

Bosentan (Tracleer®)

Bosentan geeft een significante toename van de inspanningstolerantie bij pulmonale arteriële hypertensie. Met bosentan gaan we dus weer een stukje verder vooruit. Maar het ontbreekt nog aan gegevens over de beïnvloeding van het harde eindpunt mortaliteit.

I. Wiltling, ziekenhuisapotheker i.o., ziekenhuisapothek Midden-Brabant TweeSteden ziekenhuis en St. Elisabeth ziekenhuis, Tilburg

P.M.L.A. van den Bemt, ziekenhuisapotheker, ziekenhuisapothek Midden-Brabant TweeSteden ziekenhuis en St. Elisabeth ziekenhuis, Tilburg

E. Lammers (interview)



Primaire pulmonale hypertensie komt met name voor bij jonge tot middelbare vrouwen.

Pulmonale arteriële hypertensie is een zeldzame, snel progressieve longvaatziekte met fatale afloop, die primair en secundair (bijvoorbeeld secundair aan sclerodermie) kan ontstaan [1-3]. Men spreekt van pulmonale arteriële hypertensie bij een gemiddelde bloeddruk in de arteriën tussen hart en longen $\leq 3,3$ kPa (25 mmHg) in rust, of $\geq 4,0$ kPa (30 mmHg) tijdens inspanning [2, 4]. De ernst van pulmonale arteriële hypertensie wordt – vanwege het feit dat ze uiteindelijk leidt tot rechterhartfalen – vaak uitgedrukt als de zogenoemde WHO-functionele-klasse die is afgeleid van de classificatie van de New York Heart Association, of als NYHA-klasse. De symptomen van pulmonale arteriële hypertensie zijn dan ook dyspneu, vermoeidheid, pijn op de borst en syncope [4, 5].

Zonder behandeling is de levensverwachting bij diagnose (meestal NYHA-klasse III) voor volwassenen zo'n 2-3 jaar [1, 4]. In Nederland zijn er per jaar ongeveer twintig nieuwe patiënten met primaire pulmonale hypertensie met matig tot ernstig hartfalen en ongeveer tien nieuwe patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met matig tot ernstig hartfalen secundair aan sclerodermie-achtige aandoeningen [5]. Daarnaast zijn er per jaar maximaal negentien nieuwe patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met matig tot ernstig hartfalen ten gevolge van overige oorzaken [5]. Primaire pulmonale hypertensie komt met name voor bij jonge tot middelbare vrouwen [2].

De farmacotherapeutische behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is in eerste

instantie vooral gericht op de bestrijding van de symptomen van rechterhartfalen. Hiertoe worden ingezet: vasodilatoren (calciumantagonisten), anticoagulantia, zuurstofsuppletie, diuretica, digoxine en stikstofoxide-inhalatie (bij neonaten en kinderen). Slechts 20-30% van de patiënten met primaire pulmonale hypertensie heeft een initieel goede respons op vasodilatoren. De enige daadwerkelijk genezende behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is een (hart)longtransplantatie [1, 4, 6].

Het ontstaan van pulmonale arteriële hypertensie is, volgens de huidige inzichten, geassocieerd met de activatie van het endothelinesysteem. De pulmonale circulatie is de voornaamste plek voor de productie en de klaring van endotheline-1. De effecten van endotheline-1 worden gemedieerd door de verschillende endothelinereceptoren (de ET_A - en de ET_B -receptor; tabel 1).

Onder pathologische omstandigheden overheersen het vasoconstrictieve, het proliferatieve en het mitogene effect van de stimulatie van de $ET_{A,B}$ -receptoren. Het endothelinesysteem vormt derhalve een target bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie [2, 7].

Het eerste middel waarvan, midden jaren tachtig, werd aangetoond dat het – via het endothelinesysteem – een gunstig effect had op pulmonale arteriële hypertensie klasse III en klasse IV was epoprostenol. Epoprostenol is de natuurlijke prostacycline (PGI_2) die wordt gevormd in de vaatwand. Epoprostenol heeft een krachtige trombocytenuitremmende en een systemische en pulmonale vaatverwijdende werking [1, 3, 7].

Men verwacht dat middelen die de vrijzetting van stikstofoxide bevorderen, zoals sildenafil en het momenteel in fase-III-onderzoek zijnde L-arginine, een gunstig effect hebben. Bewijs hiervoor is tot op heden echter nog niet beschikbaar [8]. Daarnaast blijkt, uit casereports en onderzoeken, dat prostacyclineanaloga zoals iloprost effectief zijn [9, 10]. ➔

Tabel 1

ENDOTHELINERECEPTOREN [2, 7]

Endothelinereceptoren	Locatie	Effect van stimulatie door endotheline-1
ET_A, ET_B	gladde spiercellen	vasoconstrictie, celproliferatie
ET_B	vaatendotheel	vrijmaken van prostacycline en stikstofoxide (vasodilatatie) mogelijke rol bij synthese en klaring van endotheline-1

Bosentan (Tracleer®)

Bosentan is geregistreerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie bij patiënten met WHO-functionele-klasse-III om de capaciteit voor lichaamsbeweging te vergroten en de symptomen te verlichten.

Bij primaire pulmonale arteriële hypertensie en pulmonale arteriële hypertensie secundair aan scleroderma zonder significante interstitiële longziekte, is werkzaamheid van bosentan aangetoond.

Bosentan is een endothelinereceptorantagonist met affiniteit voor zowel de ET_A- als de ET_B-receptor [11, 12].

Farmacokinetiek

De biologische beschikbaarheid van bosentan na orale toediening bedraagt ongeveer 50%. De maximale plasmaconcentratie wordt na 3-5 uur bereikt. Bosentan wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten (>98%). Bosentan wordt met name gemetaboliseerd in de lever via de iso-enzymen CYP3A4 en CYP2C9. De metabolieten worden vervolgens via de gal uitgescheiden. De metabolieten van bosentan dragen voor ≤20% bij aan de farmacologische activiteit. De terminale eliminatie-halfwaardetijd van bosentan is 5,4 uur [11, 12].

Bijwerkingen

In de tot nu toe uitgevoerde onderzoeken zijn de volgende bijwerkingen geconstateerd: stijging van de leveraminotransferasen, matige anemie, hoofdpijn, blozend gezicht, opgezette benen en opgezette enkels. De bijwerkingen waren dosisafhankelijk en reversibel.

In verband met genoemde bijwerkingen op het gebied van leveraminotransferasen en hemoglobine dienen periodieke controles plaats te vinden van de plasmaconcentratie van ALAT, ASAT, en hemoglobine [11, 12].

Interacties

Bosentan induceert CYP3A4 en CYP2C9. Tevens worden mogelijk ook CYP2C19 en P-glycoproteïne door bosentan geïnduceerd. Bosentan induceert zijn eigen metabolisme, met een maximale auto-inductiecapaciteit na 4-5 dagen. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers (zoals itraconazol, ketoconazol en ritonavir) en CYP2C9-remmers (zoals miconazol en cotrimoxazol) dient vermeden te worden. Bosentan maakt orale anticonceptiva mogelijk minder betrouwbaar. Gebruik van andere vormen van anticonceptie wordt daarom geadviseerd. Bosentan dient, vanwege het effect op de leverfunctiewaarden, niet gelijktijdig te worden gebruikt met glibenclamide en fluconazol. Vanwege het effect op de leverfunctiewaarden is gelijktijdig gebruik van ciclosporine en bosentan gecontraïndiceerd [2, 11, 12].

Contra-indicaties

De volgende contra-indicaties zijn van toepassing op het gebruik van bosentan: een pre-existerende matige tot ernstige leverfunctiestoornis (baseline-waarden van ALT/AST hoger dan driemaal de bovengrens van normaal), zwangerschap, het niet gebruiken van betrouwbare anticonceptie door vrouwen in de vruchtbare leeftijd, overgevoeligheid voor bosentan of voor een van de hulpstoffen uit de tablet en een systemische systolische bloeddruk lager dan 11,3 kPa (85 mmHg) [11, 12].

Zwangerschap en borstvoeding

Aangezien niet bekend is of bosentan overgaat in de moedermelk, is het geven van borstvoeding tijdens een behandeling met bosentan af te raden.

In dierproeven is bosentan teratogeen gebleken. Gegevens over teratogeniteit bij de mens zijn niet bekend. Bosentan moet, op grond van de beschikbare gegevens, worden beschouwd als potentieel teratogeen voor de mens en mag daarom niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt [2, 11, 12].

Kinderen

De veiligheid en de effectiviteit bij patiënten jonger dan 12 jaar zijn niet afdoende vastgesteld [11].

Toxicologie

Het meest voorkomende symptoom bij overdosering bij gezonde vrijwilligers was een lichte tot matige hoofdpijn. Er zijn geen gegevens bekend met betrekking tot een overdosering bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie [11, 12].

Niet-geregistreerde toepassingen

In klinische onderzoeken is bosentan onderzocht bij congestief hartfalen [2], hypertensie [13] en migraine [14]. Verder wordt het gebruik van bosentan onderzocht bij patiënten met het fenomeen van Raynaud [2].

Nieuwe ontwikkelingen

Er zijn nog geen gegevens gepubliceerd over het gebruik van de combinatie bosentan + epoprostenol. BREATHE-2, een vervolg op het BREATHE-1-onderzoek, is gericht op de combinatie bosentan + epoprostenol. De resultaten van BREATHE-2 – die inmiddels ter publicatie zijn aangeboden – laten zien dat het veiligheidsprofiel van de combinatie bosentan + epoprostenol niet anders was dan zoals te verwachten met één component. De combinatie werd goed verdragen door kinderen en volwassenen. Een klinisch voordeel van de combinatie werd niet gevonden. Het BREATHE-3-onderzoek is gericht op het gebruik van bosentan bij kinderen met pulmonale arteriële

hypertensie, deels in combinatie met epoprostenol. In het BREATHE-4-onderzoek richt men zich op het gebruik van bosentan bij HIV-patiënten met pulmonale arteriële hypertensie [2, ter publicatie aangeboden].

Klinisch onderzoek en waardebeoordeling

De werkzaamheid van bosentan is onderzocht in twee gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, fase-III-onderzoeken. Het primaire eindpunt in beide onderzoeken was: de verbetering van de inspanningstolerantie, gemeten als de afstand die een patiënt te voet kan afleggen in zes minuten. Beide onderzoeken lieten, in de bosentangroep, een significante toename van de inspanningstolerantie zien (tabel 2). Als secundair eindpunt werd onder andere meegenomen de WHO-functionele-klasse [2, 15, 16]. In beide onderzoeken werd in de bosentangroep een significante verbetering in WHO-functionele-klasse waargenomen. Gepubliceerde gegevens met betrekking

tot de beïnvloeding van de overleving door bosentan zijn tot op heden nog niet beschikbaar.

De meeste ervaring met bosentan is in de onderzoeken opgedaan bij patiënten met primaire pulmonale hypertensie (90% [16] en 68% [15]) en in mindere mate bij patiënten met secundaire pulmonale arteriële hypertensie.

Er heeft (nog) geen direct vergelijkend onderzoek plaatsgevonden tussen bosentan en epoprostenol voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. De verschillen in onderzoeksopzet en onderzoekspopulatie tussen de gepubliceerde onderzoeken met bosentan en die met epoprostenol maken ook een indirecte vergelijking moeilijk.

Om een indirecte vergelijking toch zo gemakkelijk mogelijk te maken, zijn in tabel 2 ook de fase-III-onderzoeken opgenomen die zijn uitgevoerd met epoprostenol [17-19]. In deze onderzoeken zijn primaire en secundaire eindpunten bestudeerd, vergelijkbaar →

De longarts

“Bosentan helpt beperkt aantal patiënten”

“Bosentan helpt niet alle patiënten. Ik heb bosentan tot nu toe voorgeschreven aan twintig patiënten. Acht deden het goed op het middel. Bij een deel van de patiënten zie je geen effect”, aldus longarts Anco Boonstra van het VU medisch centrum in Amsterdam. Boonstra begon vijf jaar geleden met de behandeling van patiënten met pulmonale hypertensie. Inmiddels runt hij het grootste in pulmonale hypertensie gespecialiseerde centrum in Nederland. Hij heeft 90-95% van de mensen met deze zeldzame ziekte in behandeling. In Nederland zijn ongeveer tweehonderd mensen met de veelal dodelijke ziekte pulmonale hypertensie in primaire of secundaire vorm.

Voordat bosentan op de markt kwam, was alleen epoprostenol, een intraveneus middel, als medicijn voorhanden.

“Bosentan kan goed werken voor mensen die een milde tot middel-ernstige vorm van de ziekte hebben. Vroeger kregen die een intraveneus middel, nu kan ik ze een oraal middel geven. Dat is een flinke verbetering. Maar epoprostenol en bosentan hebben beide hun voordelen. Positief aan bosentan is dat de patiënt met een pil eerder naar huis kan. Maar dat kan ook een nadeel zijn: de patiënt zit heel snel weer thuis met heel slecht nieuws. Dat is dan moeilijk te verwerken. De langere opname die gekoppeld is aan de intraveneuze toediening van epoprostenol kan patiënten meer tijd geven om met behandelaars en medepatiënten over de ziekte en de toekomst te praten.”

“Bij bosentan heb je daarnaast met leverenzymafwijkingen te maken. Die kunnen mild toenemen, al blijken ze zich na enige tijd veelal ook weer te stabiliseren, is inmiddels onze ervaring.

Maar ik heb ook patiënten gehad die om die reden acuut moesten stoppen met bosentan. Het gaat om 2-8% van de gevallen. Vanwege die leverenzymwaarden moet je blijven controleren. Je kunt niet zomaar een maand overslaan. Dus het is niet echt een gemakkelijke pil. Niettemin vind ik het heel positief dat er voor deze bijzondere ziekte, waarvoor vijf jaar geleden nog geen enkel geneesmiddel bestond, nu al twee middelen geregistreerd zijn. En dat er ten minste nog drie middelen staan aan te komen. In dat licht mag je niet mopperen.” Boonstra wijst er op dat de behandeling van pulmonale hypertensie wel veelomvattend is en niet ophoudt met de verstrekking van een oraal middel dat toch echt niet te vergelijken is met een aspirientje. Uitgebreide onderzoeken, een degelijk behandelplan en een intensieve begeleiding blijven onontbeerlijk. “Zo moet je patiënten die niet snel reageren op een middel eigenlijk direct voor longtransplantatie aanmelden. In de eerste maanden wordt al duidelijk of het die kant opgaat. In de tussentijd kan bosentan een tijdje worden gebruikt. En soms blijkt gebruik van epoprostenol én bosentan werkzaam bij patiënten die niet op epoprostenol reageren en op een longtransplantatie wachten. Die combinatie is soms werkzaam, zo blijkt uit casestudies. Daarnaast is er natuurlijk sildenafil. Dat lijkt hetzelfde resultaat te geven als bosentan, met minder bijwerkingen. Sildenafil zal binnen afzienbare tijd ook een registratie krijgen voor pulmonale hypertensie. Ik verstrek al sildenafil. Een aids-patiënt met pulmonale hypertensie en hepatitis die al leveraantastende medicijnen krijgt, geef ik bijvoorbeeld geen bosentan, want ik wil zijn lever beschermen. Die geef ik sildenafil.”

met de eindpunten die zijn gebruikt in de bosentanonderzoeken (tabel 2). Opvallend is de forse toename in loopafstand in de placebogroep in het eerst genoemde onderzoek met epoprostenol, deze toename hangt mogelijk samen met respons op conventionele therapie [17].

Van epoprostenol is wel, in tegenstelling tot van bosentan, een gunstig effect op de overleving beschreven in twee gepubliceerde onderzoeken [20, 21]. In beide onderzoeken is de mortaliteit in de epoprostenolgroep echter vergeleken met de mortaliteit in historische controles. In een van deze onderzoeken bleek geen relatie te bestaan tussen de toename in loopafstand en de kans op overleving [20]. Dit gegeven maakt des te meer duidelijk dat het essentieel is meer inzicht te krijgen in gegevens over de beïnvloeding van het harde eindpunt mortaliteit door bosentan.

De onderzoeken met bosentan zijn geblindeerd uitgevoerd, in tegenstelling tot de onderzoeken met epoprostenol.

In de bosentanonderzoeken zijn voornamelijk patiënten geïncludeerd met een functionele status graad III volgens de NYHA-klasse terwijl dit in de epoprostenolonderzoeken uitenliep van functionele status graad II tot graad IV volgens de NYHA-klasse. De eisen voor de baseline-loopafstand verschilden ook tussen de onderzoeken met bosentan en die met epoprostenol.

In de bosentanonderzoeken zijn zowel patiënten met primaire pulmonale arteriële hypertensie als patiënten met secundaire pulmonale arteriële hypertensie (ondermeer secundair aan sclerodermie) geïncludeerd. De drie onderzoeken met epoprostenol zijn uitgevoerd bij patiëntengroepen met primaire pulmonale arteriële

Tabel 2

RESULTATEN VAN ONDERZOEKEN MET EPOPROSTENOL EN BOSENTAN

Referentie	Aantal in placebogroep	Aantal in bosentan-groep	Dosering bosentan	Uitgangslapafstand (in 6 minuten) placebogroep (m)
[12, 15]	69	74	2 × daags 62,5 mg (4 weken)	344,3 (±76,4) (BI: 326,0-362,7)
		70	onderhoud 2 × daags 125 mg	
		144	onderhoud 2 × daags 250 mg totaal bosentangroep	
[12, 16]	11	21	2 × daags 62,5 mg (4 weken) onderhoud 2 × daags 125 mg	355,5 (±81,8)
Referentie	Aantal in placebogroep	Aantal in epoprostenol-groep	Dosering epoprostenol	Uitgangslapafstand (in 6 minuten) placebogroep (m)
[17]	12	11	optimale dosis voor individuele patiënt; startdosis 1-2 ng • kg ⁻¹ • min ⁻¹ als continue infusie	205
[18] vervolg op [17]		18	optimale dosis voor individuele patiënt; startdosis 2 ng • kg ⁻¹ • min ⁻¹ als continue infusie	
[19]	55	56	optimale dosis voor individuele patiënt; startdosis 2 ng • kg ⁻¹ • min ⁻¹ als continue infusie	240

BI: betrouwbaarheidsinterval

hypertensie [17, 18] of patiëntengroepen met secundaire pulmonale arteriële hypertensie ten gevolge van sclerodermie [19].

Bij gebruik van zowel bosentan als epoprostenol kunnen ernstige bijwerkingen voorkomen. Bij gebruik van bosentan vormen het risico op het optreden van een stijging van de levertransaminasewaarden en het risico op een daling van het hemoglobinegehalte redenen tot frequent monitoren. Bij epoprostenol geeft vooral de wijze van toediening mogelijk aanleiding tot ernstige complicaties zoals sepsis. Daarnaast is de wijze van toedienen van epoprostenol belastend voor de patiënt (en de verzorger) [3].

Conclusie

Epoprostenol was tot op heden de farmacotherapeutische mogelijkheid voor de groep

patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO-klasse III en IV. Epoprostenol was daarnaast tot voor kort ook het enige middel dat geregistreerd was voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Het grootste voordeel van bosentan ten opzichte van epoprostenol lijkt de wijze van toedienen. De orale toedieningsmogelijkheid van bosentan zorgt ervoor dat de ernstige complicaties die kunnen optreden door de continue intraveneuze toediening van epoprostenol worden vermeden.

Er is echter geen direct vergelijkend onderzoek uitgevoerd tussen bosentan en epoprostenol en het maken van een indirecte vergelijking is moeilijk vanwege de grote verschillen in onderzoeksopzet en onderzoekspopulatie.

Het grote nadeel van bosentan is dat een gunstig effect op het harde eindpunt mortaliteit (nog) niet is ➔

Uitgangslapafstand (in 6 minuten) bosentangroep (m)	Toename lapafstand (in 6 minuten) placebogroep (m)	Toename lapafstand (in 6 minuten) bosentangroep (m)	Verskil in toename van bosentan ten opzichte van placebo (m)
326,3 (±73,2) (BI: 309,3-343,2)	-7,8 (±96,1) (week 16)	26,8 (±75,3) (BI: 9,3-44,2)	54,3 (BI: 27,3-81,4)
333 (±75,4) (BI: 315,0-351,0)		46,5 (±69,5) (BI: 31,7-61,2)	34,6 (BI: 6,2-63,1)
329,6 (±74,1) (BI: 317,4-341,8)		36,4 (±61,7) (BI: 24,9-47,8) (week 16)	44,2 (BI: 21,4-67)
360,5 (±86,5)	-5,8 (±120,5) (week 12)	70,1 (±56,2) (week 12)	75,9 (±31,0) (week 12)
Uitgangslapafstand (in 6 minuten) epoprostenolgroep (m)	Toename lapafstand (in 6 minuten) placebogroep (m)	Toename lapafstand (in 6 minuten) epoprostenolgroep (m)	Verskil in toename van epoprostenol ten opzichte van placebo (m)
246	87 (BI 21,7-135,8) (na 8 weken)	132 (BI 49,8-212,6) (na 8 weken)	45
264 (±160)		370 (±119) (na 6 maanden [348 (±142)] (na 12 maanden) 408 (±138) (na 18 maanden)	niet van toepassing
270	192 (na 12 weken)	316 (na 12 weken)	108 (BI: 55,2-180,0) (na 12 weken)

Bosentan (Tracleer®)

Productinformatie

Bosentan wordt onder de naam Tracleer® op de markt gebracht als filmomhulde tabletten van 62,5 en 125 mg. Inname dient 's ochtends en 's avonds te gebeuren met of zonder voedsel [11]. De behandeling met bosentan is goedkoper dan de behandeling met epoprostenol. Een verpakking van 56 tabletten bosentan 62,5 of 125 mg kost € 3079,-. De geneesmiddelenkosten per patiënt bedragen zo'n € 40.164,- per jaar. De behandeling met epoprostenol bedraagt € 92.000,- voor het eerste jaar en € 73.000,- voor de daarop volgende jaren. De genoemde kosten voor epoprostenol zijn inclusief hulpmiddelen zoals infuuspomp, ziekenhuis/specialist en laboratorium. De startdosering is 62,5 mg tweemaal daags gedurende vier weken gevolgd door 125 mg tweemaal daags als onderhoudsdosering. Voor bosentan is geen dosis-responsrelatie vastgesteld [15].



beschreven in de officiële literatuur. De klinische relevantie van de voor bosentan bewezen toename in loopafstand is daarnaast (nog) niet geheel duidelijk. Voor de huidige behandeling met epoprostenol is een gunstig effect op de overlevingsduur wel beschreven in de officiële literatuur, maar via een vergelijking met een historische controlegroep.

Nader onderzoek zal inzicht moeten geven in de waarde van combinaties van bosentan met andere medicatie voor pulmonale arteriële hypertensie (inclusief epoprostenol) en met name ook in de invloed op het harde eindpunt mortaliteit.

Bosentan heeft vanwege de orale toedieningsmogelijkheid de voorkeur boven epoprostenol bij de behandeling van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie NYHA-klasse III die niet (meer) reageren op de standaardtherapie met vasodilatoren en anticoagulantia. Bij start van therapie met bosentan of epoprostenol dienen conventionele therapieën zoals anticoagulantia uiteraard gecontinueerd te worden. Hierbij dient per patiënt een zorgvuldige afweging te worden gemaakt tussen het voordeel van de orale toedieningsvorm – van bosentan – en de afwezigheid van in de literatuur gepubliceerd bewijs voor een gunstige invloed op het harde eindpunt mortaliteit ●

LITERATUUR

- 1 Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998;352:719-25.
- 2 Rubin LJ, Roux S. Bosentan: a dual endothelin receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11:991-1002.
- 3 Roeleveld RJ, Postmus PE, Boonstra A. Een duur medicament. *Med Contact*. 2002;57(16).
- 4 Rubin LJ. Consensus statement: primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;104:236-50.
- 5 Van J Eijkel, Schutte K, Van Loenhout J. Nadere voorwaarden aanspraak epoprostenol (Flolan). College voor zorgverzekeringen; 2001.
- 6 Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1997;336:111-7.
- 7 Dupuis J. Endothelin-receptor antagonists in pulmonary hypertension. *Lancet*. 2001;358:113-4.
- 8 Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, et al. Effects of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2002;90:677-80.
- 9 Wensel R, Opitz CF, Ewert R, et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000;101:2388-92.
- 10 Blumberg FC, Riegger GA, Pfeifer M. Hemodynamic effects of aerosolized iloprost in pulmonary hypertension at rest and during exercise. *Chest*. 2002;121:1566-71.
- 11 Tracleer® (bosentan) [IBI-tekst]. Woerden: Actelion; 2001.
- 12 Bosentan. Scientific discussion, samenvatting productkenmerken. Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling. www.emea.eu.int. Geraadpleegd 2002 dec 17.
- 13 Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, et al. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338:784-90.
- 14 May A, Gijsman HJ, Wallnöfer A, et al. Endothelin antagonist bosentan blocks neurogenic inflammation, but is not effective in aborting migraine attacks. *Pain*. 1996;67:375-8.
- 15 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
- 16 Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358:1119-23.
- 17 Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension; prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-8.
- 18 McLaughlin VV, Shillington RN, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension; the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002;106:1477-82.
- 19 Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). *Ann Intern Med*. 1990;112:485-91.
- 20 Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med*. 1994;121:409-15.
- 21 Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med*. 2000;132:425-34.



IPW

Zie ook pw.nl