

Medikamenten-induzierte pulmonale Hypertonie – eine aktuelle Übersicht

Drug-induced Pulmonary Hypertension – a Current Review

Autoren

S. Günther^{1,2,3}, J. Behr^{4,5}, H. Knoop^{6,7}

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 22.11.2015
akzeptiert nach Revision
10.2.2016

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-108315>
Online-Publikation: 7.4.2016
Pneumologie 2016; 70: 320–327
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. med. Sven Günther
Service de Pneumologie et
Réanimation Respiratoire
Hôpital Bicêtre
78, Avenue de General Leclerc
94276 Le Kremlin-Bicêtre
Frankreich
sven.gunther@aphp.fr

Zusammenfassung

Hintergrund: Die pulmonale Hypertonie (PH) wird nach der gegenwärtig gültigen Klassifikation in fünf Gruppen unterteilt. Zur Gruppe 1 zählt die Medikamenten-assoziierte pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) als eigenständige Form. Die vorliegende Arbeit gibt einen aktuellen Kenntnisstand über Medikamente, die mit der Entstehung einer PAH oder einer pulmonal veno-okklusiven Erkrankung (PVOD), einer Untergruppe der PAH, in Verbindung gebracht werden.

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche im Zeitraum von 1960 bis 2015 in Pubmed. Die verwendeten Suchbegriffe waren pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, pulmonary veno-occlusive disease, drug induced pulmonary hypertension und chemotherapy induced PVOD. Hauptsächlich deutsche, englische und französische Publikationen zu diesem Thema wurden berücksichtigt.

Ergebnisse: Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Medikamenten und der Entstehung einer PH wurde für verschiedene Medikamente oder Substanzklassen, vor allem Appetitzügler und Interferone, aber auch für einzelne Chemotherapeutika beschrieben.

Schlussfolgerung: Viele Publikationen bezüglich der Medikamenten-induzierten PH beziehen sich auf Einzelfallberichte oder kleine Patientenkohorten. Die Medikamenten-induzierte PH ist in den vergangenen Jahren zunehmend in den Mittelpunkt gerückt und bedarf weiterer Aufklärung. Eine enge Zusammenarbeit zwischen niedergelassenen Medizinern, PH-Kompetenzzentren und Zulassungsbehörden ist daher umso bedeutsamer, um weitere potenzielle Präparate, die im Zusammenhang mit einer Arzneimittel-induzierten pulmonalen Hypertonie stehen könnten, frühzeitig zu identifizieren. Für den klinischen Alltag ist vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse eine gezielte Medikamentenanamnese obligat.

Abstract

Background: The current classification of pulmonary Hypertension (PH) consists of five clinical groups, and drug-induced pulmonary arterial hypertension (PAH) is classified under Group 1 as a distinct entity. Our present work encompasses the available data concerning the association between the intake of a wide range of drugs and development of PAH.

Methods: A selective literature search was performed in Pubmed to include published work between the years 1960–2015. For this search, the terms pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, pulmonary veno-occlusive disease, drug induced pulmonary hypertension and chemotherapy induced PVOD were used. Mainly German, English and French publications regarding this topic were considered.

Results: An association between drug intake and PH development was described for different medications, among them appetite-suppressant drugs, interferon alpha and beta, but also several chemotherapeutic drugs.

Conclusions: The present literature regarding drug-induced PH mainly comprises case reports and small patient cohorts. Drug-induced PH has become increasingly discussed in recent years and needs further elucidation. A close cooperation between clinicians, PH expert centers and regulatory agencies is mandatory to identify other potential drugs at an early stage that may be linked to PH development. For the clinician, a thorough patient interview including drug history is necessary in the evaluation of a patient with PH.

Einleitung

Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist eine chronisch progrediente, lebensbedrohliche Erkrankung, die durch eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes in Ruhe von über 25 mmHg bei normalem pulmonal-arteriellem Verschlussdruck (PAWP) unter 15 mmHg charakterisiert ist [1]. Die Diagnose PAH wird mittels Rechtsherzkatheter gesichert [2]. Die pulmonale Hypertonie (PH) ist entsprechend des 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension, WSPH, Nizza 2013, in Subkategorien unterteilt, zu denen auch die Arzneimittel-assoziierte PAH oder die Arzneimittel-assoziierte pulmonale veno-okklusive Erkrankung zählen [1].

Die pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) zeigt einige wesentliche klinische und funktionelle Gemeinsamkeiten mit der idiopathischen PAH. Daher wurde die PVOD als Gruppe 1' nur wenig von anderen Formen der PAH (Gruppe 1) getrennt [1]. Histopathologisch ist sie in erster Linie durch eine massive Fibrosierung, teilweise auch Muskularisierung der kleinen, in den lobulären Septen gelegenen pulmonalen Venen sowie der präseptalen Venolen charakterisiert [3–5]. Erst kürzlich wurde ein Zusammenhang zwischen alkylierenden Agenzien (vor allem Cyclophosphamid und auch Mitomycin) und der Entwicklung einer PVOD beschrieben [6, 7].

In den letzten Jahren ist die Medikamenten-induzierte pulmonale Hypertonie immer mehr in den Mittelpunkt gerückt, was die Konsequenz aus einer verbesserten Zusammenarbeit zwischen behandelnden Ärzten (Internisten, Kardiologen, Pneumologen und Onkologen), PH-Kompetenzzentren und Zulassungsbehörden ist. Die optimierten Kooperationen haben dazu geführt, dass das Wissen bezüglich der Medikamenten-induzierten PH zugenommen hat, was sich auch an den vermehrten Veröffentlichungen bezüglich des Themas in den vergangenen Jahren widerspiegelt. Konsequenterweise wurden aufgrund des Wissenszuwachses in den letzten Jahren auch die gültigen PH-Leitlinien im Jahr 2013 aktualisiert [1].

Entsprechend der aktuellen PH-Klassifikation werden hinsichtlich der Arzneimittel-induzierten PAH definitive, mögliche und (un-)wahrscheinliche Risikofaktoren voneinander differenziert. Die Unterscheidung basiert darauf, wie bedeutend die Verbindung zwischen dem einzelnen Medikament und der Entstehung einer pulmonalen Hypertonie (PAH oder PVOD) gesehen wird [1]. Die vorliegende Arbeit erläutert entsprechend dieser Einteilung den Großteil der identifizierten Medikamente und gibt einen Überblick über den gegenwärtigen Kenntnisstand hinsichtlich medikamentöser Risikofaktoren, die in der Literatur beschrieben sind und mit der Entstehung einer pulmonalen Hypertonie in Zusammenhang stehen (siehe [Tab. 1](#)).

Definitive Risikofaktoren

Definitive Risikofaktoren sind als solche definiert, wenn multizentrische Studien einen Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Medikaments und der Entstehung einer PH zeigen konnten oder Epidemien dokumentiert sind wie beim Gebrauch von Appetitzüglern, die im Zusammenhang mit der Entstehung einer PH stehen [8]. Entsprechend der im Jahr 2015 veröffentlichten Leitlinie gelten folgende Medikamente als definitive Risikofaktoren für die Entstehung einer PH:

- ▶ Aminorex
- ▶ Fenfluramin

Tab. 1 (in Anlehnung an Galié [8]): Risikofaktoren für die Entstehung einer Medikamenten-assoziierten PAH.

Definitive Risikofaktoren für die Entstehung einer PAH
Aminorex
Fenfluramin
Dexfenfluramin
Benfluorex
selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)
Mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer PAH
Kokain
Interferone
Phenylpropanolamin
einige Chemotherapeutika (beschrieben für Cyclophosphamid und Mitomycin mit Entstehung einer PVOD)
Wahrscheinliche Risikofaktoren für die Entstehung einer PAH
Amphetamine
Methamphetamine
Dasatinib
Unwahrscheinliche Risikofaktoren für die Entstehung einer PAH
Rauchen
orale Kontrazeptiva
Östrogene

- ▶ Dexfenfluramin
- ▶ Benfluorex
- ▶ toxisches Rapsöl
- ▶ Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern im letzten Trimester der Schwangerschaft mit Entstehung einer pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen

Im folgenden Abschnitt werden mit Ausnahme des toxischen Rapsöls alle Medikamente erörtert, bei denen ein gesicherter Zusammenhang zwischen der Einnahme und der Entstehung einer PH besteht.

Aminorex

Aminorex ist eine synthetisch hergestellte chemische Verbindung, die unter dem Namen Menocil in den 1960er-Jahren als Appetitzügler im deutschsprachigen Raum (Bundesrepublik Deutschland, Schweiz und Österreich) vermarktet wurde. Das Medikament ähnelt in seiner chemischen Struktur Amphetaminen und Epinephrin (Adrenalin), und seine toxischen Eigenschaften sind hauptsächlich der Freisetzung von Katecholaminen und Norepinephrin zuzuschreiben [9]. Aufgrund einer zeitlichen und geografischen Beziehung zwischen der Einnahme von Aminorex und der Entwicklung einer PH bestehen kaum Zweifel daran, dass dieser Appetitzügler eine Rolle bei der Entstehung der PH gespielt hat. Folglich wurde das Präparat für ein gehäuftes Auftreten von Neuerkrankungen von pulmonaler Hypertonie verantwortlich gemacht und letztlich 1972 in den oben genannten Ländern wieder vom Markt genommen [10]. Trotz des Absetzens von Aminorex verstarb die Hälfte der Betroffenen im Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren als Folge der Einnahme im Rechtsherzversagen. Die durchschnittliche Überlebenszeit bei denjenigen, die verstarben, lag bei 3,5 Jahren [11].

Interessanterweise konnten die klinischen Beobachtungen nicht in tierexperimentellen Untersuchungen nachgewiesen werden [9]. Nachdem die fatale Komplikation bekannt und das Medikament vom Markt genommen wurde, gingen die Neuerkrankungen im deutschsprachigen Raum zurück, was den Zusammenhang zwischen der Aminorex-Einnahme und der Entstehung einer PH nochmals unterstreicht [12]. Frauen waren häufiger betroffen, und nicht jeder, der Aminorex eingenommen hatte,

entwickelte eine PH. Von Tausenden, denen das Medikament verschrieben wurde, erkrankten nur 582 Patienten an einer PH [13]. Lediglich 2% der Patienten, die Aminorex einnahmen, entwickelten auch eine PH, was eine genetische Prädisposition suggerieren könnte, die bei der Entstehung der Vaskulopathie eine Rolle gespielt hat [10]. Zudem wurde bei einem Teil der Betroffenen beobachtet, dass die PH nach Absetzen des Medikaments rückläufig war, was auf eine Reversibilität der Erkrankung schließen lässt [10].

Zusammenfassend steht Aminorex (Menocil) im Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten einer PH, die letal verlaufen kann oder nach einigen Jahren des Krankheitsverlaufs teilweise reversibel erscheint. Die klinischen Beobachtungen konnten nicht in Tiermodellen reproduziert werden.

Fenfluramin/Dexfenfluramin

Fenfluramin ist chemisch dem Amphetamin strukturverwandt, welches im weiteren Verlauf des Manuskriptes unter den möglichen Risikofaktoren für die Entstehung einer PH diskutiert wird. Es gehört wie Aminorex ebenfalls in die Gruppe der Anorektika (Appetitzügler), die in den 80er- und 90er-Jahren meist übergewichtigen Patienten mit kardialen Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus etc.) verschrieben wurde [14]. Abenhaim und Kollegen berichten in einer internationalen Fall-Kontroll-Studie aus den Niederlanden, Belgien, Großbritannien und Frankreich bei 95 untersuchten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten (n=355) ein gehäuftes Auftreten von pulmonal-arterieller Hypertonie nach Fenfluramin-Einnahme [15]. Diese Beobachtungen deckten sich mit Beschreibungen von Khan und Kollegen, die bei fettleibigen Patienten eine höhere Prävalenz von Herzklappenveränderungen dokumentierten nach Einnahme von Fenfluramin und Phentermin, Dexfenfluramin als Monotherapie oder Dexfenfluramin in Kombination mit Phentermin im Vergleich zur Kontrollgruppe [16]. Konsequenterweise wurde Fenfluramin 1997 vom Markt genommen.

Die größte retrospektive Übersichtsarbeit (Zeitraum 1986 bis 2004) bezüglich der Konsequenzen einer Fenfluramin-Einnahme ist vom französischen PH-Referenzzentrum veröffentlicht worden, die Gemeinsamkeiten von Patienten mit idiopathischer PAH und Patienten mit Fenfluramin-induzierter PAH untersuchten. Die Autoren stellten fest, dass die Zeit zwischen der Fenfluramin-Einnahme und dem Auftreten erster klinischer Symptome im Mittel bei 6,4 Jahren lag [17]. Die mittlere Einnahmedauer von Fenfluramin betrug sechs Monate [17]. Die Autoren schlussfolgerten, dass Patienten mit idiopathischer PAH und Patienten mit Fenfluramin-induzierter PAH dieselben klinischen, funktionalen und hämodynamischen Charakteristika teilen [17]. Diese Beobachtungen belegen, dass Fenfluramin und dessen Derivate als Trigger bei der Entwicklung einer PAH fungieren könnten [17, 18].

Bezüglich der pathophysiologischen Mechanismen wird angenommen, dass eine Interaktion zwischen Fenfluramin-Derivaten und einem Serotonin-Transporter, der sich auf glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien befindet, besteht. Durch Erhöhung des Serotoninspiegels im Blut können Fenfluramin-Derivate direkt die Proliferation von glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien stimulieren. Für Dexfenfluramin konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass es eine direkte Wirkung auf Pulmonalgefäße, unter anderem durch die Hemmung von Kaliumkanälen, hat, was letztlich zur Vasokonstriktion führt [19].

Benfluorex

Benfluorex ist ein weiterer Appetitzügler, der mit der Entstehung einer PH in Zusammenhang steht. Es handelt sich um einen Benzozat-Ester aus der Gruppe der Phenylalkylamine, der in seinen strukturellen und pharmakologischen Eigenschaften den Fenfluramin-Derivaten gleicht [20]. Aktiver gemeinsamer Metabolit ist Norfenfluramin, das wiederum entsprechend seiner chemischen Struktur den Amphetaminen ähnelt. In Italien, Spanien und Frankreich wurde dieses Medikament zur Reduzierung des Körpergewichts bei Diabetes mellitus oder als Lipidsenker bei erhöhten Fettwerten verschrieben. Auf dem deutschen Markt war dieses Präparat hingegen nicht erhältlich.

Dennoch sollten die Erfahrungen vor allem aus Frankreich in diesem Abschnitt kurz erläutert werden. Benfluorex wurde im Zeitraum von 1976 bis 2009 in Frankreich vermarktet. Da das Medikament nicht primär als Appetitzügler vertrieben wurde, unterlag es nicht den üblichen Anwendungsbeschränkungen. Erst nachdem ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Benfluorex und kardiotoxischen Komplikationen bekannt wurde, ist das Medikament von der europäischen Arzneimittelbehörde im Jahr 2009 vom Markt genommen worden. Eine Arbeitsgruppe aus Toulouse berichtete von Frauen (n=5), die nach einer dreijährigen Benfluorex-Einnahme eine PAH entwickelten [21].

Das französische Referenzzentrum für PH identifizierte in einer retrospektiven Studie über den Zeitraum von 12 Jahren (1999 bis 2001) Fälle von PH nach Benfluorex-Einnahme (n=85). Von den dokumentierten 85 Fällen hatten 70 Patienten eine mittels Rechtsherzkatheter diagnostizierte PAH [22]. Interessanterweise wiesen mehr als ein Viertel aller untersuchten Patienten sowohl eine PH als auch Veränderungen an der Aorten- oder Mitralklappe auf, was im Gegensatz zum Ergebnis anderer Arbeiten steht.

Brenot und Kollegen berichteten in einer bereits 1993 veröffentlichten Arbeit, dass Fenfluramine und deren Derivate vornehmlich im Zusammenhang mit der Entwicklung einer PAH stehen [23]. Eine Studie von Connolly und Mitarbeitern [24] identifizierte hingegen ausschließlich Frauen (n=24), die nach Einnahme von Fenfluramin oder deren Derivaten kardiale Klappenerkrankungen aufwiesen und nur zu einem geringen Anteil eine pulmonale Hypertonie entwickelten (n=8).

Zusammenfassend ist in der Literatur allerdings gut belegt, dass Benfluorex und dessen Derivate nach Einnahme über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten schwerwiegende kardiotoxische Nebenwirkungen nach sich ziehen kann, vor allem eine pulmonale Hypertonie und auch kardiale Klappenveränderungen. Als Konsequenz dieser Beobachtungen wird das Präparat seit 2009 in Europa nicht mehr vermarktet.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Depressionen sind weltweit ein zunehmendes Problem [25]. Sofern eine medikamentöse Therapie indiziert ist, wird in der Regel selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) der Vorzug gegeben [26]. Klassischerweise wird eine bestehende antidepressive Therapie mit einem SSRI während der Schwangerschaft aus Sorge vor einer Verschlechterung der Erkrankung bei möglichen hormonellen Veränderungen fortgeführt [14, 27]. Die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) ist definiert als fehlende Adaptation des kindlichen Organismus hin zu normalen Kreislauf- und Druckverhältnissen nach der Geburt und geht folglich mit einer hohen kindlichen Mortalität und Morbidität einher [28].

In der Literatur ist umstritten, ob eine SSRI-Therapie im letzten Trimester der Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer PPHN führt. Mehrere Studien haben in den letzten Jahren den Zusammenhang zwischen einer SSRI-Einnahme während der Schwangerschaft und der PPHN untersucht. Es gibt Arbeiten, die eine Verbindung zwischen der Einnahme eines SSRI und der Entwicklung einer PPHN dokumentieren konnten. Die von Kieler und Kollegen [29] durchgeführte Studie mit Daten aus Gesundheitsregistern in Finnland, Dänemark, Island, Norwegen und Schweden untersuchte insgesamt 1 600 000 Säuglinge, die nach der 33. Schwangerschaftswoche geboren wurden. Annähernd 30 000 Frauen hatten einen SSRI während der Schwangerschaft eingenommen und rund 11 000 Frauen wurde ein SSRI nach der 20. Schwangerschaftswoche verschrieben. Von den 11 000 Frauen, die einen SSRI in der späten Schwangerschaft einnahmen, entwickelten 33 Säuglinge eine PPHN, was einem absoluten Risiko von 3 pro 1000 Lebendgeburten entspricht im Vergleich zur Inzidenz von 1,2 pro 1000 Lebendgeburten bei nicht SSRI-behandelten Frauen [29]. Die Risikoerhöhung für die Entwicklung einer PPHN bestand für die gesamte Substanzklasse und war somit unabhängig von der Art des jeweiligen SSRI [29]. Zuvor zeigten bereits Chambers und Kollegen in einer im *New England Journal of Medicine* veröffentlichten Publikation, dass bei 14 von insgesamt 377 untersuchten Frauen ein Zusammenhang zwischen der mütterlichen Einnahme eines SSRI in der Spätphase der Schwangerschaft und der Entwicklung einer PPHN bestand [30]. Die Autoren empfahlen, den Einsatz von SSRI insbesondere im letzten Trimester der Schwangerschaft sorgfältig abzuwägen.

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen steht eine Arbeit von Andrade und Kollegen, die in einer retrospektiven Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Gebrauch eines SSRI in der Spätphase der Schwangerschaft und der Entstehung einer PPHN feststellten [31]. Eine erst kürzlich erschienene Arbeit von Huybrechts und Kollegen widmet sich der gleichen Fragestellung und dokumentiert, dass die mütterliche Einnahme eines SSRI in der späten Schwangerschaft ein erhöhtes Potenzial für die Entstehung einer PPHN nach sich zieht [32]. Allerdings scheint das absolute Risiko gering zu sein und sollte moderater betrachtet werden, als in früheren Studien vorgeschlagen, so die Autoren [32]. Vor dem Hintergrund dieser Daten kann der Einsatz von SSRI in der Schwangerschaft, sofern medizinisch indiziert, vermutlich fortgeführt werden oder diese Substanzklasse neu verschrieben werden, bei nicht gänzlich auszuschließendem Risiko für die Entstehung einer PPHN.

Wahrscheinliche Risikofaktoren

Medikamente gelten als wahrscheinliche Risikofaktoren für die Entstehung einer PH, wenn monozentrische Fall-Kontroll-Studien einen Zusammenhang zwischen der Exposition eines Medikaments und der Entstehung einer PH belegen konnten [8]. Risikofaktoren werden auch dann als wahrscheinlich eingestuft, wenn mehrere Fallberichte von Medikamenten, die als wahrscheinliche Risikofaktoren für die Entstehung einer PH angesehen werden, klinische und hämodynamische Verbesserungen nach Absetzen des Präparats zeigten, wie es bei der Dasatinib-induzierten PAH der Fall ist [33]. Im folgenden Abschnitt werden bis auf das Medikament L-Tryptophan wahrscheinliche medikamentöse Risikofaktoren für die Entstehung einer PH diskutiert:

- ▶ Amphetamine
- ▶ Methamphetamine
- ▶ Dasatinib

Amphetamine/Methamphetamine und Kokain

Die Studienlage bezüglich Amphetaminen, Methamphetaminen und Kokain ist nicht besonders fundiert und basiert meist auf Einzelberichten. Amphetamine (alpha-Methylphenethylamin) haben eine stimulierende und euphorisierende Wirkung, entfachen aber auch Wirkungen als Appetitzügler. Amphetamine weisen pharmakologische Gemeinsamkeiten zu Fenfluraminen und deren Derivaten auf [34] und werden auch deshalb in den Zusammenhang mit einer pulmonalen Hypertonie gebracht.

Aufgrund der spärlichen Datenlage werden im folgenden Abschnitt im Wesentlichen die Arbeiten von Chin und Mitarbeitern [34] wie auch von Murray und Kollegen [35] zusammengefasst. Kokain ist entsprechend der aktuell gültigen Leitlinie den möglichen Risikofaktoren zugeordnet, soll aus Gründen der Praktikabilität allerdings in diesem Abschnitt abgehandelt werden.

Amphetamin und Methamphetamin sind synthetisch hergestellte Substanzen aus der Stoffgruppe der Phenylethylamine und werden als wahrscheinliche Risikofaktoren für die Entstehung einer PAH angesehen. Diese Beobachtungen basieren vor allem auf den Untersuchungen von Chin und Kollegen, die den Gebrauch von Stimulantien bei Patienten mit idiopathischer PAH im Vergleich zu Patienten mit PAH und bekanntem Risikofaktor oder auch chronisch thrombo-embolischer PH (CTEPH) untersuchten [34]. Unter dem Begriff Stimulantien wurden Amphetamine, Methamphetamine und Kokain zusammengefasst. Das Kollektiv umfasste 340 Patienten im Untersuchungszeitraum von 2002 bis 2004 [34]. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer idiopathischen PAH einen wesentlich höheren Gebrauch an Stimulantien aufwiesen (28,9%) im Vergleich zu Betroffenen mit einer CTEPH (4,3%) oder einer PAH mit bekanntem Risikofaktor (3,8%) [34]. Die pathophysiologischen Mechanismen sind bisher weitgehend ungeklärt. Methamphetamine und Amphetamine wirken potenter auf Noradrenalin- und Dopamin-Transporter und haben kaum Einfluss auf den Serotonin-Transporter [36]. Sowohl Serotonin als auch Noradrenalin haben vasokonstriktive und wachstumsmodulierende Wirkungen auf glatte Muskelzellen. Über diesen Mechanismus ließe sich eine mögliche Rolle von Methamphetamin und Amphetamin bei der Entwicklung der PAH erklären [36–38].

Kokain wird als starkes Stimulanz- und als Arzneimittel eingesetzt. Chemisch strukturell gehört es zur Gruppe der Tropan-Alkaloide, welche in der Natur vorkommende chemische Verbindungen aus der Gruppe der Alkaloide sind, die sich chemisch vom Tropan ableiten. Die Datenlage bezüglich einer möglichen Verbindung zwischen dem Gebrauch von Kokain und der Entstehung einer PAH ist nicht gut untersucht. Murray und Koautoren berichten von 20 Autopsien, bei denen ein Kokain-Konsum bekannt war. Vier der 20 analysierten Fälle wiesen eine Hypertrophie der Pulmonalarterien auf, was Hinweis für eine zugrundeliegende PAH sein könnte. Zudem konnten bei 7 von 20 Fällen Hämosiderin-beladene Makrophagen nachgewiesen werden, was ebenfalls auf eine PAH deuten könnte [35]. Dennoch bleibt die Datenlage nicht gut untersucht und soll deshalb an dieser Stelle nicht weiter abgehandelt werden. Zu Recht ist Kokain lediglich den möglichen Risikofaktoren für die Entstehung einer PAH zugeordnet, und weitere Studien sind notwendig, um die potenziellen Zusammenhänge besser zu verstehen.

Dasatinib

Dasatinib ist ein Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI), der im Rahmen der Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie (CML) eingesetzt wird [39]. Im Vergleich zu anderen TKI zeigt Dasatinib eine deutlich höhere Affinität für die Bcr (*breakpoint cluster region*)/Abl (*Abelson murine leukemia viral oncogene*)-Kinase. Es hemmt eine Vielzahl von Kinasen einschließlich der Src (*sarcoma*)-Familie-Kinasen. Dasatinib wurde unter dem Handelsnamen Sprycel Ende 2006 in Europa für die Zweitlinienbehandlung der CML zugelassen. Im Jahr 2010 erfolgte die Zulassung in der Erstlinientherapie dieser Erkrankung.

Mehrere PH-Zentren weltweit haben Einzelberichte veröffentlicht, in denen Patienten im Rahmen einer CML mit Dasatinib behandelt wurden und in dessen Folge eine PAH entwickelten. Die größte in der Literatur beschriebene Kohorte berichtet das Nationale Referenzzentrum für PH bei Paris in Frankreich, die in Zusammenarbeit mit den angegliederten Kompetenzzentren Fälle (n=9) von Dasatinib-induzierter PAH identifizierten [33]. Der Beobachtungszeitraum dieser Studie lag bei annähernd vier Jahren zwischen November 2006 und September 2010. Frauen waren deutlich häufiger betroffen (n=8) im Vergleich zu Männern (n=1). Bis auf einen Patienten (arterieller Hypertonus und koronare Herzerkrankung) berichtete keiner der Patienten von kardialen Vorerkrankungen vor Dasatinib-Einnahme [33]. Interessanterweise traten im Gegensatz zur Appetitzügler-induzierten PAH Komplikationen bereits unter laufender Dasatinib-Therapie auf im Vergleich zur Appetitzügler-induzierten PAH, bei der sich klinische Symptome teilweise erst Jahre später zeigten [33]. Im Mittel vergingen 34 Monate zwischen dem Beginn der Dasatinib-Therapie und der Diagnose der pulmonalen Hypertonie als Komplikation [33]. Zum Diagnosezeitpunkt hatten die meisten Patienten klinische, funktionelle und hämodynamische Einschränkungen, die in einem Fall auf der Intensivstation behandelt werden mussten. Klinische und funktionelle Verbesserungen wurden in der Regel nach Absetzen der Dasatinib-Behandlung beobachtet ohne vollständige Normalisierung dieser Parameter. Zwei der neun Patienten hingegen verstarben in der Nachkontrolle, eine Patientin im Zusammenhang eines septischen Geschehens, ein Patient mit ungeklärter Todesursache [33]. In den vergangenen Jahren sind vermehrt Berichte veröffentlicht worden [40,41], die die Beobachtungen der französischen Arbeitsgruppe stützen und ebenfalls eine Verbindung zwischen der Dasatinib-Einnahme und der Entstehung einer PAH dokumentierten.

Zusammenfassend besteht eine Verbindung zwischen der Einnahme von Dasatinib und der Entstehung einer PAH, die nach Absetzen der Dasatinib-Therapie rückläufig sein kann [33,40,41]. Allerdings wird eine gänzliche Normalisierung der hämodynamischen Parameter nicht beobachtet. Eine kardiologische Untersuchung vor Beginn der Dasatinib-Therapie ist also zu empfehlen wie auch kardiologische Verlaufskontrollen unter laufender Dasatinib-Therapie vor dem Hintergrund zitiert Studien.

Mögliche Risikofaktoren



Eine mögliche Verbindung bei der Medikamenten-induzierten PH kann angenommen werden, wenn Medikamente ähnliche Wirkmechanismen aufweisen wie Medikamente in der Kategorie ‚definitiv‘ oder ‚möglich‘, bisher aber nicht ausreichend untersucht sind. In diesem Abschnitt sollen entsprechend der aktuell gültigen Leitlinie folgende Arzneimittel besprochen werden:

- ▶ Phenylpropanolamin
- ▶ Interferone (Interferon-Alpha und Interferon-Beta)
- ▶ Chemotherapeutika, vor allem Cyclophosphamid und Mitomycin mit Entwicklung einer PVOD

Phenylpropanolamin

Phenylpropanolamin ist ein synthetisches Produkt, welches zur Gruppe der Amphetamine gehört. Es handelt sich um ein Sympathomimetikum. Die Substanz wurde in Präparaten eingesetzt, die entweder als Appetitzügler rezeptfrei erhältlich waren oder als Erkältungsmittel eingenommen wurden. Barst und Kollege [42] berichteten einen Fall, in dem ein Junge im Alter von 7,5 Jahren mit einer Pneumonie stationär aufgenommen wurde und letztlich während eines Rechtsherzkatheters mit Bestätigung einer PAH verstarb. Bei der Rekonstruktion der Krankheitsgeschichte ergab sich, dass der Junge seit Jahren aufgrund von respiratorischen Infekten in Behandlung war und dort bei mehr als 35 Gelegenheiten ein Präparat verschrieben bekam, welches Phenylpropanolamin enthielt. Dieses Molekül wurde bei der Abwesenheit anderer Risikofaktoren für eine pulmonale Hypertonie für die Entstehung der PAH verantwortlich gemacht [42]. Im Jahr 2000 wurde das Produkt aufgrund eines erhöhten Risikos für hämorrhagische Schlaganfälle vom Markt genommen. Dennoch ist das Erkältungsmittel heute weiterhin erhältlich, allerdings in modifizierter Zusammensetzung, in der die Substanz Phenylpropanolamin durch Pseudoephedrine und weiter durch Phenylephrine ersetzt wurde.

Interferone

Interferone (IFN) sind Proteine oder Glykoproteine, die ein vielfältiges Wirkungsspektrum aufweisen und in unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden. Der folgende Abschnitt ist ausschließlich Interferon-Alpha und Interferon-Beta gewidmet, die verbleibenden Subformen der Interferone sind bisher nicht in den Zusammenhang mit einer PAH gebracht worden. Im Allgemeinen haben Interferone eine immunstimulierende, vor allem antivirale und antitumorale Wirkung. Sie werden als körpereigene Gewebshormone vor allem von Leukozyten und Fibroblasten gebildet.

Bekannte unerwünschte Wirkungen unter IFN-Therapie variieren von vorübergehenden grippeähnlichen Symptomen bis zu schweren unerwünschten Wirkungen wie Kardiomyopathie. Mehrere pulmonale unerwünschte Wirkungen sind beschrieben, wie Exazerbation eines Asthma bronchiale, Sarkoidose und organisierende Pneumonien [43].

IFN-Alpha und IFN-Beta zählen zu möglichen Risikofaktoren für die Entstehung einer PAH, weil die Beobachtungen bezüglich eines möglichen Zusammenhangs mit der Entstehung einer PAH vornehmlich auf Einzelberichten basieren. Im Jahr 2015 sind diesbezüglich mehrere Fälle von PAH nach IFN-Beta-Therapie bei Multipler Sklerose veröffentlicht worden [44–46].

IFN-Beta

Aufgrund der kürzlich erschienenen Literatur soll zunächst die Therapie mit IFN-Beta (IFN- β) dargestellt werden. IFN-Beta ist ein Glykoprotein aus der Familie der Interferone. Rekombinantes IFN-Beta wird vor allem zur Behandlung der schubförmig-remitierenden Verlaufsform der Multiplen Sklerose (MS) verwendet. Derzeit sind in der Literatur nur wenige Fälle beschrieben, die nach IFN-Beta-Exposition eine PAH entwickelt haben [44–46]. Daten vom französischen Referenzzentrum für pulmonale Hypertonie ermittelten im Zeitraum von 1998 bis 2012 in einer

retrospektiven Studie Patienten (n=53), die entweder mit Interferon-Beta (n=5) oder Interferon-Alpha (n=48) behandelt wurden [47]. Bei 66% der 53 Patienten wurde die Diagnose einer PAH innerhalb von drei Jahren nach Initiierung der IFN-Therapie gestellt. Die mit IFN-Beta behandelten Patienten (n=5) entwickelten eine PAH im Zeitraum zwischen 59 bis 117 Monaten, zwei der fünf Patienten starben im Rechtsherzversagen [47].

Die Autoren schlussfolgerten, dass eine IFN-Therapie eine PAH triggern kann. Da aber die meisten Patienten, die in dieser retrospektiven Arbeit analysiert wurden, auch andere Risikofaktoren für die Entwicklung einer PAH aufwiesen, sind weitere Untersuchungen notwendig, um einen Zusammenhang zwischen der IFN-Beta-Therapie und einer PAH definitiv herzustellen [47].

IFN-Alpha

Interferon-Alpha (IFN- α) wird im Gegensatz zu Beta-Interferonen zur Behandlung viraler Hepatitiden verwendet, findet aber auch Einsatz in der Therapie von unterschiedlichen Tumorerkrankungen. Die Behandlung mit IFN-Alpha im Rahmen von Tumorerkrankungen ist allerdings in den vergangenen Jahren aufgrund modernerer Therapien rückläufig. Die Kombination aus IFN-Alpha bzw. pegyliertem IFN-Alpha und Ribavirin zählt zu den etablierten Therapien bei chronischer Hepatitis C [48–50]. In aktuellen Studien wird allerdings auf Interferone in der Behandlung der chronischen Hepatitis C verzichtet [51].

Dennoch sind Fälle von PAH assoziierter IFN-Alpha-Therapie in der Literatur beschrieben. Im Jahr 2001 ist diesbezüglich der erste gut dokumentierte Fall beschrieben worden [52]. Fruehauf und Kollegen berichten von einem Patienten, der im Rahmen einer chronisch myeloischen Leukämie mit IFN-Alpha behandelt wurde und eine PAH entwickelte, die mittels Rechtsherzkatheter gesichert wurde [52]. Nach Absetzen der Interferon-Therapie zeigte sich die PAH rückläufig [52]. Die Tatsache, dass die PAH nach Absetzen der IFN-Therapie rückläufig ist, ist weiteres Anzeichen dafür, dass es eine mögliche Verbindung zwischen dem Medikament und der Entwicklung einer PAH gibt, selbst wenn die Mechanismen dieser Verbindung nicht gänzlich geklärt sind. In den folgenden Jahren wurden weitere Arbeiten bezüglich dieser möglichen Verbindung in der Literatur veröffentlicht. Dhillon und Kollegen beschrieben im Jahr 2010 vier Fälle von PAH nach IFN-Alpha-Gabe im Rahmen einer Hepatitis-C-Therapie, die nach Absetzen von IFN-Alpha allerdings nicht reversibel war (Dhillon u. a. 2010).

Die bereits bei den Beta-Interferonen diskutierte Studie von Savale und Kollegen [47] identifizierte 48 Patienten, die mit IFN-Alpha behandelt wurden. Die meisten dieser Patienten wiesen Komorbiditäten wie eine portale Hypertonie (85%) und eine HIV-Infektion (56%) auf [47]. Von 12 Patienten existieren hämodynamische Verlaufsdaten mittels Rechtsherzkatheter, und bei 10 der 12 Patienten konnte eine Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands unter IFN-Alpha-Gabe beobachtet werden, was die Hypothese eines Zusammenhangs unterstützt [47].

Tierexperimentelle Untersuchungen im Schafsmodell zeigten, dass eine einmalige IFN-Alpha-Gabe die Thromboxan-Kaskade stimuliert und über diesen Mechanismus zur PAH-Entwicklung führen kann [53].

Zusammenfassend gibt es Signale, dass Interferon-Alpha- oder Interferon-Beta-Therapien mit der Entstehung einer PAH in Verbindung stehen könnten. Diese Annahme beruht vornehmlich auf Einzelberichten aus verschiedenen Zentren. Unterstützt werden die klinischen Beobachtungen durch experimentelle Untersuchungen, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der

Behandlung mit IFN und einer PAH herstellen konnten [54]. Dennoch sind vor diesen Hintergründen vor allem prospektive Studien notwendig, um eine definitive Verbindung zwischen der Applikation von Interferonen und der Entstehung einer PAH herzustellen.

Chemotherapeutika

Chemotherapeutika zählen zu den möglichen Risikofaktoren für die Entstehung einer PH oder einer pulmonal veno-okklusiven Erkrankung. Ranchoux und Kollegen [7] identifizierten mittels systematischer Literaturrecherche Chemotherapeutika, die für die Entstehung einer PVOD mitverantwortlich sein könnten. Die Literaturrecherche und Suche nach Patienten mit Chemotherapie-induzierter PVOD in der Datenbank des Referenzzentrums für PH in Frankreich ergab, dass von 37 identifizierten Fällen alkylierende Substanzen die Gruppe darstellen, die am häufigsten mit der Entstehung einer PVOD in Verbindung stehen [7]. Hier sind insbesondere Cyclophosphamid und Mitomycin zu nennen [7]. Die klinischen Beobachtungen wurden in tierexperimentellen Modellen untersucht. In drei unterschiedlichen Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass Cyclophosphamid auf der Grundlage biologischer, morphologischer und hämodynamischer Parameter eine PH induzieren kann. Die histopathologischen Aufarbeitungen zeigten signifikante Veränderungen im Bereich der Lungenvenen, wodurch die Hypothese einer PVOD gestützt wird.

Die im Rahmen der Literaturrecherche identifizierten Wirkstoffe sollten unter verstärkter klinischer Beobachtung stehen, und weitere Studien sind notwendig, um die Ergebnisse zu stützen. Einschränkend muss sicherlich ergänzt werden, dass Cyclophosphamid auch in der kausalen Behandlung von autoimmun-induzierter PAH zum Einsatz kommt, was ohne Zweifel im Gegensatz zu den experimentellen Ergebnissen steht und somit weitere Untersuchungen notwendig macht.

Darüber hinaus sind im französischen Register für pulmonale Hypertonie sieben Fälle von PVOD nach Applikation von Mitomycin oder Mitomycin in Assoziation mit 5-Fluoruracil identifiziert worden [6]. Mitomycin ist ein Chemotherapeutikum, welches ebenfalls der Gruppe der alkylierenden Substanzen zugeordnet wird und in Frankreich fast ausschließlich zur Behandlung von Analtumoren eingesetzt wird. Die hier beschriebenen Patienten (n=7) weisen die Diagnose eines Analkarzinoms auf, ein Patient war HIV-positiv und sechs der sieben Betroffenen waren weiblichen Geschlechts. Die Diagnose einer PVOD basierte auf klinischen, funktionellen, radiologischen und hämodynamischen Parametern. Die PVOD-Erkrankung manifestierte sich relativ rasch innerhalb weniger Monate (Range 2–12 Monate) nach Applikation von Mitomycin. Vier der sieben Patienten verstarben, zwei im Rechtsherzversagen, einer an einer Pneumonie oder eine weitere Patientin aufgrund einer nicht kontrollierbaren Tumorerkrankung [6].

Die klinischen Beobachtungen konnten in tierexperimentellen Versuchen reproduziert werden. Dabei wurde bei Ratten, denen in wöchentlichen Abständen retroperitoneal Mitomycin verabreicht wurde, nach annähernd vier Wochen eine pulmonale Hypertonie festgestellt, basierend auf morphologischen Untersuchungen und hämodynamischen Parametern, die mittels Rechtsherzkatheter gemessen wurden [6].

Diese Beobachtungen unterstreichen zum einen die mögliche Verbindung zwischen Mitomycin, einer alkylierenden Substanz und der Entstehung einer PVOD. Des Weiteren ermöglicht das Tiermodell der PVOD, innovative neue Therapien zur potenziellen Behandlung der PVOD zu testen.

Zusammenfassung

Die Medikamenten-assoziierte PAH und PVOD ist eine seltene Komplikation einer seltenen Erkrankung und bleibt zu Beginn des 21. Jahrhunderts ein wichtiges klinisches Problem. Nach den Appetitzüglern sind inzwischen Arzneimittel unterschiedlicher Anwendungsgebiete als potenziell risikobehaftet für die Entwicklung einer PAH identifiziert worden. Eine Medikamenten-induzierte pulmonale Hypertonie sollte systematisch im Rahmen ungeklärter Dyspnoe und gleichzeitigem Verdacht auf pulmonale Hypertonie ausgeschlossen werden. Der echokardiografischen Untersuchung kommt in diesem Zusammenhang eine bedeutende Rolle zu. Sofern im Herzultraschall Hinweise auf eine PH bestehen, sollten Patienten entsprechend der aktuell gültigen Leitlinie für PH diagnostiziert werden [8]. Eine sorgfältige Medikamentenanamnese insbesondere hinsichtlich bereits identifizierter PH-Auslöser wird empfohlen. Patienten mit Medikamenten-induzierter PAH oder PVOD sollten daher nur in enger Absprache mit oder direkt in einem Expertenzentrum für pulmonale Hypertonie betreut werden. Die Untersuchungen erfordern neben funktionellen, radiologischen und biologischen Parametern auch einen Rechtherzkatheter, um die Diagnose der PH formal zu bestätigen.

Fazit

- ▶ Die pulmonale Hypertonie (PH) wird nach der aktuellen Klassifikation in fünf Gruppen unterteilt.
- ▶ Die Gruppe 1 stellt die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) dar, zu der auch die Medikamenten-assoziierte PAH gehört. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine Medikamenten-assoziierte pulmonal veno-okklusive Erkrankung (PVOD) (Gruppe 1').
- ▶ Für die Pathogenese der Medikamenten-assoziierten PAH spielen neben Appetitzüglern und Stimulanzen auch einige Chemotherapeutika und Antidepressiva eine Rolle.
- ▶ Die Zusammenhänge zwischen einer Medikamenteneinnahme und der Entwicklung einer PH sind unterschiedlich gut untersucht und belegt.
- ▶ Zur Identifizierung weiterer Medikamente mit dem Risiko der Entwicklung einer PH ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Zulassungsbehörden und PH-Kompetenzzentren erforderlich. Im klinischen Alltag muss bei jedem Patienten mit PH-Verdacht eine sorgfältige Medikamentenanamnese erhoben werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- ¹ Univ. Paris-Sud, Faculté de Médecine, Le Kremlin Bicêtre, Frankreich
- ² AP-HP, Centre National de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère, Département Hospitalo-Universitaire (DHU) Thorax Innovation, Service de Pneumologie, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, Frankreich
- ³ UMRS_999, INSERM und Univ. Paris-Sud, Laboratoire d'Excellence (LabEx) en Recherche sur le Médicament et l'Innovation Thérapeutique (LERMIT), Centre Chirurgical Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson, Frankreich
- ⁴ Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München und Asklepios Fachkliniken München Gauting
- ⁵ Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung
- ⁶ Medizinische Klinik III – Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum (UK RUB)
- ⁷ Gemeinschaftspraxis Dr. med. Umut Knoop/Dr. med. Heiko Knoop, Gelsenkirchen

Literatur

- 1 Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl. 25): D34–41
- 2 Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl. 25): D42–50
- 3 Lantuéjoul S, Sheppard MN, Corrin B et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 850–857
- 4 Holcomb BW, Loyd JE, Ely EW et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000; 118: 1671–1679
- 5 Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1964–1973
- 6 Perros F, Günther S, Ranchoux B et al. Mitomycin-Induced Pulmonary Venous Occlusive Disease: Evidence From Human Disease and Animal Models. *Circulation* 2015; 132: 834–847
- 7 Ranchoux B, Günther S, Quarck R et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 2015; 185: 356–371
- 8 Galie` N, Humbert M, Vachiery J-L et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119
- 9 Mielke H, Seiler KU, Stumpf U et al. [Relation between serotonin metabolism and pulmonary hypertension in rats following administration of various anorectic drugs]. *Z Kardiol* 1973; 62: 1090–1098
- 10 Fishman AP. Aminorex to fen/phen: an epidemic foretold. *Circulation* 1999; 99: 156–161
- 11 Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *Cor Vasa* 1985; 27: 160–171
- 12 Gurtner HP. [Chronic pulmonary hypertension of vascular origin, plexogenic pulmonary arteriopathy and the appetite depressant aminorex: addenda to an epidemic]. *Schweiz Med Wochenschr* 1985; 115: 782–789contd
- 13 Greiser E. [Epidemiologic studies on the relation between use of appetite depressants and primary vascular pulmonary hypertension]. *Internist* 1973; 14: 437–442
- 14 Montani D, Seferian A, Savale L et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2013; 22: 244–250
- 15 Abenhaim L, Moride Y, Brenot F et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 609–616
- 16 Khan MA, Herzog CA, St Peter J JV et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 713–718
- 17 Souza R, Humbert M, Sztrymf B et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008; 31: 343–348
- 18 Simonneau G, Fartoukh M, Sitbon O et al. Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramine derivatives. *Chest* 1998; 114 (Suppl. 03): 195S–199S

- 19 Weir EK, Reeve HL, Huang JM et al. Anorexic agents aminorex, fenfluramine, and dexfenfluramine inhibit potassium current in rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1996; 94: 2216–2220
- 20 Boutet K, Frachon I, Jobic Y et al. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. *Eur Respir J* 2009; 33: 684–688
- 21 Bondon-Guitton E, Prévôt G, Didier A et al. Pulmonary arterial hypertension and benfluorex: 5 case reports. *Thérapie* 2011; 66: 135–138
- 22 Savale L, Chaumais M-C, Cottin V et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012; 40: 1164–1172
- 23 Brenot F, Herve P, Petitpretz P et al. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J* 1993; 70: 537–541
- 24 Connolly HM, Crary JL, McGoon MD et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581–588
- 25 Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289: 3095–3105
- 26 Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL et al. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2001; 46 (Suppl. 01): 385–585
- 27 Seferian A, Chaumais M-C, Savale L et al. Drugs induced pulmonary arterial hypertension. *Presse Médicale Paris Fr* 1983 2013; 42: e303–310
- 28 Tiefenbrunn LJ, Riemenschneider TA. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am Heart J* 1986; 111: 564–572
- 29 Kieler H, Artama M, Engeland A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2012; 344: d8012
- 30 Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354: 579–587
- 31 Andrade SE, McPhillips H, Loren D et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 246–252
- 32 Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA* 2015; 313: 2142–2151
- 33 Montani D, Bergot E, Günther S et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128–2137
- 34 Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 2006; 130: 1657–1663
- 35 Murray RJ, Smialek JE, Golle M et al. Pulmonary artery medial hypertrophy in cocaine users without foreign particle microembolization. *Chest* 1989; 96: 1050–1053
- 36 Tseng YT, Padbury JF. Expression of a pulmonary endothelial norepinephrine transporter. *J Neural Transm (Vienna)* 1998; 105: 1187–1191
- 37 Marcos E, Fadel E, Sanchez O et al. Serotonin-induced smooth muscle hyperplasia in various forms of human pulmonary hypertension. *Circ Res* 2004; 94: 1263–1270
- 38 Salvi SS. Alpha1-adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. *Chest* 1999; 115: 1708–1719
- 39 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031–1037
- 40 Hong JH, Lee S-E, Choi SY et al. Reversible Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Dasatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc* 2015; 47: 937–942
- 41 Liu B, Wang Y, Mi Y et al. [Reversible pulmonary arterial hypertension related to dasatinib in the treatment for chronic myelogenous leukemia: a case report and literature review]. *Zhonghua xueyexue zazhi* 2014; 35: 581–586
- 42 Barst RJ, Abenheim L. Fatal pulmonary arterial hypertension associated with phenylpropanolamine exposure. *Heart Br Card Soc* 2004; 90: e42
- 43 Anderson P, Höglund M, Rödger S. Pulmonary side effects of interferon-alpha therapy in patients with hematological malignancies. *Am J Hematol* 2003; 73: 54–58
- 44 Fok A, Williams T, McLean CA et al. Interferon beta-1a long-term therapy related to pulmonary arterial hypertension in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2015
- 45 Piroddi IMG, Barlascini C, Nicolini A. Severe Respiratory Failure Due to Interferon Beta-Related Pulmonary Hypertension. *Am J Ther* 2015
- 46 Gibbons E, Promislow S, Davies RA et al. Reversible pulmonary arterial hypertension associated with interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Can Respir J J Can Thorac Soc* 2015; 22: 263–265
- 47 Savale L, Sattler C, Günther S et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 2014; 44: 1627–1634
- 48 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965
- 49 Sarrazin C, Berg T, Buggisch P et al. [S3 guideline hepatitis C addendum]. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 320–334
- 50 Brillanti S, Garson J, Foli M et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994; 107: 812–817
- 51 Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014; 370: 222–232
- 52 Fruehauf S, Steiger S, Topaly J et al. Pulmonary artery hypertension during interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 2001; 80: 308–310
- 53 Hanaoka M, Kubo K, Hayano T et al. Interferon-alpha elevates pulmonary blood pressure in sheep—the role of thromboxane cascade. *Eur J Pharmacol* 1999; 370: 145–151
- 54 George PM, Oliver E, Dorfmueller P et al. Evidence for the involvement of type I interferon in pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2014; 114: 677–688