

# SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

## Inhalt

Fallstudie zu Medikamenteninteraktionen ..... 1

Medikamenteninteraktionen in der Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie – was ist zu beachten? ..... 2

## Editorial



Liebe Kolleginnen und Kollegen

In dieser Ausgabe des SGPH Newsletters geht es um ein Thema, mit welchem Hausärzte bei der Behandlung von Patienten mit Pulmonaler Hypertonie immer wieder konfrontiert werden: Medikamenteninteraktionen. Die Autorin, Frau Dr. Kerstin Wustmann, gibt einen Überblick über die wichtigsten Medikamentengruppen in Interaktion mit den verschiedenen PH-Wirkstoffen. Eine praktische Übersicht (siehe Tabelle) soll als Leitfaden den Praxisalltag erleichtern.

Den SGPH Newsletter gibt es bereits seit 2004. Sein Ziel – und damit das Ziel unserer Gesellschaft SGPH – ist es, die Aufmerksamkeit für das Thema Pulmonale Hypertonie bei Hausärzten und anderen nicht spezialisierten Ärzten zu erhöhen. Ausserdem soll diese Zielgruppe mit den neusten Erkenntnissen und Guidelines auf diesem Gebiet versorgt werden um so eine optimale (Grund-) Versorgung der Patienten zu gewährleisten.

Haben wir dieses Ziel erreicht? Teilen Sie uns doch Ihre Meinung mit und nehmen Sie an unserer Online-Leserumfrage teil unter: [www.sgph.ch](http://www.sgph.ch).

Wir freuen uns auf Ihr Feedback!

Prof. Dr. med. Michael Tamm  
Präsident SGPH

## Medikamenteninteraktionen bei PAH

### Medikamenteninteraktionen in der Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie – was ist zu beachten?

Kerstin Wustmann

#### Fallstudie

Ein 48-jähriger Patient mit Fallot-Tetralogie (zyanotischer Herzfehler mit sub-aortalem Ventrikelseptumdefekt VSD), reitender Aorta, rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (RVOT)-Obstruktion, RV-Hypertrophie) und multiplen aorto-pulmonalen Kollateralen, wurde aktuell wegen akutem Fieber zugewiesen. Ein kurzer Umriss seiner Vorgeschichte: 1979 wurde eine Operation mit RVOT-Vergrösserung mittels Patch, Pulmonalklappenersatz, VSD-Verschluss und Ligatur multipler aorto-pulmonaler Kollateralen durchgeführt. In 2001 erfolgte der Ersatz der degenerierten und stenosierten Pulmonalklappenprothese durch einen Homograft, Verschluss eines residuellen VSD und Ersatz der Aorta ascendens. In 2006 wurden eine Koronar fistel in den RV sowie eine grosse aorto-pulmonale Kollaterale perkutan verschlossen; eine weitere aorto-pulmonale Kollaterale konnte nicht geocilt werden. Invasiv bestätigte sich die echokardiographisch vermutete pulmonale Hypertonie mit einem systolischen pulmonal-arteriellen (PA) Druck von 60mmHg, mean PA-Druck 38mmHg, transpulmonaler Gradient 27mmHg, pulmonaler Widerstand 5.4 Wood units. Die RV-Funktion war im MRI mit einer Auswurf fraktion (EF) von 35% im MRI mittelschwer eingeschränkt, in der Spiroergometrie zeigte sich eine schwer eingeschränkte Leistungsfähigkeit mit maximalen Sauerstoffaufnahme (peak VO<sub>2</sub>) von 11,7ml/kg/min (28% des Solls). Es wurde eine Therapie mit Bosentan zusätzlich zu Torasemid, Perindopril und Digoxin begonnen. Bis zur aktuellen Hospitalisation war der Verlauf stabil mit einer Dyspnoe NYHA II-III, NT-proBNP 2900pg/ml (Norm <115pg/ml). Die aktuellen Blutkulturen waren positiv

für Staphylokokkus aureus. Echokardiographisch zeigten sich mögliche Vegetationen am pulmonalen Homograft ohne Kompromittierung der Klappe. Mit Diagnose einer Bakteriämie DD Endokarditis wurde eine Antibiose mit Rifampicin und Ciprofloxacin eingeleitet. Obwohl Fieber und Infektparameter rasch regredient waren, klagte der Patient zwei Wochen später über progrediente Dyspnoe und Leistungsabfall; das NT-proBNP stieg von 3800pg/ml auf 5900pg/ml. Im transthorakalen Echo zeigte sich ein Anstieg des pulmonalen Drucks (der RV/RA-Gradient über der Trikuspidalklappe stieg von 60mmHg auf 75mmHg an, ohne relevanten Gradienten über dem Homograft im Vergleich zur Untersuchung). Im CT gab es keinen Hinweis für pulmonale Embolien.

Was war der Grund für die klinische Verschlechterung des Patienten und was hat den Anstieg des pulmonalen Druckes verursacht? Die antibiotische Therapie mit Rifampicin hat zwar die bakterielle Infektion mit fraglicher Vegetation am pulmonalen Homograft erfolgreich behandelt, jedoch über das Enzym Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) die pulmonal gefässdilatierende Potenz von Bosentan drastisch kompromittiert. Rifampicin als ein Aktivator des CYP3A4 hat einen beschleunigten Abbau des Endothelin-Rezeptor-Antagonisten verursacht und dessen Plasma-Konzentration reduziert: ein Beispiel einer Medikamenten-Interaktion.

Die Pharmakokinetik von Medikamenten wird beeinflusst durch die Absorptionsrate, die Verteilung im Körper, und die Abbau- und Ausscheidungsrate. Neben genetischen

Varianten, Alter und Geschlecht kann auch eine Interaktion durch einen anderen Wirkstoff über die Beeinflussung der Abbaurate – wie in diesem Fall –, Verteilung im Körper, z.B. Bindung an Albumin, oder die Absorptionsrate, die Plasma-Konzentration des Medikamentes beeinflussen.

Das Cytochrom P450, ein Hämochromatin mit Vorkommen in der Leber, spielt eine zentrale Rolle im Abbauprozess vieler Medikamente. Es ist hauptsächlich an der Biotransformation durch Oxidation hydrophober Substanzen (körpereigene oder -fremde) in hydrophile Substanzen beteiligt. Ungefähr 60 verschiedene Cytochrom P450-Untertypen sind beim Menschen identifiziert worden, wobei das CYP3A4 vor allem für den Abbau von Medikamenten, Bildung von Steroiden und Abbau von Lipiden verantwortlich ist. Die grosse genetische Varianz durch

Polymorphismen des CYP3A4 hat starke Auswirkungen auf die individuelle Effizienz beim Abbau von Substanzen und ist auch für inter-individuelle Unterschiede bei Wirkstoff- bzw. Medikamentenkonzentrationen verantwortlich<sup>1</sup>.

Bei unserem Patienten erhöhten wir die Bosentan-Dosis (von 2 x 62.5mg auf 2 x 125mg / Tag) und belassen die antibiotische Therapie mit Rifampicin für weitere sechs Wochen. Das NT-proBNP sank darunter wieder auf 3000pg/ml, echokardiographisch kam es zu einer Reduktion des RV/RA-Gradienten auf nun 56mmHg und die Dyspnoe war leicht regredient.

Medikamenten-Interaktionen werden häufig erst spät erkannt, aber können eine grosse Auswirkung auf die Morbidität und Mortalität der Patienten haben, vor allem

bei Medikamenten mit einem kleinen therapeutischen Fenster (z.B. Warfarin). Eine Studie zeigte, dass nur 53% der Medikamenten-Interaktionen mittleren oder schweren Grades von Klinikern entdeckt wurden, und nur 54% mit potentiell tödlichem Ausgang<sup>2</sup>. Ausserdem können Medikamenten-Interaktionen die Gesundheitskosten über Hospitalisationsdauer und -häufigkeit erhöhen. Eine sichere Methode zur Vermeidung von Medikamenteninteraktionen gibt es nicht. Es lohnt sich, gerade bei Patienten mit multiplen Medikamenten und vor Beginn einer neuen additiven Therapie, Nachschlagewerke wie z.B. das Kompendium oder UpToDate zu konsultieren.

#### Literatur

- <sup>1</sup> Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, et al. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1271-94.
- <sup>2</sup> Glassman PA, Simon B, Belperio P, et al. *Med Care* 2002;40:1161-71.

## Medikamenteninteraktionen in der Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie – was ist zu beachten?

### Pulmonal vasodilatierende Medikamente, ihr Metabolismus und Interaktionen

#### Endothelin-1 Rezeptor Antagonisten (ERA)

Endothelin (ET)-1 ist ein Vasokonstriktor und bindet entweder an ET Typ A Rezeptoren, oder an ET Typ B Rezeptoren (nach Zelltyp Gefässdilatation und/oder Gefässkonstriktion). Bosentan ist ein ERA, welcher unspezifisch an beiden Rezeptoren bindet mit grösserer vaso-dilatierender Wirkung, während Ambrisentan ein spezifischer Antagonist des ET Typ A Rezeptors ist. Klinische Studien haben die Wirksamkeit der ERAs bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) bzgl. Überleben, Quality of Life und 6-Minuten-Gehtest nachgewiesen. Die Hauptnebenwirkung der ERAs ist die Hepatotoxizität: dosisabhängige und reversible Erhöhung der Transaminasen >3x über dem oberen Referenzwert bei 10% der Patienten unter Bosentan<sup>1</sup> und 3% unter Ambrisentan<sup>2</sup>. Daher sind monatliche Kontrollen der Transaminasen unter ERA-Therapie absolut notwendig. Alle zwei ERAs sind aktive Wirkstoffe. Bosentan wird vor allem über CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert, Ambrisentan über CYP3A4, CYP19 und CYP3A5<sup>3</sup>. Bosentan ist bekannt für bedeutende Interaktionen über die Aktivierung oder Inhibition der Cytochrom P450 Isoenzyme. Es reduziert die Plasma-Konzentrationen

CYP3A4-abhängiger Statine wie Simvastatin und Atorvastatin sowie von Cyclosporin. Bosentan als CYP3A4- und CYP2C9-Aktivator reduziert die Wirkung hormoneller Kontrazeptiva, weshalb Frauen mit PAH im gebärfähigen Alter aufgrund der bekannt hohen Schwangerschaftsmortalität unbedingt eine zusätzliche mechanische Kontrazeptionsmethode empfohlen werden sollte<sup>1</sup>. Bosentan beeinflusst den Abbau von Warfarin über CYP2C9: daraus resultiert ein sub-therapeutischer INR. Daher wird eine engmaschigere INR-Kontrolle nach Therapiestart mit einem ERA empfohlen. Auch der Abbau von Sildenafil, Vardenafil and Tadalafil wird durch Bosentan beschleunigt<sup>1,4</sup>. Bedeutende Interaktionen sind ebenfalls bekannt für Kombinationen mit Ketoconazol, Amlodipin, Fluconazol, Ritonavir, Amiodarone, Tacrolimus, Sirolimus, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Erythromycin, Kalzium-Kanal-Blocker, die Anti-Depressiva Fluoxetin, Mirtazipin, Citalopram, Sertalin und Johanniskraut (siehe Abb.)<sup>1</sup>. Eine absolute Kontraindikation besteht für die Kombination von Bosentan mit Cyclosporin, da die Plasma-Konzentration von Bosentan extrem ansteigen kann mit dem Risiko der fatalen Hepatotoxizität.

Für Ambrisentan bestehen zwar keine direkten Hinweise für Interaktionen über die CYP3A4 oder CYP2C9-Wege, jedoch mögliche Interaktionen mit Cyclosporin und Ketoconazol. Eine Therapieanpassung kann

notwendig werden (siehe [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).

Macitentan ist ein neuer dualer ERA, der nachweislich die Morbidität und Mortalität in PAH-Patienten um 45% senken konnte (SERAPHIN-Studie, präsentiert am American College of Chest Physicians Annual Meeting im Oktober 2012). Er zeichnet sich durch eine spezielle Pharmakokinetik aus: Als aktiver Wirkstoff wird er zwar über CYP3A4 abgebaut, gleichzeitig aber auch in einen aktiven Metaboliten umgewandelt. Daher werden die Effekte von CYP3A4-aktivierenden oder -inhibierenden Medikamenten abgeschwächt bzw. ausgeglichen. Klinisch relevante Interaktionen mit den CYP3A4-Inhibitoren Ketoconazol und Cyclosporin konnten in pharmakokinetischen Studien ausgeschlossen werden, während der starke CYP3A4-Aktivator Rifampicin nur einen geringen Effekt auf die Plasmakonzentration von Macitentan zeigte<sup>5,6</sup>. Die Kombination von Macitentan mit Sildenafil und Warfarin konnte bislang keine relevante Interaktionen zeigen<sup>13,14</sup>.

#### Phosphodiesterase Typ-5 Inhibitoren (PDE5I)

PDE5Is wie Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil hemmen die Phosphodiesterase Typ 5 in der glatten Gefässmuskulatur und führen über den NO/cGMP-Weg zu einer Gefässdilatation. Da sich die vasodilatierende Wirkung

nicht nur im pulmonalen Gefäßbett sondern auch in den systemischen Arteriolen und Koronarien manifestiert, können Hypotonien und ein koronarer „Steal-Effekt“ in Kombination mit anderen Vasodilatoren wie Nitraten, Kalzium-Kanal-Antagonisten und Alpha-Blocker auftreten. Die Gabe von Nitraten bei Angina pectoris und Myokardinfarkt ist kontraindiziert während vier Stunden nach Sildenafil-Einnahme, 24 Stunden nach Vardenafil und 48 Stunden nach Tadalafil-Einnahme<sup>7</sup>. Typische Nebenwirkungen von PDE5I sind Kopfschmerzen, Epistaxis und Flush. PDE5Is sind aktive Substanzen. Der Metabolismus erfolgt für Sildenafil and Vardenafil zu 80% über CYP3A4. Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Tacrolimus, Ciprofloxacin, Cimetidin und Ritonavir können via CYP3A4 die Halbwertszeit und Plasma-Konzentration von Sildenafil und Vardenafil erhöhen.

CYP3A4-Aktivatoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut und Bosentan stimulieren den Abbau und reduzieren die Halbwertszeit von Sildenafil und Vardenafil. Sildenafil wiederum reduziert den Abbau des CYP3A4-abhängigen Simvastatin und Atorvastatin mit dem erhöhten Risiko für Rhabdomyolyse<sup>8</sup>. Tadalafil wird über CYP2C9 metabolisiert und kann durch Rifampicin und ERA beschleunigt abgebaut werden oder wird durch Ketoconazol akkumuliert<sup>7</sup>.

### Prostazyklin Derivate

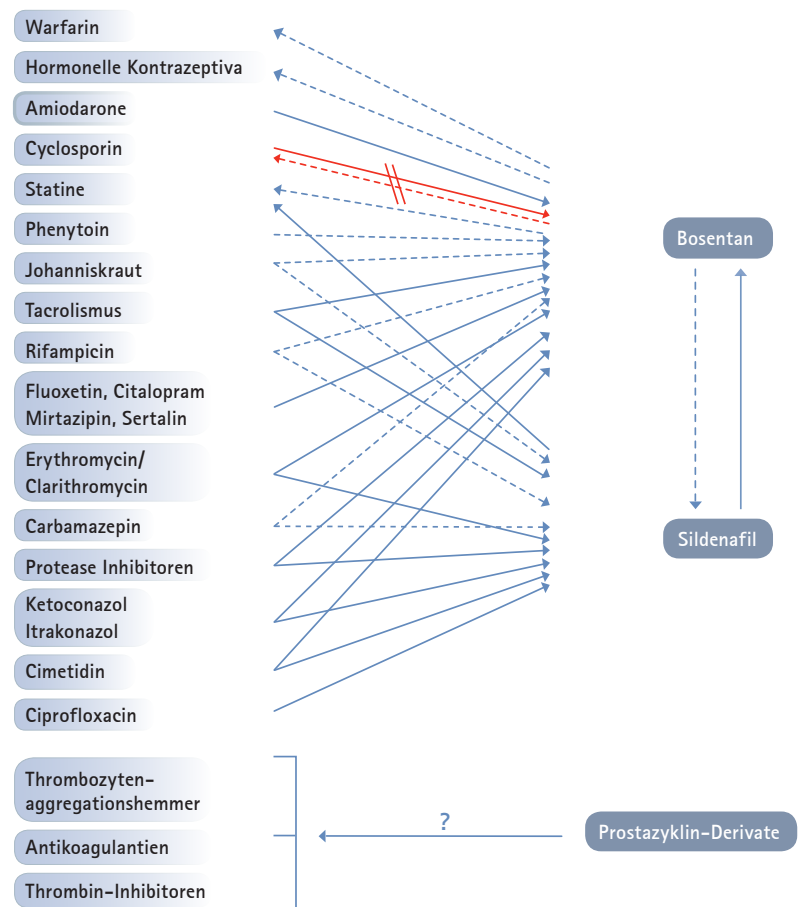
Prostazyklin wird vom Gefäß-Endothelium gebildet und entfaltet seinen pulmonal und systemisch vasodilatierenden Effekt über den Anstieg des cAMP in den glatten Gefäßmuskelzellen. Zudem inhibiert es die Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, Entzündung, oxidativen Stress und Thrombozytenaggregation. Die kontinuierliche intra-venöse Infusion von Epoprostenol gilt als die effektivste Therapie der PAH<sup>9</sup>. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist die Prostazyklin-Therapie (Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil) jedoch nur wirksam über eine kontinuierliche intravenöse, subkutane (cave: potentielle Komplikationen durch Infektion an der Kathetereintrittsstelle) oder hoch-frequente inhalative Administration. Prostazyklin-Analoga werden über Beta-Oxidation metabolisiert und folgen nicht dem Cytochrom P450-Abbauweg. Da sie nicht als CYP-Aktivator, Inhibitor oder Substrat wirken, bestehen keine potentiellen Interaktionen mit Substanzen, die CYP-Isoenzyme benutzen. Die häufigsten

Nebenwirkungen der Prostazykline sind Kopfschmerzen, Brechreiz/Erbrechen, Diarrhoe, Hautrötungen und Schwitzen. Durch die Thrombozytenaggregationshemmung können Prostazyklin-Analoga theoretisch das Blutungsrisiko erhöhen, insbesondere bei Patienten, die mit anderen hämostase-wirksamen Medikamenten behandelt werden wie Antikoagulation (z.B. Warfarin, Heparine), Thrombozytenaggregationshemmern (z.B. Aspirin, Clopidogrel, NSAR, etc.), Thrombin-Inhibitoren (z.B. Dabigatran), Thrombolytika oder mit Medikamenten, die eine Thrombopenie provozieren können. Jedoch wurden in den klinischen PAH-Studien nicht über erhöhte Blutungsneigungen berichtet, obwohl die Patienten begleitend mit Antikoagulantien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden.

Es sind keine weiteren Medikamenten-Interaktionen bekannt.

### Kalzium-Kanal-Blocker (calcium channel blockers, CCB)

Bis in die 1990er Jahre stellten die CCBs neben der oralen Antikoagulation die einzige Therapieoption für Patienten mit PAH dar. Heutzutage werden CCB nur bei denjenigen Patienten mit idiopathischer PAH empfohlen, die während der Rechtsherz-Katheteruntersuchung unter Gabe von Vasodilatoren (NO oder Prostazykline) eine Normalisierung des meanPAP auf <40mmHg bei stabilem oder ansteigendem Cardiac output zeigen<sup>1, 10</sup>. Da der Grossteil der CCBs primär über CYP3A4 metabolisiert wird, sind Interaktionen mit Inhibitoren wie Clarithromycin, Ketoconazol, Ritonavir, Cyclosporin und Johanniskraut oder Aktivatoren wie Carbamazepin, Phenytoin und Rifampicin zu beachten<sup>11</sup>. CCB erhöhen die Plasmakonzentration von Simvastatin und das Risiko für Rhabdomyolyse.



Potentielle Interaktionen zwischen Bosentan, Sildenafil und anderen Medikamenten. Die Pfeilspitze weist zum betroffenen Medikament. Die durchgezogene Linie bedeutet Anstieg der Plasmakonzentration; die unterbrochene Linie weist auf einen Abfall der Plasmakonzentration des Medikamentes hin. Z.B. Bosentan reduziert (unterbrochene Linie) die Plasmakonzentration von Warfarin (betroffene Substanz, Pfeilspitze) oder Cimetidin erhöht (durchgezogene Linie) die Bioverfügbarkeit von Sildenafil (Pfeilspitze). Rote Linie = Kontraindikation. Diese Abbildung widerspiegelt nicht alle potentiellen Interaktionen.

## Kombinationstherapien für PAH

Kombinationstherapien können sinnvoll für Patienten mit PAH sein, da sie sich im besten Fall synergetisch durch unterschiedliche Wirkungsansätze ergänzen. Zunehmend werden Kombinationstherapien bei Patienten installiert, bei denen sich im Verlauf unter Monotherapie eine klinische Verschlechterung abzeichnet. Zudem stellt sich die Frage, ob ein früherer Beginn einer niedrig-dosierten Kombination als „first-line“ Therapie (ähnlich wie bei systemischer arterieller Hypertonie) sinnvoll zur Verhinderung fortschreitender pathophysiologischer Veränderungen der PAH sein könnte. Ein besseres Verständnis potentieller Medikamenten-Interaktionen zur Verhinderung von schädigenden Nebenwirkungen aber auch möglicher synergistischer Effekte von Kombinationstherapien wird immer notwendiger.

Eine Studie zeigte, dass die Kombination von Sildenafil (80mg 3x/d, die empfohlene Tagesdosis von Sildenafil beträgt normalerweise 20mg 3x/d) mit Bosentan (125mg 2x/d) zu einer um 50% erhöhte Plasmakonzentration

von Bosentan führte, währenddessen die Konzentration von Sildenafil im Blut um 63% sank<sup>4</sup>. Es wird daher eine engmaschige Kontrolle der Transaminasen empfohlen. Eine Dosisanpassung von Bosentan muss nur bei einem Anstieg der Transaminasen auf >3x über der Referenzgrenze vorgenommen werden. Bei der Kombination von Tadalafil und Bosentan wurden keine Auswirkungen auf Bosentan beobachtet, jedoch eine Abnahme der Tadalafil-Konzentration um 40%<sup>1</sup>. Für die Kombination von ERA und Prostazyklin-Analoga wie Epoprostenol, Treprostinil oder Iloprost wurden bislang keine Interaktionen festgestellt.

Die Kombination von Sildenafil und Epoprostenol führte zum vermehrten Auftreten von Kopfschmerzen und Verdauungsbeschwerden – gleichzeitig wird die Plasmakonzentration von Sildenafil um 25% reduziert<sup>12</sup>. Inwiefern weitere zusätzliche akute oder chronische Therapien mit anderen Substanzen diese Kombinationen beeinflussen, kann nur spekuliert werden.

Wirkstoff	PAH Wirkstoff	Interaktion
Warfarin	Bosentan	Warfarin ↓, INR ↓, engmaschige Kontrolle
Cyclosporin	Bosentan	Cyclosporin ↓, Bosentan ↑ 4-fach, <b>kontraindiziert</b>
	Ambrisentan	Achtung, kann Ambrisentan-Dosis reduzieren
Hormonelle Kontrazeption	Bosentan	Kontrazeption unsicher, zusätzliche mechanische Kontrazeption indiziert
Simvastatin, Atorvastatin	Bosentan	Statin ↓, Cholesterin-Werte ↑, Anpassung der Statin-Dosis indiziert
	Sildenafil	Statin ↑, Risiko für Rhabdomyolyse ↑, Dosis-Reduktion wenn notwendig
Amiodarone	Bosentan, Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil	Alle (bis zu 2-5 fach) ↑, Dosis-Reduktion wenn Nebenwirkung
Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepine	Bosentan, Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil	Alle ↓, Anpassung der Dosis evtl. notwendig
Johanniskraut	Bosentan, Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil	Alle ↓, Anpassung der Dosis evtl. notwendig
Fluoxetin, Citalopram, Sertalin, Mirtazipin	Bosentan	Alle leicht ↑, Dosis-Reduktion wenn Nebenwirkung
Erythromycin, Clarithromycin, Tacrolimus, (Sirolimus?)	Bosentan, Sildenafil, Vardenafil	Alle ↑, Dosis-Reduktion wenn Nebenwirkung
Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol	Bosentan	Bosentan ↑ 2-fach, Achtung, Dosis-Reduktion wenn Nebenwirkung
	Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil	Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil ↑, Dosis-Reduktion wenn Nebenwirkung
Ciprofloxacin	Sildenafil, (Bosentan?, Vardenafil?)	Sildenafil (und andere?) ↑, Dosis-Reduktion wenn Nebenwirkung
Cimetidin	Sildenafil, (Vardenafil?)	Sildenafil, (Vardenafil?) ↑, Dosis-Reduktion wenn Nebenwirkung
HIV Protease Inhibitoren (z.B. Ritonavir)	Bosentan, Sildenafil, Vardenafil	Alle PAH Medikamente ↑, Dosis-Reduktion wenn Nebenwirkung
Diltiazem, Verapamil	Bosentan	Bosentan ↓, Anpassung der Dosis evtl. notwendig
	Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil	Systemischer Blutdruck

Wichtige Interaktionen zwischen pulmonal-vasodilatierenden Medikamenten und häufig verschriebenen Medikamenten. Der Pfeil weist auf einen Anstieg oder Abfall der Medikamenten-Plasma-Konzentration infolge der Medikamenten-Interaktion hin. Bitte beachten Sie, dass diese Liste nicht für Vollständigkeit bürgt.

## Literatur

- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Eur Heart J 2009;30:2493-537.
- McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, et al. Chest 2009;135:122-9.
- Ghofrani HA, Schermuly R, Weissmann N, et al. European Cardiology 2009;5:46-51.
- Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, et al. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:43-50.
- Atsmon J, Dingemans J, Shaikevich D, et al. Clin Pharmacokinet 2013.
- Bruderer S, Aänismaa P, Homery MC, et al. Aaps J 2012;14:68-78.
- Schwartz BG, Klöner RA. Circulation 2010;122:88-95.
- Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Circulation 2004;109(23 Suppl 1):III50-7.
- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Circulation 2002;106:1477-82.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. Circulation 2009;119:2250-94.
- Williams S, Wynn G, Cozza K, et al. Psychosomatics 2007;48:537-47.
- Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Ann Intern Med 2008;149:521-30.
- Bruderer S, Aänismaa P, Homery M.-C., et al. The AAPS Journal, Vol. 14, No. 1, March 2012, DOI: 10.1208/s12248-011-9316-3.
- Atsmon J, Dingemans J, Shaikevich D, et al. Clin Pharmacokinet DOI 10.1007/s40262-013-0063-8.

## Autorin dieser Ausgabe

Dr. med. Kerstin Wustmann  
Inselspital, Kardiologie  
Zentrum angeborene Herzfehler  
und pulmonale Hypertonie  
Freiburgstrasse, 3010 Bern  
kerstin.wustmann@insel.ch

Vom 23.–24. Januar 2014 findet im Hotel Schweizerhof in Grindelwald der nächste SGPH Workshop statt. SGPH Mitglieder melden sich bitte unter [www.sgph.ch](http://www.sgph.ch) an.



Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie SSPPH  
Société Suisse pour l'Hypertension Pulmonaire SSPPH  
Societas Svizzerae et Liechtensteinae Pulmonare SSPPH  
Swiss Society for Pulmonary Hypertension SSPPH

## SSPPH Workshop 2014

January 23-24, 2014

Hotel Schweizerhof Grindelwald  
Switzerland

Redaktion: PD Dr. O. Schoch, PD Dr. G. Domenighetti, Prof. Dr. L. Nicod, Dr. S. Oertle, PD Dr. M. Scherzmann, Dr. D. Weilenmann, verantwortliche Redaktorin: L. Schmitt  
Verlag: **IMK** Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 061 271 35 51, Fax 061 271 33 38, [sgph@imk.ch](mailto:sgph@imk.ch); Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte. Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen. Mit freundlicher Unterstützung durch Actelion. Der Sponsor hat keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation.