbare klinische Verschlechterungen die Folge sein können [55]. Es empfiehlt sich eine schrittweise Reduktion der Therapie bei gleichzeitigem Beginn einer Vasodilatator-Therapie [55].

Ein ähnliches Beschwerdebild ergab sich bei Bosentan und Ambrisentan. Bei Iloprost-inhalativ zeigte sich ein ausgeglichenes Verhältnis. Bei 30,6 % der Patienten war nach Beendigung der Therapie keine Verschlechterung der Symptome erkennbar und die gleiche Anzahl von Patienten gab eine Verschlechterung der Symptome nach der Beendigung an.

Es zeigte sich zudem, dass Patienten ab NYHA III sehr viel schneller eine Verschlechterung der Symptome bemerkten. Daher wäre zu überlegen, eine alternative Therapie bereits vor Beendigung der laufenden Therapie zu beginnen, um eventuelle Verschlechterungen bei den Patienten und eine Gefährdung derselben zu vermeiden.

4.5 Ausblicke

In dieser Arbeit wurde Wert auf die Aussagen und subjektiven Empfindungen der Patienten gelegt. Dies spiegelt sich vor allem in den Allgemeinsymptomen wider, welche fast überall Spitzenreiter in den Statistiken waren.

Messbare Werte, wie beispielsweise Blutdruck und Blutwertveränderungen, unterliegen keiner individuellen Einordnung und könnten daher als statistisch korrekte Größe angenommen und mit einer Kontrollgruppe verglichen werden. Allerdings gestaltete sich dies bei den subjektiven Empfindungen und Aussagen etwas anders, da keine mathematische Größe zur Überprüfung herangezogen werden konnte. Auch die eigene Beurteilbarkeit des Gesamtzustandes zeigte keine linearen Größen und blieb ein subjektives Mittel zur Einordnung.

Da die Erfassung der unerwünschten Wirkungen meistens im Rahmen eines stationären Aufenthaltes, einer ambulanten Vorstellung oder über Telefonate erfasst wurden, zeigte sich hier deutlich die Limitation der Datenerfassung. Einerseits wurden Patienten nicht immer von den gleichen Ärzten untersucht und behandelt, so dass bei der subjektiven Einschätzung von einem erheblichen Datenverlust ausgegangen werden muss. Andererseits waren die Aussagen und Empfindungen der Patienten ebenfalls subjektiv.

Zudem gab es ein „under-reporting“ da sich einige Patienten bei Beschwerden nicht meldeten oder von unerwünschten Wirkungen in Gesprächen nicht berichteten. Andere Patienten über- oder unterbewerteten unerwünschte Wirkungen.

Auch die Auswahl der Patienten trägt entscheidend zur Statistik bei. Vor allem bei Pflegebedürftigen und Schwerkranken finden unerwünschte Wirkungen meist weniger, bei jungen Menschen entsprechend mehr Beachtung.

Der nächste limitierende Faktor zeigte sich in der Arztdokumentation. Die unerwünschten Wirkungen in Zusammenhang mit den bestimmten untersuchten Arzneimitteln zu bringen ist besonders schwierig, wenn Symptome in ähnlicher und / oder gleicher Ausprägung auch ohne Arzneimittel auftreten.

Weiterhin bedarf eine ordentliche und vollständige Dokumentation auch einen erhöhten Zeitaufwand, welcher bei den alltäglichen Routineuntersuchungen nicht zur Verfügung steht.

Bei neueren Medikamenten suggeriert die Werbung beispielsweise eine bessere Verträglichkeit. Daher wird dann vermehrt oder auch weniger auf bestimmte unerwünschte Wirkungen geachtet und gezielter und richtungsweisender nachgefragt, um bestimmte Antworten zu erhalten.

So lange es keine standardisierten Datenerfassungen gibt, ist der Nachweis von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit den Arzneimitteln sehr problematisch.

Für zukünftige Projekte im Bereich der Erfassung unerwünschter Wirkungen sollten Kontrollgruppen hinzugezogen werden und die Datenerfassung auf Alter, Geschlecht und Krankheitszustände erweitert werden. Damit wäre eine Datenbank denkbar, welche eine Vorhersage treffen könnte, was in bestimmten Situationen der Patienten und an weiteren unerwünschten Wirkungen, bei bereits aufgetretenen Symptomen, folgen könnte.

Unerwünschte Wirkungen sind unangenehm und je nach Grad der Beschwerden auch gefährlich, beispielsweise bei Funktionsausfällen von Organen. Weitere Forschungsarbeiten sind daher auch in Zukunft wichtig und notwendig, da die Pulmonale Hyperonie bislang noch nicht heilbar ist.

„Inmitten der Schwierigkeiten liegt die Möglichkeit.“

(Albert Einstein)

5 Zusammenfassung

Hintergrund

Die Pulmonale Hypertonie ist eine Erkrankung des Gefäßsystems der Lunge und ist bis heute nicht heilbar. Jedoch wird versucht, durch pharmakologische Unterstützung einen Progress dieser Erkrankung zu verhindern. Dafür gibt es Medikamentengruppen, welche als spezielle Therapie eingesetzt werden, die aber auch unerwünschte Wirkungen in Mono- und Mehrfachtherapien zeigen.

Methoden

Alle Daten der Untersuchungen entstammen einer retrospektiven Analyse.

Untersucht wurden insgesamt 963 Patienten, die sich in der Universitätsklinik Gießen, Spezialambulanz für Pulmonale Hypertonie der Medizinischen Klinik II, zur Therapie befanden. Hauptziel war es, Erkenntnisse zu den unerwünschten Wirkungen von Medikamenten gegen die Pulmonale Hypertonie zu sammeln. Dabei handelte es sich um Angaben zu unerwünschten Wirkungen im zeitlichen Verlauf und im Zusammenhang mit der laufenden Therapie, sowohl in Mono- als auch in Zweifachkombinationen. Des Weiteren wurden Therapieabbruchgründe eruiert und Untersuchungen zum Therapieverlauf nach Stopp vorgenommen.

Ergebnisse

Gezeigt werden konnte, wie die unerwünschten Wirkungen bei der speziellen Therapie der Pulmonalen Hypertonie verteilt sind. Dabei wurden einige Daten aus den bereits bekannten Fachinformationen bestätigt. Allerdings konnte auch dokumentiert werden, wie sich die unerwünschten Wirkungen bei der Kombinationstherapie darstellten und sich im Vergleich zu den Monotherapien veränderten.

Zu den Therapieabbruchgründen, die in einer derartigen Form noch nicht untersucht wurden, konnten detaillierte Informationen gewonnen werden.

Zusammenfassung

Diese Studie präsentiert eine umfangreiche Datensammlung von unerwünschten Wirkungen im Langzeitverlauf. Medikamente, auch wenn diese aus einer Gruppe stammten, zeigten die unterschiedlichsten unerwünschten Wirkungen.

6 Summary

Background

Pulmonary hypertension is a disease affecting the vascular system of the lungs. To date, it cannot be cured. Nevertheless, attempts are made to prevent further progress of the disease with pharmacological support. Different groups of medications exist for this purpose. They are used for specific therapy but can produce adverse effects in mono- or combination therapy.

Methods

All data of the present study originate from retrospective analysis.

963 patients were surveyed. They underwent treatment at the University Hospital of Gießen, in the Specialist Outpatient Clinic for Pulmonary Hypertension of the Medical Clinic II. The main purpose of this study was to assess the adverse effects of the medications used for treating pulmonary hypertension. The gathered data concerned adverse effects over time and in relation to the ongoing treatment, be it in monotherapy or in combination therapy with a second medication.

Additionally, treatment discontinuation was investigated and research was carried out on the therapeutic process after termination.

Results

The results showed the distribution of the adverse effects of the specific therapy for pulmonary hypertension. Some data from extant specialized publications was confirmed. However, the adverse effects in combination therapy and the changes they underwent when compared to monotherapy were also documented.

Detailed information regarding the reasons for treatment discontinuation was obtained. These had not previously been investigated in this manner.

Summary

This study presents an extensive data collection of adverse effects in the long term. The medications, even if they were part of the same group, showed varied adverse effects.

7 Verzeichnisse

7.1 Literaturverzeichnis

- [1] Olschewski, H., Olschewski, A., *Pulmonale Hypertonie*, 2. Auflage, Bremen: UNI-MED (2011)
- [2] Benninghoff, A., Drenckhahn, D. (Hrsg.), *Anatomie*, Band 1, 16. Auflage, München: Urban und Fischer (2003): 567
- [3] Schmidt, R. F., Lang, F., *Physiologie des Menschen*, 30. Auflage, Heidelberg: Springer (2007): 776-785
- [4] Simonneau, G., Gatzoulis, M. A., Adatia, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani, A., Updated clinical classification of pulmonary hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* (Dez. 2013), 24, 62 (25 Suppl.): D34-41
- [5] Seeger, W. (Hrsg.), Schäfers H.-J., *Pulmonale Hypertonie*, Berlin: Blackwell Wissenschaft (2001)
- [6] Krautzig, S. (Hrsg.), Renz-Polster, H., *Basislehrbuch Innere Medizin*, 5. Auflage, München: Elsevier (2013): 448-450
- [7] Greten, H., Rinninger, F., Greten, T., *Innere Medizin*, 13. Auflage, Stuttgart: Thieme (2010): 114-124
- [8] Herold, G., (Hrsg.), *Innere Medizin*, 1. Auflage, Köln: Gerd Herold Verlag (2013)
- [9] Simonneau, G. et al., Updated clinical classification of pulmonary hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* (2009), 54 (1s1): 43-54
- [10] Kovacs, G., Reiter, G., Reiter, U., Rienmüller, R., Peacock, A., Olschewski, H., The emerging role of magnetic resonance imaging in the diagnostic and management of pulmonary hypertension, *Respiration* (2008), 76: 458-470
- [11] Lüllmann, H., Mohr, K., *Taschenatlas des Pharmakologie*, 4. Auflage, Stuttgart: Thieme (2001): 2-21
- [12] Lüllmann, H., Mohr, K., Lutz, H., *Pharmakologie und Toxikologie*, 17. Auflage, Stuttgart: Thieme (2010): 3-19, 45-50, 164-172
- [13] Herdegen, T. et al., *Kurzlehrbuch Pharmakologie*, 2. Auflage, Stuttgart: Thieme (2010): 2-5, 321
- [14] Palm, D. (Hrsg.), Fülgraff, G., *Pharmakotherapie*, 10. Auflage, Stuttgart: Fischer Verlag (1997): 461-467

- [15] Tseng, S., Pak, G., Washenik, K., Keltz Pomeranz, M., Shupack, J. L., Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses, *Journal of the American Academy of Dermatology* (1996), 35 (6): 969-979
- [16] Magnussen, H., Kirsten, A. M., Köhler, D. et al., Guidelines for long-term oxygen therapy. German Society for Pneumology and Respiratory Medicine, *Pneumologie* (2008); 62 (12): 748-756
- [17] Leuchte, H., Reichenberger, F., Halank, M., *Die Rechtsherzkatheteruntersuchung bei pulmonaler Hypertonie*, 1. Auflage, Bremen: UNI-MED (2011): 14-16, 18-29
- [18] Olschewski, H., Olschewski, A., Rose, F. et al, Physiologic basis for the treatment of pulmonary hypertension, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* (2001), 138 (5): 287-297
- [19] Burls, A., Gold, L., Clark, W., Systematic review of randomised controlled trials of sildenafil (Viagra) in the treatment of male erectile dysfunction, *British Journal of General Practice* (Dez. 2001), 51 (473): 1004–1012
- [20] Galiè, N., Manes, A., Branzi, A., The endothelin system in pulmonary arterial hypertension, *Cardiovascular Research* (Feb. 2004) 1; 61 (2): 227-237
- [21] Christman, B. W., McPherson, C. D., Newman, J. H., King, G. A., Bernard, G. R., Groves, B. M., Loyd, J. E., An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension, *The New England Journal of Medicine* (Jul. 1992) 9, 327 (2): 70-75
- [22] Simmons, D.-L. et al., Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition, *Pharmacological Reviews* (2004), 56: 387-437
- [23] Buchdunger, E., O'Reilly, T., Wood, J., Pharmacology of imatinib (STI571), *European Journal of Cancer* (2002), 38, Suppl 5: 28-36
- [24] David, G., Savage, M. D., Karen, H., Antman, M. D., Imatinib Mesylate — a new oral target therapy, *The New England Journal of Medicine* (2002): 346-683
- [25] Belik, J., Riociguat, an oral soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary hypertension, *Current Opinion in Investigational Drugs* (Sep. 2009), 10 (9): 971-979.

- [26] Ghofrani, H. A., Grimminger, F., Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy, *European Respiratory Review* (März 2009), 18 (111): 35-41
- [27] Evgenov, O. V., Pacher, P., Schmidt, P. M., Haskó, G., Schmidt, H. H., Stasch, J. P., NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential, *Nature Reviews. Drug Discovery* (Sept. 2006) 5, 9: 755-768
- [28] Marcos E., Adnot, S., Pham, M. H., Nosjean, A., Raffestin, B., Hamon, M., Eddahibi, S., Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2003), 168, 4: 487-493
- [29] Dumitrascu, R., Kulcke, C., Königshoff, M., Kouri, F., Yang, X., Morrell, N., Ghofrani, H. A., Weissmann, N., Reiter, R., Seeger, W., Grimminger, F., Eickelberg, O., Schermuly, R. T., Pullamsetti, S. S., Terguride ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats, *European Respiratory Journal* (Mai 2011), 37 (5): 1104-1118
- [30] Eddahibi, S., Fabre, V., Boni, C., Martres, M. P., Raffestin, B., Hamon, M., Adnot, S., Induction of serotonin transporter by hypoxia in pulmonary vascular smooth muscle cells. Relationship with the mitogenic action of serotonin, *Circulation Research* (1999), 84: 329-336
- [31] Eddahibi, S., Humbert, M., Fadel, E., Raffestin, B., Darmon, M., Capron, F., Simonneau, G., Dartevielle, P., Hamon, A., Adnot, S., Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension, *The Journal of Clinical Investigation* (2001), 108 (8): 1141-1150
- [32] Galiè, N., Ghofrani, H. A., Torbicki, A. et al, Sildenafil use in pulmonary arterial hypertension (SUPER) study group, sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension, *The New England Journal of Medicine* (2005), 353: 2148-2157
- [33] Galiè, N., Brundage, B. H., Ghofrani, H. A. et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension, *Circulation* (2009), 119: 2894-2903
- [34] Jing, Z. C., Yu, Z. X., Shen, J. Y., Wu, B. X. et al, Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study,

- American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Juni 2011), 15, 183 (12): 1723-1729
- [35] Rubin, L. J., Badesch, D. B., Barst, R. J., Galiè, N. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension, *The New England Journal for Medicine* (März 2002), 21; 346 (12): 896-903
- [36] Galiè, N., Rubin, L., Hoeper, M., Jansa, P. et al, Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial, *Lancet* (Juni 2008), 21, 371 (9630): 2093-2100
- [37] Barst, R. J., Langleben, D., Frost, A., et al, STRIDE-1 study group, sitaxentan therapy for pulmonary arterial hypertension, *American Journal for Respiratory and Critical Care Medicine* (2004), 169 (4): 441-447
- [38] Barst, R. J., Langleben, D., Badesch, D., Frost, A. et al, STRIDE-2 study group, treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxentan, *Journal of the American College of Cardiology* (16. Mai 2006), 47, 10: 2049-2056
- [39] Galiè, N., Badesch, D., Oudiz, R., Simonneau, G. et al, Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension, *Journal of the American College for Cardiology* (Aug. 2005), 2, 46 (3): 529-535
- [40] Galiè, N., Olschewski, H., Oudiz, R. J., Torres, F., Frost, A., Ghofrani H. A. et al, Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2, *Circulation* (Juni 2008) 117 (23): 3010-3019
- [41] Pulido, T., Adzerikho, I., Channick, R. N., Delcroix, M., Galiè, N., Ghofrani, H. A. et al, SERAPHIN Investigators, macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension, *The New England Journal for Medicine* (2013), 369 (9): 809-818
- [42] Rubin, L. J., Mendoza, J., Hood, M., McGoon, M., Barst, R. et al, Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial, *Annals of Internal Medicine* (April 1990) 1; 112 (7): 485-491
- [43] Barst, R. J., Rubin, L. J., Long, W. A., McGoon, M. D. et al, Primary pulmonary

- hypertension study group, a comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension, *The New England Journal of Medicine* (Feb. 1996)1, 334 (5): 296-301
- [44] Olschewski, H., Simonneau, G., Galiè, N. et al, Aerosolized iloprost randomized study group, inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension, *The New England Journal of Medicine* (Aug. 2002) 1, 347 (5): 322-329
- [45] Higenbottam, T., Butt, A. Y., McMahon, A., Westerbeck, R., Sharples, L., Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension, *Heart* (Aug. 1998), 80 (2): 151-155
- [46] Gomberg-Maitland, M., Tapson, V. F., Benza, R. L. et al, Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Dez. 2005) 15, 172 (12): 1586-1589
- [47] Simonneau, G., Barst, R. J., Galiè, N., et al, Treprostinil study group, Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (März 2002), 15, 165 (6): 800-804
- [48] Tapson, V. F., Jing, Z. C., Xu, K. F. et al, FREEDOM-C2 study team, Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial, *Chest* (Sept. 2013), 144 (3): 952-958
- [49] Hoepfer, M. M., Barst R. J., Bourge R. C., Feldman, J. et al, Results of the randomized IMPRES study, imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension, *Circulation* (2013), 127: 1128-1138
- [50] European Medicines Agency, Science Medicines Health, Novartis Europharm Ltd withdraws its marketing-authorisation application for Ruvise (imatinib mesilate), (24. Januar 2013), EMA/37093/2013 Press Office
- [51] Ghofrani, H. A., D'Armini, A. M., Grimminger, F., Hoepfer, M. M. et al, CHEST-1 study group, Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *The New England Journal of Medicine* (Juli 2013), 25, 369 (4): 319-329

- [52] Ghofrani, H. A., Galiè, N., Grimminger, F., Grünig, E. et al, PATENT-1 study group, Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension, *The New England Journal for Medicine* (Juli 2013), 25, 369 (4): 330-340
- [53] Hoeper, M. M., Ghofrani, H. A. , Gorenflo, M., et al, Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie, Europäische Leitlinien 2009, *Pneumologie* (2010), 64: 401-414
- [54] Meier, P. J., Canalicular bile formation: beyond single transporter functions, *Journal of Hepatology* (Aug. 2002), 37, 2: 272-273
- [55] Keogh, A. M., Jabbour, A., Hayward, C. S., Macdonald, P. S., Clinical deterioration after sildenafil cessation in patients with pulmonary hypertension, *Vascular Health and Risk Management* (Okt. 2008), 4 (5): 1111-1113
- [56] Fachinformation Sildenafil Pfizer® Filmtabletten, PFIZER PHARMA GmbH Berlin, Stand Juni 2014
- [57] Produktinformation Adcirca® von Lilly Deutschland GmbH, Europäische Arzneimittel-Agentur (<http://www.ema.europa.eu/>), Stand 03.09.2014
- [58] Tracleer® (www.pharmazie.com/graphic/A/78/0-90578.pdf), Actelion Registration Ltd, Chiswick Tower, London, Vereinigtes Königreich, Stand Dezember 2013
- [59] Thelin Pfizer® Filmtabletten (www.pharmazie.com/graphic/A/77/0-90977.pdf), PFIZER, Kent, Vereinigtes Königreich, Stand Juni 2010
- [60] Produktinformation Volibris® von Glaxo Group Ltd, Brentford, Vereinigtes Königreich, Europäische Arzneimittel-Agentur (<http://www.ema.europa.eu/>), Stand 22.08.2014
- [61] Macitentan, Actelion Registration Ltd, Chiswick Tower, London, Vereinigtes Königreich, Europäische Arzneimittel-Agentur (<http://www.ema.europa.eu/>), Stand 02.10.2014
- [62] Flolan®, Fachinformation (<http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/55000>) der Firma GlaxoSmithKline AG in 3053 Münchenbuchsee, Schweiz, Stand September 2013
- [63] Fachinformation Ilomedin®, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, BAYER Vital GmbH Leverkusen, Stand Mai 2013
- [64] Fachinformation Ventavis®, Lösung für einen Vernebler, Arzneimittelkompendium der Schweiz von der Firma Bayer, Stand Juni 2013

- [65] Fachinformation Remodulin® des Arzneimittelkompendium der Schweiz von der Firma OrPha Swiss GmbH, Stand Mai 2014
- [66] Fachinformation Glivec® des Arzneimittelkompendiums der Schweiz von der Firma Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; 6343 Rotkreuz, Stand Mai 2014
- [67] Fachinformation Riociguat® der Firma Bayer Pharma AG
(<http://www.bayerhealthcare.at/html/pdf/gi/Adempas.pdf>), Berlin, Stand Oktober 2014

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1.: Olschewski, H., Olschewski, A., *Pulmonale Hypertonie*, 2. Auflage, Bremen: UNI-MED (2011): 25

Abbildung 1.2.: Olschewski, H., Olschewski, A., *Pulmonale Hypertonie*, 2. Auflage, Bremen: UNI-MED (2011): 99

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Simonneau, G., Gatzoulis, M. A., Adatia, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani, A., Updated clinical classification of pulmonary hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* (Dez. 2013), 24. 62 (25 Suppl): D34-41

8 Anhang

8.1 Kategorien der unerwünschten Wirkungen

8.1.1 Allgemeinsymptome

Abgeschlagenheit
Abnahme der Belastbarkeit
Allgemeine Schwäche
Angstzustände
Antriebslosigkeit
Appetitlosigkeit
Atempausen nachts
Aversion gegen Fleisch
Belastbarkeit schwankend
Benommenheit
Blasenschwäche
Brechreiz
Brennen der Füße – burning feet
Bronchialkarzinom
Chronische Schmerzen
Demenzverschlechterung
Depressive Verstimmung
Desorientierung/Verwirrtheit
Druckgefühl im Kopf
Durchschlafstörungen
Einschlafstörungen
Ekel vor Essen
Ekel vor Tabletteneinnahme
Emotionaler Stress
Erschöpfung
Euphorie
Fascialisparese
Gangunsicherheit
Gedächtnisverlust
Gefühl der Überforderung
Geschmacksirritationen
Gewichtsabnahme
Gewichtszunahme
Grippegefühl
Hitzegefühl
Hungergefühl
Hyperaktivität
Hyperthyreose
Innere Unruhe
Kältegefühl

Konzentrationschwäche
Leistungsabnahme
Linksdrall (Gangdrang nach links)
Missempfindungen in den Armen/Beinen
Müdigkeit
Nachtschweiß
Niesen
Panikattacke
Parästhesie der Finger
Parästhesie der Hände/Füße
Peroneusparese
Polyneuropathie
Restless-Legs-Symptomatik
Schlaflosigkeit
Schlafstörungen
Schlaganfallsymptomatik
Schlappheit
Schüttelfrost
Schwäche der Arme
Schwäche der Beine
Schweißausbruch
Schwere Beine
Schwitzen
Sensibilitätsstörungen in den Beinen
Trigeminusneuralgie
Übelkeit
Unruhe und Kribbeln in den Beinen
Unruhe und Nervosität
Unverträglichkeit
Unwohlsein
Vergesslichkeit
Verslechterter Allgemeinzustand
Verwirrtheit
Wetterfühligkeit
Zittern nach Anstrengung
Zyklusstörungen

8.1.2 Augen

Augenentzündung
Augenjuckreiz
Bindehautentzündung
Blendwirkung – helles Licht
Doppelbilder
Flimmern vor den Augen
Gelbe Skleren

Konjunktivale Äderchen geplatzt
Konjunktivitis
Lid-, Lippenekzem
Lidentzündung (Rötung und Schwellung)
Lidödeme
Papillenexkavation (konjunktivale Hyperämie)
Periorbitales Brennen
Retinaeinblutung/Makuladegeneration
Rot-Grün-Sehchwäche
Schwarze Punkte vor den Augen
Schwellung der Augen
Sehstörungen
Sehverschlechterung
Tränensekretion vermehrt
Trockene Augen (SICCA Symptomatik)
Verschwommen sehen
Verzögerte Hell-Dunkel-Adaptation

8.1.3 Blutwertveränderungen

Amylaseerhöhung
Anämie
Blutbildveränderungen
Cholestaseerhöhung
Creatinkinaseerhöhung
Eisenspiegel erniedrigt
Ferritinspiegel erniedrigt
Hämoglobin-Abfall
Hypercholesterinämie
Hyperchromie
Hyperkaliämie
Hyperkalzämie
Hyperparathyreodismus
Hyperphosphatämie
Hypocalciämie
Hypoglykämie
Hypokaliämie
Hypokapnie
Hyponatriämie
Hypothyreose
Leukozytopenie
Leukozytose
Lipase-/Amylase-Anstieg
Lymphopenie
Makrozytose
Marcumarwirkung verändert

Melaena
Menstruationsblutung verstärkt
Neutrophilie
Pankreaslipomatose
Panzytopenie
Polyglobulie
Thrombozytopenie
Thrombozytose
Vitamin-B-Mangel

8.1.4 Gastrointestinal

Abdominelle Beschwerden
Angiodysplasien im Magen
Aufstoßen
Bauchschmerzen
Bauchumfangsvermehrung
Blähungen, Meteorismus
Blutauflagerung beim Stuhlgang
Bluterbrechen
Diarrhoe
Druck im Bauch
Erbrechen
Fester Stuhlgang, keine Obstipation
Fettstuhl
Gallenkolik
Gastrointestinale Beschwerden
Gastrointestinale Blutung
Gastropathie (erweiterte Venen der Magenschleimhaut)
Gefühl: Wasser im Bauch
Häufiger Stuhldrang
Magen-Darm-Infekt
Magenbeschwerden
Magendruck
Magenulkus
Oberbauchbeschwerden
Obere Gastrointestinale Blutung
Obere Einflusstauung
Obstipation
Obstruktion des Ösophagus
Ösophagus Ulceration
Pseudomembranoese Kolitis
Reflux, ösophagiale Beschwerden
Rektale Blutung
Schleimauflagerung beim Stuhlgang
Schwarzer Stuhlgang

Sodbrennen
Stuhlinkontinenz
Stuhlnunregelmäßigkeiten
Teerstuhl
Unterleibsschmerzen
Völlegefühl
Würgen nach Nahrungsaufnahme
Würmer im Kolon-Oxyuriasis

8.1.5 Haut/Hautanhang

Abszess
Akne auf Rücken
Blässe der Haut/Schleimhaut
Blaue Flecken am Körper
Blutung aus oberflächlichen Varizen
Brennen in der Leiste
Calcinosis cutis
Druckschmerzhafte Punkte am Körper
Empfindliche Haut
Erysipel
Erythem
Exanthem
Ganzkörperjuckreiz
Gynäkomastie
Haarausfall
Haarausfall an Bauch und Beinen
Hautausschlag
Juckreiz an den Armen/Händen
Juckreiz im Gesicht, am Kopf
Juckreiz am Hals
Juckreiz an der Kopfhaut
Juckreiz am Oberkörper
Juckreiz an den Unterschenkeln/Beinen
Krampfadern
Kribbeln am ganzen Körper
Kribbeln an der Stirn
Leistenschwellung
Lymphadenopathie
Nagelveränderungen
Neurodermitis
Overlap-Syndrom bei CREST-Syndrom im Sinne einer limitierten Form der systemischen Sklerose
Perorale Blässe
Petechien
Polyzystische Ovarien
Pruritus

Psoriasis
Rötung und Überwärmung der rechten Brust
Rote Handflächen
Rotes Gesicht
Rötliche Papeln an den Beinen/Armen
Schmerzen an der Einstichstelle
Schmerzen in der Leiste
Schwarze Nägel
Schwellung der Brust
Stauungsdermatose
Stauungszeichen
Struma
Subkutaner Knoten
Teleangiektasien
Trockene Haut
Ulcus cruris
Ulzeration an den Händen/Füßen
Urticaria
Varikose
Virilisierung
Weiche Fingernägel
Wundheilung verschlechtert
Zyanose

8.1.6 Infekte

Alveolitis
Arteriitis temporalis
Bakerzyste
Blasenentzündung
Brennen beim Wasserlassen
Bronchitis
Bronchopulmonaler Infekt
Candida im Stuhl
Cholezystitis
Cholezytolithiasis
Duodenitis
Ekzem
Entzündungswerteanstieg
Entzündung im Analbereich
Fieber
Gastritis
Gastrointestinaler Infekt
Gichtanfall
Grippaler Infekt
Hämorrhoiden

Harnwegsinfekt
Hepatomegalie
Herpes-simplex
Herpes-zoster
Infekt
Kehlkopfentzündung
Kniegelenkserguss
Nierenbeckenentzündung
Ösophagitis
Pankreatitis/Stauungspankreatitis
Pharyngitis
Phlebitis
Pilzbefall
Pleuritis
Pneumonie
Pneumonologische Infiltrate
Port-Infektionen
Proktitis
Respiratorischer Infekt
Rheumaschub
Schleimbeutelentzündung
Sepsis
Sinusitis
Soor in der Speiseröhre
Soor im Mund/Rachen
Speicheldrüsenentzündung
Stomatitis
Synovitis
Tonsillitis
Urosepsis
Uveitis
Vaginale Candidose
Zyste in der Kniekehle

8.1.7 Kardiovaskulär

Angina Pectoris-Symptomatik
Bigeminus
Blutdruckabfall
Blutdruckerhöhung
Blutdruckschwankungen
Bradykardie
Brennen auf der Brust
Brustziehen/Brustschmerzen
Bruststechen
Durchblutungsstörungen in den Füßen

Engegefühl in der Brust
Flush-Symptomatik
Halsvenenstau
Herz-Kreislauf-Stillstand
Herzrasen
Herzrhythmusstörungen
Herzstiche
Herzstolpern
Hypertensive Entgleisung
Hypertonie
Hypotonie
Hypoxämie
Kalte Füße
Kardiale Dekompensation
Lungenembolie
Multiorganversagen
Perikarderguss
Pulsationsgefühl im Unterbauch
Rattenbissnekrosen
Raynaud-Symptomatik
Retrosternaler Druck
Retrosternales Brennen/Schmerzen
Schmerzen am Pacer-Kabel
Supraventrikuläre Tachykardie
Tachykardie
Thorakale Stiche
Thorakaler Druck
Thorakales Brennen
Thrombose
Transitorische ischämische Attacke
Vorhofflattern oder -flimmern

8.1.8 Kopfschmerzen

Kopfschmerzen/Cephalgien
Migräne

8.1.9 Leber

Bilirubinerhöhung
Ikterus
Leberstauung
Leberwerterhöhung
Leberwundgefühl
Transaminasenerhöhung

8.1.10 Myoskelettal

Druckgefühl am Rücken
Entzündung der Hände/Gelenke
Flankenschmerzen
Gelenkschmerzen
Gelenkschwellung
Gliederschmerzen
Hüftschmerzen
Ischiasschmerzen
Kieferschmerzen
Knieschmerzen
Knochenschmerzen
Körpersteife
Krämpfe in den Füßen
Kraftlosigkeit in den Beinen
Kraftlosigkeit/Asthenie
Krämpfe
Lendenwirbelsäulen-Schmerzen
Morgensteifigkeit
Muskelkrämpfe
Muskelschmerzen
Muskelzuckungen
Oberarmschmerzen
Polymyositis
Rückenschmerzen
Schmerzen in der Achillessehne
Schmerzen im Achselbereich
Schmerzen am ganzen Körper
Schmerzen am Rippenbogen
Schmerzen in den Armen
Schmerzen in den Beinen
Schmerzen in den Fingern
Schmerzen in den Füßen
Schmerzen in der Halswirbelsäule
Schmerzen in den Handgelenken
Schmerzen im Oberkörper
Schmerzen im Oberschenkel
Schmerzen im Sprunggelenk
Schulterschmerzen
Schwellung an den Armen
Schwellung an den Beinen
Schwellung/Schmerzen der Hände
Sehnenscheidenentzündung
Seitenstiche
Spannungsgefühl am Sternum

Spannungsgefühl der Beine/Füße
Sprunggelenksbeschwerden
Taubheitsgefühl in den Beinen
Taubheitsgefühl in den Füßen
Taubheitsgefühl in den Händen
Taubheitsgefühl in den Armen
Thoraxschmerzen
Verspannung im Nacken
Wadenkrämpfe
Wadenschmerzen
Ziehen/Schmerzen in den Beinen

8.1.11 Nieren

Anstieg der Nierenretentionswerte
Anurie
Hämaturie
Harndrang
Harninkontinenz
Harnsäureanstieg
Harnstoffanstieg
Harnverhalt
Hyperurikämie
Kreatininanstieg
Makrohämaturie
Niereninsuffizienz
Nierensteine (Nephrolithiasis)
Nierenversagen
Nykturie
Proteinurie
Schmerzen bei Miktions
Stressinkontinenz
Urininkontinenz

8.1.12 Ödeme

Anasarka
Aszitis
Bauchödeme
Beinödeme
Fingerödeme
Fußödeme
Gesichtsödeme
Hand-/Fingerödeme
Knöchelödeme
Lungenödeme
Lymphödeme

Oberschenkelödeme
Periphere Ödeme
Pleuraerguss
Überwässerung
Unterschenkelödeme
Uvulaödeme

8.1.13 Pulmonal

Asthma-ähnliche Beschwerden/Obstruktion
Auswurf
Dyspnoe
Hämoptysen
Husten
Reizhusten
Respiratorische Dekompensation
Sauerstoffabfall
Schnarchen
Spastische Bronchien

8.1.14 Respirationstrakt/Mund

Brennen im Mund, auf der Zunge
Brennen im Rachen
Druckgefühl im Hals
Engegefühl im Hals
Geruchsempfinden verändert/verloren
Gingivahyperplasie
Halskratzen
Halsschmerzen
Heiserkeit
Hörsturz/Hörverlust
Hyperästhesie Mund/Zunge
Innenohrschwerhörigkeit
Klopfen im Ohr
Mundblutung (Teleangiektasien)
Mundgeruch
Mundschleimhautablösung
Mundtrockenheit
Mundverkrampfung
Nasenbluten (Epistaxis)
Nasennebenhöhlenentzündung
Nasentrockenheit
Ohrenbluten
Ohrensausen
Ohrenschmerzen
Otitis media

Racheninfekt
Rhagaden
Schleim im Rachen
Schluckbeschwerden
Schmerzen im Hals
Schnupfen
Schwellung der Mundschleimhaut, des Rachens
Schwellung der Wange
Sprachstörungen
Taubheitsgefühl im Mund
Tinnitus und Tinnitusverschlechterung
Trockene Schleimhaut in Mund/Nase
Ulkus der Zunge
Verschleimte/Verstopfte Nase
Zahnfleischbluten
Zahnfleischentzündung
Zahnschmerzen

8.1.15 Schwindel

Absence
Drehschwindel bei Lagewechsel
Fallneigung
Gleichgewichtsstörungen
Krampfanfall
Kreislaufbeschwerden
Orthostatische Beschwerden
Palpitationen
Präsynkope
Schwarzwerden vor den Augen
Schwindel
Synkopen

8.2 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen meinen Dank aussprechen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben. Diese Ehre hätte mir nicht zuteilwerden können, wenn mich nicht eine Vielzahl von Menschen auf meinem Weg begleitet und unterstützt hätte.

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Hossein Ardeschir Ghofrani, für die Bereitstellung des interessanten Themas sowie für seine Unterstützung und seinen fachlichen Rat.

Ich danke Herrn Dr. med. Henning Tiede für die überaus gute Betreuung, die Beantwortung meiner vielen Fragen und für seine konstruktiven und weitreichenden Anregungen und Ideen bei der Planung und Umsetzung der Arbeit.

Ein herzlicher Dank gilt dem Team der Lungenambulanz des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen für das positive Arbeitsklima und die tolle Zusammenarbeit.

Und nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und Großeltern, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben, für die Liebe, Unterstützung und das Vertrauen in mich.